

Décision n°2022.0350/DC/SEM du 13 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité FILSUVEZ

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 octobre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité FILSUVEZ ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMRYT PHARMACEUTICAL SAS pour la spécialité FILSUVEZ reçue le 25 mai 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 3 juin et 22 juillet 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 juillet 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} août 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament FILSUVEZ, dans l'indication « Traitement des plaies peu profondes associées à l'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois ».

Dans cette indication, FILSUVEZ a obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire AMRYT PHARMACEUTICAL SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que cette pathologie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse à l'origine d'un décollement bulleux pouvant affecter des surfaces importantes, très douloureuse, prurigineuse et qui peut engager le pronostic vital dans ses formes sévères. Cette maladie impacte fortement la qualité de vie du patient et de sa famille compte-tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins pluriquotidiens. La prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où il n'existe pas de médicament ayant une AMM ou recommandé dans le traitement de l'EB et des plaies associées à l'EB. Le traitement est limité à des

traitements symptomatiques : des soins infirmiers, reposant essentiellement sur la pose de pansements non-adhérents et éventuellement d'interfaces.

Néanmoins, la commission de la transparence a également considéré que :

- Quand bien même il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement peut être différée au regard de la quantité d'effet modeste, de la pertinence clinique discutable ainsi que des limites de transposabilité des résultats.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie qui n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité (absence de données robustes sur le maintien de la cicatrisation, véritable enjeu de la cicatrisation, absence de données de qualité de vie) chez les patients ayant des plaies peu profondes associées à l'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle. Il dispose d'un plan de développement mal adapté compte tenu des nombreux biais de l'étude présentée et de l'absence de nouvelle étude prévue et ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice substantiel pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il ne comble pas le besoin médical actuellement très partiellement couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 octobre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Extrait sec raffiné d'écorce de bouleau
FILSUVEZ 10 %,****gel****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022**

- Epidermolyse bulleuse dystrophique et jonctionnelle
- Secteur : ville et hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- Traitement des plaies peu profondes associées à l'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	3
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	6
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5. Conclusions de la Commission	12
6. Recommandation de la Commission	13
7. Informations administratives et réglementaires	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de FILSUVEZ, gel (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) dans l'indication du « **Traitement des plaies peu profondes associées à l'Épidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) a obtenu une AMM dans cette indication le 21 juin 2022.

Ce médicament est un gel non aqueux contenant 10 % d'extrait sec raffiné d'écorce de bouleau (extrait triterpénique) qui contient de la bétuline, de l'acide bétulinique, du lupéol, de l'acide oléanolique et de l'érythrodiol.

Il dispose d'une désignation de médicament orphelin depuis le 23 février 2011.

Il est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel (AAC), sous la dénomination OLEOGEL-S10, et anciennement d'ATU nominatives octroyées depuis août 2020 (environ 50 patients auraient été traités en France à la date du présent avis).

A noter enfin qu'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence et est en cours d'instruction à la date du présent avis.

2. Indication

→ **Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce**

FILSUVEZ est indiqué dans le traitement des plaies peu profondes associées à l'Épidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de FILSUVEZ (écorce de bouleau) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'épidermolyse bulleuse (EB) est une maladie rare et héréditaire affectant l'intégrité des tissus épithéliaux. Il s'agit en fait d'un groupe de génodermatoses caractérisées par une fragilité cutanée et/ou de

la muqueuse à l'origine d'un décollement bulleux le plus souvent post-traumatique¹, dont la gravité est très variable, allant d'une gêne modérée à des formes sévères voire létales.

La classification des EB est basée sur le niveau morphologique du décollement dans la peau avec 4 types majeurs :

- EB simplex (EBS) : épiderme
- EB jonctionnelle (EBJ) : lamina lucida de la zone de la membrane base
- EB dystrophique (EBD) : sublamina densa (derme le plus élevé, juste en-dessous de la lame de la membrane basale)
- et EB Kindler (EBK) : variable, intraépidermique ou sous-épidermique.

