

Décision n° 2024.0236/DC/SEM du 12 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité Beremagene Geperpavec (B-VEC)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 septembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité **Beremagene Geperpavec (B-VEC)**, reçue le 29 mai 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée pour cette spécialité ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressés le 7 juin 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 juin 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 17 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 22 juillet 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 24 juin 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 4 septembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **Beremagene Geperpavec (B-VEC)**, dans l'indication « traitement des plaies des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) ».

Une demande d'autorisation de mise sur le marché pour cette spécialité dans cette indication a été déposée.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée « traitement des plaies des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) » étaient fortement présumées.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors qu'il s'agit d'une pathologie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse, à l'origine d'un décollement bulleux pouvant affecter des surfaces importantes, très douloureuse, prurigineuse et qui peut engager le pronostic vital dans ses formes sévères, et que la prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France. Il s'agit d'une maladie avec un impact important sur la qualité de vie du patient et de sa famille compte tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins infirmiers pluriquotidiens.

- Il n'existe pas de traitement approprié puisque la spécialité FILSUEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), autre traitement disposant d'une AMM dans le traitement des plaies des patients souffrant d'EBD, présente une efficacité modeste et n'est pas prise en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée car il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement (1ère thérapie génique topique dans l'EBD), apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 46 % de répondeurs sur le critère de jugement principal évaluant le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 6 mois durant 2 semaines consécutives) avec une cicatrisation de la plaie qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois). Par ailleurs, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ; et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansement et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**Beremagene geperpavec (B-VEC),
5 x 10⁹ PFU par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané
1 flacon de 1 ml extractible de beremagene geperpavec
1 flacon de 1,5 ml d'excipient**

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « traitement des plaies des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 12 septembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

beremagene geperpavec

B-VEC 5 x 10² PFU par ml,

suspension et gel pour gel à usage cutané

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Epidermolyse bulleuse dystrophique
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson (≥ 2 mois)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des plaies des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1). »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité B-VEC est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

- il s'agit d'une pathologie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse, à l'origine d'un décollement bulleux pouvant affecter des surfaces importantes, très douloureuse, prurigineuse et qui peut engager le pronostic vital dans ses formes sévères ;
- la prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France ;
- il s'agit d'une maladie ayant un fort impact sur la qualité de vie du patient et de sa famille compte tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins infirmiers pluriquotidiens.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce dans la mesure où la spécialité FILSUEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), autre traitement disposant d'une AMM dans le traitement des plaies des patients souffrant d'EBD, présente une efficacité modeste et n'est pas pris en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

La spécialité B-VEC 5 x 10⁹ UFP par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement (1^{ère} thérapie génique topique dans l'EBD), apportant une quantité d'effet importante par rapport au

placebo (différence de 46 % de répondeurs sur le critère de jugement principal évaluant le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 6 mois durant 2 semaines consécutives) avec une cicatrisation de la plaie qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois) ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansement et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique, qui est une maladie grave, rare et invalidante.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude GEM-3 (NCT04491604)	9
3.2.2 Etude d'extension EX-02 OLE	12
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	16
5.2 Absence de traitement approprié	16
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	16
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5 Recommandations	17
6. Annexes	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Précisions	Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité B-VEC (beremagene geperpavec) dans le « traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1). »
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1). » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée (date : 04/09/2023).
DCI (code ATC) Présentations concernées	beremagene geperpavec (D03AX16) B-VEC 5 x 10⁹ UFP par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané – 1 flacon de 1 ml extractible de beremagene geperpavec + 1 flacon de 1,5 ml d'excipient
Laboratoire	Demandeur : Krystal Biotech Netherlands B.V. Exploitant : Pharma Blue
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	B-VEC ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 23/11/2023.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologue. Statut particulier – Médicament orphelin (09/11/2022) – Statut PRIME de l'EMA – Accès compassionnel (depuis octobre 2023) : 5 patients inclus
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de beremagene geperpavec gel est basée sur l'âge. Beremagene geperpavec gel est appliqué par voie cutanée sur la/les plaie(s) une fois par semaine. La dose hebdomadaire maximale recommandée est de : – 2 x 10⁹ UFP¹ soit un volume hebdomadaire maximal de 1 ml après mélange de la suspension beremagene geperpavec avec le gel excipient, pour les nourrissons de 2 mois à < 3 ans, – 4 x 10⁹ UFP soit un volume hebdomadaire maximal de 2 ml après mélange de la suspension beremagene geperpavec avec le gel excipient, pour les enfants de ≥ 3 ans.

