

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Aline Rocha – Hospital Alemão Oswaldo Cruz
Rosa Camila Lucchetta – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

REVISÃO INTERNA

Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, Novembro de 2022

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da Epidermólise Bolhosa. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
2. TRATAMENTO.....	7
3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	9
4. MEDICAMENTOS	12
AGENTES MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA	12
Oleogel-S10	12
CCP-020 (pomada tópica de diacereína 1%)	14
TERAPIA CELULAR	17
ALLO-ASC-SHEET	17
EB-101	19
ALLO-APZ2-OTS	20
TERAPIA GÊNICA	22
PTR-01 (Colágeno recombinante VII).....	22
KB103 (beremagene geperpavec tópico)	25
FCX-007 (dabocemagene autoficel).....	28
COMPOSTOS QUÍMICOS.....	30
INM-755 CREME (Cannabinol)	30
5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	33
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	40
APÊNDICE 2 – Estudos excluídos e razões para exclusão.	41

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma doença congênita, não contagiosa pertencente a um grupo de doenças cutâneas geneticamente transmitidas, cuja principal característica é a formação de bolhas após trauma mínimo espontâneo ou mecânico (1).

Alguns indivíduos podem apresentar deformidades das mãos e nos pés (pseudosindactilia), anemia ferropriva, perdas de unhas e dentes, escaras na córnea, atrasos de desenvolvimento devido à desnutrição e risco de desenvolvimento de câncer nas lesões crônicas (2).

A EB é causada por mutações em pelo menos 20 genes diferentes, sendo os KRT5, KRT14, PLEC e COL17A1 os principais genes citados na literatura. Ademais, sua classificação é complexa, porque mutações nesses mesmos genes podem resultar em fenótipos clínicos distintos. As mutações causam a ausência ou a diminuição da codificação de proteínas estruturais podendo levar a redução da resistência da pele à tração da ferida (1,3).

A gravidade do quadro da EB também é determinada pela localização dessas proteínas afetadas pelas alterações genéticas. Por exemplo, defeitos genéticos (KRT5 e KRT14) das proteínas da queratina estão envolvidos na EB simples, alterações genéticas nas proteínas laminina e colágeno XVII na EB junctional e os defeitos na produção de colágeno VII (COL7) na EB distrófica. É devido também a essas mutações, que as bolhas são formadas, podendo estar localizadas nas extremidades (braços e pernas) ou generalizadas, afetando diferentes locais do corpo. E em geral, quando o paciente sofre algum atrito na pele, tem-se o aparecimento dessas bolhas no local lesionado, que também podem ocorrer de forma espontânea (1,3).

A EB pode ter causa genética (hereditária) ou autoimune (adquirida), que se diferem em relação à extensão e gravidade das lesões de pele e membrana e pelo envolvimento de órgãos (4–6). A classificação da EB é complexa, uma vez que compreende uma gama de fenótipos com diversos níveis de gravidade associados a alterações significativas de genes (1).

A classificação mais atualizada indicou 34 subtipos de EB que levam em consideração a camada da pele em que a clivagem ocorreu, as características fenotípicas (p.ex. distribuição e gravidade das bolhas), o padrão de herança genética, a expressão da proteína alterada e a alteração genética (1).

No entanto, os principais tipos e subtipos de EB são: a EB hereditária, que pode ser dividida em EB simples (camada intraepidérmica), EB juncional (dentro da lâmina lúcida da membrana basal), EB distrófica (baixo da membrana basal) e síndrome de Kindler (padrão misto de clivagem da pele) (4) e a EB adquirida, que tem apresentação clínica variada e pode envolver pele, mucosa bucal e terço superior do esôfago (7).

A EB acomete ambos os sexos, podendo ocorrer em diferentes faixas etárias, entretanto, a maioria dos casos é diagnosticada na infância. Ademais, o histórico familiar é considerado um fator de risco e pode indicar o modo de herança (autossômica dominante ou recessiva) e, assim, o tipo de EB possível de desenvolver (8,9).

Por ser uma condição rara, os dados de prevalência são bem escassos. O que se tem é que a prevalência global é de cerca de 11 casos por um milhão de nascidos vivos e a incidência é de aproximadamente 20 casos por um milhão de nascidos vivos. Não existe dados epidemiológicos nacionais da EB, entretanto um estudo que coletou dados do sistema de informação do Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2009 e 2013 demonstrou um aumento do óbito dos casos de EB com maior incidência em crianças menores de um ano. Em 2013, a incidência foi maior nos indivíduos do sexo feminino (10).

O diagnóstico da EB é realizado por meio da apresentação dos sinais e sintomas clínicos (acometimento cutâneo e das mucosas e complicações extracutâneas) e confirmado através da biópsia de pele, pelas técnicas de microscopia eletrônica e imunofluorescência e pelo teste genético (imunomapeamento) (1). Estes testes irão validar o subtipo de EB, o gene candidato, as variantes recorrentes e as variantes familiares da EB. Quando a variante patogênica é comprovada (tipo e subtipo de EB), é orientado que os

pais sejam testados para fornecer aconselhamento genético confiável e cálculo de risco para familiares e filhos (11).

2. TRATAMENTO

O tratamento atual da EB é principalmente preventivo e de suporte, incluindo proteção contra forças mecânicas evitando fricção, tratamento precoce de feridas para prevenir infecções e proteção da ferida com curativos não adesivos adequados para permitir a cicatrização (12).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EB, publicado em 2021, descreve os principais tratamentos para os pacientes com essa condição (11). As medidas terapêuticas da EB inclui terapia medicamentosa e não medicamentosa com o objetivo de prevenir e tratar as lesões bolhosas, e nas complicações decorrentes, como o controle de infecções e alívio da dor e prurido (3). Não há cura para qualquer um dos tipos de EB, entretanto a elaboração de um plano de cuidados que considere as necessidades individuais do paciente e a gravidade das manifestações clínicas no momento da avaliação, são estratégias importantes que podem melhorar a qualidade de vida (3,11).

Não existe, até o momento, tratamento medicamentoso que mude o curso da doença. Assim, o manejo dos sintomas da EB e os cuidados com mucosas e pele pode englobar diferentes classes terapêuticas como os analgésicos, anti-histamínico, polivitamínicos e antibióticos. Ainda, a necessidade de indicação de antibióticos em casos de infecções externas e sistêmicas é realizada de acordo com o agente patológico e a forma de administração (via oral ou intravenosa) dependerá da própria condição clínica do paciente. Os principais medicamentos indicados para o manejo dos pacientes com EB são transcritos no



Quadro 1.

Quadro 1: Indicação das principais terapias mencionados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do MS para pacientes com EB (10).

Fármaco	Apresentação
Analgésicos não opioides	
Ibuprofeno	Comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg Suspensão oral de 50 mg/mL
Dipirona	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 500 mg/ml
Paracetamol	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 200 mg/mL
Analgésico opioide	
Sulfato de morfina	Solução injetável de 10 mg/ mL Solução oral de 10 mg/ mL (frasco com 60 mL) Comprimidos de 10 ou 30 mg Cápsula de liberação prolongada de 30,60 ou 100 mg
Análogo de GABA	
Gabapentina	Cápsula de 300 ou 400 mg
Anti-histamínico de primeira geração	
Maleato de dexclorferinamina	Comprimido de 2 mg Xarope de 0,4 mg/mL Solução oral de 0,4 mg/dl
Polivitamínicos	
Ácido fólico	Comprimidos de Solução oral de 0,2 mg/mL
Micronutriente (vitaminas, ferro, zinco, cobre, selênio e iodo)	Sachês de 1g
Sulfato ferroso	Xarope de 5 mg/mL Solução oral de 25 mg/mL Comprimido de 40 mg
Cuidados com a mucosa	
Nistatina	Suspensão oral de 100.000 UI/mL
Hipromelose	Solução oftálmica de 3 mg/mL (0,3%)

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi composta por duas etapas. A primeira objetivou identificar os medicamentos em fase de pesquisa clínica para o tratamento da epidermólise bolhosa, consultando o sítio eletrônico *ClinicalTrials.gov* através do descritor em saúde “*Epidermolysis Bullosa* “. Por se tratar de uma doença rara, nesta primeira etapa da busca, considerou-se como critério para a seleção estudos de fase 2 e 3 de pesquisa clínica. Os estudos com *status* interrompido, terminado ou desconhecido foram excluídos. Apenas os estudos finalizados nos últimos cinco anos foram considerados para análise.