Les premières manifestations de la maladie surviennent le plus souvent chez le nouveau-né ou l'enfant, ou plus rarement chez l'adulte. La sévérité est variable d'un patient à l'autre allant de formes localisées modérées à des formes généralisées sévères potentiellement létales et particulièrement handicapantes. Il est difficile de prévoir la sévérité du phénotype à partir du génotype, les mutations d'un même gène pouvant être à l'origine de formes plus ou moins sévères de la maladie. Certains signes sont communs à toutes les EB : bulles cutanées et/ou muqueuses aboutissant à des plaies/érosions, anomalies de la cicatrisation, grains de milium, aplasie cutanée congénitale, dystrophie unguéale, prurit, douleur, surinfection.

Il existe des manifestations plus spécifiques en fonction des sous types :

- ➔ **Manifestations spécifiques de l'EBD²** : elles sont très variables allant d'une légère atteinte localisée (en particulier sur les mains, les pieds ou dans la région pré-tibiale) à une grave atteinte généralisée. Les lésions cutanées sont spontanées ou apparaissent sous l'effet de friction. La cicatrisation est accompagnée de cicatrices atrophiques et, plus rarement, hypertrophiques, de lésions albopapuloïdes, de grains de milium et d'une dystrophie des ongles. La formation de cicatrices profondes peut entraîner, des synéchies et syndactylies, des rétractions articulaires des mains et des pieds très handicapantes. L'atteinte des muqueuses est courante et se manifeste le plus souvent par des lésions de la cavité buccale ou des sténoses œsophagiennes. Les yeux et l'appareil génito-urinaire peuvent aussi être affectés. L'atteinte cutanéomuqueuse peut causer une anémie, un déficit en fer et un retard de croissance. Les patients atteints d'une EBD ont également un risque plus élevé d'apparition de carcinomes épidermoïdes. Le fardeau de la maladie et des plaies cutanéomuqueuses est considérable notamment dans les formes récessives : 60 % des patients ont une atteinte de plus de 30 % de la surface corporelle et l'intensité de la douleur et des démangeaisons est corrélée à la taille de la plaie.
- ➔ **Manifestations spécifiques de l'EBJ** : la formation de bulles cutanées peut affecter des zones restreintes ou étendues avec une sévérité variable. Celle-ci est généralement associée à une cicatrisation atrophique ou à la formation de tissu granuleux pouvant entraîner des plis bulbeux des ongles, une alopecie et des défauts de l'émail dentaire (hypoplasie par érosion de quelques dents ou toutes les dents).

Le diagnostic doit être évoqué devant une fragilité cutanée (bulles ou plaies des zones de frottement et/ou associés à des pansements), survenant depuis l'enfance et/ou une aplasie cutanée congénitale siégeant sur la face antérieure des membres inférieurs. Le diagnostic est ensuite confirmé par une biopsie cutanée pour permettre un examen immunohistochimique et la détermination du niveau de clivage. A posteriori du diagnostic initial, une analyse génétique permettra de préciser la forme.

Les complications infectieuses, nutritionnelles, néoplasiques, cicatricielles et fonctionnelles, voire viscérales des formes les plus sévères peuvent en effet être à l'origine de lourds handicaps. Dans tous

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. oct 2020;183(4):614-27.

² Orphanet: Epidermolysse bulleuse dystrophique

les cas le retentissement psychologique et social du patient et de sa famille peut être majeur avec des difficultés d'intégration en collectivité.

Selon les termes du PNDS consacré aux EBH³, c'est une maladie cutanée extrêmement douloureuse nécessitant des soins fréquents douloureux avec perte d'autonomie et une surveillance fréquente à vie du carcinome épidermoïde. **C'est une maladie dévastatrice et douloureuse nécessitant des options de traitement efficaces, il s'agit d'un besoin médical urgent et non satisfait.** L'invalidité médicale permanente est la norme pour la majorité des patients atteints de sous-type généralisés d'EB sévères. L'EB impose un fardeau considérable aux patients mais également à leurs soignants et à leurs familles.