¹ UFP : unités formatrices de plaques

	Il peut ne pas être possible d'appliquer beremagene geperpavec gel sur toutes les plaies à chaque visite de traitement. Appliquer le gel beremagene geperpavec sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Accorder la priorité au traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées si elles se rouvrent. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de la première thérapie génique topique dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique.
Mécanisme d'action	Cette thérapie génique délivre le gène COL7A1 dans les kératinocytes et les fibroblastes par l'intermédiaire d'un vecteur HSV-1 (<i>Herpes simplex virus</i>) modifié de façon qu'il ne se réplique pas et n'intègre pas le génome de la cellule-hôte, restaurant la production locale de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7) et rétablissant la jonction dermo-épidermique permettant la cicatrisation des bulles et des plaies.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, beremagene geperpavec a été approuvé par la FDA aux Etats-Unis le 19 mai 2023 sous le nom VYJUVEK dans l'indication : « Vyjuvek is a herpes-simplex virus type 1 (HSV-1) vector-based gene therapy indicated for the treatment of wounds in patients 6 months of age and older with dystrophic epidermolysis bullosa with mutation(s) in the collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) gene ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 4 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (audition de l'association DEBRA) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'épidermolyse bulleuse (EB) est une maladie rare et héréditaire affectant l'intégrité des tissus épithéliaux. Il s'agit en fait d'un groupe de géno-dermatoses caractérisées par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse à l'origine d'un décollement bulleux le plus souvent post-traumatique², dont la gravité est très variable, allant d'une gêne modérée à des formes sévères voire létales. La transmission est dominante ou récessive.

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

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

² Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. oct 2020;183(4):614-27.

Les 3 premiers types sont divisés en sous-types en fonction de leurs caractéristiques génétiques ou cliniques (voir Annexe 1).

L'EBD est causée par des mutations dans le gène codant pour la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), ce qui entraîne des niveaux réduits ou absents de protéines COL7 biologiquement actives, qui est un composant structurel des fibrilles d'ancrage qui stabilisent l'adhérence dermo-épidermique.

La transmission se fait par voie autosomique dominante, autosomique récessive ou par mutation de novo^{3,4}. Si la forme récessive (EBDR) est généralement plus sévère que la forme dominante (EBDD)^{5,6} en pratique toutes les formes d'EBD peuvent être graves.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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

Les manifestations spécifiques de l'EBD⁷ sont très variables, allant d'une légère atteinte localisée (en particulier sur les mains, les pieds ou dans la région prétibiale) à une grave atteinte généralisée. Les lésions cutanées sont spontanées ou apparaissent sous l'effet de friction. La cicatrisation est accompagnée de cicatrices atrophiques et, plus rarement, hypertrophiques, de lésions albopapuloïdes, de grains de milium et d'une dystrophie des ongles. La formation de cicatrices profondes peut entraîner des synéchies et syndactylies, des rétractions articulaires des mains et des pieds très handicapantes. L'atteinte des muqueuses est courante et se manifeste le plus souvent par des lésions de la cavité buccale ou des sténoses œsophagiennes. Les yeux et l'appareil génito-urinaire peuvent aussi être affectés. L'atteinte cutanéomuqueuse peut causer une anémie, un déficit en fer et un retard de croissance. Les patients atteints d'une EBD ont également un risque plus élevé d'apparition de carcinomes épidermoïdes. Le fardeau de la maladie et des plaies cutanéomuqueuses est considérable notamment dans les formes récessives : 60 % des patients ont une atteinte de plus de 30 % de la surface corporelle et l'intensité de la douleur et des démangeaisons est corrélée à la taille de la plaie.

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

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

³ Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner - Tuderman, L., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology*. 2020

⁴ Shinkuma, S. Dystrophic epidermolysis bullosa: A review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8:275-284.

⁵ Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I. L. C., Fine, J.-D., Harper, N., et al. Epidermolysis bullosa. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2020;6:78.

⁶ Bruckner-Tuderman, L. Dystrophic epidermolysis bullosa: Pathogenesis and clinical features. *Dermatologic Clinics*. 2010;28:107–114.

⁷ Orphanet: Epidermolyse bulleuse dystrophique

épidermoïdes cutanés sont plus fréquents, plus agressifs, se développant plus précocement que dans la population générale, notamment chez les patients atteints d'EBDR, pouvant se métastaser et engager le pronostic vital^{8,9,10,11}.

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

Selon les termes du PNDS consacré aux EBH¹², c'est une maladie cutanée extrêmement douloureuse nécessitant des soins fréquents douloureux avec perte d'autonomie et une surveillance fréquente à vie du carcinome épidermoïde. **C'est une maladie dévastatrice et douloureuse nécessitant des options de traitement efficaces, il s'agit d'un besoin médical urgent et non satisfait.** L'invalidité médicale permanente est la norme pour la majorité des patients atteints de sous-type généralisés d'EB sévères. L'EBH impose un fardeau considérable aux patients mais également à leurs soignants et à leurs familles. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients. A noter qu'un pourcentage non négligeable de patients jeunes décèdent dans un contexte d'abandons des soins cutanés du fait d'un épuisement physique et psychologique.

Épidémiologie

Une étude conduite en France en 2021 avec la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) et le Centre de référence des épidermolyses bulleuses héréditaires MAGEC Nord (Hôpital Necker) a dénombré 928 patients atteints d'EBH dont 453 formes dystrophiques, 117 formes jonctionnelles, 334 formes simples et 23 syndromes de Kindler. Rapportée à la population française, cette étude a permis d'estimer la prévalence en France des EBH à environ 13 cas par million et celle de l'EBD à 6,5 cas par million.

2.2 Prise en charge actuelle

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de l'EBH. La prise en charge consiste à accompagner au mieux les patients et leur famille dans les soins cutanés quotidiens, à prévenir, dépister et traiter au plus tôt les complications, et à autonomiser le patient et sa famille avec des programmes d'éducation thérapeutique (ETP).¹²

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

On dispose depuis peu d'un traitement à base d'extrait sec raffiné d'écorce de bouleau (FILSUEVZ), ayant obtenu une AMM pour le traitement des plaies peu profondes associées à l'épidermolyse bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois. Toutefois, la

⁸ Cianfarani, F., Zambruno, G., Castiglia, D., & Odorisio, T. Pathomechanisms of Altered Wound Healing in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *The American Journal of Pathology*. 2017;187:1445–1453.

⁹ Bonamonte, D., Filoni, A., De Marco, A., Lospalluti, L., Nacchiero, E., et al. Squamous Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature. *Cells*. 2022;11:1365.

¹⁰ Fine, J.-D., Johnson, L. B., Weiner, M., Li, K.-P., & Suchindran, C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60:203–211.

¹¹ Kim, M., Li, M., Intong-Wheeler, L., Tran, K., Marucci, D., et al. Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Dermato Venereologica*. 2018;98:70–76.

¹² Epidermolyses bulleuses héréditaires – PNDS : Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles (has-sante.fr)

Commission a recommandé¹³ ce traitement **uniquement dans le traitement des plaies peu profondes associées à l'épidermolyse bulleuse (EB) dystrophique récessive** chez les patients dès l'âge de 6 mois.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitement médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) AMRYT PHARMACEUTICALS	Traitement des plaies peu profondes associées à l'épidermolyse bulleuse (EB) dystrophique et jonctionnelle chez les patients dès l'âge de 6 mois.	23/11/2022	SMR faible uniquement dans le traitement des plaies peu profondes associées à l'EB dystrophique récessive chez les patients dès l'âge de 6 mois. SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM (EB dystrophique dominante et EB jonctionnelle) pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.	ASMR V dans la prise en charge.

Il convient de noter que FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) n'est pas encore pris en charge en France à ce jour et ayant obtenu une AMM dans l'EBH le 21/06/2022, il n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de B-VEC (date de début d'inclusion : 17/08/2020).

→ Traitements non-médicamenteux

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

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

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

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

- alginates (détersion)
- hydrocellulaires (plaies exsudatives) et les hydrocellulaires minces (plaies peu exsudatives)
- interfaces (peau fragiles et bulleuses)

¹³ Avis adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022, disponible en en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19928_FILSUVEZ_PIC_INS_AvisDef_CT19928.pdf

- pansements à l'argent (plaies infectées), cependant il n'est pas établi que ces produits peuvent prévenir l'infection ou améliorer les taux de guérison de plaies infectées.
- hydrofibre (plaies exsudatives ou en cas de rougeur/écoulement)

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge de l'EBD comporte des soins cutanés infirmiers, des pansements et interfaces (dispositifs médicaux), une surveillance des complications et depuis juin 2022, la spécialité FILSUEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau, non remboursable à ce jour) uniquement dans le traitement des plaies peu profondes associées à l'EBDR. Toutefois, l'efficacité de ce traitement est modeste ($\Delta = 12\%$ sur la 1^{ère} cicatrisation complète à J45 vs placebo) et il persiste des incertitudes concernant le maintien de la cicatrisation, véritable enjeu de la prise en charge.

