



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2024

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.

**Examen - Pré-AMM - Première demande - BEREMAGENE GEPERPAVEC (B-VEC),
5 x 10⁹ PFU par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané (Beremagene
Geperpavec) (CT AP-378)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au dernier dossier qui est un AP. On fait rentrer l'expert, et l'autre c'est l'association de patients. On fait rentrer que Madame Bourrat.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Bourras en situation de conflit d'intérêts.

(Emmanuelle Bourrat rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Bourras. Merci de nous avoir consacré un peu de temps. On va voir ensemble le dossier de BEREMAGENE GEPERPAVEC, B-VEC, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura l'audition d'une association, l'association Debra France. Ensuite, on vous écouterait.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de B-VEC dans l'indication revendiquée par le laboratoire et validée par l'ANSM correspondant au traitement des plaies chez les patients âgés de six mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique avec mutation du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII. Il s'agit de la première thérapie génique topique dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique. Elle se présente sous la forme d'un gel à appliquer sur là où les plaies une fois par semaine avec une dose hebdomadaire maximale qui est recommandée en fonction de l'âge du patient.

Etant donné la dose hebdomadaire maximale, il se peut qu'il ne soit pas possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement. Du coup, il est recommandé de commencer par une plaie cible et de la traiter jusqu'à ce qu'elle soit fermée avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Il est également recommandé de traiter en priorité chaque semaine les plaies déjà traitées si elles se rouvrent.

Le traitement est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisation d'accès compassionnel depuis octobre 2023 avec cinq patients inclus à la date de dépôt du dossier du laboratoire.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude GEM-3, une étude de phase III, et également sur les résultats d'une étude d'extension ouverte. L'étude GEM-3 est une étude de phase III, de supériorité, randomisée intra-patients en double aveugle et comparative versus placebo, chez 31 patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Dans cette étude, deux plaies comparables chez chaque patient ont été sélectionnées et randomisées pour recevoir soit une application cutanée du gel B-VEC, soit le placebo, chaque semaine pendant 26 semaines.

Concernant le critère de jugement principal de cette étude, il s'agissait du pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à six mois, déterminée par l'investigateur, et confirmée lors de deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle, aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26.

Concernant les résultats, le B-VEC a été supérieur au placebo avec une différence significative de l'ordre de 46 % entre les deux groupes. Il y avait également un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui évaluait la cicatrisation complète à trois mois, et durant deux semaines consécutives, et qui a montré également la supériorité de B-VEC par rapport au placebo, avec une différence de l'ordre de 51 %.

Concernant la qualité de vie, elle a été évaluée de façon exploratoire.

Concernant le profil de tolérance, les événements indésirables et plus fréquents ont été un prurit, des frissons et un carcinome épidermoïde cutané. Les trois cas qui sont survenus lors de l'étude se sont produits sur des sites cutanés qui n'étaient pas directement exposés au produit expérimental.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Emmanuelle Bourrat, et on a également une audition de l'association DEBRA. Je leur laisse la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci de nous faire entrer l'association.

(Angélique rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame. On aimerait écouter votre témoignage en faveur du produit B-VEC qui est destiné à l'épidermolyse bulleuse congénitale. C'est à vous si vous pouvez parler à peu près cinq minutes pour qu'on ait un peu de temps pour vous poser des questions, éventuellement.

M^{me} ANGELIQUE.- D'accord, très bien. Ce traitement est complètement innovant sur l'épidermolyse bulleuse qui, à ce jour, est complètement orpheline de traitements qui viennent vraiment s'attaquer aux causes de la maladie. C'est une application qui est relativement simple, si ce n'est que l'inconvénient aujourd'hui, c'est que l'application se fait encore dans les centres de référence, ce qui suppose de se déplacer souvent loin pour les patients qui ne sont pas à côté. Mais c'est une simple application topique, contrairement à d'autres traitements qui pourraient arriver sur un avenir plus ou moins lointain, qui supposerait des perfusions, des injections. C'est quelque chose d'indolore et facile d'application qui permet de refermer les plaies sur un délai de zéro à six mois, selon la typologie de plaies, selon le type de patient.

Je suis convaincue qu'il faut qu'on parvienne à faire parvenir ce traitement au moins à tous les patients qui souffrent de formes sévères et le plus tôt possible au niveau de l'âge. Puisque sur cette maladie, on a tout intérêt à faire du préventif plutôt que du curatif, éviter qu'on rentre dans une spirale de plaies qui deviennent chroniques, d'inflammation qui devient elle aussi chronique, avec des problèmes d'anémie, de dénutrition, de difficultés à assurer la croissance sur le long terme.

Voilà ce que j'ai pu vous dire dans le formulaire que j'avais rempli, avec pour moi une importance cruciale à faire arriver le plus possible le traitement au domicile ou au tout cas le plus près possible des patients, et non pas que ce soit les patients qui aient à se déplacer pour accéder au traitement. La maladie est déjà au quotidien très énergivore, très chronophage. Demander aux familles de faire des déplacements longs, c'est compliqué. Les centres de référence n'auront de toute façon pas les capacités d'accueillir et de traiter plusieurs patients toutes les semaines, puisque c'est une application hebdomadaire.

Voilà ce qui me vient à l'esprit. Je suis disposée à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Avez-vous dans votre association des très jeunes enfants qui seraient en deçà de l'âge pour lequel le médicament est proposé de six mois ?

M^{me} ANGELIQUE.- Des naissances, on en a connaissance très régulièrement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Entre 0 et 6 mois ?

M^{me} ANGELIQUE.- Oui, on en a connaissance de trois par an en général, sachant que là, il faudrait qu'on se focalise à la forme dystrophique. Je dirais qu'on a peut-être connaissance de forme dystrophique de une, deux, trois par an. Il faut tout de même laisser le temps aux patients, malgré tout, souvent, de nous connaître, de faire la démarche, de se rapprocher de nous, etc.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Vous avez dans votre rapport, Madame, insisté beaucoup sur la lourdeur et la pénibilité de ces pansements. Vous avez montré, vous vous êtes presque excusé de montrer des photos qui sont totalement impressionnantes. Cela se rapproche des traitements des brûlés. Par conséquent, on imagine toute la lourdeur de ce traitement. Pouvez-vous éventuellement le rappeler à la Commission pour ceux qui n'auraient pas eu le temps ou l'occasion de lire votre rapport ?

M^{me} ANGELIQUE.- Oui, l'épidermolyse bulleuse est une maladie qui engendre des décollements cutanés, spontanés ou suite à une friction au moindre choc. C'est vrai que ces bulles vont laisser place à des plaies à vif qui vont avoir du mal à cicatriser et qui vont avoir tendance à récidiver sans cesse, contrairement aux grands brûlés qui, tôt ou tard, vont parvenir à cicatriser. Sur les formes les plus sévères, on a des durées de soins qui peuvent aller de deux à quatre heures. Les parents assurent souvent ce rôle d'infirmier, parce que ce n'est pas toujours facile de trouver des infirmiers qui acceptent de faire ces soins longs et complexes avec un enfant très douloureux et très souffrant, qu'on couvre de pansements.

Ce sont des pansements qu'on utilise notamment chez les grands brûlés, des hydrocellulaires, des marques type MEPILEX. On en fait des consommations vraiment importantes. Ils sont couverts de la tête aux pieds, ce qui explique pourquoi la moindre chaleur est pour nous aussi compliquée, aussi contraignante. La chaleur que génère le fait d'être couvert comme cela de pansements, c'est inimaginable. Il faut changer ces pansements très régulièrement avec des

plaies qui coulent, qui suintent, qui ont beaucoup de mal à cicatriser, notamment lorsqu'il fait chaud.