Une étude menée en France en 2021 avec la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) et le Centre de référence de épidermolyses bulleuses héréditaires MAGEC Nord (Hôpital Necker) a dénombré 928 patients atteints d'EBH dont 453 formes dystrophiques, 117 formes jonctionnelles, 334 formes simples et 23 syndromes de Kindler. Rapporté à la population française, cette étude a permis d'estimer la prévalence des EBH à environ 13 cas par million en France.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de l'EBH. La prise en charge consiste à accompagner au mieux les patients et leur famille dans les soins cutanés quotidiens, à prévenir, dépister et traiter au plus tôt les complications, et à autonomiser le patient et sa famille avec des programmes d'éducation thérapeutique (ETP).

Les soins infirmiers constituent la pierre angulaire de la prise en charge des EBH (désinfection, pose de pansements, favorisation de la cicatrisation...). Les soins sont non stériles, allant d'une fois par jour à 2 fois par semaine, d'une durée variable mais parfois de plusieurs heures. Tout pansement adhésif est contre-indiqué. Une évaluation minutieuse de la peau et des plaies doit être effectuée régulièrement. La prise en charge doit être adaptée à la fois au type d'EB et aux caractéristiques de la plaie.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de FILSUYEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients âgés d'au moins 6 ans dans le traitement **des plaies peu profondes associées à l'Épidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle.**

4.2.2.1 Médicaments

Actuellement, il n'existe pas de médicament ayant une AMM ou recommandé dans le traitement des plaies associées à l'EB.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins infirmiers ont un rôle essentiel dans la prise en charge de ces plaies. Ils reposent sur les principes généraux suivants :

³ Epidermolyses bulleuses héréditaires – PNDS : Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles (has-sante.fr)

- Favoriser une cicatrisation rapide et de qualité des plaies,
- Limiter la douleur liée aux plaies et aux soins,
- Limiter et traiter le risque de surinfection,
- Protéger les zones non atteintes des traumatismes et frottements,
- Réaliser une surveillance fonctionnelle / carcinologique,
- Proposer et réaliser l'éducation thérapeutique du patient et de la famille.

Les soins des plaies consistent en la pose de pansements non-adhérents. Par ailleurs, la détersion douce des plaies est nécessaire pour accélérer le processus de cicatrisation et prévenir l'infection.

Le choix des pansements varie en fonction du type des lésions et de leur topographie sur les familles suivantes :

- Les alginates (détersion)
- Les hydrocellulaires (plaies exsudatives) et les hydrocellulaires minces (plaies peu exsudatives)
- Les interfaces (plaies sèches à peu exsudatives, inscrites sur la LPPR dans l'indication « peau fragile [notamment épidermolyse bulleuse congénitale])
- Les pansements à l'argent (plaies infectées), cependant il n'est pas établi que ces produits puissent prévenir l'infection ou améliorer les taux de guérison de plaies infectées.
- Hydrofibre (plaies exsudatives ou en cas de rougeur / écoulement)

→ Conclusion

Au total, les CCP dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce sont la pose de pansements non-adhérents associés ou non aux interfaces et les soins infirmiers généraux.

4.2.3 Traitements appropriés

La pose de pansements non-adhérents et d'interfaces, sont des soins de support qui ne peuvent être considérés comme des traitements appropriés.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Bien que la maladie soit grave, rare, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication de l'AMM, la Commission considère que la mise en œuvre de ce traitement par FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) peut être différée au regard des données cliniques disponibles notamment au regard de la quantité d'effet modeste et de pertinence clinique discutable, du profil de tolérance préoccupant et des limites de transposabilité des résultats.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) a obtenu, le 21 juin 2022 dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) est le premier traitement médicamenteux à disposer d'une AMM dans le traitement des plaies liées à l'EBH.

Il s'agit d'un gel stérile non aqueux aux propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes obtenu à partir de triterpènes sous forme d'extraits raffinés d'écorce de bouleau dont la bétuline, l'acide bétulinique, l'érythrodiol, le lupéol et l'acide oléanolique.

Les études pharmacodynamiques ont montré que les triterpènes de bouleau modulent les médiateurs inflammatoires et sont associés à l'activation des voies intracellulaires connues pour être impliquées dans la différenciation et la migration des kératinocytes, la cicatrisation et la fermeture des plaies. Néanmoins, le mécanisme d'action précis de la substance active dans le processus de cicatrisation n'est pas encore connu à ce jour.

Il s'agit d'un médicament avec une désignation de médicament orphelin dans l'indication, obtenue le 23 février 2011 et renouvelée le 26 avril 2022.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'accès précoce de FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) repose principalement sur l'étude EASE (BEB-13), une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus placebo (gel placebo) chez des patients atteints d'EBH.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 4 ans et avoir l'un des sous-types d'EBH suivants : dystrophique (DEB), jonctionnel (JEB) et syndrome de Kindler. Les patients devaient avoir une plaie d'épidermolyse bulleuse non profonde, d'une surface de 10 à 50 cm², en dehors de la région anogénitale, survenue depuis \geq 21 jours et $<$ 9 mois.

Après la période de sélection, tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir pendant 90 jours soit :

- le gel FILSUVEZ appliqué à la surface de leurs plaies, d'une épaisseur d'environ 1 mm à chaque changement de pansement tous les 1 à 4 jours,
- le gel placebo appliqué à la surface de leurs plaies, d'une épaisseur d'environ 1 mm à chaque changement de pansement tous les 1 à 4 jours,

Lors de la randomisation, une plaie a été sélectionnée par l'investigateur comme la plaie cible pour l'évaluation du critère principal d'efficacité.

A l'issue de la phase randomisée en double aveugle les patients avaient la possibilité de rester dans l'étude dans une phase ouverte de suivi de 24 mois au cours de laquelle tous les patients ont reçu le gel FILSUVEZ.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une première cicatrisation complète de la plaie cible selon l'évaluation clinique de l'investigateur à J45.

Des critères de jugement secondaires ont été évalués selon une méthode hiérarchique :

1. Délai jusqu'à la fermeture complète de la plaie cible jusqu'à la fin de la période de traitement (J90)
2. Pourcentage de patients ayant une première cicatrisation complète de la plaie cible à J90
3. Incidence d'infections de plaie entre l'inclusion (J0) et J90
4. Sévérité maximale de l'infection de la plaie entre J0 et J90
5. Variation par rapport à l'inclusion du score TBWB selon la section 1 de l'échelle EBDASI⁴
6. Variation entre l'inclusion (Jour 0) et Jour 90 du score de démangeaisons évalué avant le changement des pansements

Résultats :

Un total de 223 patients a été inclus, dont 109 patients dans le groupe FILSUVEZ et 114 patients dans le groupe gel placebo. Les patients étaient âgés en moyenne de 16,7 ans (38,1 % de patients âgés entre 4 ans et 12 ans) et la plupart étaient de sexe masculin (60,1 % des patients). La majorité des patients (87,4 %) étaient atteints du sous-type dystrophique, parmi lesquels 78,5 % avaient une forme récessive (EBDR) et 9,0 % une forme dominante (EBDD). Par ailleurs, 11,7 % des patients étaient atteints du sous-type jonctionnel, 0,9 % du sous-type EB simple (EBS) et aucun des patients n'était atteint du syndrome de Kindler (EBK).

La taille moyenne de la plaie cible d'EB à l'inclusion était de $18,99 \pm 8,64 \text{ cm}^2$ (10,0 à 45,6 cm^2) dans le groupe FILSUVEZ et $19,41 \pm 10,10 \text{ cm}^2$ (10,0 cm^2 à 49,5 cm^2) dans le groupe gel placebo.

Durant la phase en double aveugle, la majorité des patients a appliqué le traitement à l'étude sur toutes les plaies quotidiennement ou tous les 2 jours (entre 70 % et 78 %).

FILSUVEZ a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une première cicatrisation complète de la plaie cible selon l'évaluation clinique de l'investigateur à J45 : 41,3 % dans le groupe FILSUVEZ versus 28,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 12,4 % entre les deux groupes avec un risque relatif égal à 1,44 (IC_{95%} [1,01, 2,05] ; p = 0,013) (population ITTm).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre FILSUVEZ et le placebo en termes de délais jusqu'à la fermeture complète de la plaie cible jusqu'à la fin de la période de traitement (J90), 1^{er} critère de l'analyse séquentielle (92 jours avec FILSUVEZ versus 94 jours avec le placebo, soit une différence de 2 jours, p = 0,302). En conséquence, conformément au protocole, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés.

4.5.2.2 Tolérance

- Données issues des études cliniques

Dans l'étude EASE (BEB-13), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitement (81,7 % dans le groupe FILSUVEZ versus 80,7 % dans le groupe gel placebo) au cours de la période d'évaluation principale de 90 jours.

⁴ Score TBWB (*Total Body Wound Burden*) : score évalué par l'investigateur selon le score d'activité cutanée (Section I : cloques/érosions/croûtes) de l'échelle EBDASI (*Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index*). L'évaluation est basée sur un score de 0 à 10 pour chacune des 10 localisations anatomiques (les régions anogénitale et fessière ont été exclues) soit un score maximum de 100 points ;

Les EI les plus fréquemment rapportés sous FILSUVEZ ont été les complications de la plaie⁵ (61,5 % dans le groupe FILSUVEZ versus 53,5 % dans le groupe gel placebo), des infections de la plaie (7,3 % versus 8,8 % respectivement), de la fièvre (8,3 % versus 13,2 % respectivement) et un prurit (7,3 % versus 5,3 %).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 6,4 % (7/109) dans le groupe FILSUVEZ et de 4,4 % (5/114) dans le groupe gel placebo.

Un seul EIG, une hémorragie au niveau d'une plaie chez un patient traité par FILSUVEZ, a été considéré comme lié au traitement et a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude. L'anémie a été le seul EIG rapporté pour plus d'un patient (3 patients, tous dans le groupe FILSUVEZ), bien qu'aucun de ces événements d'anémie n'ait été considéré comme lié au traitement.

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude sont survenus chez 3 patients du groupe FILSUVEZ (une hémorragie de la plaie, douleur liée à la procédure de changement de pansements, tous deux considérés comme liés au traitement et un carcinome épidermoïde cutané considéré non lié au traitement car le gel n'a pas été appliqué sur cette lésion) et chez 2 patients (grossesse et dermatite allergique, tous deux considérés non liés au traitement) du groupe gel placebo.

Les données de tolérance observées à long terme sont cohérentes avec celles observées durant la phase randomisée en double aveugle.

- Données de l'ATU

Chez les 49 patients traités par FILSUVEZ dans le cadre du dispositif ATU ou du dispositif AAC, 2 cas de pharmacovigilance ont été rapportés et ont conduit à l'arrêt du traitement : un cas non grave avec 6 EI possiblement reliés au traitement et un cas grave avec 3 EI graves probablement non reliés au traitement. Les EI les plus rapportés ont été le prurit (3 cas).

- Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) (version 2.0 du 21 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réaction allergique / hypersensibilité (chez les patients présentant des plaies peu profondes)
Risques importants potentiels	– Infection de la plaie – Guérison prolongée des brûlures et risque de cicatrices hypertrophiques si la chirurgie est retardée (chez les patients présentant des plaies peu profondes) – Carcinome épidermoïde et autres tumeurs malignes de la peau (chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse)
Informations manquantes	– Interaction avec d'autres médicaments topiques (chez les patients présentant des plaies peu profondes) – Utilisation chez les patients avec différents types de peau selon l'origine ethnique / classification Fitzpatrick

4.5.2.3 Discussion :

L'efficacité de FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), administré localement sous forme de gel, à un dosage de 10 %, a été démontrée versus un gel placebo dans l'indication de l'AMM, dans une étude clinique de phase III de bonne qualité méthodologique (étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, sur un effectif large, avec gestion de l'inflation du risque alpha lié à la

⁵ les complications de la plaie ont compris plusieurs types de complications locales telles qu'une augmentation de la taille de la plaie, une réouverture de la plaie et une douleur au niveau de la plaie.

multiplicité des tests et gestion des données manquante avec une méthode conservatrice), en termes de pourcentage de patients ayant une 1^{ère} cicatrisation complète de la plaie cible à J45, critère de jugement principal de l'étude.

Néanmoins, l'évaluation de l'efficacité de FILSUVEZ doit prendre en compte les éléments suivants :

- La différence observée en faveur de FILSUVEZ sur le critère de jugement principal est statistiquement significative, mais modeste et de pertinence clinique discutable (différence de 12,4 % entre les deux groupes).
- On ne dispose pas de données robustes sur le maintien de la cicatrisation qui représente le véritable enjeu de la prise en charge.
- Il n'a pas été démontré de supériorité de FILSUVEZ par rapport au placebo sur le 1^{er} des critères de jugement secondaires hiérarchisés (délai jusqu'à la fermeture complète de la plaie cible jusqu'à la fin de la période de traitement à J90) et par conséquent, sur aucun des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés.
- On ne dispose pas de données robustes sur la qualité de vie des patients ou sur celle des aidants.
- On ne dispose pas de données comparatives à long terme, au-delà de 90 jours, or il s'agit d'une maladie chronique.
- On ne dispose pas de données versus des dispositifs médicaux de type interface habituellement utilisés en cas de peau fragile bulleuse.
- Il existe des limites en termes de transposabilité des résultats, dans la mesure où :
 - l'indication revendiquée par le laboratoire cible tous les sous-type d'EBD et EBJ, or les EBDR étaient très majoritaires (78,5 %) et parmi celles-ci, les EBDR généralisées sévères et généralisées intermédiaires,
 - les EBDR généralisées les plus sévères n'ont pas été étudiées car les patients atteints de ces formes ayant pratiquement tous un antécédent de carcinome cutané, ils n'ont pas été inclus dans l'étude (critère de non-inclusion),
 - la population incluse dans l'étude était plus jeune que celle vue en pratique clinique, alors que l'âge est un facteur de sévérité de l'EBH.

Le profil de tolérance de FILSUVEZ comporte un risque important de complications et d'infections de la plaie et un risque de cicatrice hypertrophique. En outre FILSUVEZ peut provoquer un prurit et une douleur qui peuvent se surajouter aux symptômes de la maladie, et ainsi contribuer à l'altération de la qualité de vie des patients. Compte tenu de ce profil de tolérance et de l'effet modeste de FILSUVEZ, l'intérêt de ce traitement au regard de la prise en charge actuelle est discutable. Par ailleurs, l'apparition de carcinome épidermoïde et autres tumeurs malignes de la peau a été considéré comme un risque important potentiel dans le PGR, même si aucun cas n'a été observé durant la période en double aveugle ou durant la phase de suivi ouverte de l'étude EASE (BEB-13).

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement clinique est mal adapté compte tenu des nombreux biais de l'étude présentée (voir ci-dessus) et de l'absence de nouvelle étude prévue.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- d'une différence observée en faveur de FILSUVEZ statistiquement significative sur le critère de jugement principal, mais modeste et de pertinence clinique discutable (différence entre les deux groupes de 12,4 % patients ayant une 1^{ère} cicatrisation complète de la plaie cible à J45)
- de l'absence :

- de données robustes sur le maintien de la cicatrisation, véritable enjeu de la cicatrisation,
 - de démonstration d'une supériorité du gel FILSUVEZ par rapport au placebo sur le 1^{er} des critères de jugement secondaires hiérarchisés (délai jusqu'à la fermeture complète de la plaie cible jusqu'à la fin de la période de traitement à J90) et par conséquent, sur aucun des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés,
 - de données robustes sur la qualité de vie des patients ou sur celle des aidants,
 - de données versus des dispositifs médicaux de type interface habituellement utilisés en cas de peau fragile bulleuse.,
- des limites en termes de transposabilité des résultats :
- l'indication revendiquée par le laboratoire cible tous les sous-type d'EBD et EBJ, or les EBDR étaient très majoritaires (78,5 %) et parmi celles-ci, les EBDR généralisées sévères et généralisées intermédiaires,
 - les EBDR généralisées les plus sévères n'ont pas été étudiées car les patients atteints de ces formes ayant pratiquement tous un antécédent de carcinome cutané, ils patients n'ont pas été inclus dans l'étude (critère de non-inclusion),
 - la population incluse dans l'étude était plus jeune que celle vue en pratique clinique, alors que l'âge est un facteur de sévérité de l'EBH,
- du profil de tolérance comportant un risque important de complications et d'infections de la plaie et de cicatrice hypertrophique, de même qu'un risque de prurit et une douleur qui peuvent se surajoutent aux symptômes de la maladie, et ainsi contribuer à l'altération de la qualité de vie des patients ;
- de l'existence d'un plan de développement mal adapté,

Critères présumant le caractère innovant

- Le médicament est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance ou de qualité de vie.
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- Le médicament comble le besoin médical actuellement très partiellement couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansement et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle, qui est une maladie grave, rare et invalidante.

le médicament ne satisfait à aucun des critères de présomption d'innovation.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où il s'agit :
 - d'une pathologie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse à l'origine d'un décollement bulleux pouvant affecter des surfaces importantes, très douloureuse, prurigineuse et qui peut engager le pronostic vital dans ses formes sévères ;
 - d'une maladie impactant fortement la qualité de vie du patient et de sa famille compte tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins pluriquotidiens ;
 - dont la prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France.

- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :
 - il n'existe pas de médicament ayant une AMM ou recommandé dans le traitement de l'EB et des plaies associées à l'EB,
 - le traitement est limité à un traitement symptomatique : des soins infirmiers, reposant essentiellement sur la pose de pansements non-adhérents et éventuellement d'interfaces,

- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de la quantité d'effet modeste et de pertinence clinique discutable, du profil de tolérance préoccupant et des limites de transposabilité des résultats.

- ➔ FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car :
 - il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie n'apportant pas un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (cicatrisation des plaies) chez les patients ayant des plaies peu profondes associées à l'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle,
 - il dispose d'un plan de développement mal adapté et ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice substantiel pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante,
 - il ne comble pas le besoin médical actuellement très partiellement couvert.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de FILSUVEZ (écorce de bouleau) dans l'indication du « Traitement des plaies peu profondes associées à l'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 01/08/2022 Date d'examen et d'adoption : 05/10/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association Debra France)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	FILSUEZ 10 % (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), gel Boîte de 1 tube de 23,4 g (CIP : 34009 302 540 2 8) Boîte de 1 tube de 9,4 g (CIP : 34009 302 540 1 1)
Demandeur	AMRYT PHARMACEUTICALS SAS
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 21 juin 2022
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie
Classification ATC	D Dermatologie D03 Préparations pour le traitement des plaies et des ulcérations D03A Cicatrisants D03AX Autres cicatrisants D03AX13 Cortex Betulae

FILSUEZ 10 %, 5 octobre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr