



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Post-AMM première demande : FILSUVEZ (CT AP-108) Examen - FILSUVEZ (ATUp) (bouleau (écorce de), extrait sec raffiné d') (CT-19928) AMRYT PHARMACEUTICALS SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe au dossier FILSUVEZ. On fait rentrer les experts.

M^{me} LUZIO.- Madame Mallat devra s'abstenir pour ce vote.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de te déconnecter. Bonjour aux experts qui nous ont rejoints. Merci beaucoup de vous être libérés et de nous consacrer un petit peu de temps. On va donc parler de FILSUVEZ qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera un petit temps de parole.

M^{me} LUZIO.- Je fais un petit rectificatif. Il n'y a pas de déport de Madame Mallat. L'analyse de la situation du Professeur Guillot, de Mesdames Alice Phan et Emmanuelle Bourrat n'a pas conduit à observer de risque de conflit d'intérêts pour l'expertise de ce dossier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci aux experts de nous avoir rejoints. On va voir ce dossier qui va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, chaque expert aura un temps relativement bref de présentation, Bernard Guillot, Alice Phan et Emmanuelle Bourrat, dans cet ordre *a priori*, pour laisser plus de temps aux questions-réponses si c'est possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité FILSUVEZ 10 % en gel sur la liste des spécialités remboursables des assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

Le FILSUVEZ dont le principe actif est de l'extrait sec raffiné d'écorce de bouleau a obtenu son AMM le 21 juin 2022. Il a par ailleurs le statut de médicaments de thérapie innovante, avec une désignation de médicament orphelin. Il est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisation d'accès compassionnel sous la dénomination OLEOGEL-S10, et anciennement d'AMM nominatives octroyées depuis août 2020 et dont environ 50 patients auraient été traités en France à ce jour.

Le laboratoire a déposé une demande d'accès précoce en parallèle, dans l'indication de l'AMM qui vous sera présentée après cet examen de demande d'inscription en droit commun et sur la base des mêmes données.

Dans le cadre de ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Cette demande d'inscription repose essentiellement sur les données issues d'une étude de phase III randomisée en double aveugle multicentrique versus un gel placebo réalisé chez 223 patients à partir de quatre ans atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire.

Concernant l'étude, presque 90 % étaient atteints du sous-type dystrophique, parmi lesquels la grande majorité des patients avaient une forme récessive. Lors de la randomisation, une

plaie a été sélectionnée par l'investigateur comme la plaie cible pour l'évaluation du critère principal d'efficacité.

Concernant les résultats de l'étude, FILSUEZ a démontré sa supériorité sur le critère de jugement principal, qui était le pourcentage de patients ayant une première cicatrisation complète de la plaie cible dans les 45 jours par rapport au gel placebo et selon l'évaluation clinique de l'investigateur, avec une différence entre les deux groupes de 12,4 % et un risque relatif égal à 1,44.

Plusieurs critères de jugement secondaire hiérarchisés étaient prévus au protocole. Néanmoins, la supériorité n'a pas été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, qui était le délai jusqu'à la fermeture complète de la plaie cible selon l'évaluation clinique de l'investigateur à J90. Il y avait une différence de deux jours entre les deux groupes et une (inaudible son 6, 00'03'13) significative. Par conséquent, la procédure d'analyse séquentielle a été interrompue.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment observés sous FILSUEZ ont été les complications de la plaie. Par complications de la plaie, il faut entendre des complications locales avec une augmentation de la taille de la plaie, une réouverture de la plaie ou des douleurs au niveau de la plaie. Les autres événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient des infections de la plaie, la fièvre et un prurit.

Pour ce dossier, nous avons sollicité la Docteur Emmanuelle Bourrat, la Docteur Alice Phan et le Professeur Bernard Guillot. Nous avons également reçu une contribution écrite de l'association DEBRA France.

Je laisse la parole au Docteur Emmanuelle Bourrat pour la présentation de son rapport.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Merci beaucoup. Je suis responsable d'un centre de référence maladies rares, des épidermolyses bulleuses dystrophiques sévères, la maladie principalement concernée par l'indication de l'OLEOGEL. J'ai un recrutement national.

Je ne vais pas revenir sur la maladie. Pour les gens qui ne la connaissent pas, c'est un peu difficile à imaginer. Je fais volontiers la comparaison avec un grand brûlé, avec des plaies sur l'ensemble du corps qui touchent également les muqueuses, à la différence qu'un grand brûlé finit par guérir alors que dans cette maladie, les plaies existent de la naissance jusqu'au décès. Ces plaies sont un facteur de morbidité évident en termes de douleur, de soins, de risques de surinfection, mais également un retentissement systémique avec des conséquences nutritionnelles anémiques. Ces plaies chroniques font également le lit du cancer cutané puisque la majorité de mes patients meurent avant leur quarantième année d'un carcinome épidermoïde cutané métastasé, d'où l'importance d'avoir un traitement qui permette la cicatrisation de ces plaies pour limiter la morbi-mortalité de cette maladie.

En ce qui concerne le résultat de cette étude phase III, les deux choses qui m'ont posé problème, c'est d'une part une efficacité qui reste modérée, et surtout une vitesse de cicatrisation accélérée dans les 45 premiers jours, mais pas beaucoup de données sur la stabilité de cette cicatrisation. Si une plaie cicatrise un peu plus vite avec l'OLEOGEL et qu'elle se rouvre très rapidement, cela n'a pas énormément d'intérêt. J'ai eu l'impression que

beaucoup d'abandons de traitement dans la phase ouverte étaient probablement dus à une réouverture des plaies et cette réouverture des plaies était considérée comme une des complications de ce traitement. Je ne suis pas convaincue de l'intérêt en termes de stabilité de la fermeture des plaies. La tolérance semble à peu près correcte, même s'il y a un petit risque de surinfection qui ne me paraît pas majeur.

Il y a un problème qui se pose avec cette présentation de médicaments, c'est que je ne comprends pas l'utilité d'un tube à usage unique. Les soins d'épidermolyse bulleuse ne sont pas des soins stériles. Les patients utilisent eux-mêmes des tubes d'antibiotiques locaux, dermocorticoïdes ou de produits dermo-cosmétiques qui en aucun cas ne sont à usage unique et stérile. Je ne comprends pas le conditionnement à usage unique, puisque chaque patient doit jeter son tube après l'avoir ouvert, même s'il ne l'a pas utilisé en totalité. La plupart des patients à qui le laboratoire a fourni des boîtes de traitement depuis le mois de juin, en délivrance compassionnelle, ont renvoyé des tubes pleins parce qu'ils avaient continué à utiliser les tubes entamés. Ils n'avaient pas utilisé un tube par jour. Je ne comprends pas très bien ce problème de conditionnement sous forme stérile et à usage unique.

Je suis à votre disposition pour les questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Alice.

M^{me} le D^r PHAN.- Bonjour à tous. J'avais fait un petit diaporama parce que je ne savais pas ce qu'allait dire Emmanuelle Bourrat, mais je vais passer très vite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu peux le mettre s'il est rapide et si on t'entend pendant ce temps. Ce n'est pas un problème.

M^{me} le D^r PHAN.- Je me présente, Alice Phan, praticien hospitalier au CHU de Lyon. Je m'occupe particulièrement de dermatologie pédiatrique et je suis ceinte d'une compétence des maladies rares. Parfois, on est amené à prendre en charge des épidermolyses bulleuses qui sont souvent référées au centre de référence.

Je ne vais pas faire de rappel sur la maladie parce qu'Emmanuelle l'a fait. On est tous conscients que c'est une maladie invalidante qui a un fort retentissement sur la vie. Les soins sont très chronophages et au centre de la prise en charge puisqu'il n'y a pas de traitement curatif. La prise en charge est surtout symptomatique avec des soins des plaies qui représentent une grande partie de la prise en charge. Dans cette maladie, on dispose de beaucoup de pansements non-adhésifs assez bien faits et remboursés. Parfois, on peut être amené à utiliser des topiques cicatrisants en plus et de la vaseline.

Ce nouveau médicament qui vient d'obtenir l'AMM, c'est un gel extrait d'écorces de bouleau. J'ai été un peu étonnée qu'il existe depuis longtemps puisqu'il a été formulé sous le nom d'EPISALVAN qui avait obtenu l'AMM en 2016 pour des plaies d'épaisseur moyenne chez les adultes, pour des brûlures par exemple ou des plaies tout-venant. Cette AMM européenne a été retirée en juin 2022. Je n'ai pas trop compris pourquoi, mais il était marqué, sur la demande du laboratoire, que c'étaient pour des raisons commerciales. Je ne sais pas si vous pouvez m'en dire plus. C'est tout ce que j'ai retrouvé. Ce médicament se repositionne sur une indication de maladies rares d'épidermolyse bulleuse et a obtenu une AMM européenne

récemment. L'EPISALVAN, je n'ai aucune expérience, ni chez l'adulte, ni chez l'enfant. Si cela avait été efficace, je pense qu'on s'en serait servi.

Ce médicament, s'appelle maintenant FILSUEZ. Il a obtenu l'AMM. Il se positionne dans la prise en charge symptomatique, en complément des pansements déjà disponibles et remboursés pour cette indication.

Je suis d'accord avec Emmanuelle. Je trouve l'efficacité très modérée, même si j'ai lu dans le rapport de l'EMA que les experts ont dit que c'était significatif cliniquement. Je trouve que la différence de 12 % est très modérée et que l'intervalle de confiance est très proche de 1 %. Cela commence à 1,01. Cela reste assez minime, même s'il faut souligner que c'est une étude de grande envergure dans une maladie rare qui inclut des enfants. Ce n'est pas fréquent, mais l'efficacité reste modérée.

Je suis d'accord avec Emmanuelle pour dire que l'efficacité à long terme est assez décevante, d'autant plus qu'à 90 jours, quand on regarde bien leur groupe contrôle, cela se rejoint assez vite, sachant que le groupe contrôle correspond à l'excipient du médicament. Ils auraient pu utiliser des choses plus classiques et neutres, comme la vaseline. *A priori*, je crois que c'est un problème de viscosité et de comparabilité entre le contrôle et le médicament.

En termes de tolérance, il y avait des analyses de ce groupe qui n'ont pas trop de valeur puisque cela n'avait pas été terminé initialement. Il n'y avait pas de contrôle du risque alpha.

Sur les critères secondaires, il n'y a pas eu de différence. Le profil de tolérance est un peu similaire dans les deux groupes et similaire lorsqu'on applique un produit sur la peau. Il y a surtout des réactions d'hypersensibilité, qu'elles soient locales ou plus générales, avec des rashes, des eczémas secondaires et des complications de plaies, ce qui est un petit peu plus embêtant puisque ce n'est pas trop le but.

En termes d'abandon, depuis qu'il a eu l'ATU, je crois que ce sont 40 patients et non 50. Sur les 25 patients qui ont bénéficié de l'ATU, seulement 8 patients ont demandé la poursuite en accès compassionnel, ce qui fait peu pour un médicament censé aider.

Si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Alice. Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- Bonjour. L'emballage cadeau du produit est bien fait, mais le contenu est plus que décevant. La maladie est extrêmement grave. Dans les formes jonctionnelles, il y a même des décès extrêmement précoces dans la vie. Dans les formes dystrophiques, ce sont des gens qui ont des vies complètement bouleversées avec des troubles fonctionnels liés aux plaies des doigts ou des orteils par exemple, des dénutritions majeures à cause des lésions muqueuses. C'est une maladie pour laquelle, en plus, on n'a aucun traitement de fond étiologique. Bien sûr, les thérapies géniques sont en cours de recherche, mais pour l'instant, rien ne permet de sortir de l'impasse chez ces jeunes patients.

Le dossier lui-même est un dossier qui a des points positifs. Le critère principal de jugement est celui recommandé par la HAS pour l'évaluation d'un produit cicatrisant. Le pourcentage

de patients complètement cicatrisés est de 45 jours. C'est un terme qui paraît tout à fait logique.

Les critères secondaires sont hiérarchisés. Malheureusement, le premier ne sort pas et ils continuent l'analyse en faisant fi du fait que ce n'est qu'exploratoire et que cela ne peut pas être retenu comme intéressant.

Le point le plus crucial, c'est le comparateur. Ils estiment dans leur dossier qu'il n'y a pas de comparateur pertinent. Or, depuis quelques années, il y a maintenant inscrit sur la LPPR des dispositifs médicaux dont l'indication sont les plaies fragiles, notamment l'épidermolyse bulleuse. Très clairement, il fallait que le laboratoire se positionne par rapport à ces dispositifs médicaux. Ils ne sont pas sur ce type de médicament. C'est ce que l'on appelle essentiellement les interfaces, mais également certains gels de polyuréthane.

Ce type de produit est un peu compliqué à mettre en place compte tenu d'une galénique très différente entre le gel utilisé par FILSUEZ et les interfaces, mais je pense que c'était possible avec des systèmes d'évaluateurs indépendants. Le gros péché originel de ce dossier, c'est le fait de se comparer à un placebo. Malheureusement, en plus, en se comparant à un placebo, le résultat qu'ils obtiennent est à la limite de la significativité. Cela a été bien dit par Madame Bourrat et Madame Phan, avec un intervalle de confiance qui commence à 1,02 %. On est très près de ne pas atteindre l'objectif.

Il faut aussi noter que les hypothèses de départ qu'ils avaient prises ne sont pas réunies. L'hypothèse d'efficacité du placebo était supérieure dans leurs résultats par rapport à l'hypothèse qu'ils avaient faite, et inversement, l'hypothèse d'efficacité qu'ils avaient imaginée avec leur produit n'a pas été atteinte dans l'essai. On a une toute petite efficacité, une très modeste efficacité versus un placebo, alors qu'il existe des produits actifs dans cette situation de cicatrisation de peau fragile.

Ce n'est pas très efficace, mais il ne se passe pas d'effets secondaires. Ce n'est pas très gênant, mais on est extrêmement ennuyés avec des complications de la plaie à 61,5 % dans le groupe traité et 53,5 % dans le groupe contrôle. Cela laisse penser que la bétuline, qui est le principe actif de ce produit, aurait un effet délétère par rapport au gel contrôle. C'est franchement ennuyeux.

Très clairement, pour moi, ce dossier n'apporte pas la preuve du bénéfice clinique de ce médicament. Je ne vois pas tellement quel serait l'intérêt pour la solidarité nationale de le prendre en charge. Je suis à votre disposition pour répondre aux questions.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci à tous les trois. Avant les questions, on a la contribution de l'association DEBRA.

M^{me} BARKA. - C'est la contribution de l'association DEBRA, une association de parents de patients atteints d'épidermolyse bulleuse, comptabilisant 300 adhérents. L'association n'est pas agréée au niveau national.

En ce qui concerne le fardeau de la pathologie, au-delà de la prise en charge de la douleur, l'épidermolyse bulleuse requiert la mise en place de protocoles de soins cutanés spécifiques

au quotidien durant une moyenne deux heures journalières. Il s'agit d'une maladie à retentissement psychologique et social fort, impactant grandement la qualité de vie de la personne atteinte, mais également de son entourage. L'image corporelle est fortement impactée.

La complexité de la prise en charge, sa pluridisciplinarité, la douleur psychologique et physique, les douleurs chroniques aiguës engendrées par les plaies et leurs complications, ainsi que la rareté de la maladie peuvent créer des situations en ce qui concerne les aidants qui accompagnent les patients au quotidien. Les aidants agissent simultanément dans deux domaines. Celui du soin car l'aidant prend très souvent les fonctions de soignant pour assurer les soins cutanés, qui sont complexes au quotidien et à domicile. Il accompagne le patient en consultation. Il assure la gestion et la préparation de l'administration des médicaments quotidiens tels que les compléments alimentaires, les antalgiques, les antifurigineux. L'alimentation est souvent lente et énergivore et parfois, la pose d'une gastrostomie s'impose pour garantir les apports caloriques suffisants.

Les aidants sont également présents dans les actes de la vie quotidienne, pour l'habillage, ainsi que tout ce qui est lié à la surveillance des plaies cutanées, qui impliquent également une gestion de tout ce qui est lessive. Ils sont amenés à laver régulièrement les draps et les vêtements car ils sont souvent tachés par le suintement des plaies.

Le caractère évolutif de la maladie et la douleur des soins entraînent une augmentation des troubles de l'anxiété et de la dépression par rapport à la population générale, l'aidant a donc un rôle important dans le soutien moral du patient tout au long de la vie.

Le cumul de ces charges abouti à des situations instables et souvent imprévisibles, inscrites dans la durée, ce qui implique une vigilance continue qui génère des périodes d'épuisement, des troubles de santé physique et psychique qui altèrent la vie familiale, conjugale et sociale. L'activité professionnelle des parents qui accompagnent les patients est également impactée puisqu'ils manquent de solutions de répit pour pouvoir accompagner les patients au quotidien.

La non-reconnaissance de la lourdeur du soin infirmier à domicile, avec l'absence d'une cotation en rapport avec la durée de soins (deux à trois heures) est un problème considérable, rendant extrêmement difficile l'organisation du réseau de soins par les infirmiers qui accompagnent les patients au quotidien. L'impact est considérable sur le fardeau individuel des parents qui deviennent alors très souvent des soignants exclusifs au quotidien des patients.

En ce qui concerne les thérapies actuelles, ils évoquent les soins infirmiers qui sont la pierre d'angle de la prise en charge médicale des patients, le fait de devoir renouveler les pansements et d'examiner la peau. On revient sur la prise en charge des parents aidants pour les actes essentiels de la vie quotidienne.

En ce qui concerne les attentes des patients vis-à-vis de cette nouvelle thérapeutique, en termes de qualité de vie, ils souhaiteraient que l'on puisse réduire la douleur lors des soins, réduire la durée des soins, ainsi que réduire le prurit. À plus grande échelle, ils souhaitent réduire l'inflammation de la fibrose et la fragilité cutanée.

En ce qui concerne le traitement étudié, les aspects positifs, ce serait la facilité d'utilisation du FILSUEZ. Moins de douleur car moins d'adhérences pour retirer les pansements. Cela prend aussi moins de temps en ce qui concerne le temps du soin, la réduction de la fréquence du soin et la cicatrisation plus rapide des plaies.

En ce qui concerne les aspects négatifs, les traitements non systémiques ne permettant pas d'établir la protéine défaillante, la fragilité de la peau reste malgré tout présente. Le traitement est sans doute plus efficace lors de la phase d'épidermisation que lors du bourgeonnement avec des soins seulement au niveau de la plaie.

Enfin, ils indiquent que FILSUEZ semble donner de très bons résultats chez certains patients. Ils indiquent que dans la mesure où il n'existe pas de traitement pour cette pathologie, aucune piste ne doit être rejetée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il y a une première question de Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup pour les différentes contributions. J'avais une question sur le principe actif parce qu'on n'a pas de phase I, pas de phase II et les données fondamentales sont extrêmement parcellaires. Est-ce qu'on peut imaginer que l'efficacité du produit en général soit liée à des excipients ? Alice, tu avais noté le fait que tu aurais pu considérer que la vaseline, qui est peut-être un traitement plus hydratant, plus protecteur, était un traitement dans le bras contrôle plus adapté.

M^{me} le D^r PHAN.- Comme le Professeur Guillot, je pense qu'il y a de nos jours des dispositifs médicaux et même des crèmes cicatrisantes, mais le problème avec ces produits, c'est qu'ils n'ont pas été évalués dans l'indication spécifique de l'épidermolyse bulleuse. Vous avez d'autres produits, la vaseline est ce qu'il y a de plus neutre. Dans la pratique quotidienne, on n'utilise pas de l'huile de tournesol sur les plaies. Le gel contrôle me posait problème, mais je pense que c'est une question de viscosité et de maintenir le double aveugle. J'imagine que ce n'est pas la même consistance, donc ils ont réutilisé l'huile de tournesol, ils ont rajouté deux cires, une cire d'abeille et une cire de palmier en émulsifiant, pour que ce soit la même viscosité. On aurait pu comparer à quelque chose qu'on utilise plus en pratique clinique. Personne ne met d'huile de tournesol sur les plaies, même sans produits actifs. En plus, cela doit dépendre si elle est exsudative ou pas. Le contrôle, je comprends qu'il est choisi, mais ce n'est pas l'idéal, le plus neutre étant la vaseline. Il y a d'autres produits qu'on utilise sur des plaies de brûlures, etc. C'était ma petite remarque. Cela aurait peut-être rendu l'aveugle plus difficile, c'est vrai.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Je ne suis pas tout à fait d'accord avec mes deux collègues. Pour moi, il n'y a aucun topique. Il n'y a aucune crème cicatrisante validée dans l'épidermolyse bulleuse. D'ailleurs, sur des plaies normales non compliquées d'épidermolyse bulleuse, les patients n'appliquent que leurs pansements. Même en ce qui concerne les interfaces, l'interface peut apporter du confort parce que certains patients trouvent que les hydrocellulaires collent trop et que l'interface peut faciliter le retrait du pansement. Pour moi, actuellement, il n'existe pas, à part le pansement lui-même, de produit pro-cicatrisant dans l'épidermolyse bulleuse. La seule chose que l'on utilise, c'est l'hydratation de la peau dystrophique, mais sur une plaie normale épidermolyse bulleuse. Mes patients n'appliquent pas de crème et n'appliquent pas de topique parce qu'il n'y a aucun topique qui facilite la cicatrisation.

M^{me} le D^r PHAN.- Je suis d'accord avec toi, il n'y a pas de topique validant. Ou alors ne pas mettre de contrôle. Dans le protocole, de mémoire, ils ont exclu les pansements à base de vaseline.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne peut pas non plus négliger le confort des pansements. Même s'il n'y a aucun effet cicatriciel, le confort des pansements dans le quotidien des patients, à mon avis, est important.

M. le P^r GUILLOT.- Je peux intervenir sur ce point parce que la LPP, ce n'est pas l'AMM, mais c'est le même niveau de rigueur et d'appréciation des dispositifs médicaux. Dans l'indication LPP, si les interfaces et certains polyuréthanes ont l'indication peaux fragiles, ce n'est pas spécifiquement pour accélérer la cicatrisation. De toute façon, on a bien vu que la cicatrisation chez ces patients ne peut être que transitoire. Dès qu'il y a un nouveau frottement, la peau se redécoule. Le seul point qu'il faut essayer d'obtenir, c'est du confort pour les patients. Lorsque l'on fait les pansements, que cela ne fasse pas mal ou le moins mal possible, que cela permette au patient de continuer à bouger et à avoir un minimum de mouvement sans que cela décolle le pansement qui est en place, etc. Dans cet objectif-là, très clairement, dans les indications de la LPPR, y compris dans la dernière mouture du 29 août 2012, c'est tout récent, les interfaces et certains polyuréthanes sont indiqués dans les peaux dites fragiles. Cela concerne des maladies acquises ou des maladies congénitales. L'épidermolyse bulleuse est nommément citée dans cette indication.

On a des comparateurs cliniquement pertinents dans cette maladie, même si encore une fois, ils ne vont pas accélérer la cicatrisation. C'est très dommage qu'ils ne se soient pas positionnés par rapport à cela, d'autant que versus leur excipient, la quantité d'effets est complètement marginale. On peut penser que versus ces produits-là, elle aurait été négative. Même si les extrapolations sont toujours dangereuses. Je pense qu'il y avait des comparateurs cliniquement pertinents. Cela aura une importance si l'on regarde l'accès précoce tout à l'heure, parce que cela met complètement en l'air la démonstration du laboratoire pour l'accès précoce, mais également pour le remboursement.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Tu as parlé de la thérapie génique qui est encore sur du long terme. Je ne suis pas tout à fait d'accord d'avoir une demande d'autorisation européenne et l'AMM qui a déjà été déposée pour un gel à base d'herpès virus inactivé qui va apporter l'ADN du collagène 7 dans les thérapies (inaudible son 7, 00'00'10) sur les plaies. L'étude de phase III est terminée aux États-Unis. Ce sont des résultats qui sont franchement encourageants. Je pense qu'on est en train de bouger beaucoup. Il ne faut pas se précipiter sur le premier produit qui a fait une démonstration assez modeste de son efficacité, plus dans la rapidité de cicatrisation que la stabilité de la cicatrisation, sous prétexte qu'il n'y a rien d'autre. Il y aura bientôt des choses très intéressantes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous avez raison, mais on ne peut pas évaluer un produit par rapport à ce qui va exister, mais par rapport à ce qui existe, même si on est d'accord avec vous sur le principe.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Comme cela avait été avancé par mes collègues, je voulais apporter cette précision.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Bonjour. Merci pour les présentations. La question a été posée plus ou moins répondue. Pour que ce soit bien clair, dans l'étude clinique, les patients n'avaient pas de pansements ou d'interfaces. Le comparateur de l'étude, c'était uniquement le gel placebo.

M^{me} le D^r PHAN.- Je ne suis pas sûre. Ils pouvaient mettre le pansement qu'ils voulaient, mais sans vaseline.

M. le P^r GUILLOT.- Ils recouvraient le gel d'un pansement de protection pour que le gel ne parte pas. Ce n'est pas très bien précisé dans le protocole. Je n'ai pas vu préciser ce qu'on pouvait mettre comme pansement sur le gel. Ce n'est pas très précis dans ce que j'ai lu.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Certains patients qui mettent toujours des interfaces n'ont pas pu s'en passer, mais ils mettaient l'interface des deux côtés. Le pansement était le même de chaque côté, avec ou sans interface. Encore une fois, l'interface est pour le confort du pansement. Ce n'est pas un activateur de cicatrisation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que vous pensez qu'il y a pu avoir une levée d'aveugles ? Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris comment un patient ne pouvait pas s'apercevoir.

Est-ce que vous pensez qu'il y avait une similitude de ces deux groupes, qui ne soient perceptibles ni par le patient, ni par le médecin ?

M^{me} le D^r BOURRAT.- Je n'ai pas participé à l'étude. Ils disent qu'ils ont fait un comparateur qui ressemblait le plus possible à l'OLEOGEL. C'est plus facile de faire un comparateur sous forme de comprimés que de faire un comparateur sous forme de crème. Honnêtement, je ne peux pas répondre à votre question. Il aurait fallu demander aux patients s'ils s'apercevaient de la différence, mais j'en suis pas sûre. Il y avait énormément d'enfants. Je ne suis pas sûre que les enfants aient été très sensibles à la galénique et à la qualité du produit qu'on mettait sur leur plaie.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'étaient de grands enfants. L'âge moyen est plus âgé que l'âge habituel.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir sur le critère principal, comme c'est le seul qui montre une différence, même si vous l'estimez faible. La cicatrisation complète, cela ne pose pas de problème d'interprétation, tout le monde est d'accord pour l'évaluer.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, il y a un néoépiderme sur toute la surface qui a été traité. Je pense que le critère objectif est celui qui est recommandé par la HAS dans l'évaluation des produits cicatrisants. Je pense que là, il n'y a pas trop de difficultés. Il n'y a pas trop de subjectivité potentielle. Je ne sais pas ce que vous en pensez, Madame Bourrat.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Je pense que ce n'est pas un bon critère pour une maladie où le

problème, c'est la réouverture de la plaie. Une plaie de brûlure, une fois qu'elle est cicatrisée, elle reste cicatrisée. Un ulcère de jambe ne se rouvre pas. Le gros problème, ce n'est pas la vitesse de cicatrisation, c'est la stabilité de la cicatrisation. J'ai un PHRC en cours dans la même indication avec un produit cicatrisant et j'évalue ma durabilité de cicatrisation. Ma première évaluation est à six semaines et j'ai une évaluation à trois mois, six mois et douze mois. Il manque curieusement le critère de vérification qui est que la plaie est toujours fermée à sept jours. Il a sauté au bout d'un certain temps. Il y a un amendement qui est passé en cours de protocole, qui a supprimé ce critère de stabilité de la plaie à sept jours. Sept jours, ce n'est pas grand-chose. Je pense que ce critère principal était, à mon avis, imparfait. La stabilité de la cicatrisation est aussi importante que la vitesse. C'est une maladie où la première plaie entraîne forcément de nouvelles plaies au même endroit pour toute la vie du patient.

M. le P^r COCHAT, Président.- Là aussi, on ne peut pas tenir compte des comparaisons avec d'autres essais en cours.

M^{me} le D^r BOURRAT.- Je voulais simplement dire qu'on constate une plaie à J45, mais on ne s'intéresse pas à cette plaie deux jours plus tard.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est propre à la maladie.

M^{me} le D^r PHAN.- Ils ont supprimé ce critère assez rapidement, le critère de vérifier que ce soit bien fermé à sept jours. Ils l'ont supprimé assez rapidement de l'essai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une dernière question de Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Si j'ai bien compris, Le critère principal était jugé sur une lésion cible au choix de l'investigateur. Est-ce que cela vous paraît pertinent pour une pathologie où manifestement, il y a des lésions diffuses ?

M^{me} le D^r BOURRAT.- Les plaies chroniques dans cette maladie sont très rares. Une plaie d'épidermolyse bulleuse cicatrice très rapidement, entre 8 et 15 jours. On ne sait pas pourquoi, de temps en temps, dans les formes les plus graves de la maladie, il y a des plaies qui ne cicatrisent pas et on parle de plaies chroniques à partir de trois semaines de non-cicatrisation. Ces plaies sont rares. Heureusement, elles sont rares. On n'a pas beaucoup le choix. D'ailleurs, la difficulté du recrutement, c'est de trouver des plaies chroniques d'une part et de démontrer que cette plaie était là il y a trois semaines auparavant. Je pense que ce côté-là, il n'y a pas de problème.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Ce que vous nous dites, c'est que c'est un gel qui serait indiqué pour toutes les plaies de cette pathologie, mais qui ne serait utile que pour un sous-ensemble très particulier de plaies chroniques. C'est cela ?

M^{me} le D^r BOURRAT.- Exactement. La demande AMM est pour toutes les plaies d'épidermolyse bulleuse fonctionnelles et dystrophiques, alors que l'efficacité n'a été démontrée que dans un tout petit sous-groupe de plaies très rares, uniquement dans les formes récessives de la maladie dystrophique alors qu'elle est demandée pour toutes les formes fonctionnelles et dystrophiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci à vous trois pour votre expertise et vos
Commission de Transparence Examen Post-AMM première demande : FILSUEZ (CT_AP-108)
Examen - FILSUEZ (ATUp) (CT-19928)

réponses à vos questions. Merci et bonne journée.

M. le P^r GUILLOT.- Pour l'accès précoce, on se reconnecte ou qu'est-ce qu'on fait ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On considère qu'on a fait les deux en même temps. Tu as des points particuliers à dire sur l'aspect accès précoce, Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Juste dire que l'innovation n'y était pas parce que la quantité d'effets était marginale. Encore une fois, l'absence du comparateur, au sens de la doctrine de la CT, est une mauvaise insertion. Il y a des comparateurs cliniquement pertinents au sens où la CT l'entend pour ce produit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Emmanuelle Bourrat, Alice Phan, avez-vous des commentaires sur l'aspect accès précoce spécifiquement ?

M^{me} le D^r PHAN.- Je crois qu'on a tout dit. Il me semble qu'on a tout dit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au niveau des traitements appropriés est-ce que vous avez des commentaires à faire ? Vous les avez déjà faits. Vous restez sur votre position qu'il n'y a pas de traitement approprié dans l'indication cicatrisante. Dans l'indication d'interface, on a bien compris qu'il y en avait.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a des traitements appropriés.

M^{me} le D^r PHAN.- Il y a des traitements, mais pas validés exclusivement dans l'indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a des comparateurs cliniquement pertinents.

M^{me} le D^r PHAN.- Je pense que oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais pas forcément de traitement approprié.

M^{me} le D^r PHAN.- C'est sûr qu'ils ne sont pas validés parce qu'il n'y a pas vraiment d'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Aucun n'est validé.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a eu des études sur la douleur. Il y a eu des études comparatives avec différentes interfaces versus d'autres pansements en non-interface, donc plus adhérents sur la notion de douleur, avec des supériorités très clairement démontrées avec ces interfaces versus leurs comparateurs. Cela a été fait dans des situations de plaies de peau fragile. C'est pour cela que la LPPR a inscrit ces interfaces comme étant indiqué – encore une fois, pas spécialement pour la cicatrisation, mais pour le confort du patient – dans cette indication de peau fragile, notamment les épidermolyses bulleuses héréditaires qui sont nommément citées dans la LPPR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à vous trois et bonne fin de journée. Au revoir. Merci.

Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires complémentaires, notamment sur cet aspect accès précoce versus droit commun ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Les experts ont été très clairs et ils étaient d'accord tous les trois entre eux.

M. le P^r COCHAT, Président.- *A priori*, oui.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on regarde l'AMM, c'est le traitement des plaies. Ce n'est pas savoir si c'est activateur de la cicatrisation, si c'est améliorer la douleur, etc. C'est le traitement des plaies, point. Dans ce contexte-là, on peut dire qu'il y a des comparateurs cliniquement pertinents, mais pas de traitement approprié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote le droit commun d'abord puisque c'est un accès précoce post-AMM. Dans les pré-AMM, cela me gêne toujours de voter le droit commun d'abord. Dans la mesure où c'est un post-AMM, je propose qu'on vote le droit d'abord, pour la bonne raison que j'ai envie de vous proposer de voter SMR suffisant, insuffisant. Je vous propose un premier tour sur la base du droit commun SMR suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 20 voix pour insuffisant et 2 voix pour suffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe à l'accès précoce en faisant un vote global pour ou contre l'accès précoce.

M^{me} KELLEY.- Sur le non ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut d'abord que l'on vote et on verra après.

M^{me} KELLEY.- Si c'est à l'unanimité en vote d'emblée ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est logique. On va afficher les critères :

- Grave, rare ou invalidante, c'est oui, je pense.
- Pas de traitement approprié, c'est oui.
- Le traitement présumé innovant, *a priori*, c'est non.
- La mise en œuvre puisqu'il n'est pas innovant, il n'y a pas de raison de ne pas la différer.

A priori, la logique, au vu de ce que l'on a voté pour le droit commun, serait de voter oui, oui, non, non. Je vous laisse avoir vos propres avis.

M^{me} KELLEY.- Si cela vous va tous, on fait un vote global sur oui ou non et si vous dites non, on considérera que les deux derniers critères, les 3 et 4, ne sont pas remplis.

M^{me} le D^r DESBIOLLES.- Si vous dites non, cela entraînera le refus de l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 voix pour non et un oui global pour 1 voix.

M^{me} le D^r DESBIOLLES.- C'est donc un refus d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce qui est cohérent avec le SMR suffisant. Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire