



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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. FILSUVEZ – Audition – Inscription

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à l'audition du laboratoire AMRYT PHARMACEUTICALS. Pouvons-nous les faire entrer ?

(Vincent Boulidoires, Christine Bodemer, Patricia Causse-Safar et Tracy Cunningham rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je souhaite la bienvenue au laboratoire AMRYT et à l'ensemble des participants du laboratoire. Nous sommes là pour l'audition concernant votre produit FILSUVEZ. Notre chef de projet va présenter le dossier. Ensuite, vous aurez la parole pendant un quart d'heure. Nous pourrions discuter avec vous pendant les dix minutes suivantes, puis nous délibérerons.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous recevons en audition aujourd'hui le laboratoire AMRYT PHARMACEUTICALS pour la demande d'inscription de la spécialité FILSUVEZ, un extrait sec raffiné d'écorce de bouleau au dosage de 10 % en gel sur les listes sécurité sociale et collectivité. Pour rappel, la commission a rendu, lors de l'examen du dossier le 21 septembre, un avis défavorable au remboursement dans l'indication AMM, à savoir le traitement des plaies peu profondes associées à l'épidermolyse bulleuse dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois.

Le laboratoire avait également demandé une autorisation d'accès précoce dans la même indication qui a été refusée le 5 octobre dernier.

Pour vous rappeler en substance les éléments ayant motivé la décision de la CT pour l'avis en droit commun, vous aviez considéré que le rapport efficacité/effets indésirables de FILSUVEZ était mal établi compte tenu de la quantité d'effet modeste et de la pertinence clinique discutable versus placebo en termes d'obtention d'une première cicatrisation complète à J45 et sans données sur le maintien de la cicatrisation, considérée comme le véritable enjeu de la prise en charge, et également du profil de tolérance considéré comme préoccupant, notamment en termes de complications au niveau des plaies.

Pour son audition, le laboratoire fait une nouvelle revendication, notamment en termes de périmètre de revendication et de SMR. Je leur laisse la parole.

Vincent Boulidoires.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de la transparence, je vous remercie pour cette audition et pour votre attention.

Je suis Vincent Boulidoires, Directeur général d'AMRYT France. AMRYT a sollicité cette audition concernant le médicament FILSUVEZ suite à cette première évaluation de la commission de la transparence et à la lecture de la transcription des échanges, car il nous est apparu nécessaire d'apporter des éclairages importants :

- sur la méthodologie de l'étude clinique de phase 3 EASE, qui est une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, portant sur un large effectif dans une maladie ultra rare ;
- sur la pertinence clinique du critère principal d'évaluation ;
- sur la portée des résultats observés dans cette étude clinique, mais également en vie réelle pour les patients en autorisation d'accès compassionnel, ceci dans une maladie particulièrement invalidante.

Voici le sommaire. Je serai accompagné de Tracy Cunningham et de Patricia Causse pour le laboratoire AMRYT, ainsi que du Professeur Christine Bodemer en tant qu'expert clinique, qui va tout d'abord revenir sur le fardeau de la maladie et sa prise en charge. Avant cela, Professeur Bodemer, je vous laisse vous présenter.

Christine Bodemer. - Bonjour à tous. Je suis chef de service de dermatologie à l'hôpital Necker-Enfants malades et je travaille sur les maladies rares depuis un certain nombre d'années en étant coordinatrice du centre de référence sur les maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC) depuis la labellisation en 2004. Je suis coordinatrice de la filière de santé maladies rares nationale FIMARAD et du Réseau européen de référence sur les maladies rares de la peau. Je coordonne ce réseau et plus particulièrement anime le groupe d'experts pour les épidermolyses bulleuses héréditaires.

Pour rappeler à ceux qui connaissent moins cette maladie ce que sont les épidermolyses bulleuses, ce sont des maladies génétiques. À l'origine, il y a une mutation dans un gène qui va entraîner l'absence d'une protéine à un certain niveau de la peau, qui va entraîner une fragilité de la peau et des muqueuses qui vont décoller chroniquement. Il s'agit de plusieurs gènes, plusieurs protéines si elles sont situées au niveau de l'épiderme, au niveau de la jonction entre l'épiderme et le derme ou au niveau du derme.

C'est donc une sévérité qui peut être variable mais qui se caractérise pratiquement dans tous les cas par des plaies présentes dès la naissance. Il faut imaginer dans l'évolution un tableau de bébé brûlé chronique puis de jeune enfant et de jeune adolescent, et d'adulte jeune, en sachant qu'à l'heure actuelle ces plaies n'ont pas de traitement définitif, puisqu'il s'agit d'une maladie orpheline, avec des complications très sévères potentielles tout au long de la vie de ces patients. Pour nous, dès la période néonatale où nous prenons en charge ces enfants et jusqu'à l'âge adulte, les principales complications vont être d'ordre infectieux avec des plaies permanentes, chroniques, sources de surinfections et parfois de sepsis, qui est la première cause de mortalité chez l'enfant dans ces maladies, de dénutrition, d'anémie chronique, de douleurs extrêmement importantes, à la fois psychiques et physiques, qui vont complètement jouer sur l'interaction mère-enfant et le développement cognitif même de l'enfant dans la chronicité de cette douleur permanente chez ces patients.

Il y a un fardeau extrêmement important chez ces patients, à la fois psychologique, physique mais aussi sociétal, avec un isolement complet parce que la peau, c'est l'apparence. C'est le rejet. Imaginez un brûlé chronique dans ces petites bandelettes. Dans la collectivité, c'est mal perçu. C'est également un fardeau économique parce que le coût de ces maladies est extrêmement important compte tenu du fait qu'associées à des traitements symptomatiques

pour traiter une infection, pour une gastrostomie, pour une renutrition, etc., il y a des plaies chroniques avec des pansements de qualité maintenant, mais qui sont insuffisants pour guérir définitivement. Il y a également tout ce que vont nécessiter des machines beaucoup plus fréquentes du fait d'un linge souillé régulièrement, un habillage particulier chez l'enfant du fait de ces plaies et de la localisation. Il peut y avoir une impossibilité de la marche et des fauteuils roulants et donc une scolarisation extrêmement difficile.

Des études du burden ont montré qu'il est extrêmement lourd pour ces patients et dans les familles chez l'enfant, avec un burden qui avait même été comparé, en ce qui concerne la qualité de vie, à d'autres maladies très douloureuses comme les vulvodynies, comme l'eczéma chronique sévère, comme le psoriasis sévère, montrant dans une publication récente en 2021 dans Orphanet Journal of Rare Diseases que les épidermolyses bulleuses récessives dystrophiques sont celles qui entraînent le plus lourd burden par rapport à toutes ces autres maladies, et jusqu'à plus lourd au niveau des symptômes que ce que peut entraîner une dermatomyosite sur le retentissement fonctionnel pour ces formes sévères de la maladie.

À l'âge adulte, ce sont des complications de plaies chroniques qui ne cicatrisent pas, qui entraînent une carcinogenèse qui survient vers l'âge de 30 à 35 ans avec des décès rapides, puisque rapidement il y a des métastases.

Voilà pour la présentation de la maladie.

Un PNDS a été écrit il y a quelques années, réactualisé en 2021 au sein de la filière nationale sur les maladies rares de la peau et sur les groupes épidermolyses bulleuses, impliquant bien sûr l'association des familles, avec un objectif de soins cutanés principal reconnu par l'ensemble des experts et de cette association pour favoriser une cicatrisation rapide et de qualité des plaies, limiter la douleur au moment des soins.

Je voudrais dire que les soins vont durer, chez l'enfant tout petit, de trente minutes à une heure, chez l'enfant plus grand de deux à trois ou quatre heures, et chez l'adulte parfois au-delà de trois heures, avec des antalgiques pour les formes plus sévères qui vont sur de la morphine en continu de la kétamine ou du protoxyde d'azote, avec pour l'instant de grandes difficultés à continuer comme cela du fait de l'intoxication qu'il peut y avoir avec ces médicaments.

Voilà pour poser le décor de ces maladies, qui sont certainement, pour moi, dermatopédiatre qui travaille sur les maladies rares, le groupe de maladies le plus sévère que je connaisse en termes de douleurs, en termes d'impact quotidien, avec pourtant des maladies dermatologiques extrêmement complexes dans le cas de nos maladies rares.

Vincent Bouldoires.- Nous allons maintenant passer sur la partie développement clinique. Je donne la parole au Docteur Tracy Cunningham.

Tracy Cunningham.- Thank you. My name is Tracy Cunningham. I am the chief medical officer in AMRYT. I am delighted to be with you here today.

Let me start looking at the development program. AMRYT purchased FILSUEZ along with the company that discovered it in order to develop the first treatment for EB wounds. AMRYT is

only interested in rare diseases, and therefore never marketed or commercialized this product for burns or other types of wounds.

The phase-3 registration study was designed with the scientific advice from the EMEA and in order to perform a double-blind study, the company had to develop a control gel as there was no placebo or inert comparable gel in existence.

EASE had a high bar for the primary endpoint as it has assessed the proportion of target wounds that achieved complete wound closure within 45 days. 223 patients were randomized, one to one, to either FILSUEZ or control gel in addition to their standard of care non-adhesive wound dressings, in line with international consensus guidelines.

I will invite Professor Bodemer to comment on how consistent this study design is with French clinical practice.

Christine Bodemer.- Ce que je peux dire sur ce protocole, c'est que l'objectif n'est bien entendu pas une guérison complète. Cela relèverait de la thérapie génique, ce qui n'est pas le cas. Nous sommes tous énormément en attente de cela, et les familles également bien entendu. L'objectif est d'avoir le moyen d'améliorer la rapidité de cicatrisation de ces plaies parce que c'est leur chronicité qui va faire la possibilité progressivement d'une non-cicatrisation jusqu'à la cancérisation, et c'est leur non-cicatrisation qui va faire toute la douleur extrême du patient sur des surfaces plus ou moins étendues.

Une question qui était extrêmement importante pour moi et qui a été bien préservée dans ce protocole est que les patients pouvaient continuer leurs pansements quotidiens, espacés dans la semaine en fonction de chaque situation. Ce sont des pansements de haute qualité, qui sont un progrès énorme depuis 2013, et qui n'ont pas du tout été modifiés pour respecter les protocoles de soins que les experts mettent en place chez ces patients et qui sont d'un intérêt évident majeur.

Il s'agissait donc d'avoir un plus par rapport à ces protocoles de soins, bien améliorés par rapport au passé, mais pour pouvoir permettre une cicatrisation plus rapide et une diminution de la douleur et finalement de la fréquence de plaies de grande surface corporelle. Il était donc important qu'il y ait le maintien des protocoles thérapeutiques et de pansements prescrits chez ces patients, ce qui a été le cas.

Tracy Cunningham.- Thank you. 175 of the 223 patients enrolled had recessive DEB and therein predominantly generalized severe disease. Over 90% had related medical conditions. More than 80% had low albumin levels, which reflect poor disease-related nutritional status. Over 65% were anemic.

EASE met its primary endpoint with 41.3% of patients on FILSUEZ demonstrating acceleration of wound healing, which is recognized as a clinically meaningful outcome by patients. The p-value was 0.013. Indeed, in the recessive DEB group, the treatment effect was of a higher magnitude, at 17.8% compared to 12.4% in the full ITT population. As you can see on this slide, the p-value in this group was 0.008.

I will invite Professor Bodemer to comment on the relevance of these findings for our patients.

Christine Bodemer.- Ce que je peux dire c'est que bien entendu on veut toujours plus et mieux, le mieux possible, et ce plus qui est apporté, même s'il reste modéré, est certainement quelque chose d'extrêmement intéressant et important pour les patients, parce que tout petit plus qui améliore la qualité de vie des patients au moment des pansements, qui entraîne plus rapidement la cicatrisation là où l'on n'a rien, est évidemment un progrès que ressentent quotidiennement les patients et les familles, mais également les personnels soignants. J'inclus nos infirmières.

C'est le cas en particulier dans le groupe le plus sévère, qui est le groupe des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives, qui est une des formes les plus sévères qui existent dans ce groupe de maladies.

Tracy Cunningham.— When the target wounds were followed for longer, with good wound care, more wounds achieved later closure, and by the end of the double-blind period, 50.5% on FILSUEZ compared to 43.9% on control did so. In the recessive DEB group, the median time to closure was 30 days less on FILSUEZ at 64 days versus 94 days, which reinforces the observation on the primary endpoint.

Professor Bodemer will comment on these.

Christine Bodemer.- Là, je n'ai pas plus de commentaires à faire si ce n'est pour dire que rien que le fait de permettre un niveau de fermeture beaucoup plus rapide pour un certain nombre de patients, même si ce n'est pas tous, compte tenu de la sévérité de la maladie, sa lourdeur et son effroyable évolution, c'est une attente comblée même si elle n'est pas complètement satisfaisante bien entendu.

Tracy Cunningham.- Thank you. At enrolment into EASE, the majority, 82% of patients, were changing their dressings either every day or every second day. By the end of the double-blind period, this was decreased in those treated with FILSUEZ while there was no alteration observed in the control group. We know from the double-front survey that this is important for patients.

I am going to ask Professor Bodemer to comment on this also.

Christine Bodemer.- C'est le pendant de ce que j'ai dit précédemment. Même si ce n'est pas chez la totalité des patients, vous imaginez bien ce que représente le fait de pouvoir diminuer le nombre de pansements hebdomadaire pour les patients concernés, comme diminution du burden quotidien des parents quand ils font les pansements, qui sont aussi en grande souffrance, de l'enfant avant tout bien entendu, et des adultes. Cela va pouvoir avoir un confort de manière très notable dans le quotidien de ceux pour lesquels il y a cette amélioration.

Tracy Cunningham.- Over 200 patients continued into the open-label phase and we observed a further reduction in the overall percentage of body surface area covered with partial-thickness wounds at month 12. Indeed, in the patients with FILSUEZ in both the double-blind and the open-label, in other words with a 15 months treatment, this was a 55% decrease.

I will let Professor Bodemer comment on these longer-term data.

Christine Bodemer.- Là, je n'ai pas plus de commentaires à faire. Tous mes commentaires vont aller dans le même sens. Il y a une amélioration. Elle n'est pas chez tous les patients mais elle existe, et tout ce qui existe et qui est un plus par rapport à l'inexistant complet est évidemment un mieux pour ces patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il vous reste deux minutes. Merci.

Tracy Cunningham.— Moving very swiftly to safety, it was not surprising that a high proportion of patients reported adverse events. However, only a small number were severe. In the FILSUEZ group, a higher number of these serious events were due to anemia, but in all cases these patients had anemia documented at baseline.

There was a study-specific category of wound complications with a similar percentage deemed treatment-related in the two groups. During the double-blind, only 5 patients withdrew due to adverse events and 205 patients continued into the open-label. Hence, we consider, as does the EMA, that the benefit/risk favors treatment with FILSUEZ in this population.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis désolé, mais il vous faut conclure. Cela fait déjà plus d'un quart d'heure.

Vincent Bouldoires.- Il nous reste deux slides.

Patricia Causse-Safar.- Nous avons juste une slide sur l'expérience vraie vie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci de conclure.

Patricia Causse-Safar.- Vous voyez ces données de vie réelle sur une cohorte de 47 patients. La majorité des patients sont atteints de la forme la plus sévère. Ce sont des patients jeunes. Le plus jeune a 2 mois et demi. La durée médiane de traitement est importante. On est à 39 semaines, quasiment 40 semaines. Professeur Bodemer, vous qui avez 40 patients dans la cohorte, vous voulez peut-être dire quelque chose.

Christine Bodemer.- Je veux simplement dire que le nombre de patients qui sont inclus montre le besoin et il y a d'apporter plus par rapport à l'existant, en termes de pansements nouveaux, et que cela répond à quelque chose qui maintenant est bien connu à l'association de patients avec certains qui sont très améliorés, même si ce n'est pas le cas de tous, et rien que pour cela évidemment, cela vaut la peine.

Vincent Bouldoires.- En conclusion, dans ce contexte de maladie ultra rare dont le fardeau est particulièrement lourd et en considérant :

- le besoin médical important, notamment pour le sous-groupe des patients les plus sévères représenté par les formes récessives dystrophiques ;
- le bénéfice clinique plus avéré dans ce groupe de patients les plus sévères, qui représente plus de 78 % de la population de l'étude ;
- le profil de tolérance rassurant des données de l'étude clinique EASE, notamment à long terme, et retrouvé en vie réelle en autorisation d'accès compassionnel ;

AMRYT sollicite une révision de l'évaluation pour accorder a minima à FILSUEZ un service médical rendu faible dans l'indication des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives, ceci afin de permettre un accès à ce médicament pour les patients dans le plus grand besoin.

Je vous remercie pour votre attention et nous nous tenons à votre disposition pour répondre à vos questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Nous avons une première question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux ou trois questions brèves pour reprendre un peu les points d'achoppement lors de l'évaluation initiale. Certes, il y avait la cicatrisation à 45 jours, mais nous avons compris que ce qui était beaucoup plus important, c'était une amélioration au long cours. Dans ce cadre, je voudrais demander à Madame la dermatologue s'il y a une relation prouvée dans la littérature entre cicatrisation à 45 jours et évolution au long cours, un peu comme on pourrait le dire entre PFS et survie dans certains cancers.

La deuxième question est la suivante. Le choix du comparateur était un gel. Quand on regarde la courbe qui a été montrée dans vos diapositives, l'évolution est quasiment aussi favorable à 45 jours et à la fin les deux courbes se recoupent, donc je ne vois pas très bien quel était le delta du médicament dit actif. Probablement que le gel était également actif. Ce sont mes deux questions.

Christine Bodemer.- Je réponds à la première question qui m'était adressée. Ce que l'on sait, c'est que dans les plaques chroniques qui restent avec des zones de non-cicatrisation permanentes, on a progressivement cette cancérisation. Chez nos patients avec ce type d'épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives qui font ces cancérisations, et on peut le voir dans toutes mais plus particulièrement dans celles-là, on sait que cela survient dans des zones de plaies chroniques qui n'ont pas du tout cicatrisé depuis des semaines et des mois, donc le fait de pouvoir améliorer un temps de cicatrisation sur une plaie, sans du tout prétendre à la cicatrisation de cette zone qui peut-être redécollera mais avec à nouveau la possibilité de cicatriser vite, a un intérêt en termes de cancérisation.

La deuxième chose, c'est que cicatriser plus vite et permettre une non-douleur dans cette zone de plaies existantes, surtout dans des zones très compliquées comme des mains, des genoux, des pieds, qui gênent le fonctionnel, même si c'est sur un temps limité en termes de semaines ou de mois puisque la maladie n'est pas guérie, a un intérêt sur le quotidien des patients. Je le pense très sincèrement.

Pour la deuxième question, je laisse le laboratoire répondre.

Vincent Bouldoires.- Je remets à l'écran la slide qui correspond à la deuxième question. Tracy, pourriez-vous s'il vous plaît répondre à la deuxième question ?

Tracy Cunningham.- I apologize, my French is very bad. I think what we had to do was develop a comparator, a vehicle gel that was similar enough that it would not unblind the study. We had expected the response rate would be lower in that control gel than we actually saw. The

control gel rate we had expected was below 25% and actually, as you saw, in the study, we had more than 27% response rate in that arm.

We looked also at other studies. There was a study performed by ESSENCE and they had developed a control gel. I think Professor Bodemer was involved in that. We compared the performance of the control gel in the EASE study to that of ESSENCE, and actually the control gel in EASE performed better than that vehicle did in the ESSENCE study. So we would certainly believe that the emollient component, comprising of Carnauba wax, beeswax and sunflower oil, was not in any way detrimental and actually did perform better than we had anticipated. I hope that answers your question and I apologize that I did not quite follow the full question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Actually, the bottom line is that your control is not inert. It is an active treatment.

Tracy Cunningham.— It is an emollient, yes. It was the only way of making sure that we were not inadvertently unblinding the study, yes.

Vincent Bouldoires.- Si je peux ajouter juste un point sur ce groupe contrôle, encore une fois, les pansements utilisés par les patients dans le standard of care de traitement de cette maladie étaient utilisés, donc il y avait des patients qui recevaient des pansements hydrocellulaires, des interfaces, qui facilitaient et intervenaient, donc la cicatrisation n'était pas arrêtée. Elle a été moins rapide dans le groupe contrôle gel que celle qu'on a observée dans le groupe oleogel. Ensuite, à partir de la partie ouverte de l'étude, l'ensemble des patients recevaient l'oleogel, et à ce moment-là on avait une continuité du maintien de l'efficacité à long terme dans les deux groupes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais te poser une question, Christine. Quand nous avons examiné le dossier, nous avons eu un rapport d'un expert extérieur qui concluait en disant que les résultats d'efficacité étaient assez modestes versus un comparateur non actif et qu'il s'étonnait qu'il n'y ait pas eu d'essai versus un pansement interface, qui peut-être aurait été un peu complexe mais qui était quand même possible dans la mesure où il y a, dit-il, au moins six pansements interfaces qui sont commercialisés. Je voulais savoir ce que tu en pensais.

Christine Bodemer.- Je pense que c'est une mauvaise compréhension de cet expert qui a analysé le dossier parce que comme cela vient d'être dit, et pour nous il était essentiel que ce soit ainsi, les protocoles de pansements qui sont adaptés à chaque enfant en fonction de sa situation personnelle clinique, puisqu'il n'y a pas de dogme, utilisent ces pansements d'interface, des pansements qui étaient utilisés pour soigner ces enfants au quotidien, ce qui est notre travail quotidien. Ce sont de nouveaux pansements de grande qualité qui ont été les pansements maintenus dans ces familles au cours du protocole.

C'est-à-dire qu'il n'était pas question pour nous d'arrêter des pansements de qualité qui sont ces pansements d'interface. Ces pansements existaient. Le tout, en tout cas pour moi médecin qui m'occupe de ces patients, était de voir s'il pouvait y avoir un plus par rapport à ces pansements qui sont de qualité mais qui en aucun cas n'empêchent qu'il y ait des plaies

chroniques. En aucun cas, chez des patients, sur certaines plaies, ils ne permettent qu'il y ait cette cicatrisation dans des temps plus courts, puisqu'ils avaient déjà ces pansements. C'est l'attente du plus qu'il pouvait y avoir avec l'utilisation de ce produit.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord, donc ce n'était peut-être pas clair dans la description du protocole.

Michel Clanet, Vice-Président.- Effectivement. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Christine Bodemer. Quelles sont les substances extraites du bouleau qui permettent une amélioration de la cicatrisation ? Cela a-t-il été mieux caractérisé, plutôt que de dire « ce sont des extraits » et rien d'autre ?

Christine Bodemer.- Cela a été beaucoup mieux caractérisé, et je vais laisser le laboratoire dire un peu toutes les substances qu'il y a. Cela a été mieux caractérisé permettant de jouer sur la réponse inflammatoire qu'il y a au sein de ces plaies. Je pense que Tracy peut donner les détails précis.

Tracy Cunningham.- Yes, certainly. We have done quite a lot of work in vitro and in some animal studies. What we can see is that the birch triterpene acts on two key areas of wound healing, the first being the inflammatory component that you need to start wound healing, and the second on the keratinocytes, so a transient impact on the inflammatory process followed by an improvement of the keratinocytes migration. We do have it very well described in our dossier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Is there any publication regarding this effect of the extract of birch?

Christine Bodemer.- Oui, il y a des publications qui montrent cette action sur la réponse inflammatoire qui pourraient vous être fournies. Je ne sais pas si cela a été le cas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je ne pense pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. S'il n'y a plus de questions, nous allons vous remercier de votre présentation très claire. Nous allons vous demander de vous déconnecter, puis nous allons délibérer. Merci beaucoup et bonne soirée.

(Vincent Bouldoires, Christine Bodemer, Patricia Causse-Safar et Tracy Cunningham quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que la présentation qui a été faite vous amène à réviser votre avis de la dernière évaluation ? Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une question au chef de projet. Je voulais savoir si FILSUEZ était le seul pansement à avoir été testé dans un essai de phase 3, dans cette indication particulière, ou s'il y avait d'autres pansements qui avaient été testés soit contre placebo soit contre produit actif.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour clarifier, FILSUEZ n'est pas un pansement. C'est un gel. Dans le protocole, ils venaient appliquer ce gel, et par-dessus ils venaient couvrir avec un pansement ou une interface qu'ils utilisaient classiquement dans leur traitement quotidien. Ce n'est pas un pansement en tant que tel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble qu'un des éléments importants de Bernard Guillot était de dire qu'ils auraient dû faire une étude comparative contre l'interface, mais je pense que cela a été un peu mal compris.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la réponse qu'il existe tout un background expérimental chez l'animal pour montrer qu'il y a des extraits en plus qui permettent de jouer sur la cicatrisation, sur l'inflammation. Il aurait peut-être été utile que nous disposions de ce background expérimental, que nous n'avons pas eu. Cela donne plus de sens à cette nouvelle approche thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quand on revient sur la diapositive qui me semble la plus intéressante, qui est la diapositive 13 sur le maintien de l'efficacité à long terme, on a à la fois le court terme et le moyen terme.

Si j'ai bien compris, le différentiel entre le contrôle et le produit expérimental, ce sont des extraits de bouleau, mais quand on regarde l'évolution à court terme, elle est quasiment identique. Il y a un rebond dans le contrôle et après cela a tendance à revenir à la moyenne. Au long cours, quand on passe le contrôle à l'actif, on n'a pas du tout un retour au résultat de l'actif initial.

Par conséquent, de mon point de vue ils n'ont pas fait la démonstration, vis-à-vis du comparateur qu'ils ont utilisé, qu'il y ait une valeur ajoutée de ce médicament, d'autant plus que j'avais compris lors de l'examen initial que ce qui était le plus important n'était pas nécessairement la cicatrisation à 45 jours mais le maintien d'une cicatrisation au long cours.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'autant plus que ce qui nous embêtait aussi initialement lors de l'examen, c'était ce caractère de stabilisation de la cicatrisation qui était inclus initialement dans le protocole au niveau du critère de jugement puisqu'ils avaient prévu de confirmer cette cicatrisation à J+7, et en fait ils ont fait un amendement pour supprimer cette confirmation à J+7. C'est aussi pour cela qu'avait été remise en cause la pertinence clinique de ce critère de jugement.

Je vous rappelle aussi que la quantité d'effet avait été jugée très modeste. Il y avait une différence entre les deux groupes de l'ordre de 12 % qui était aussi discutable, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance associé démarrait à 1,01. On était donc très proche de la non-significativité. Ceci, plus le profil de tolérance qui était plus marqué dans le groupe FILSUEZ en termes de complications de la plaie, ce qui est quand même contre-productif avec l'objectif de ce traitement, a fait basculer vers un SMR insuffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'était pour faire aussi la remarque. En tout cas, il y a quand même une grande discordance entre l'expertise des trois experts que nous avons eus, qui étaient d'accord entre eux lors de l'examen initial, et le point de vue qui nous est présenté là. Je crois que nous avons essentiellement discuté la pertinence du critère de jugement, avec des plaies qui avaient tendance à se rouvrir assez vite sur une peau très fragile. Le délai de fermeture n'est pas très pertinent si ce sont des plaies qui se rouvrent immédiatement après. Ils n'ont pas répondu à cette question, donc je serais plutôt d'avis de ne pas changer notre évaluation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis un peu plus nuancé. Le premier argument est l'interface, et manifestement l'interface est quand même utilisée. La deuxième chose est qu'il y a quand même un petit plus pour un certain nombre de patients, me semble-t-il. Quant à la cicatrisation je ne sais plus combien de jours après, nous ne l'avons pas mais nous n'avons pas non plus la démonstration qu'elle n'y est pas.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- L'interface avait quand même été discutée. Je crois qu'il avait été bien dit que c'était des traitements qui n'avaient pas d'influence sur l'histoire clinique et que c'était juste pour protéger. Nous n'avons pas éludé le problème de l'interface lors de l'examen initial.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut peut-être vous rappeler ce que disait Emmanuelle Bourrat concernant les pansements d'interface. Elle nous rappelait bien que cela n'avait pas d'action sur la cicatrisation en tant que telle, mais que c'était plus en termes de confort pour les patients. Notamment quand on est amené à retirer leur pansement hydrocellulaire cela peut être douloureux et les pansements d'interface permettaient de diminuer cette douleur, mais c'est au cas par cas en fonction des douleurs des patients.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La réponse donnée par Christine Bodemer est que finalement il y a un gel avec des extraits de bouleau qui ont peut-être une action, en tout cas c'est ce qu'elle dit, en plus d'un pansement qui est dans les deux bras, donc en fait il y a l'évaluation de l'addition de ce produit d'extrait de bouleau. Je ne suis pas compétent pour dire si c'est actif ou non, mais en fait on a testé un produit actif en plus d'un pansement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a un petit effet sur certains critères. Nous votons entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il y a 13 voix contre le maintien de l'avis, 3 voix pour le maintien de l'avis et 6 abstentions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons donc voter un SMR. Faut-il voter une ASMR aussi ? Ils demandaient un SMR faible dans une population qui est restreinte, je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela. Ils demandaient dans une population restreinte, chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive uniquement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons donc un SMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut déjà que vous tranchiez pour savoir si vous gardez le périmètre du laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous gardons le périmètre du laboratoire, donc nous ferons un miroir. Nous votons le SMR dans la population telle qu'elle a été définie, comme vous venez de le dire. Votons-nous une ASMR aussi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, du coup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons donc une ASMR et un SMR en miroir.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quels sont les arguments pour un périmètre réduit ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils se concentrent sur les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive. Cela concernait la majorité des patients inclus dans l'étude et cela correspond, comme vous l'a dit l'expert, à la forme la plus sévère d'épidermolyse bulleuse.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est ce que disait également l'un des experts, Emmanuelle Bourrat.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il faut voir la diapositive 10.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà. Ils avaient fait une analyse en sous-groupe dans cette population. Les résultats étaient meilleurs et en accord avec l'analyse principale.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 18 voix pour un SMR faible et 4 abstentions. Il y a 18 voix pour une ASMR de niveau V et 4 abstentions. Il y a 17 voix pour un SMR insuffisant en miroir, 1 voix pour un SMR suffisant en miroir et 4 abstentions.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc un SMR faible, une ASMR V et un SMR insuffisant en miroir.