Par conséquent, le besoin médical peut être considéré comme très partiellement couvert dans l'EBD dans la mesure où l'on ne dispose pas de traitement curatif.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce de B-VEC repose principalement sur l'étude de phase III GEM-3, randomisée (intra-patient), en double aveugle, multicentrique, ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus placebo (gel placebo) chez des patients atteints d'EBD dominante ou récessive.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude d'extension EX-02 OLE de l'étude GEM-3.

De plus, on dispose des résultats de l'étude GEM-1 de phase I/II qui ne sera pas détaillée dans cet avis car l'objectif principal de cette étude était d'obtenir la preuve de concept et de vérifier la correction moléculaire de COL7 fonctionnel sur des biopsies de zones traitées par beremagene geperpavec.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude GEM-3 (NCT04491604)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée (intra-patient), en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer, la supériorité du beremagene geperpavec par rapport à un gel placebo en termes de pourcentage de plaies cibles avec une cicatrisation complète à 6 mois chez des patients enfants, adolescents et adultes atteints de EBD.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 26 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 30 jours supplémentaires après la dernière dose de traitement reçu. A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension ouverte (beremagene geperpavec-EX-02 OLE), avec un suivi de la tolérance jusqu'à 24 mois supplémentaires après l'étude GEM-3, soit au maximum 31 mois de suivi.

L'investigateur a sélectionné 2 plaies appariées (paire de plaies principales) chez chaque patient à l'inclusion, de taille similaire, situées dans des régions anatomiques analogues et d'apparence semblable, pour l'évaluation du critère principal d'efficacité.

L'étude a débuté le 17/08/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 29/10/2021.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge ≥ 6 mois,
- diagnostic clinique de l'EBD et confirmation du diagnostic d'EBD (soit dominant [EBDD], soit récessif [EBDR]) par tests génétiques, y compris de la mutation COL7A1.
- 2 plaies cutanées principales (une paire de plaies principale) sélectionnées chez chaque patient et répondant aux critères suivants :
 - localisation : taille, régions anatomiques et aspect similaires.
 - aspect : plaie propre, avec un tissu de granulation adéquat, une bonne vascularisation et sans apparence d'infection.

Les patients ayant des preuves actuelles ou des antécédents de carcinome épidermoïde dans la région anatomique destinée à être traité n'ont pas été inclus.

Traitements reçus

Chaque patient a été son propre contrôle en ayant une paire de plaies principales sélectionnées par l'investigateur (classées P1 et P2) qui sera randomisée (ratio d'allocation 1 : 1¹⁴) pour recevoir une application topique hebdomadaire de B-VEC (beremagene geperpavec) ou du placebo (gel d'excipient) pendant 26 semaines (ou jusqu'à la fermeture de la plaie) :

- **Groupe B-VEC** : beremagene geperpavec en gel à appliquer par voie cutanée sur la plaie ouverte (la dose unitaire était dépendante de la surface de la plaie), 1 fois par semaine. La dose hebdomadaire maximale de B-VEC a varié en fonction de l'âge du patient :
 - ≥ 6 mois à < 3 ans : $1,6 \times 10^9$ UFP/semaine
 - ≥ 3 ans à < 6 ans : de $2,4 \times 10^9$ UFP/semaine
 - ≥ 6 ans : $3,2 \times 10^9$ UFP/semaine
- **Groupe placebo** : un placebo en gel à appliquer par voie cutanée sur la plaie ouverte, 1 fois par semaine.

Après l'application du traitement B-VEC ou placebo, le patient devait garder les plaies traitées couvertes par un pansement pendant environ 24 heures.

Les traitements topiques concomitants jugés nécessaires pour fournir des soins de support adéquats aux plaies non ciblées étaient permis.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 6 mois déterminé par l'investigateur. La cicatrisation complète était définie comme la fermeture complète¹⁵ de la plaie, durant deux semaines consécutives, aux semaines 22 et 24 OU aux semaines 24 et 26.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 3 mois, déterminé par l'investigateur. La

¹⁴ P1 : P2

¹⁵ La cicatrisation complète de la plaie a été définie comme une fermeture à 100 % de la zone exacte de la plaie sélectionnée à l'inclusion, avec une réépithélialisation de la peau sans drainage. Si de nouvelles plaies voisines se sont formées autour de la plaie initiale sélectionnée pendant les périodes d'évaluation du critère de jugement principal ou secondaires, ces plaies n'ont pas été incluses dans l'évaluation.

cicatrisation complète était définie comme la fermeture complète de la plaie durant deux semaines consécutives, aux semaines 8 et 10 OU aux semaines 10 et 12.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. La population en intention de traiter (ITT) a été utilisée pour toutes les analyses principales et secondaires de l'efficacité. Elle était définie par l'ensemble des patients dont les plaies principales ont été randomisées, qu'ils aient reçu ou non le traitement randomisé. Les deux critères principal et secondaire clé étaient analysés selon un test de McNemar¹⁶ adapté au schéma expérimental.

Population de l'étude

Un total de 31 patients (soit 31 paires de plaies principales) a été randomisé (population ITT), parmi lesquelles 28 ont terminé l'étude. La population per protocole comporte 24 patients car 4 patients ont été retiré du fait d'une déviation majeure au protocole.

L'âge moyen des patients était de 17,2 ans, 61,3 % des patients inclus étaient des enfants ou adolescents et 64,5 % des patients étaient de sexe masculin. Tous les patients étaient atteints de EBDR, à l'exception d'un patient qui était atteint de EBDD.

La surfaces des plaies principales à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes avec une moyenne ($\pm$ écart-type) de $14,4 \pm 12,7$ cm² et $15,6 \pm 10,4$ cm² respectivement dans les groupes B-VEC et placebo. La surface de la plaie principale était < 20 cm² pour 74,2 % des plaies traitées par B-VEC et 71,0 % des plaies traitées par placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

B-VEC a été supérieur au placebo sur le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 6 mois selon l'investigateur, durant deux semaines consécutives, aux semaines 22 et 24 OU aux semaines 24 et 26 : 67,4 % dans le groupe B-VEC versus 21,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 45,8 % ($IC_{95\%} = [23,6 ; 68,0]$; $p = 0,0019$).

Il convient de noter que 5 plaies traitées par B-VEC et 4 plaies traitées par placebo, qui étaient refermées aux semaines 22 et 24, se sont rouvertes à la semaine 26.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha (population ITT)

B-VEC a été supérieur au placebo sur le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 3 mois selon l'investigateur, durant deux semaines consécutives, aux semaines 8 et 10 OU 10 et 12 : 70,6 % dans le groupe B-VEC versus 19,7 % dans le groupe placebo, soit une différence de 51,0 % ($IC_{95\%} = [29,3 ; 72,6]$; $p < 0,001$).

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude GEM-3 uniquement chez les adolescents à partir de 12 ans à l'aide de l'échelle SKINDEX-29 spécifique aux maladies dermatologiques, toutefois, il s'agit de résultats exploratoires non comparatifs (comparaison de paires de plaies intra-patients). Par conséquent, ces résultats ne sont pas présentés.

¹⁶ Le test de McNemar est une méthode statistique non-paramétrique utilisée pour comparer des proportions dans des échantillons appariés.

3.2.2 Etude d'extension EX-02 OLE

Il s'agit d'une étude d'extension, ouverte, multicentrique, de 112 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du B-VEC au-delà de 6 mois de traitement chez des patients atteints de EBD. L'étude a inclus des patients ayant terminé l'étude de phase III GEM-3 et des nouveaux patients naïfs de B-VEC.

L'étude a débuté le 25/05/2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 31/07/2023.

Un total de 47 patients a été inclus dans l'étude, dont 24 patients issus de l'étude de phase 3 GEM-3 et 23 patients naïfs de B-VEC. Ils ont tous reçu une dose maximale hebdomadaire de 10⁹ PFU/ml (les patients de moins de 3 ans ont reçu la moitié du volume de traitement des patients ≥ 3 ans) de B-VEC sur les plaies cibles jusqu'à la fermeture de ces plaies. L'âge moyen était de 16,54 ans, 10,6 % des patients inclus étaient des enfants < 3 ans et 63,8 % des patients étaient de sexe masculin. Tous les patients étaient atteints de EBDR, à l'exception de 2 patients qui étaient atteints de EBDD.

L'analyse des critères de jugement a été uniquement descriptive : aucune hypothèse n'a été faite, aucun test statistique effectué, aucune méthode d'imputation n'a été appliquée.

Pour rappel, le pourcentage de patients avec fermeture complète de la plaie était de 68,4 % (13/19) à 3 mois et de 73,7 % (14/19) à 6 mois dans étude de phase III GEM-3.

Les résultats exploratoires de l'étude d'extension suggèrent le maintien de la fermeture des plaies précédemment traitées par B-VEC dans l'étude de phase III GEM-3 pour une majorité de patients :

- à la semaine 1 : 89,5 % (17/19)
- à 3 mois : 84,2 % (16/19)
- à 6 mois : 61,1 % (11/18)
- à 9 mois : 82,4 % (14/17)
- à 12 mois : 62,5 % (10/16)

3.3 Profil de tolérance

Etude clinique GEM-3

Le nombre moyen de jours de traitement pour les patients de la population ITT/de tolérance était de 165,6 jours (min – max : 40 - 187) et la majorité des patients (77,4 %) ont suivi un traitement de 25 à 26 semaines.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 58,1 % (18/31).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été un prurit (9,7 %, 3/31), des frissons (9,7 %, 3/31) et un carcinome épidermoïde (9,7 %, 3/31). Seul un EI (érythème) a été considéré comme lié au médicament selon l'investigateur.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 9,7 % (3/31). Un patient a été hospitalisé à trois reprises, une fois pour diarrhée et deux fois pour anémie sévère, un patient a été hospitalisé pour le traitement d'une cellulite et un a été hospitalisé pour une hémoculture positive liée à un cathéter d'hémodialyse. Aucun de ces EIs n'a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a conduit à une interruption de traitement.

– Évaluation de la réponse des anticorps anti-HSV-1 et anti-COL7 :

On dispose de données pour 22 des 31 patients (71,0 %) et des échantillons de sérum appariés ont été obtenus lors de la visite de la semaine 26 pour 19 de ces patients.

A l'inclusion, 63,6 % des patients (14/22) étaient porteurs d'anticorps anti-HSV-1, ce qui correspond au taux de séropositivité de la population générale des États-Unis¹⁷. Six des 8 patients séronégatifs ont eu une séroconversion à la semaine 26. Les données suggèrent une absence d'impact du taux d'anticorps anti-HSV-1 sur la cicatrisation.

A l'inclusion, 1 des 22 patients (4,5 %) était porteur d'anticorps anti-COL7, et 13 des 18 patients séronégatifs à l'inclusion avec des échantillons de sérum appariés à la semaine 26 ont eu une séroconversion à la fin de l'étude. Les données suggèrent une absence d'impact du taux d'anticorps anti-COL7 sur la cicatrisation.

Etude d'extension EX-02 OLE

L'exposition moyenne au B-VEC a été de 602,1 jours chez les patients précédemment traités dans l'étude GEM-3 et de 342,7 jours chez les patients naïfs de B-VEC.

Dans l'étude d'extension OLE, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 74,5 % (35/47).

Les EI les plus fréquemment rapportés sous B-VEC ont été un COVID-19 (31,9 %), une toux (19,1 %), une pyrexie (17,0 %), une infection de la peau (10,6 %) et des vomissements (10,6 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 29,8 % (14/47). Aucun de ces EI a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a conduit à une interruption de traitement.

3.4 Modification du parcours de soins

B-VEC (beremagene geperpavec) est un premier traitement de thérapie génique à usage cutané (externe), présentée sous forme de gel. Le gel de beremagene geperpavec doit être préparé à la pharmacie, sous un environnement PSM II ou équivalent, en mélangeant la suspension beremagene geperpavec au gel excipient pour une utilisation immédiate ou dans les 168 heures (7 jours) suivant la préparation, en conservant les seringues d'administration à une température comprise entre 2 et 8°C. Un médecin ou un infirmier formé doit appliquer le gel beremagene geperpavec, soit dans un établissement professionnel de santé (par exemple, un hôpital), soit à domicile.

Par conséquent, B-VEC (beremagene geperpavec) est susceptible de modifier le parcours de soin des patients.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude dans l'indication évaluée ou dans d'autres indications n'est en cours.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité B-VEC (beremagene geperpavec), gel pour usage cutané, dans le traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1).

¹⁷ Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, Johnson RE, Lee FK, Nahmias AJ, Markowitz LE. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. J Infect Dis. 2002;185:1019-24.

Le beremagene geperpavec est la 1^{re} thérapie génique topique indiquée dans l'EBD. Le gel est appliqué par voie cutanée sur la ou les plaies une fois par semaine et la dose recommandée est basée sur l'âge. Le patient doit respecter la dose maximale hebdomadaire d'un tube de gel d'excipient contenant 1 ml pour les nourrissons de 2 mois à < 3 ans, ou 2 ml pour les enfants de ≥ 3 ans de la suspension de beremagene geperpavec.

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande une étude de phase III (GEM-3) *versus* placebo, randomisée (intra-patient), en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 6 mois, chez des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'EBD, avec mutation du gène COL7A1, ainsi qu'une étude d'extension de cette étude (EX-02 OLE) ayant inclus des patients précédemment traités de l'étude GEM-3 et des patients naïfs de traitement.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 6 mois, avoir eu un diagnostic clinique et génétique d'EBD (dominante ou récessive) et avoir 2 plaies cutanées (paires de plaies principales) ayant une localisation similaire, une taille similaire et un aspect propre.

Après la sélection par l'investigateur de la paire de plaies principales chez chaque patient, les plaies principales de chaque paire ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir pendant 26 semaines (ou jusqu'à la fermeture de la plaie) :

- soit le gel de beremagene geperpavec appliqué par voie cutanée à la surface de la plaie ouverte (la dose unitaire était dépendante de la surface de la plaie), 1 fois par semaine. La dose hebdomadaire maximale de B-VEC a varié en fonction de l'âge du patient :
 - ≥ 6 mois à < 3 ans : $1,6 \times 10^9$ UFP/semaine
 - ≥ 3 ans à < 6 ans : de $2,4 \times 10^9$ UFP/semaine
 - ≥ 6 ans : $3,2 \times 10^9$ UFP/semaine
- soit le gel placebo appliqué par voie cutanée à la surface de la plaie ouverte, 1 fois par semaine.

A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension ouverte (beremagene geperpavec-EX-02 OLE), avec un suivi de la tolérance jusqu'à 24 mois supplémentaires après l'étude GEM-3, soit au maximum 31 mois de suivi.

Un total de 31 patients¹⁸ (soit 31 paires de plaies principales) a été randomisé, l'âge moyen des patients était de 17,2 ans, 61,3 % des patients inclus étaient des enfants ou adolescents et 64,5 % des patients étaient de sexe masculin. Tous les patients étaient atteints de EBDR, à l'exception d'un patient qui était atteint de EBDD.

Le beremagene geperpavec a été supérieur au placebo sur le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 6 mois selon l'investigateur, durant deux semaines consécutives, aux semaines 22 et 24 OU aux semaines 24 et 26 : 67,4 % dans le groupe de plaies traitées par beremagene geperpavec versus 21,6 % dans le groupe de plaies traitées par placebo, soit une différence de 45,8 % (IC_{95%} = [23,6 ; 68,0] ; p = 0,0019).

Concernant le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque α , le beremagene geperpavec a été supérieur au placebo sur le pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à 3 mois selon l'investigateur, durant deux semaines consécutives, aux semaines 8 et 10 OU 10 et 12 : 70,6 % dans le groupe de plaies traitées par beremagene geperpavec versus 19,7 % dans le groupe de plaies traitées par placebo, soit une différence de 51,0 % (IC_{95%} = [29,3 ; 72,6] ; p < 0,001).

¹⁸ Parmi les 31 sujets, cinq ont été recrutés dans l'étude de phase 1/2 avec des plaies différentes et ont été transférés dans l'étude de phase 3 avec une période de « wash out » de plus d'un an.

→ Tolérance

Dans l'étude GEM-3, seuls les EI survenus dans le groupe B-VEC ont été recueillis. Dans le groupe B-VEC, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été 58,1 % (18/31). Un EI (érythème) a été considéré comme lié au médicament selon l'investigateur.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous B-VEC ont été un prurit (9,7 %, 3/31), des frissons (9,7 %, 3/31) et un carcinome épidermoïde (9,7 %, 3/31).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 9,7 % (3/31) dans le groupe B-VEC. Aucun de ces EI a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a conduit à une interruption de traitement.

→ Discussion

L'efficacité de B-VEC (beremagene geperpavec), administré localement sous forme de gel, a été démontrée versus un gel placebo dans une étude clinique de phase III de bonne qualité méthodologique (étude randomisée, en double aveugle, multicentrique avec contrôle de l'inflation du risque alpha et gestion des données manquantes avec une méthode conservatrice), en termes de pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 3 mois et 6 mois (durant 2 semaines consécutives) de leur plaie principale selon l'investigateur.

La différence observée en faveur B-VEC sur le critère de jugement principal à 6 mois, est statistiquement significative et cliniquement pertinente (différence de 45,8 % entre les deux groupes). Cependant, il aurait été pertinent d'évaluer la durée de la cicatrisation, le véritable enjeu du traitement dans cette maladie. Seuls les résultats exploratoires de l'étude d'extension EX-02 OLE sont disponibles. Elles suggèrent le maintien de la cicatrisation des plaies précédemment traitées par B-VEC dans l'étude de phase III GEM-3 jusqu'à 12 mois de suivi supplémentaire pour une majorité de patients.

L'évaluation de la douleur associée aux changements de pansements au niveau des plaies principales, évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) ou par le score FLACC-R (enfants < 6 ans), aurait été intéressante pour conforter l'efficacité du traitement sur un aspect important de la prise en charge des patients, toutefois les données fournies sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de B-VEC sur ces critères.

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude GEM-3 uniquement chez les adolescents à partir de 12 ans à l'aide de l'échelle SKINDEX-29 spécifique aux maladies dermatologiques, mais il s'agit de résultats exploratoires non comparatifs qui ne peuvent être retenus.

Concernant la tolérance, on ne peut exclure un biais d'évaluation pour les EI systémiques dû à la randomisation intra-patient. Toutefois il est peu probable que les EI systémiques soient liés au traitement par B-VEC compte tenu des données pharmacocinétiques ayant suggéré une absence d'exposition systémique après l'application cutanée de B-VEC sur les plaies d'EBD. On ne dispose pas de données comparatives versus un groupe de patients sous placebo permettant d'évaluer l'impact du traitement par B-VEC à long terme sur la survenue des carcinomes épidermoïdes.

On ne dispose pas de données suffisantes sur le EBDD dans la mesure où seul un patient inclus était atteint d'EBDD. Les EBDR généralisées les plus sévères n'ont pas été étudiées car les patients atteints de ces formes ayant pratiquement tous un antécédent de carcinome épidermoïde, ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude (critère de non-inclusion).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de B-VEC sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de B-VEC (beremagene geperpavec) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité B-VEC est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

- il s'agit d'une pathologie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse, à l'origine d'un décollement bulleux pouvant affecter des surfaces importantes, très douloureuse, prurigineuse et qui peut engager le pronostic vital dans ses formes sévères ;
- la prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France ;
- il s'agit d'une maladie ayant un impact important sur la qualité de vie du patient et de sa famille compte tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins infirmiers pluriquotidiens.

5.2 Absence de traitement approprié

La prise en charge actuelle de l'EBD repose essentiellement sur la pose de pansements non-adhérents associés ou non aux interfaces, et les soins infirmiers généraux, qui sont des soins de support qui ne peuvent pas être considérés comme des traitements appropriés.

Dans la mesure où FILSUEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) ayant obtenu un refus d'accès précoce et n'étant pas encore pris en charge en France à ce jour, il ne peut pas être considéré comme un traitement approprié.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce dans la mesure où la spécialité FILSUEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), autre traitement disposant d'une AMM dans le traitement des plaies des patients souffrant d'EBD, présente une efficacité modeste et n'est pas pris en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement (1^{ère} thérapie génique topique dans l'EBD), apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 46 % de réponders sur le critère de jugement principal évaluant le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 6 mois durant 2 semaines consécutives) avec une cicatrisation de la plaie qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansement et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse (EB) dystrophique, qui est une maladie grave, rare et invalidante.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de B-VEC (beremagene geperpavec) dans l'indication « traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1). ».

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

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

Annexe 1

Classification des épidermolyses bulleuses classiques (EB)

Niveau du décollement de la peau	Type d'EB	Transmission héréditaire	Gènes mutés	Protéines concernées
intra-épidermique (dans l'épiderme, la couche supérieure de la peau)	EB simple	dominante	KRT5, KRT14	kératine 5, kératine 14
			PLEC	plectine
			KLHL24	kelch-like member 24
		récessive	KRT5, KRT14	kératine 5, kératine 14
			DST	BP230
			EXPH5	exophiline 5
			PLEC	plectine
			CD151 (syn. TSPAN24)	CD151 antigen (syn. tetraspanin 24)
jonctionnel (au niveau de la membrane basale)	EB jonctionnelle	récessive	LAMA3, LAMB3, LAMC2	laminine 332
			COL17A1	collagène type XVII
			ITGA6, ITGB4	intégrine alfa6 beta4
			ITGA3	intégrine alfa3 subunit
dermique (dans le derme, la couche interne de la peau)	EB dystrofique	dominante	COL7A1	collagène type VII
		récessive	COL7A1	collagène type VII

Annexe 2

Avis de l'ANSM sur la présomption du rapport bénéfice/risque favorable (document joint).

Annexe 3

PUT-RD (document joint).