Na segunda etapa de seleção, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Medline e PubMed Central (via MEDLINE) e Embase (via Portal Periódicos Capes). O objetivo deste rastreamento é localizar estudos publicados referentes aos ensaios clínicos conduzidos que utilizaram as tecnologias elegíveis na primeira etapa. As buscas foram realizadas em agosto de 2022. As estratégias de busca utilizando descritores em saúde e seus respectivos sinônimos são apresentadas no Apêndice 1. Foram selecionados os estudos com as tecnologias identificadas no *ClinicalTrials.gov*, que atendessem aos seguintes critérios:

- Ausência ou registro recente (até 2 anos) na Anvisa para a indicação de interesse deste informe e,
- Ausência ou registro nas agências internacionais EMA e FDA nos últimos 5 anos com indicação para EB.

Os estudos com terapias de ação local sintomáticas e aquelas que não possuíam indicação específica para o tratamento da EB foram excluídas deste informe (Apêndice 2).

Após aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionadas as principais tecnologias em desenvolvimento ou recém-aprovadas para o tratamento da EB (Quadro 2). As informações dos ensaios clínicos e o mecanismo de ação de cada tecnologia identificada serão apresentados nas próximas seções.

Quadro 2: Principais tecnologias em desenvolvimento ou recém-aprovadas para o tratamento da Epidermólise Bolhosa.

Medicamento	Classe Terapêutica	Aprovação nas agências regulatórias Anvisa / FDA / EMA para Epidermólise Bolhosa	Avaliação nas agências de ATS
Oleogel-S10 (Episalvan)	Agente modificador do curso da doença (extrato de casca de bétula)	O registro da EMA foi cancelado a pedido da própria agência reguladora. Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) está avaliando a eficácia clínica e econômica do Oleogel-S10 dentro de sua autorização de comercialização para o tratamento de feridas cutâneas associadas à EB. O status da avaliação encontra-se em progresso, com data prevista para início em agosto de 2022 e o prazo para o término do relatório é aproximadamente para no início de novembro de 2022.
CCP-020 (diacérina 1% pomada)	Agente modificador do curso da doença	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas. Na agência regulatória EMA existe a designação de droga órfã.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
ALLO-ASC-SHEET (hidrogel contendo células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo halogênico)	Terapia celular	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.

EB-101 (queratinócitos autólogos isolados de biópsias de pele e transduzidos com um retrovírus recombinante)	Terapia celular	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
allo-APZ2-OTS (células estromais mesenquimais dérmicas alogênicas ABCB5-positivas)	Terapia celular	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
PTR-01 (colagênio recombinante VII)	Terapia gênica	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas. Na agência regulatória EMA existe a designação de droga órfã.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
KB103 (Beremagene Geperpavec tópico)	Terapia gênica	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
FCX-007 (dabocemagene autoficel)	Terapia gênica	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.
INM-755 (Canabinol)	Compostos químicos	Até a última atualização deste Informe, não havia registro nas agências pesquisadas.	Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas.

4. MEDICAMENTOS

AGENTES MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA

Oleogel-S10

Outros nomes: Episalvan®

O Oleogel-S10 é uma preparação à base de plantas feita de 10 mg de extrato seco de casca de bétula (também conhecido como extrato de triterpeno) combinado com 90 mg de óleo de girassol, refinado por 100 mg de produto (13). Este estava autorizado em 2016 na União Europeia para tratamento de feridas de espessura parcial em adultos sob a marca Episalvan®.

A substância betulina compreende 72% a 88% do extrato de casca de bétula. As outras substâncias marcadoras principais incluem o ácido betulínico (0,5%-6%), lupeol (2%-8%), ácido oleanólico (0,1%-2%) e eritrodiol (0,5%-2%). O triterpeno tem atividade nos queratinócitos em vários estágios ao longo do processo de cicatrização de feridas, incluindo modulação de mediadores inflamatórios e estimulação da migração e diferenciação de queratinócitos. Outros componentes do extrato de casca de bétula (por exemplo, ácido oleanólico, eritrodiol, ácido betulínico e lupeol) também têm efeitos anti-inflamatórios (13).

As características do ensaio clínico de fase 3 de pesquisa avaliando o oleogel-S10 são apresentados na



Quadro 3 (14).

Quadro 3: Estudo clínico avaliando o oleogel-S10 para o tratamento de EB registrado na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT03068780 (EASE) Fase 3	Ativo, não recrutando Início: 03/2017 Final: 07/2022	223 participantes com epidermólise bolhosa hereditária (subtipos: juncional, distrófica e síndrome Kindler) com ferida alvo (10 cm ² a 50 cm ² de tamanho com idade ≥21 dias e <9 meses)	Multicêntrico (com 51 centros envolvidos)	Ativo: Oleogel-S10 + curativo padrão* Controle: Gel + curativo padrão* Tempo de seguimento: 24 meses	Proporção de pacientes com primeiro fechamento completo da ferida-alvo de EB; Tempo para o primeiro fechamento completo da ferida alvo de EB; Incidência de infecção da ferida; Gravidade máxima da infecção da ferida; Melhora da carga total da ferida corporal; Índice de Atividade e Cicatrizes da Doença EB; melhora do prurido.

Legenda: a: atualizado até 08/2022; * O curativo padrão (escolha do paciente ou do médico) será um curativo não adesivo (por exemplo, silicone macio ou espuma) ou equivalente, conforme descrito nas Diretrizes de Melhores Práticas do Consenso Internacional para Cuidados com a Pele e Feridas na Epidermólise Bolhosa.

O estudo NCT03068780 (EASE) é um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico, de duas fases que compreende uma fase de tratamento de 90 dias, duplo-cego, onde os pacientes serão randomizados para receber oleogel-S10 + tratamento padrão ou placebo + tratamento padrão. Seguido por uma fase de acompanhamento de braço único de 24 meses, aberto (durante essa fase, o oleogel-S10 continuará a ser aplicado em conjunto com curativos das feridas padrão). Este estudo está em andamento, com data para conclusão em julho de 2022, contudo, até a última atualização deste informe, não havia resultado publicado (14).

O desfecho primário avaliado é a proporção de pacientes com primeiro fechamento completo da ferida alvo de EB dentro de 45 ± 7 dias de tratamento

(definida como ferida de espessura parcial de EB de 10 cm² a 50 cm² de tamanho com idade \geq 21 dias e $<$ 9 meses) em pacientes com EB hereditária. Ademais, neste estudo a ferida será classificada como "fechada" no primeiro aparecimento de reepitelização completa sem drenagem (14).

Os desfechos secundários planejados serão o tempo para o primeiro fechamento completo da ferida alvo; proporção de pacientes com o primeiro fechamento completo da ferida alvo (com base na avaliação clínica pelo investigador); incidência e gravidade máxima da infecção da ferida conforme evidenciado por relato de evento adverso/ou uso de antibióticos tópicos e / ou sistêmicos (relacionados à infecção da ferida); melhora da carga total da ferida corporal, conforme evidenciado pela avaliação clínica usando o índice de atividade e cicatriz (EBDASI - seção I - avaliação da pele, exceto para a região anogenital) da EB; melhora da sensação de coceira avaliada pela escala *itch man* em pacientes \geq 4 anos e até 13 anos de idade e pela escala *leuven itch* em pacientes \geq 14 anos de idade antes das trocas de curativo. Todos os desfechos secundários serão avaliados por um período de 90 ± 7 dias (14).

CCP-020 (pomada tópica de diacereína 1%)

Diacereína 1% é uma pomada tópica contendo diacereína, também conhecido como diacetil-reína, uma antraquinona derivada. A diacereína na formulação tópica é hidrolisada em reína (metabólito ativo) na epiderme e derme após a administração, inibindo a produção e a atividade in vitro e in vivo da interleucina-1 β (IL-1 β) e outras citocinas pró-inflamatórias. A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória que tem sido associada a uma série de doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, artropatia hemofílica, artrite gotosa, diabetes mellitus tipo 2, nefropatia diabética e EB simples (15).

O desenvolvimento do creme de diacereína 1% para o tratamento tópico de EB simples é baseado no mecanismo fisiopatológico subjacente da doença. A EB simples é caracterizada por gene autossômico dominante de queratina 5 (*KRT5*) e mutações no gene de queratina 14 (*KRT14*) que levam a mudanças conformacionais na rede de filamento intermediário (IFN) de queratinócitos

basais. Conseqüentemente, o IFN se desintegra mesmo sob baixo estresse mecânico e forma queratina agregada no citoplasma. Na manifestação final ocorre a citólise de queratinócitos basais que fenotipicamente apresenta-se como bolhas e erosões (16).

As características do ensaio clínico de fase 2, que avaliou a pomada tópica de diacereína 1%, em pacientes com EB simples são descritas no Quadro 4 (15).

Quadro 4: Estudo clínico avaliando o CCP-020 (diacereína 1% pomada) para o tratamento de EB simples.

Código de identificação Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT03389308 (CCP-020-302) Fase 2	Completo Início: 12/2017 Final: 04/2020	51 participantes com EB simples (com 6 meses a 99 anos)	Multicêntrico (EUA- 3 centros envolvidos)	Ativo: diacereína pomada 1% por 8 semanas Controle: sem grupo controle Tempo de seguimento: 52 semanas.	Eventos adversos

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O estudo NCT03389308 (CCP-020-302) é um ensaio, multicêntrico, aberto, braço único e de extensão de longo prazo que teve como objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade da pomada tópica de diacereína 1% para o tratamento de indivíduos com EB simples. O desfecho primário foi evento adverso emergentes do tratamento e foi avaliado nos sujeitos que receberam pelo menos uma aplicação da pomada de diacereína 1%. Este estudo não planejou desfechos secundários (17).

Na visita 1, indivíduos com EB simples que completaram o estudo duplo-cego de segurança e eficácia (CCP-020-301/ NCT03154333) ou participaram do estudo de farmacocinética (PK CCP-020-101/NCT03472287) e que atenderam a todos os critérios de inclusão/exclusão foram elegíveis para completar os 2 ciclos de tratamento (17,19,20).

No estudo CCP-020-301/ NCT03154333, os achados apontaram que 57,1% dos participantes que receberam diacereína 1% pomada alcançaram

>60% da redução na área da superfície corporal de lesões quando comparado a 53,8% do grupo placebo em oito semanas. Bem como, 42,9% dos participantes do grupo pomada tópica de diacereína 1% alcançaram sucesso na pontuação de Avaliação Global do Investigador versus 26,9% dos participantes do grupo placebo em oito semanas. Não houve relato de mortalidade. O perfil de segurança foi similar entre as intervenções em relação aos eventos adversos não sérios. Entretanto, este estudo encontra-se com status terminado (19).

Por fim, os pacientes elegíveis receberam o tratamento com a pomada diacereína 1% que constituiu em ciclos de tratamento de 8 semanas, seguidos de 8 semanas de tratamento somente com emoliente/hidratante suave não medicamentoso aprovado pelo investigador, produtos de limpeza de rotina e protetores solares com um máximo de 2 ciclos de tratamento permitidos por até 52 semanas (17). Foram incluídos 51 pacientes, em sua maioria do gênero feminino (51,0%; 26/51), com idade média de 12 anos (desvio padrão de 10,7 anos).

Na visita inicial (*baseline*), os pacientes que apresentaram lesões de área de superfície corporal com até 30% iniciaram um ciclo de aplicação da pomada de diacereína 1%. Os indivíduos que não apresentaram lesões ativas (conforme determinado pela avaliação clínica do investigador) não iniciaram o tratamento e, em vez disso, foram instruídos a retornar à clínica para reavaliação em 8 semanas ou após o agravamento das lesões de EB simples, o que ocorresse primeiro. Durante o período de tratamento de cada ciclo, os sujeitos/cuidadores foram orientados a aplicar uma camada fina da medicação designada, suficiente para cobrir as lesões de EB simples e aproximadamente 2 cm de pele não envolvida ao redor e esfregar suavemente (15,17).

Nesse estudo, não foi relatada mortalidade por todas as causas e nem eventos adversos sérios, definido como um evento adverso que resulte em morte, ameace a vida, exija hospitalização ou prolongue uma internação hospitalar atual, resulte em uma incapacidade contínua ou significativa ou interfira substancialmente nas funções normais da vida, ou cause uma anomalia congênita ou defeito de nascença (17). Os eventos adversos relatados pelos pacientes e que não foram classificados como sérios são apresentados na

Quadro 5.

Quadro 5: Resultados de segurança do estudo NCT03389308, que avaliou a pomada tópica de diacereína 1% a longo prazo para o tratamento da EB simples.

Evento Adverso*	Diacereína 1% pomada [n.eventos / n. total (%)]
EA geral	21/51 (41,18)
Nasofaringite	7/51 (13,73)
Infecção de pele	5/51 (9,80)
Pirexia	4/51 (7,84)
Tosse	4/51 (7,84)
Prurido	4/51 (7,84)
Infecção de ouvido	3/51 (5,88)
Gastroenterite viral	3/51 (5,88)

* Indica que os eventos foram coletados por avaliação não sistemática.

TERAPIA CELULAR

ALLO-ASC-SHEET

O ALLO-ASC-Sheet é um adesivo de hidrogel contendo células-tronco mesenquimais (CTM) allogênicas derivadas do tecido adiposo (21). As CTM humanas são células progenitoras adultas multipotentes não hematopoiéticas que são encontradas em vários tecidos. O uso das CTM humanas para doenças dermatológicas parece ser interessante devido às suas propriedades hipoinmunogênicas, que permitem seu uso imediato como células allogênicas preparadas sem reação significativa do hospedeiro. Isso acontece devido a sua capacidade anti-inflamatória, que também pode ser útil para diminuir o meio inflamatório de feridas crônicas que não cicatrizam e auxiliam no processo de cicatrização, e a sua possibilidade de se diferenciar em linhagens mesenquimais e não mesenquimais, como células semelhantes a queratinócitos ectodérmicos(22).

Também, as CTM podem contribuir para a reepitelização, estimulando a produção de colágeno e reduzindo a fibrose e a formação de cicatrizes, liberando fatores de crescimento como o fator de crescimento epidérmico, o fator de

crescimento transformador beta, o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento de fibroblastos básico (22).

As características do estudo que avalia o adesivo de hidrogel ALLO-ASC-Sheet são apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6: Estudo clínico avaliando o ALLO-ASC-Sheet para o tratamento de EB distrófica.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT05157958 ALLO-ASC- DEB-201 Fase 2	Não recrutando ainda início: 03/2022 final: 02/2024	6 participantes com epidermólise bolhosa distrófica confirmados por teste de imunocoloração e presença da mutação no gene COL7A1 e idade ≥ 4 anos	Não informado	Ativo: ALLO-ASC-SHEET Controle: placebo Tempo de seguimento: até 37 semanas	Incidência de eventos adversos emergentes do tratamento; Proporção de fechamento completo da ferida.

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O estudo NCT0515795 (ALLO-ASC-DEB-201) é um estudo de fase 2, randomizado, cego, controlado com placebo (apenas hidrogel) que está avaliando o ALLO-ASC-SHEET no sucesso do fechamento das feridas. Definido como a proporção de indivíduos com fechamento da úlcera de pele em 5 semanas após a 12ª aplicação do gel. Também foi avaliada a segurança, através do relato, incidência e da gravidade dos eventos adversos, bem como a relação destes eventos com o tratamento (23).

Neste estudo, os pacientes elegíveis precisarão ter duas lesões-alvo que serão randomizadas para receber semanalmente ou o hidrogel ALLO-ASC-SHEET ou placebo. Este estudo ainda não está em fase de recrutamento, planeja incluir seis pacientes e tem data de conclusão prevista para fevereiro de 2024 (23).

EB-101

Outros nomes: LZRSE-Col7A1

O EB-101 são queratinócitos autólogos primários de pacientes cultivados a partir de duas amostras de biópsia de pele de 8 mm de diâmetro obtidas de pele não ferida, não cicatrizada e transduzidas com retrovírus contendo a proteína COL7A1 (LZRSE-COL7A1). A expressão de DNA complementar do COL7A1 de comprimento total foi controlada a partir da repetição terminal longa do vírus da leucemia Moloney (24). Nesse sistema de transfecção mediada por retrovírus, a LZRSE-COL7A1 é modificada e a linhagem de células clonais PG13 é otimizada para produzir vetores de grau clínico com eficiência de transdução suficiente para atingir as células-tronco. Sendo possível inferir que essa proteína seria expressa durante o ciclo de vida das células tronco, produzindo queratinócitos atuantes na epiderme (25). As características do ensaio clínico de fase 3, braço único, que está avaliando o EB-101 em pacientes com EB distrófica recessiva são apresentadas no Quadro 7 (26). Até a última atualização deste informe, não havia registro nas agências de ATS pesquisadas

Quadro 7: Estudo clínico avaliando o EB-101 para o tratamento de EB distrófica recessiva.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT04227106 (EB-101-CL-301) Fase 3	Ativo, não recrutando ainda. início: 01/2020 final: 09/2022	15 pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, com ferida alvo ≥ 20 cm ² de tamanho e com idade ≥ 6 anos e idade	EUA (dois centros)	Ativo: EB-101 Controle: Não se aplica (estudo braço único) Tempo de seguimento: até 24 semanas	Cura da ferida Dor

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O NCT04227106 (EB-101-CL-301) é um estudo aberto e controlado que avaliará a eficácia e segurança do EB-101 para o tratamento das feridas crônicas da EB distrófica recessiva. A intervenção do estudo consiste na única aplicação cirúrgica de folhas de queratinócitos corrigidas por genes (EB-101).

Uma única folha EB-101 é capaz de curar uma área de ferida de até aproximadamente 40 cm². Até seis folhas de EB-101 podem ser aplicadas em cada paciente, dependendo da área das feridas existentes. Neste estudo, os pacientes deveriam ter pelo menos dois locais de feridas elegíveis correspondentes (um par) e serão acompanhados por 24 semanas (26).

Os desfechos primários são a cura da ferida, definido como proporção de locais de feridas com $\geq 50\%$ de cicatrização da linha de base em feridas tratadas versus não tratadas e a redução da dor associada à troca de curativo, avaliada pelas diferenças médias nos escores da escala de avaliação de dor *Faces Wong – Baker* (onde 0 é sem dor e 10 é a pior dor) entre feridas tratadas e não tratadas (26).

Os desfechos de segurança serão realizados em intervalos regulares e concluídos quando o último paciente atingir a semana 26 de pós-tratamento. Este estudo está ativo, não recrutando, e planeja incluir 15 participantes, com data prevista para conclusão para setembro de 2022. Os resultados desse estudo não foram publicados, até a última atualização deste informe (26).

ALLO-APZ2-OTS

Outros nomes: RHEACELL

A allo-APZ2 é uma terapia biológica, de uso intravenoso, que utiliza células-tronco mesenquimais alogênicas ABCB5-positivas. Essa terapia está sendo investigada para o tratamento da EB distrófica recessiva.

Essas células-tronco mesenquimais são extraídas da pele de um doador e cultivadas em laboratório. Embora a maneira como essas células tronco funcionam na EB não seja totalmente conhecida, é esperado que, quando injetadas no paciente, enviem sinais que reduzam a inflamação. Ao reduzir a inflamação, espera-se que o medicamento ajude a curar as bolhas na pele de pacientes com EB (27).

As características do estudo que está avaliando a allo-APZ2 são apresentadas no Quadro 8 (28).

Quadro 8: Estudo clínico avaliando o allo-APZ2 para o tratamento de EB distrófica recessiva.

Código de identificação, estudo Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfecho Avaliado
NCT05464381 (allo-APZ2-EB-III) Fase 3	Não recrutando ainda. início: 12/2022 final: 12/2025	74 pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, com ferida alvo entre 5-50cm ² de tamanho e sem limitação para idade.	Não informado	Ativo: allo-APZ2-OTS Controle: placebo Tempo de seguimento: até seis meses.	Proporção de indivíduos com fechamento completo da ferida alvo

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O NCT05464381 (allo-APZ2-EB-III) é um estudo do tipo *crossover*, cego, de fase 3, controlado por placebo, que avaliará a eficácia e segurança da terapia biológica allo-APZ2-OTS para o tratamento dos pacientes diagnosticados com EB distrófica recessiva (28).

Serão elegíveis os pacientes que tiverem diagnóstico confirmado de EB distrófica ou EB juncional por teste genético ou por biópsia de pele com mapeamento de imunofluorescência, com presença de uma ferida-alvo que atende aos seguintes critérios: 5-50 cm² de tamanho, com aparecimento entre ≥ 21 dias e < 9 meses e sem sinais de infecção aguda.

Os pacientes que apresentarem doenças tumorais, como o carcinoma de células escamosas ou que estejam em tratamento dentro de 30 dias da triagem não serão elegíveis para o estudo. Assim como mulheres grávidas, lactantes e pacientes alérgicos a algum componente da terapia (28).

O desfecho avaliado será a proporção de indivíduos com fechamento completo da ferida-alvo, definida como a proporção de indivíduos com cicatrização completa da ferida-alvo, determinada pelo investigador, em comparação com a linha de base. Este estudo ainda não está recrutando pacientes, tem data prevista para início em dezembro de 2022 e planeja incluir 74 pacientes (28).

TERAPIA GÊNICA

PTR-01 (Colágeno recombinante VII)

O PTR-01 é um colágeno tipo VII (COL7) humano recombinante, de uso intravenoso. A proteína de COL7, é uma glicoproteína, sendo o componente majoritário das fibrilas de ancoragem, que são estruturas responsáveis pela promoção da aderência da derme à epiderme. Com o colágeno produzido de forma defeituosa, a manutenção desta junção fica prejudicada e como consequência, o resultado é que a cada atrito que a pele sofra, por menor que seja, há formação de bolhas (29).

Algumas opções de tratamentos para a EB distrófica estão sendo exploradas e dentre elas a terapia de reposição empregando o colágeno do tipo VII humano recombinante. Assim, o PTR-1 parece atuar como um colágeno funcional nesses pacientes (29).

As características dos dois estudos que estão avaliando o PTR-01 são apresentadas no



Quadro 9 (30,31).

Quadro 9: Estudos clínicos avaliando o PTR-01 para o tratamento de EB distrófica.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT04599881 (PTR-01-002) Fase 2	Completo início: 10/2020 final: 09/2021	6 participantes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva confirmados por análise genética e coloração IF microscópica de C7 na junção dermo-epidérmica com idade ≥ 12 anos.	EUA (dois centros)	Ativo: PTR-01 Controle: Não se aplica (estudo braço único) Tempo de seguimento: até 162 dias	Cura da ferida Incidência de eventos adversos Incidência de reações associadas a infusão Incidência de anticorpos antidrogas (ADA) Incorporação do PTR-01 na pele Formação de fibras de ancoragem; Mudança na área da superfície da ferida; Alteração na área total da superfície da ferida corporal; Mudança da integridade da pele; Mudança da gravidade da coceira; Qualidade de vida; Dor Mudança e estabilização da disfagia; Mudança nos sintomas da córnea; Estabilização de marcadores nutricionais
NCT05143190 (PTR-01-003) Fase 2 (extensão do estudo PTR-01-002)	Inscrição por convite início: 12/2021 final: 11/2022	2 pacientes do subgrupo de pacientes que participaram do estudo PTR-01-002 de idade 12 anos até < 18 anos.	EUA (dois centros)	Ativo: PTR-01 Controle: Não se aplica (estudo braço único) Tempo de seguimento: até 246 dias	Cura da ferida Incidência de eventos adversos Incidência de reações associadas a infusão Incidência de anticorpos antidrogas (ADA) Incorporação do PTR-01 na pele Formação de fibras de ancoragem; Mudança na área da superfície da ferida; Alteração na área total da superfície da ferida corporal; Mudança da integridade da pele; Mudança da gravidade da coceira; Qualidade de vida; Dor Mudança e estabilização da disfagia; Mudança nos sintomas da córnea; Estabilização de marcadores nutricionais

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

NCT04599881 (PTR-01-002)

O NCT04599881 (PTR-01-002) é um ensaio clínico aberto, braço único, de fase 2, que foi dividido em três partes avaliando a dose de 3,0 mg/kg de PTR-01. Na parte 1, os pacientes receberam uma dose uma vez a cada semana, totalizando 4 doses. Na parte 2, os pacientes receberam uma dose a cada duas semanas, totalizando 7 doses. Na parte 3, os pacientes foram acompanhados por 12 semanas. Os pacientes foram orientados a não receber qualquer terapia experimental durante esse período. No final de cada período de dosagem, foi realizado uma avaliação de eficácia. A segurança foi avaliada continuamente ao longo do estudo (31).

Os desfechos primários deste estudo foram: a cura da ferida (definida como a mudança na maioria das lesões-alvo de pelo menos 2 níveis usando um instrumento de impressão global de mudança de 7 pontos (onde 0 é muito bom e 7 é muito ruim); a incidência de EAs; e a tolerabilidade do PTR-01.

Também seriam avaliados 39 desfechos secundários, entre eles estão a incorporação de PTR-01 por imunofluorescência usando coloração NC1 e NC2, por período de frequência de dose; a formação de novas fibrilas de ancoragem medida por microscopia eletrônica; mudança na área da ferida de lesões-alvo; mudança da integridade da pele; gravidade da coceira, impacto na qualidade de vida, dor, entre outros (31). Dentre esses desfechos também foram avaliadas a correlação entre o genótipo (mutação gênica), a gravidade da doença, a farmacocinética e farmacodinâmica. Este estudo apresenta-se com o *status* completo em setembro de 2021, porém, até a última atualização deste informe, sem resultados publicados (31).

NCT05143190 (PTR-01-003)

O estudo NCT05143190 (PTR-01-003) é uma extensão do estudo PTR-01-002, que avaliará os mesmos desfechos, de dois pacientes com idade entre 12 anos e 18 anos que concluíram o estudo anterior (

Quadro 9) (30).

Nessa fase de extensão, os pacientes receberão uma dose de PTR-01 de 3,0 mg/kg a cada semana, totalizando 4 doses, seguida de uma dose de 3,0 mg/kg uma vez por mês, por 5 meses. Este estudo está em fase de inscrição por convite e tem previsão de finalizar em novembro de 2022 (30).

KB103 (beremagene geperpavec tópico)

Outros nomes: B-Vec, HSV1-COL7A1

O beremagene geperpavec (KB103) é um vetor de vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), manipulado e não replicante contendo o gene COL7A1 de uso tópico, em forma de gel (32). O objetivo do KB103 é restaurar a expressão do gene COL7A17 para a produção de queratinócitos e fibroblastos promovendo a integridade da pele nos pacientes com EB distrófica (32).

As características dos três estudos que estão avaliando o KB103, são apresentadas no Quadro 10 (33–35).

Quadro 10: Estudos clínicos avaliando o KB103 para o tratamento de EB distrófica.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT03536143 (KB103-001) Fase 2	Ativo, não recrutando ainda. Início: 02/2020 Final: 03/2024	4 pacientes com EB distrófica e idade ≥ 5 anos	EUA (um centro)	Ativo: KB103 Controle: Não se aplica (estudo braço único) (24 semanas)	Fechamento da ferida; Avaliação global do paciente; Desfechos relatados pelo paciente; Presença de colágeno VII; Presença de fibrilas de ancoragem.
NCT04491604 (GEM-3) Fase 3	Completo Início: 08/2020 Final: Jan/2022.	31 pacientes com EB distrófica e idade ≥ 6 meses	EUA (dois centros)	Ativo: Beremagene Geperpavec tópico Controle: placebo (26 semanas)	Cicatrização completa da ferida; Gravidade da dor; Qualidade de Vida.

NCT04917874 (B-VEC-EX-02) (Extensão do estudo GEM-3) Fase 3	Recrutando Início: 05/2020 Final: 12/2022.	30 participantes com EB distrófica e idade \geq 6 meses	EUA (cinco centros)	Ativo: Beremagene Geperpavec tópico (78 semanas)	Número de participantes com evento adverso ou evento adverso grave.
--	--	--	---------------------------	--	---

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

NCT03536143 (KB103-001)

O estudo NCT03536143 (KB103-001) é um ensaio clínico, braço único, de fase 2 de pesquisa. Este estudo está sendo conduzido para determinar o sucesso do KB103 (Beremagene Geperpavec tópico) na cicatrização de feridas, determinada como a alteração da área de superfície da ferida em relação ao *baseline* e placebo, bem como o tempo de fechamento e a duração do fechamento da ferida em relação ao placebo. Além disso, pretende-se avaliar a mudança da linha de base nas avaliações globais do investigador e os desfechos relatados pelo paciente, definidos como mudança da linha de base nas escalas de gravidade e dor (36).

O estudo planeja incluir quatro indivíduos: dois adultos (maiores de 18 anos) e dois indivíduos com 5 anos ou mais. Neste estudo, a unidade de análise será três feridas selecionadas por sujeito; duas receberão beremagene geperpavec e uma receberá placebo. As administrações ocorrerão diariamente nos dias 1 a 5 e novamente nos dias 30, 60 e 90 se houver ferida visível no local de administração original. Ao longo do estudo, as feridas serão fotografadas e biopsiadas para análises de segurança e eficácia (36).

Os indivíduos serão avaliados por aproximadamente 6 meses: 3 meses de visitas no local, seguidos por um período de 3 meses em casa. Este estudo encontra-se com status ativo, não recrutando e tem previsão para término em março de 2024 (36).

NCT04491604 (GEM-3)

O estudo NCT04491604 (GEM-3) é um ECR, cego, de fase 3, controlado por placebo, que está avaliando o beremagene geperpavec na cura completa da ferida e na melhora da gravidade da dor nos pacientes com EB distrófica (37).

Trinta e um participantes com EB distrófica, com ao menos 6 meses de idade foram incluídos. Pacientes com evidência atual ou histórico de carcinoma espinocelular na área que seria tratada, recebendo quimioterapia ou imunoterapia ativamente na visita 1 ou que receberam enxerto de pele nos últimos três meses, além de mulheres grávidas ou lactantes, foram excluídos do estudo (37).

A duração do tratamento foi cerca de 6 meses, com a administração da terapia ocorrendo uma vez por semana. Cada paciente forneceu pelo menos um par de feridas alvo primário, com uma ferida de cada par sendo tratada com B-VEC e a outra ferida com placebo. Além do(s) par(es) de feridas alvo primário(s), feridas adicionais (secundárias) puderam ser selecionadas para serem tratadas com B-VEC. Este estudo encontra-se com status concluído, porém, até a última atualização deste informe, não havia resultados publicados (37).

NCT04917874 (B-VEC-EX-02)

O NCT04917874 (B-VEC-EX-02) é um estudo de extensão do NCT04491604 (GEM-3), aberto, com seguimento de 78 semanas, que está avaliando beremagene geperpavec em 30 participantes, com 6 meses de idade ou mais, que foram diagnosticados com EB distrófica (38).

Os participantes receberão semanalmente a terapia e o desfecho primário será de segurança e tolerabilidade a longo prazo da terapia, definido como qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem a terapia foi administrada e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Neste estudo houve uma ocorrência médica em um participante, mas os pesquisadores descartaram a relação com o beremagene geperpavec.

Nesse estudo um EA foi classificado como qualquer sinal, sintoma, doença ou exacerbação desfavorável e não intencional de uma condição preexistente temporariamente associada ao uso de um produto sob investigação (38). Ainda não foram publicados resultados preliminares, o estudo encontra-se em fase de recrutamento e planeja finalizar em dezembro de 2022 (38).



FCX-007 (dabocemagene autoficel)

O FCX-007 é uma terapia gênica, de uso intradérmico, composta de fibroblastos isolados para tratar a deficiência de colágeno tipo VII (COL7) funcional em pacientes com EB distrófica. O FCX-007, tem em sua composição o gene COL7A1 que atua diretamente nas células da pele em divisão e não divisão. Ao entrar no núcleo da célula, o genoma do vetor é depositado epissomicamente e em seguida, os transcritos COL7A1 são gerados, permitindo que as células produzam e secretem a proteína funcional COL7, que se reúne em fibrilas de ancoragem que mantêm a epiderme e a derme juntas (32).

As características do ensaio clínico que está avaliando o FCX-007 em pacientes com EB distrófica recessiva são apresentados no Quadro 11 (39).

Quadro 11: Estudo clínico avaliando o FCX-007 para o tratamento de EB distrófica recessiva.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT04213261 (DEFI-RDEB) Fase 3	Ativo, não recrutando Início: 06/2020 Final: 07/2037	24 pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, confirmados por mutação gênica COL7A1 e com idade ≥ 2 anos	EUA (cinco centros)	Ativo: FCX-007 (dabocemagene autoficel) Controle: feridas pareadas em cada sujeito, sendo uma recebendo FCX-007 e outra sem tratamento Tempo de seguimento: até 48 semanas	Fechamento completo do primeiro par de ferida; Fechamento completo de todos os pares de ferida.

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O NCT04213261 (DEFI-RDEB) é um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado por ferida pareada presente em cada sujeito), aberto, que está avaliando o FCX-007 para o tratamento de feridas persistentes e recorrentes em aproximadamente 24 indivíduos com EB distrófica recessiva. Cada paciente servirá como seu próprio controle. As feridas alvo de cada sujeito serão pareadas e então randomizadas para receber FCX-007 (ferida de

tratamento) ou permanecer sem tratamento (ferida de controle). Até três pares de feridas alvo serão identificados para cada paciente (40).

Não foram elegíveis para o estudo: pacientes com infecção ativa pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite B ou hepatite C; evidência de infecção sistêmica; presença de anticorpos anti-COL7; história de carcinoma espinocelular no local a ser injetado, ou história de carcinoma espinocelular metastático; pacientes que receberam tratamento específico para EB distrófica recessiva nos últimos três anos; gestantes e lactantes (40).

Os participantes receberão injeções intradérmicas de FCX-007 em cada ferida específica, em duas ou mais sessões de tratamento. A primeira sessão ocorrerá no primeiro dia e a segunda sessão será agendada para a semana 12 de seguimento. As sessões de tratamento adicionais poderão ocorrer nas semanas 24 e 36 após a primeira aplicação, quando as feridas de tratamento e as do controle não fechadas poderão ser tratadas (40).

As avaliações de segurança e eficácia ocorrerão em intervalos programados até a semana 48, quando o período de tratamento for concluído. Em seguida, um período de acompanhamento de segurança de longo prazo (até 15 anos) começará para indivíduos que terão recebido uma ou mais injeções de FCX-007 (40).

O desfecho primário é o fechamento completo do primeiro par de ferida na semana 24. Os desfechos secundários serão o fechamento completo do primeiro par de ferida na semana 12; e o fechamento completo de todos os pares de ferida nas semanas 12 e 24 (40). Este estudo encontra-se ativo, ainda não recrutando, com data programada para término em julho de 2037 (40).

COMPOSTOS QUÍMICOS

INM-755 CREME (Cannabinol)

Os canabinoides são um grande grupo de compostos, estrutural e bioquimicamente semelhantes ao composto psicoativo primário derivado da *Cannabis sativa*, o delta (9) - tetrahydrocannabinol (THC). Os canabinoides consistem em três classes principais – endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos, sendo o sistema endocanabinoide cutâneo importante na manutenção da homeostase da pele através da regulação, da diferenciação epidérmica e da formação de barreira protetora; e os fitocanabinoides com utilidade na modulação do fenótipo dos queratinócitos, na inibição da formação de óxido nítrico e dos efeitos anti-inflamatórios (41,42).

O INM-755 é uma formulação de uso tópico do canabinol, que está em fase de pesquisa para o tratamento de pacientes com EB hereditária (simples, distrófica, juncional ou kindler).

As características do ensaio clínico que está avaliando o INM-755 em pacientes com EB hereditária são apresentadas no Quadro 12 (43).

Quadro 12: Estudo clínico avaliando o INM-755 para o tratamento de EB distrófica hereditária.

Código de identificação, estudo e Fase	Status ^a	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT04908215 (755-201-EB) Fase 2	Recrutando Início: 12/2021 Final: 12/2022	20 pacientes com epidermólise bolhosa hereditária (simples, distrófica, juncional, kindler) com idade ≥ 18 anos	Multicêntrico (5 centros)	Ativo: INM-755 tópico (creme base + canabinol) Controle: placebo (creme base) Tempo de seguimento: até 28 dias.	Mudança da linha de base para coceira sem presença de ferida; Mudança da linha de base para coceira com presença de ferida; Mudança da linha de base na área da superfície da ferida; Alteração da linha de base na dor da ferida; Fechamento completo de todos os pares de ferida.

Legenda: a: Status atualizado até 08/2022.

O estudo NCT04908215 (755-201-EB) é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a segurança e obter resultados preliminares de eficácia do creme tópico de INM-755 quando comparado ao placebo (creme tópico sem o canabinol).

Neste estudo, a unidade de análise é a área de índice selecionada (que pode ser área com ferida e área sem ferida). Os tratamentos serão aplicados diariamente nas áreas não feridas e a cada um, dois ou três dias nas áreas com presença de feridas, de acordo com a programação do paciente para troca de curativos. O período de tratamento será de 28 dias (44).

Serão incluídos neste estudo pacientes de ambos os sexos com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de qualquer um dos seguintes tipos de EB hereditária. Estes pacientes deverão possuir pelo menos um par de áreas de índice bem combinadas (um par de áreas sem feridas e um par de áreas de índice de feridas). As áreas de índice de coceira sem feridas, devem ter coceira crônica com pontuação ≥ 40 mm na escala visual analógica (EVA) de 100 mm, não exceder 20% da área de superfície corporal (ASC) ou ser inferior a 1% ASC, além de ter tamanho semelhante. Para áreas de índice de feridas, ambas as feridas deverão ter uma área de superfície ≥ 5 cm² e ≤ 50 cm² e tempo de aparecimento ≥ 3 semanas. Mulheres grávidas e lactantes não foram elegíveis para o tratamento (44).

As medidas de desfechos primários serão:

- Mudança da linha de base na coceira sem presença de ferida, definida como o relato dos pacientes em relação a intensidade do pico (máximo) do prurido nas 24 horas anteriores avaliado através da EVA de 100 mm (0 sendo "sem coceira" a 100 mm sendo "pior coceira imaginável"). Esta medida de desfecho será aplicável apenas para pacientes com áreas de índice sem presença de feridas com coceira elegível (moderada a grave);
- Mudança da linha de base na coceira na presença de ferida. Este desfecho será aplicável apenas para pacientes com áreas de índice das feridas com coceira elegível (moderada a grave);

- Mudança a partir da linha de base na área da superfície da ferida, medida por fotografia digital em intervalos semanais;
- Mudança a partir da linha de base da dor do procedimento na ferida definida como relato da intensidade da dor na ferida avaliado pela EVA de 100 mm (0 sendo "sem dor" a 100 mm sendo "pior dor imaginável"). Este desfecho será avaliado imediatamente após cada troca de curativo, que poderá ser a cada um, dois ou três dias, de acordo com a programação de cada paciente e será aplicável apenas para pacientes com áreas de índice de feridas associadas a dor processual elegível (moderada a grave);
- Mudança a partir da linha de base da dor prévia da ferida avaliada também pela escala EVA. Esta medida de desfecho é aplicável apenas para pacientes com áreas de índice de feridas associadas a coceira elegível (moderada a grave) (44).

O estudo tem previsão de ser concluído em dezembro de 2022 e até a última atualização deste informe, não havia resultados preliminares publicados.

5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Durante o mapeamento de tecnologias para elaboração deste informe, foram identificados dois estudos avaliando o transplante como alternativa terapêutica sistêmica de caráter imunológico. Essa terapia parece auxiliar o tratamento de modo a restaurar a epiderme, diminuindo o dano tecidual e a inflamação e contribuindo para a cicatrização e produção de COL7 de pacientes com EB com idade até 65 anos.

O estudo NCT02582775 é de fase 2, não randomizado avaliando a sobrevida livre de progressão após o transplante halogênico, e infusões seriadas de células-tronco mesenquimais para a correção bioquímica da EB grave. Este estudo planeja incluir 84 pacientes e encontra-se em fase de recrutamento, sem resultados e com estimativa de término para dezembro de 2024.

O outro estudo identificado foi um ensaio clínico não controlado (NCT05111600), fase 2/3, avaliando a segurança e eficácia de enxertos autólogos de cultura contendo células-tronco geneticamente modificadas em pacientes com EB tipo juncional Não-Herlitz^a para restauração de pele funcional em áreas pré-selecionadas. Este estudo está em fase de recrutamento, também sem resultados preliminares publicados, com data para conclusão em junho de 2024 e pretende incluir seis pacientes.

Também foram identificados alguns tratamentos emergentes para EB como os medicamentos para tratamento localizado (ex. pés) ou medicamentos sem indicações para EB. Também foram localizadas algumas tecnologias descontinuadas por falta de resposta clínica. A lista das tecnologias não contempladas neste informe e as razões para a exclusão estão descritas no Apêndice 2.

^a Os dois principais subtipos de EB juncional são EB juncional grave (anteriormente conhecido como EB juncional generalizada grave ou EB juncional Herlitz) e a EB juncional intermediária (anteriormente conhecido como EB juncional intermediária generalizada Não-Herlitz). O subtipo Não-Herlitz, é causado por mutações que afetam predominantemente o gene COL17A1 e seu curso mostra-se geralmente mais suave.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para EB é principalmente de suporte, concentrando-se no tratamento da ferida e nos sintomas do paciente, como coceira ou dor. No entanto, avanços terapêuticos estão sendo realizados no direcionamento das anormalidades genéticas primárias, como terapias celulares e terapias gênicas (45).

Este informe buscou apresentar as tecnologias em estudo para o tratamento da EB com foco naquelas que se encontram na fase 2 ou 3 de pesquisa clínica. Para isso foram incluídas nove tecnologias que preencheram os critérios de elegibilidade pré-especificados. No entanto, apenas uma tecnologia (CCP-020; pomada tópica de diacereína 1%;) exibiu resultados.

A diacereína 1% tópica, é um agente modificador do curso da doença, que apresentou dados sobre seu perfil de segurança e tolerabilidade. Por ser um estudo braço único, não é possível a comparação entre intervenções. Entretanto, 41% dos 51 pacientes incluídos no estudo apresentaram algum evento adverso geral, sendo a nasofaringite o evento adverso mais comumente relatado. Não houve relato de eventos adversos graves e mortalidade por todas as causas (17).

Apesar dos avanços no desenvolvimento de novas tecnologias, s, é evidente que vários tratamentos ainda são emergentes. O modificador da doença Oleogel-S10; as três terapias celulares, ALLO-ASC-Sheet (adesivo de hidrogel contendo células-tronco mesenquimais), EB-101 (queratinócitos autólogos contendo expressão COL7A1 completo para C7) e allo-APZ2-OTS (células estromais mesenquimais dérmicas alogênicas ABCB5-positivas); as três terapias gênicas, FCX-007 (dabocemagene autoficel), KB103 (Beremagene Geperpavec tópico) e o PTR-01 (Colágeno recombinante VII); e o agente químico INM-755 CREME (canabinol tópico) estão dentre as tecnologias avaliadas que apresentam estudos em fase de recrutamento ou completos mas sem resultados publicados, tornando inviável a análise de eficácia e segurança desses medicamentos.

Ademais, nenhum medicamento incluído neste informe possui registro

nas agências FDA, EMA e Anvisa. Entretanto, mesmo ainda não existindo tratamentos que promovam a cura da EB, os resultados futuros destes estudos podem trazer um ganho de qualidade de vida através do alívio da dor e da diminuição do agravamento das lesões e infecções podendo também, impactar na diminuição do estigma social vivenciado por esses pacientes.

Para que ocorra a oferta desses medicamentos no SUS, é necessária a análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):614–27.
2. Simioni PU, Ugrinovich LA. Tratamento e diagnóstico de epidermólise bolhosa. *Ciência & Inovação*. 2021;6(1).
3. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: advances in research and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1176–89.
4. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):786–95.
5. Lima LF, de Vasconcelos PF. Epidermólise bolhosa: suas repercussões restritivas na vida diária do paciente. *J Heal Biol Sci*. 2019;7(4 (Out-Dez)):423–8.
6. Salera S, Tadini G, Rossetti D, Grassi FS, Marchisio P, Agostoni C, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: causes, assessments, requirements and management. *Clin Nutr*. 2020;39(2):343–52.
7. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs: Epidermolysis bullosa acquisita. 2022. p. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?ln.
8. Angelo MMFC, de Campos FRANÇA DC, VOLPATO LER. Manifestações clínicas da epidermólise bolhosa: revisão de literatura. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2012;12(1):135–42.
9. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May;9:76.
10. Sabiá CF. Epidermólise bolhosa: aspectos epidemiológicos e evidências sanitárias no Brasil, no período de 2009 a 2013. 2016;
11. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras da Epidermólise Bolhosa. 2021;
12. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):904–17.
13. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study “EASE” for epidermolysis bullosa: study design and rationale. *Trials*. 2019 Jun;20(1):350.
14. ClinicalTrials.gov. Phase III Efficacy and Safety Study of Oleogel-S10 in Epidermolysis Bullosa (EASE) (NCT03068780) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068780?te>
15. Castle CreeN Pharmaceuticals LLC. CLINICAL STUDY PROTOCOL DIACEREIN 1% OINTMENT GLOBAL PROTOCOL NUMBER: CCP-020-302 PROTOCOL AMENDMENT. 2019;
16. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, et al. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):892-901.e7.

17. ClinicalTrials.gov. Long Term Open-label Study Evaluating Safety of Diacerein 1% Ointment Topical Formulation in Subjects With Epidermolysis Bullosa Simplex (NCT03389308) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389308?term=NCT03389308&draw=2&rank=1>
18. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety and Efficacy of ALLO-ASC-SHEET in Subjects With Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT05157958) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05157958?term=NCT05157958&draw=2&rank=1>
19. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Diacerein 1% Ointment for Subjects With Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS). (NCT03154333). 2022. p. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03154333>.
20. ClinicalTrials.gov. To Evaluate the Pharmacokinetic of Diacerein and Rhein After Maximum Use in Patients With Epidermolysis Bullosa (EB) (NCT03472287). 2022.
21. Moon K-C, Suh H-S, Kim K-B, Han S-K, Young K-W, Lee J-W, et al. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes*. 2019 Apr;68(4):837–46.
22. Sierra-Sánchez Á, Montero-Vilchez T, Quiñones-Vico MI, Sanchez-Diaz M, Arias-Santiago S. Current Advanced Therapies Based on Human Mesenchymal Stem Cells for Skin Diseases. *Front cell Dev Biol*. 2021;9:643125.
23. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety and Efficacy of ALLO-ASC-SHEET in Subjects With Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT05157958) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05157958?term=NCT05157958&draw=2&rank=1>
24. Siprashvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, Loutit K, Khuu P, Furukawa LK, et al. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Jama*. 2016;316(17):1808–17.
25. Cutlar L, Greiser U, Wang W. Gene therapy: pursuing restoration of dermal adhesion in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 2014;23(1):1–6.
26. ClinicalTrials.gov. Phase 3, Open-label Clinical Trial of EB-101 for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB) (NCT04227106) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04227106?term=NCT04227106&draw=2&rank=1>
27. EMA. EU/3/19/2160: Orphan designation for the treatment of epidermolysis bullosa. 2022.
28. ClinicalTrials.gov. Allogeneic ABCB5-positive Dermal Mesenchymal Stromal Cells for Treatment of Epidermolysis Bullosa (Phase III, Cross-over) (NCT05464381) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05464381?term=allo-APZ2-OTS&draw=2&rank=1>
29. Monteiro LL dos S. Análise molecular de mutações associadas ao Gene

- COL7A1 na Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD). 2016;
30. ClinicalTrials.gov. Extension Study to PTR-01-002 (NCT05143190) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05143190?term=NCT05143190&draw=2&rank=1>
 31. ClinicalTrials.gov. A Study of PTR-01 in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT04599881) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599881?term=NCT04599881&draw=2&rank=1>
 32. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(4):780–8.
 33. ClinicalTrials.gov. Topical Beremagene Geperpavec (KB103) Gene Therapy to Restore Functional Collagen VII for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (GEM-1) (NCT03536143) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03536143?term=NCT03536143&draw=2&rank=1>
 34. ClinicalTrials.gov. The Objective of This Study is to Compare the Efficacy and Safety of Beremagene Geperpavec (B-VEC) Topical Gel With That of Placebo for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT04491604) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04491604?term=NCT04491604&draw=2&rank=1>
 35. ClinicalTrials.gov. A Long-term Treatment With B-VEC for Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT04917874) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917874?term=NCT04917874&draw=2&rank=1>
 36. ClinicalTrials.gov. Topical Beremagene Geperpavec (KB103) Gene Therapy to Restore Functional Collagen VII for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (GEM-1) (NCT03536143).
 37. ClinicalTrials.gov. The Objective of This Study is to Compare the Efficacy and Safety of Beremagene Geperpavec (B-VEC) Topical Gel With That of Placebo for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT04491604). 2022.
 38. ClinicalTrials.gov. A Long-term Treatment With B-VEC for Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT04917874). 2022.
 39. ClinicalTrials.gov. A Study of FCX-007 for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEFI-RDEB) (NCT04213261). 2022; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04213261?term=NCT04213261&draw=2&rank=1>
 40. ClinicalTrials.gov. A Study of FCX-007 for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEFI-RDEB) (NCT04213261). 2022;
 41. Sheriff T, Lin MJ, Dubin D, Khorasani H. The potential role of cannabinoids in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2020 Dec;31(8):839–45.
 42. Weigelt MA, Sivamani R, Lev-Tov H. The therapeutic potential of cannabinoids for integumentary wound management. *Exp Dermatol*. 2021;30(2):201–11.

43. ClinicalTrials.gov. INM-755 (Cannabinol) Cream for Treatment of Epidermolysis Bullosa (NCT04908215). 2022; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04908215?term=NCT04908215&draw=2&rank=1>
44. ClinicalTrials.gov. INM-755 (Cannabinol) Cream for Treatment of Epidermolysis Bullosa (NCT04908215). 2022;
45. Hou P-C, Wang H-T, Abhee S, Tu W-T, McGrath JA, Hsu C-K. Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. Am J Clin Dermatol. 2021 Nov;22(6):801–17.

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE e PubMed Central (via PubMed)

Data: 08/2022

N= 16 artigos

("Epidermolysis Bullosa"[Mesh] OR Epidermolysis Bullosa OR bullous epidermolysis OR epidermoid bullosa OR epidermolysis bullosa, junctional OR junctional epidermolysis bullosa) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) AND ("Clinical Trial, Phase III" [Publication Type] OR Clinical Trial, Phase 3 OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR Clinical Trial, Phase 2))

Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 08/2022

N= 159 artigos

#1 'epidermolysis bullosa'/exp OR 'bullous epidermolysis' OR 'epidermoid bullosa' OR 'epidermolysis bullosa, junctional' OR 'junctional epidermolysis bullosa' OR 'epidermolysis bullosa'
#2 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti
#3 #1 AND #2
#4 Embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
#5 #3 AND #4

Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: 08/2022

N= 23 artigos

Epidermolysis Bullosa / Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies / Fase 2 e 3 de pesquisa

Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 05/2022

N= 4 artigos

Indication (Epidermolysis bullosa dystrophica) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)

APÊNDICE 2 – Estudos excluídos e razões para exclusão.

Tecnologia / NCT	Justificativa para exclusão
Toxina botulínica Dysport® / NCT03453632	Aplicação predominantemente localizada (aplicação nos pés)
SD-101-6.0 (Zorblisa) / NCT02384460	Medicamento descontinuado pelo patrocinador devido a deficiências de boas práticas clínicas identificadas durante uma inspeção do FDA no local do fabricante.
Serlopitant Tablet (VPD-737) / NCT03836001	Medicamento descontinuado devido à falta de resposta clínica significativa.
Dentoxol ® enxaguatório bucal / NCT05288478	Indicado para sintomas orais relacionados à EB.
Pregabalin / NCT03928093	Indicado para controle dos sintomas da neuropatia de pequenas fibras da pele dos pacientes com EB. Indicação em bula não específica para EB.
Sirolimus, 2% / NCT02960997	Aplicação predominantemente localizada (aplicação nos pés)