Les parents apprennent à devenir de véritables infirmiers très souvent, et c'est une charge émotionnelle très importante. C'est une contrainte quotidienne qui ne prend pas jamais de vacances. Les vacances sont même parfois pires que de rester chez soi. Puisque parfois, quand on a la chance d'avoir pu mettre en place un cabinet infirmier, les infirmières ne viennent pas en vacances avec nous.

C'est mon cas par exemple. Je suis présidente de l'association, mais j'ai un lien fort avec la maladie, puisque je suis maman d'une petite fille qui a dix ans et qui est atteinte de cette maladie. Lorsque nous partons en vacances, bien évidemment nous n'emmenons pas nos infirmières avec nous. C'est nous, le papa et moi, qui assurons ces soins au quotidien qui durent une heure et demie à deux heures tous les jours.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Madame, pour ce témoignage. Je ne vois pas d'autres questions. Merci et bon après-midi à vous.

M^{me} ANGELIQUE.- Merci beaucoup. Quelle est l'idée ? Je me déconnecte ou je peux rester parmi vous ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, vous vous déconnectez.

M^{me} ANGELIQUE.- Juste c'est une maladie qui génère un fardeau. Il n'y a pas de maladie sympa, mais cette maladie est particulièrement traumatisante, impactante. Cela fait dix ans que je suis dans l'association. Je connais deux mamans qui se sont suicidées. Il y a vraiment grande urgence à trouver des solutions qui visent ne serait-ce qu'à améliorer la qualité de vie des personnes qui vivent avec cette maladie et leur entourage. Cela me semble être très urgent. Merci beaucoup pour votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord. Merci à vous. Au revoir, Madame.

(Angélique quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Madame Bourrat, c'est à vous.

M^{me} BOURRAT.- Je suis effectivement un des médecins responsables d'un des trois centres de référence épidermolyse bulleuse héréditaire qui occupe de patients adultes à l'hôpital Saint-Louis à Paris.

Je vous rappellerai quelques mots sur la maladie, sa gravité puisque 15 % des patients décèdent à 20 ans et cela monte jusqu'à 76 % à l'âge de 50 ans. La grande rareté, c'est une incidence difficile à déterminer, des chiffres qui sont assez différents d'un pays à l'autre, mais on reste tout de même dans des échelles d'une incidence de 0,2 à 10 par naissance et de prévalence de 3 à 20 par million d'habitants.

Le caractère invalidant, la Présidente de l'association vient de vous en parler, mais vous vous serez facilement convaincue que c'est probablement la plus sévère des maladies dermatologiques puisqu'elle est congénitale, elle débute dès la naissance, elle dure jusqu'à la mort. L'atteinte concerne l'ensemble non seulement de la peau, mais également des muqueuses et cela associe tous les chapitres des maladies dermatologiques puisqu'on a à la fois de l'inflammation, de l'infection, de la fragilité, de la fibrose et des complications carcinologiques agressives.

C'est aussi une maladie systémique, puisque les plaies étant très inflammatoires et le collagène VII est responsable de cette maladie. Le gène du collagène VII est responsable des mutations. Le collagène VII a un rôle dans l'inflammation et on a des cas d'amylose dès l'enfance, nos patients sont asthéniques et font des complications rénales et cardiaques. On peut dire même que c'est une des plus graves maladies génétiques, à la fois en termes de douleur, de handicap fonctionnel. Vous allez voir que mes patients ont des mains en moufles, leurs doigts sont complètement rétractés, fusionnés et qui mettent en jeu le pronostic vital.

On peut donc dire que c'est une maladie à la fois grave, rare et très invalidante.

Vous avez les photos dont vous parlait la Présidente, avec des décollements diffus, une atteinte muqueuse, des sténoses de tous les orifices naturels, des resténoses de l'œsophage qui expliquent des dénutritions majeures et ces fameuses mains en moufles. Nos patients ne sont pas amputés, mais la mutation du collagène VII va entraîner une fibrose progressive. Les plaies vont cicatriser de façon fibrosante et entraîner une rétraction des doigts et une fusion des mains et des pieds qui vont aggraver le pronostic fonctionnel.

Ici, c'est une diapositive qui illustre l'importance de l'inflammation systémique.

Concernant l'étude qui nous a été présentée, la population étudiée était représentative de la population en sachant que c'était une immense majorité de formes récessives qui sont les plus sévères. Les photos que je viens de vous montrer et toutes les complications dont je vous ai parlé sont liées à la forme récessive de la maladie, et non pas à la forme dominante qui est beaucoup moins sévère. Parfois, les enfants qui ont une forme dominante, dans la première partie de leur vie, ont des bulles étendues, mais ils n'ont jamais les complications muqueuses et systémiques de la forme récessive. Or, la majorité des patients traités dans l'étude était des formes récessives.

Le choix du comparateur, c'était bien sûr un placebo, puisqu'actuellement, il n'y a aucun traitement pro-cicatrisant ayant montré son efficacité dans la maladie.

La pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères secondaires était tout à fait validée. En plus, c'était intéressant parce que non seulement on démontrait que la vitesse de cicatrisation était accélérée, mais on avait également une stabilité de la fermeture, parce que de faire fermer vite les plaies, c'est bien, mais si elles se rouvrent tout de suite après, cela n'a pas grand intérêt. Il manquait peut-être une évaluation à plus long terme. La quantité d'effets observés était satisfaisante et la tolérance est absolument acceptable, puisqu'effectivement, les effets systémiques qui ont été rapportés, à partir du moment où

c'était une étude où le patient était son propre témoin, et où il appliquait à la fois le placebo et le produit à l'étude, les manifestations systémiques ne pouvaient être reliées pas plus au placebo qu'à l'autre traitement. Vous avez vu qu'il y avait des carcinomes épidermoïdes, mais c'est la première cause de mortalité de nos patients qui ont régulièrement, à partir de l'âge de 15-20 ans, plusieurs carcinomes épidermoïdes par an, donc ils vont finir par décéder.

Conclusion concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, oui, c'est une nouvelle modalité de prise en charge tout à fait originale qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Cela va améliorer, quel que soit son mécanisme, l'efficacité puisque la rapidité de cicatrisation, la stabilité de la cicatrisation et, bien sûr, la qualité de vie. La tolérance paraît tout à fait acceptable.

Par contre, j'ai barré que cela allait simplifier le parcours de soins puisque, actuellement, le parcours de soins est très compliqué puisque les patients sont obligés de faire parfois plusieurs heures de train ou de voiture pour venir passer une journée en hôpital de jour toutes les semaines pour se faire traiter.

Le plan de développement et les résultats cliniques, la réponse à la question est oui. Simplement, l'indication actuellement, c'est pour toutes ces formes dystrophiques de la maladie. Comme je le disais, l'étude a inclus essentiellement des formes récessives. Les formes récessives étant beaucoup plus sévères que les dystrophiques, si on avait une indication à prioriser, ce sera bien sûr les formes récessives.

J'ai dit qu'il comblait partiellement le besoin médical. Cela ne va pas traiter les formes muqueuses, les atteintes muqueuses. Cela ne va pas traiter l'inflammation systémique qui est liée vraiment à la mutation du collagène VII. On sait déjà depuis longtemps qu'on n'aura jamais un seul traitement pour prendre en charge cette maladie multi-systémique et qu'on aura besoin de la combinaison de plusieurs traitements, à la fois symptomatiques, génétiques, protidiques, anti-inflammatoires, pour permettre d'augmenter la qualité et l'expérience de vie de ces patients. Bien sûr, c'est un médicament présumé innovant.

Le traitement doit-il être mis en route rapidement ? Sans aucun doute. Il est probablement plus efficace sur les plaies récentes, c'est-à-dire chez les jeunes enfants. Les plaies au début cicatrisent vite. Au bout d'un certain temps, on a l'impression que le phénomène de cicatrisation s'épuise, probablement parce que les cellules souches épidermiques commencent à s'épuiser. Puis, comme vous l'avez vu, il y a des phénomènes de fibroses qui vont aboutir à un micro environnement des plaies qui sera bien moins favorable à la cicatrisation, puisque cette peau fibreuse va altérer le processus de cicatrisation. Il y a une colonisation microbienne qui ne fait que s'aggraver avec l'âge. Tous ces facteurs font que les plaies vont être beaucoup plus difficiles à faire cicatriser si on attend longtemps. Il faut bien sûr probablement privilégier la mise en route du traitement dès le plus jeune âge pour éviter les complications cutanées, muqueuses et systémiques chez ces patients.

En ce qui concerne l'évaluation après mise en place des premiers traitements en accès compassionnel, il manque à mon avis dans cette fiche d'évaluation des critères d'évaluation de la qualité de vie qui sont tout de même très faciles à évaluer, qui serait la durée du

pansement. On peut imaginer que si on passe d'un pansement de quatre heures à deux heures, on aura déjà un énorme bénéfice en termes de qualité de vie. Bien sûr, l'évaluation de la douleur pendant le pansement. La Présidente vous l'a bien dit, la grosse difficulté de cette maladie au quotidien, ce sont des pansements longs, douloureux, très difficiles non seulement pour le patient, mais pour son entourage qui assure en général le pansement, y compris chez certains patients adultes.

Je suis à votre disposition pour les questions, s'il y en a.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour votre propos très clair. J'ai une question. C'est un peu la même que je l'ai faite à la dame qui représente l'association. Que pensez-vous de la limite inférieure d'âge ? Est-elle opportune ou pensez-vous qu'il faudrait l'abaisser un peu, parce que finalement, ce sont des lésions qui peuvent commencer très tôt ? Mais est-il légitime d'accepter qu'on propose un autre traitement pendant les six premiers mois de la vie, et qu'on propose ce traitement ensuite ? Ou pourrait-il être justifié, même si les essais qu'on a ne permettent pas de le dire, dans votre expérience, de souhaiter un abaissement de l'âge ? Parce qu'une thérapie génique, il n'y a pas de raison qu'on ne puisse pas la commencer dès la naissance.

M^{me} BOURRAT.- Tout à fait. Le principal obstacle, ce sera la durée du diagnostic. L'arrivée d'un bébé couvert de bulles, parce que les enfants naissent couverts de bulles et de plaies, d'abord, il y a des diagnostics différentiels à éliminer, ensuite, on a besoin – il y a une trentaine de formes d'épidermolyse bulleuse – on a besoin de savoir si c'est bien une forme dystrophique de la maladie. Cela nécessite des examens, des biopsies cutanées, des techniques qui ne peuvent être faites que dans les centres de référence. C'est souvent des enfants qui vont être transférés en réanimation néonate pour des soins de première urgence. Six mois, c'est vraiment un des délais qu'on a, quand on a de la chance quand, au bout de six mois, on a déjà un diagnostic de certitude de la forme de la maladie.

Idéalement, cela serait bien de pouvoir commencer le traitement plus tôt, en pratique, entre le tsunami de l'annonce de la maladie, la prise en charge de la réanimation néonatale, la réalisation des examens dans les centres de référence et le résultat de la [inaudible 2.16.39] sous six mois me paraît difficilement compressible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait des études sur des biopsies qui permettent de savoir la durée d'expression du gène COL7A1 après application.

M^{me} BOURRAT.- Effectivement, le virus n'est pas réplicatif. Effectivement, la synthèse du collagène VII par les kératinocytes et les fibroblastes qui vont être infectés par ce virus qui apporte le gène du collagène VII va s'arrêter au bout d'un certain temps. Mais on a estimé que le collagène VII, une fois qu'il faisait partie des filaments d'ancrage entre l'épiderme et le derme, pouvait durer à peu près six mois dans la peau. On peut espérer, une fois que la plaie est refermée, que le collagène VII va rester en place et que la solidité va être rassurée dans les six mois. Mais c'est vraiment un ordre d'idée. Cela dépend bien sûr du plein d'autres

facteurs, mais on a une évaluation d'environ six mois sur la persistance du collagène VII dans la peau une fois qu'il a été synthétisé.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La personne qui a parlé pour les patients a parlé de traitement préventif. L'envisage-t-on pour prévenir ensuite un redécollement ?

M^{me} BOURRAT.- Non, parce qu'en fait, l'herpès virus ne peut rentrer dans les kératinocytes et dans les fibroblastes qu'au fond de la plaie. Donc en fait, si [Inaudible 2.18.23], ça ne sera pas actif. Le but étant de l'utiliser, dès que cela se rouvre, qu'on a une toute petite plaie. Parce qu'on a des plaies qui font pratiquement tout un dos ou toute une jambe. On a des plaies de plusieurs centaines de centimètres carrés. Le but étant, dès qu'il y a la moindre petite plaie, cela commence par une bulle qui peut avoir été grosse comme une pièce d'un euro ou un peu plus grosse en fonction du traumatisme. Après, cette plaie va probablement s'agrandir dans un premier temps. Le but est de traiter dès qu'il y a une petite plaie qui réapparaît, pour éviter qu'elle s'agrandisse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Etienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous venez de partiellement répondre. Ce que j'avais compris, c'est que dans l'étude, les patients avaient une plaie qui était traitée par placebo et une plaie traitée par le traitement expérimental, qui était une plaie qui était en moyenne avec une surface qui était de 12 à 14 centimètres carrés, un truc comme cela. Cela me paraissait discordant avec les images qu'on avait vues, et notamment sur la possibilité de ne pas pouvoir traiter toutes les plaies en même temps. Ma question, c'était globalement quel pourcentage d'atteinte chez les patients à qui on va proposer le traitement pour pouvoir être traité en même temps ?

M^{me} BOURRAT.- Les enfants ont parfois des plaies plus limitées et qui cicatrisent plus vite. Chez l'adulte, j'ai beaucoup de plaies chroniques. Actuellement, on a le droit de traiter 200 centimètres carrés par semaine avec la dose maximale. Chez mes deux patients qui sont en cours de traitement, j'arrive à traiter une vaste plaie de la partie postérieure et de la partie antérieure du dos. On arrive à traiter des grandes surfaces tout de même. Après, plus la plaie est grande, plus ça va être long à se refermer, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ilhem Chekroun.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Bonjour. Je voulais savoir si vous n'auriez pas trouvé cela intéressant de comparer aux pansements, notamment à ceux d'interface dans l'étude plutôt qu'au placebo, pour mieux faire valoir la supériorité de ce traitement ?

M^{me} BOURRAT.- Le problème, c'est que le pansement est obligatoire après avoir disposé le produit. On ne peut pas se passer des pansements hydrocellulaires. Le seul produit qui a prouvé son efficacité dans la qualité de cicatrisation des plaies, c'est effectivement les pansements adaptés. Mais là, on est obligé de mettre un pansement sur toutes les plaies, donc on ne peut pas avoir un pansement d'un côté et le B-VEC de l'autre. Le B-VEC est posé directement sur la plaie après, on applique le pansement. Et le seul pansement qu'on peut

mettre sur cette plaie est un pansement hydrocellulaire. Il y a donc un pansement hydrocellulaire forcément des deux côtés.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Le pansement d'interface, cela aurait été un bon comparateur selon vous ?

M^{me} BOURRAT.- Un pansement d'interface, on est obligé de mettre un hydrocellulaire après. Par définition, une interface, c'est un pansement primaire, et on doit mettre un pansement par-dessus. De toute façon, beaucoup de nos patients utilisent également une interface. De toute façon, on ne pouvait pas avoir un pansement différent sur les deux plaies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. J'avais deux questions. La première, c'est sur la persistance de la réponse, puisque vous dites que cela persiste à un an. Il y a 60 % de plaies qui restent fermées. Mais si je regarde le verre à moitié vide, il y en a 40 % qui ont perdu la couverture complète. Je voulais savoir s'il y avait des facteurs qui permettaient de prédire cette durée différente d'efficacité de ce traitement génétique.

M^{me} BOURRAT.- Il y a des zones qui sont beaucoup plus exposées au traumatisme. On a des plaies chroniques tout le temps, sur les coudes, les genoux, toutes les zones exposées. Sinon, non, on ne comprend pas pourquoi. On a beaucoup de mal à comprendre l'histoire naturelle des plaies dans cette maladie. On a des plaies très chroniques qui vont se refermer. On ne sait pas pourquoi. C'est totalement imprévisible. J'ai déjà mené pas mal d'essais thérapeutiques dans cette maladie, et la plus grosse difficulté, effectivement, c'est que l'on ne connaît pas l'histoire naturelle des plaies d'épidermolyse bulleuse. Il y a l'état nutritionnel. Il y a plein de choses qui jouent. Il y a les infections. Il y a plein de choses, mais on ne comprend pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose, c'était par rapport à l'extrait sec d'écorce de bouleau. Je voulais savoir si vous aviez une expérience d'utilisation de ce produit. Qu'en pensez-vous ? Cela aurait-il pu être si c'était disponible aujourd'hui, un essai intéressant ou pas ?

M^{me} BOURRAT.- J'avais participé également dans les mêmes conditions qu'aujourd'hui à l'expertise pour l'écorce de bouleau. On avait tous exprimé des réserves très importantes sur la qualité de l'étude pour lesquelles il n'y avait pas le critère de stabilité de la plaie. C'est-à-dire que le critère principal et secondaire, c'était juste la rapidité de cicatrisation. Mais sur un jour donné, Là, on a tout de même une vérification, le critère pour qu'il soit positif, il faut que la plaie soit toujours fermée à 15 jours. C'est tout de même beaucoup plus sérieux. Alors qu'une plaie qui se rouvre le lendemain n'a absolument aucun intérêt. J'avais exprimé beaucoup de réserves sur l'efficacité de ce traitement. Je l'ai eu en accès compassionnel chez une dizaine de patients. J'ai un seul patient avec une forme très limitée de la maladie qui continue à l'utiliser. Aucun de mes patients ne m'a redemandé ce traitement. Pour moi, cela ne pouvait pas être considéré comme un comparateur valable. On n'a pas de nouvelles de ce traitement. On arrive effectivement à traiter les patients qui ont bénéficié de l'accès précoce, je crois. Je suis assez pessimiste sur l'avenir de ce traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Le chef de projet a-t-il des commentaires particuliers à ajouter ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, juste préciser pour rajouter au propos de Madame Bourrat. De toute façon, il y avait un développement concomitant avec Fiduves. Il n'aurait pas pu être utilisé comme comparateur dans l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Madame Bourrat, merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Emmanuelle Bourrat quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Accès précoce pré-AMM. C'est tout de même un bon produit dans une maladie par laquelle c'est le désert total, à part les traitements locaux palliatifs. C'est une avancée qui est assez séduisante. Au niveau du bureau, on était favorable à l'accès précoce. Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si on accepte l'accès précoce, pourrait-on recommander de favoriser l'application à domicile via une HAD, comme l'a suggéré l'expert dans ses recommandations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison, et c'est la demande aussi de l'association.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Parce qu'il n'y a actuellement que trois centres de référence chez la France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Soins à domicile plutôt qu'HAD, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'un ou l'autre.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Le soin à domicile via une HAD.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu différent comme statut.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Sauf erreur, le traitement devra de toute façon être rétrocédé. Les accès précoces ne peuvent pas être disponibles en ville, donc il faudra que le patient se déplace.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce serait dans des hôpitaux généraux.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, qui ne sont pas centre de référence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'accès sera tout de même beaucoup plus simple géographiquement. Je propose que l'on vote globalement, comme d'habitude, favorable ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'adoption de l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est un beau produit, je suis content qu'on ait pu passer ce dossier avec une expertise de qualité aussi. Très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

Fiduves, 12