

## **Décision n° 2025.0224/DC/SEM du 2 octobre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 octobre 2025.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec) du laboratoire KRYSTAL BIOTECH NETHERLANDS B.V ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par l'entreprise PHARMA BLUE, exploitante de la spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec), reçue le 23 mai 2025 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 3 juin 2025 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 5 juin 2025 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 juin 2025 au demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 6 juin 2025 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 septembre 2025 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VYJUVEK (bérémagène géperpavec), dans l'indication « traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique a été déposée.

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 maladie dermatologique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et/ou de la muqueuse s'exprimant dès la naissance, 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. Elle impacte fortement la qualité de vie du patient et de sa famille compte tenu des symptômes, de l'aspect des lésions, de leur surface et de la lourdeur du fardeau que représentent les soins infirmiers pluriquotidiens. Sa prévalence peut être estimée à 13 cas par million d'habitants en France.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement (première thérapie génique topique de l'EBD, ayant une AMM dès la naissance), ayant démontré, chez des patients atteints d'EBD âgés de 6 mois et plus, sa supériorité par rapport au placebo avec une quantité d'effet importante sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 6 mois durant 2 semaines consécutives (différence de 46 %), avec une cicatrisation de la plaie qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois). Les données chez l'enfant de 6 mois et plus sont extrapolables à l'enfant de moins de 6 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. Il comble un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansements et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'EBD.

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 :

**VYJUVEK (bérémagène géperpavec) (B-VEC), 5 x 10<sup>9</sup> UFP par ml,  
suspension et gel pour gel à usage cutané (CIP : 34009 551 081 3 9)  
1 flacon de 1 ml extractible de bérémagène géperpavec  
+ 1 flacon de 1,5 ml d'excipient**

du laboratoire KRYSTAL BIOTECH NETHERLANDS B.V, exploitée par l'entreprise PHARMA BLUE

dans l'indication « traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance. »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

#### Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 2 octobre 2025.

Pour le collège :

*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Lionel COLLET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

bérémagène géperpavec

**VYJUVEK 5 x 10<sup>2</sup> PFU / ml,**

suspension et gel pour usage cutané

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

→ Epidermolyse bulleuse dystrophique

→ Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né (dès la naissance)

**Synthèse**

**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance. »**

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

La spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où il s'agit :

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

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

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée dans la mesure où il s'agit d'une maladie, grave, rare et invalidante, pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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

- il constitue une nouvelle modalité de traitement (première thérapie génique topique de l'EBD, ayant une AMM dès la naissance) dont la démonstration de l'efficacité repose chez les patients atteints d'EBD âgés de 6 mois et plus, sa supériorité démontrée par rapport au placebo avec une quantité d'effet importante sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète se maintenant durant 2 semaines consécutives, évalué à 6 mois (différence de 46 %) avec un pourcentage de

répondeurs qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois), et les données chez l'enfant de 6 mois et plus sont extrapolables à l'enfant de moins de 6 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 ;
- il comble un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansements et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'EBD.

# Sommaire

---

|           |                                                                                                  |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Environnement médical</b>                                                                     | <b>5</b>  |
| 2.1       | Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                              | 5         |
| 2.2       | Prise en charge actuelle                                                                         | 8         |
| 2.3       | Couverture du besoin médical                                                                     | 9         |
| <b>3.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                                                      | <b>9</b>  |
| 3.1       | Données disponibles                                                                              | 9         |
| 3.2       | Synthèse des données d'efficacité                                                                | 10        |
| 3.2.1     | 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 04/09/2024) | 10        |
| 3.2.2     | 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation                    | 13        |
| 3.3       | Profil de tolérance                                                                              | 13        |
| 3.4       | Synthèse des données d'utilisation                                                               | 15        |
| 3.5       | Modification du parcours de soins                                                                | 15        |
| 3.6       | Programme d'études                                                                               | 15        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                                                | <b>16</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                           | <b>18</b> |
| 5.1       | Maladie grave, rare ou invalidante                                                               | 18        |
| 5.2       | Absence de traitement approprié                                                                  | 18        |
| 5.3       | Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                         | 18        |
| 5.4       | Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent  | 18        |
| 5.5       | Recommandations                                                                                  | 19        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 2025

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                                 | <p>Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec), suspension et gel pour usage cutané, dans l'indication de l'AMM, obtenue le 23/04/2025, dans le traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance.</p> <p>Pour rappel, VYJUVEK (anciennement B-VEC, bérémagène géperpavec) dispose d'un accès pré-AMM depuis le 12/09/2024 dans une indication restreinte par rapport à l'indication concernée par cette évaluation (uniquement chez les patients âgés de 6 mois et plus).</p> |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication de l'AMM :</b> « VYJUVEK est indiqué pour le traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>bérémagène géperpavec (D03AX16)</p> <p><b>VYJUVEK 5 x 10<sup>9</sup> UFP par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané</b></p> <p>– 1 flacon de 1 ml extractible de bérémagène géperpavec + 1 flacon de 1,5 ml d'excipient (CIP : 34009 551 081 3 9)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Laboratoire                                | <p>Titulaire de l'AMM : KRYSTAL BIOTECH NETHERLANDS B.V</p> <p>Exploitant : PHARMA BLUE</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) : 23/04/2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Conditions et statuts                      | <p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> <li>• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologues.</li> </ul> <p>– <b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin (09/11/2022)</li> <li>• Statut PRIME de l'EMA</li> <li>• Accès dérogatoire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorisation d'accès compassionnel (du 15/05/2024 au 02/12/2024)</li> <li>- autorisation d'accès précoce pré-AMM (octroyée le 12/09/2024)</li> </ul> </li> </ul>                                         |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <p>La dose recommandée de bérémagène géperpavec gel est basée sur l'âge.</p> <p>Le bérémagène géperpavec en gel est appliqué par voie cutanée sur la/les plaie(s) une fois par semaine.</p> <p>La dose hebdomadaire maximale recommandée est de :</p> <p>– 2 x 10<sup>9</sup> UFP<sup>1</sup> soit un volume hebdomadaire maximal de 1 ml après mélange de la suspension bérémagène géperpavec avec le gel excipient, pour les nourrissons de la naissance à l'âge de 3 ans,</p>                                                                                                                                                                                                                                     |

<sup>1</sup> UFP : unités formatrices de plaques

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>– 4 x 10<sup>9</sup> UFP soit un volume hebdomadaire maximal de 2 ml après mélange de la suspension bérémagène géperpavec avec le gel excipient, pour les enfants de ≥ 3 ans.</p> <p>VYJUVEK (bérémagène géperpavec) doit être appliqué sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient refermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Le traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées doit être privilégié en cas de réouverture.</p> <p>VYJUVEK (bérémagène géperpavec) ne doit pas être appliqué en l'absence de plaies.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>             |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit de la première thérapie génique topique dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Cette thérapie génique délivre le gène COL7A1 dans les kératinocytes et les fibroblastes par l'intermédiaire d'un vecteur HSV-1 (virus <i>Herpes simplex</i> ) modifié de manière 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.                                                                                                                                                                                   |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est pris en charge dans le cadre d'un accès dérogatoire en Allemagne et en Italie.</p> <p>VYJUVEK (bérémagène géperpavec) 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 ».</p> |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 12/09/2024 <sup>22</sup> dans l'indication suivante : « traitement des plaies des patients <b>âgés de 6 mois et plus</b> , atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) » (indication différente de celle de l'AMM indiquée dès la naissance).                                                                                                                                                 |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <p>– Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 24 septembre 2025.</li> </ul> <p>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite : Debra France)</p> <p>– Expertise externe : Oui</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 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

<sup>22</sup> DC2024.0000\_AAP\_Beremagene\_Geperpavec\_AP378\_CD12092024-VISA-SJ.docx

la muqueuse à l'origine d'un décollement bulleux le plus souvent post-traumatique<sup>3</sup>, 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.

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*<sup>4,5</sup>. Si la forme récessive (EBDR) est généralement plus sévère que la forme dominante (EBDD)<sup>6,7</sup> 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 et surinfection.

Les manifestations spécifiques de l'EBD<sup>8</sup> sont très variables, allant d'une légère atteinte localisée (en particulier sur les mains, les pieds ou dans la région pré-tibiale) à une grave atteinte généralisée. Les lésions cutanées sont spontanées ou apparaissent sous l'effet de friction. La cicatrisation est accompagnée de cicatrices atrophiques et, plus rarement, hypertrophiques, de lésions albopapuloïdes, de grains de milium et d'une dystrophie des ongles. La formation de cicatrices profondes peut entraîner des synéchies et syndactylies, des rétractions articulaires des mains et des pieds très handicapantes. L'atteinte des muqueuses est courante et se manifeste le plus souvent par des lésions de la cavité buccale ou des sténoses œsophagiennes. Les yeux et l'appareil génito-urinaire peuvent aussi être

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Shinkuma, S. Dystrophic epidermolysis bullosa: A review. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2015;8:275-284.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Bruckner-Tuderman, L. Dystrophic epidermolysis bullosa: Pathogenesis and clinical features. Dermatologic Clinics. 2010;28:107–114.

<sup>8</sup> Orphanet: Epidermolyse bulleuse dystrophique

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 siègeant 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 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<sup>9,10,11,12</sup>.

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 le PNDS consacré aux EBH<sup>13</sup>, 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Epidermolyses bulleuses héréditaires – PNDS : Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles (has-sante.fr)

## 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).<sup>13</sup>

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 (FILSUVEZ), 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 Commission a recommandé<sup>14</sup> 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)<br>Laboratoire                                                             | Indication de l'AMM                                                                                                                               | Date de<br>l'avis | SMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ASMR                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| FILSUVEZ<br>(extrait sec raffiné<br>d'écorce de bouleau)<br>AMRYT<br>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        | <b>SMR faible uniquement</b> dans le traitement des plaies peu profondes associées à l'EB dystrophique récessive chez les patients dès l'âge de 6 mois.<br><br><b>SMR insuffisant</b> 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. | <b>ASMR V dans la prise en charge.</b> |

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 :

<sup>14</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19928_FILSUVEZ_PIC_INS_AvisDef_CT19928.pdf)

- 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)
- 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 dès l'âge de 6 mois. Toutefois, l'efficacité de ce traitement est modeste ( $\Delta = 12\%$  sur la 1<sup>ère</sup> 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 insuffisamment couvert dans l'EBD dès la naissance.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de VYJUVEK (anciennement B-VEC, bérémagène géperpavec) lors de la demande d'accès précoce pré-AMM dans le « 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) » avait principalement reposé 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 âgés de 6 mois et plus atteints d'EBD dominante ou récessive.

Le laboratoire avait également fourni les résultats de l'étude d'extension EX-02 OLE de l'étude GEM-3. Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 04/09/2024 sont rappelés ci-après.

**Aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis l'autorisation d'accès précoce initiale.**

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 04/09/2024)

#### 3.2.1.1 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 bérémagène géperpavec par rapport à un gel placebo en termes de pourcentage de plaies cibles avec une cicatrisation complète à 6 mois chez des patients enfants (à partir de 6 mois), 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 (bérémagène géperpavec-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 (1er 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  $\geq 6$  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 traitée 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 : 1<sup>15</sup>) pour recevoir une application topique hebdomadaire du gel de bérémagène géperpavec ou du placebo (gel d'excipient) pendant 26 semaines (ou jusqu'à la fermeture de la plaie) :

- **Groupe bérémagène géperpavec gel** : application sur la plaie ouverte (la dose unitaire était dépendante de la surface de la plaie), 1 fois par semaine. La dose hebdomadaire maximale de bérémagène géperpavec a varié en fonction de l'âge du patient :
  - $\geq 6$  mois à  $< 3$  ans :  $1,6 \times 10^9$  UFP/semaine

---

<sup>15</sup> P1 : P2

- $\geq 3$  ans à  $< 6$  ans : de  $2,4 \times 10^9$  UFP/semaine
- $\geq 6$  ans :  $3,2 \times 10^9$  UFP/semaine
- **Groupe placebo** : un placebo en gel appliqué sur la plaie ouverte, 1 fois par semaine.

Après l'application du traitement, bérémagène géperpavec 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 complète<sup>16</sup> 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 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 résultats du 2<sup>e</sup> critère de jugement secondaire, évaluant la douleur associée au changement de pansement<sup>17</sup>, sont considérés comme exploratoire 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. Le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire clé ont été analysés selon un test de McNemar<sup>18</sup> 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 retirés 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  $14,4 \pm 12,7$  cm<sup>2</sup> et  $15,6 \pm 10,4$  cm<sup>2</sup> respectivement dans les groupes B-VEC et placebo. La surface de la plaie principale était  $< 20$  cm<sup>2</sup> pour 74,2 % des plaies traitées par B-VEC et 71,0 % des plaies traitées par placebo.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Variation moyenne de l'intensité de la douleur associée aux changements de pansement au niveau des plaies principales évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) aux semaines 22, 24 et 26 pour les âges de 6 ans et plus. Pour les âges de moins de 6 ans, l'échelle FLACC-R (*Face Legs Activity Cry and Consolability-Revised*) a été utilisée.

<sup>18</sup> Le test de McNemar est une méthode statistique non-paramétrique utilisée pour comparer des proportions dans des échantillons appariés.

### Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Le bérémagène géperpavec 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 bérémagène géperpavec versus 21,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 45,8 % (IC<sub>95%</sub> = [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)

Le bérémagène géperpavec 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<sub>95%</sub> = [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.

#### 3.2.1.2 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 bérémagène géperpavec 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<sup>er</sup> 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 III GEM-3 et 23 patients naïfs de bérémagène géperpavec. Ils ont tous reçu une dose maximale hebdomadaire de 10<sup>9</sup> PFU/ml (les patients de moins de 3 ans ont reçu la moitié du volume de traitement des patients ≥ 3 ans) de bérémagène géperpavec 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 EBD, 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 l'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 bérémagène géperpavec 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)

### 3.2.2 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie.

L'indication de l'AMM à partir de la naissance a été octroyée sur la base des données des patients  $\geq 1$  an inclus dans les études mises en regard des données de vie réelle des patients  $< 1$  an qui ont reçu le bérémagène géperpavec dans le cadre d'un accès compassionnel en Europe ou après commercialisation aux USA.

Le laboratoire s'est engagé à fournir une étude post-autorisation prospective, non interventionnelle, multicentrique chez des patients traités par VYJUVEK afin de documenter la tolérance à long terme du bérémagène géperpavec chez des patients atteints d'EBD avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), y compris les patients âgés de moins de 6 mois. Cette étude aura également comme objectif de décrire l'efficacité du traitement en vie réelle.

## 3.3 Profil de tolérance

### Données issues des études cliniques

Seules des données cliniques sont disponibles dans la population des patients  $\geq 6$  mois.

#### – Etude clinique GEM-3

Le nombre moyen de jours de traitement pour les patients de la population ITT/de tolérance a été 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 EI 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-Unis<sup>19</sup>. Six des 8 patients séronégatifs

<sup>19</sup> 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.

ont eu une séroconversion à la semaine 26. Les données suggèrent une absence d'impact du taux d'anticorps anti-HVS-1 sur la cicatrisation

A l'inclusion, 1 des 22 patients (4,5 %) était porteur d'anticorps anti-COL7, et 13 des 18 patients séro-négatifs 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 bérémagène géperpavec 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 bérémagène géperpavec 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.

RCP

Selon le RCP, dix-huit patients (58 %) ont signalé au moins un effet indésirable lors de l’étude clinique. Les effets indésirables les plus couramment signalés étaient les frissons (9,7 %) et le prurit (9,7 %).

PGR

Le résumé des risques du PGR de VYJUVEK (bérémagène géperpavec) (version 5.0, 12/02/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Risques importants potentiels | Exposition des professionnels de santé et des aidants à VYJUVEK pendant la préparation ou l'administration<br>Exposition accidentelle à VYJUVEK par contact étroit avec le patient ou par contact direct des professionnels de santé avec des plaies ou des liquides corporels traités<br>Erreurs de médication en milieu clinique et à domicile |
| Informations manquantes       | Sécurité à long terme<br>Sécurité chez les patients âgés de moins de 6 mois                                                                                                                                                                                                                                                                      |

PADER

Le dernier PADER (*Periodic Adverse Drug Experience Report*) disponible couvre la période du 19 novembre 2024 au 18 février 2025. Il fournit un résumé trimestriel de tous les effets indésirables graves et non graves signalés pour le bérémagène géperpavec (B-VEC).

Au cours de la période couverte par ce PADER, une déclaration spontanée d'effet indésirable grave, non étiqueté, a été rapportée le 10 février 2025 (bulle œsophagienne). Aucune mesure réglementaire concernant la sécurité n'a été prise dans les pays où le produit est commercialisé.

Sur la base de l'évaluation des données de l'autorisation initiale, le profil bénéfice-risque de VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est considéré comme inchangé et aucune mise à jour des informations de prescription aux États-Unis n'a été proposée.

### 3.4 Synthèse des données d'utilisation

VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est disponible dans le cadre du dispositif d'accès précoce pré-AMM depuis le 12 septembre 2024 dans une indication plus restreinte que celle de la présente demande à savoir : « Traitement des plaies chez les patients **âgés de 6 mois et plus** atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) ».

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 12/09/2024 au 11/04/2025. Ce rapport de synthèse est fourni en annexe sur le site de la HAS.

Le nombre de patients ayant été exposés au traitement était de 16 patients. La durée moyenne d'exposition au traitement était de 109 jours.

Les données recueillies ne remettent pas en cause les résultats des études cliniques, le profil de tolérance du traitement et/ou ne mettent pas en évidence de mésusage au regard de la décision du collège de la HAS.

### 3.5 Modification du parcours de soins

VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est un premier traitement de thérapie génique à usage cutané (externe), présenté sous forme de gel. Le gel de bérémagène géperpavec doit être préparé à la pharmacie, sous un environnement PSM II ou équivalent, en mélangeant la suspension bérémagène géperpavec 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 une infirmière formée doit appliquer le gel bérémagène géperpavec, soit dans un établissement professionnel de santé (par exemple, un hôpital), soit à domicile.

Par conséquent, VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est susceptible d'impacter négativement l'organisation des soins et le parcours de soin des patients.

### 3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

#### Enfant et adolescent

| Nom de l'étude                                                                            | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Disponibilité des données              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Etude non interventionnelle de tolérance post-autorisation (PASS) dans le cadre de l'AMM. | <p>Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique chez des patients traités par VYJUVEK (bérémagène géperpavec) afin de documenter la tolérance à long terme du bérémagène géperpavec chez des patients atteints d'EBD avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), y compris les patients âgés de moins de 6 mois.</p> <p>L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la survenue d'effets indésirables liés au traitement chez les patients atteints d'EBD traités par VYJUVEK (bérémagène géperpavec), dans le cadre d'une étude de suivi à long terme, telle que constatée par le professionnel de santé traitant. Cela comprendra l'évaluation de la sécurité de VYJUVEK (bérémagène géperpavec) chez les patients atteints d'EBD âgés de moins de 6 mois, la survenue d'effets indésirables avec une manifestation tardive, et les arrêts/interruptions de traitement pour des raisons de sécurité.</p> <p>En tant qu'objectifs secondaires, cette étude évaluera :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– la survenue d'erreurs de médication ;</li></ul> | Rapport final prévu pour le 31/12/2034 |

- la survenue d'une exposition accidentelle à VYJUVEK (bérémagène géperpavec) chez les professionnels de santé, les soignants et lors de contacts étroits ;
- l'efficacité des mesures supplémentaires de minimisation des risques, telles que définies dans le PGR, visant à réduire l'exposition accidentelle et les erreurs de médication, en particulier à domicile.
- l'efficacité de VYJUVEK (bérémagène géperpavec) dans la pratique clinique réelle

#### → Dans d'autres indications

Sans objet.

## 4. Discussion

Le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce post-AMM pour la spécialité VYJUVEK (bérémagène géperpavec), gel pour usage cutané, dans le traitement des plaies chez les patients **dès la naissance** atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1).

Pour rappel, le bérémagène géperpavec a bénéficié d'un accès au remboursement dérogatoire dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel, puis, depuis le 12/11/2024 dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans un périmètre restreint de l'AMM aux patients âgés de **6 mois et plus**.

La demande du laboratoire repose principalement sur l'étude de phase III GEM-3 et son étude d'extension EX-02 OLE réalisées chez des patients âgés de 6 mois et plus, qui ont déjà été examinées par la Commission (avis du 04/09/2024). Aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis l'autorisation d'accès précoce pré-AMM obtenue en 2024.

Pour les enfants de moins de 6 mois, l'AMM a été octroyée sur la base données des patients  $\geq 1$  an inclus dans les études mises en regard des données de vie réelle des patients  $< 1$  an qui ont reçu le bérémagène géperpavec dans le cadre d'un accès compassionnel en Europe ou après commercialisation aux USA. Une étude de tolérance post-autorisation (PASS) mise en place dans le cadre de l'AMM prévoit le recrutement d'un nombre minimal ( $n = 10$ ) de patients âgés de moins d'un an. Cette étude a pour objectif principal le suivi de la tolérance, le suivi de l'efficacité étant un objectif secondaire. Le rapport final de cette étude est prévu pour fin 2034.

Concernant le besoin médical, de la naissance à 6 mois, FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) n'est pas indiqué avant l'âge de 6 mois. Il convient de noter également, qu'à ce jour, FILSUVEZ n'est pas encore pris en charge en France. La prise en charge actuelle repose uniquement sur la pose de pansements non-adhérents associés ou non aux interfaces, et les soins infirmiers généraux.

Les principaux points de discussion de l'avis initial concernant les patients âgés de 6 mois et plus sont rappelés ci-après.

L'efficacité du bérémagène géperpavec, administré localement sous forme de gel, a été évaluée chez des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'EBD (dominante ou récessive) versus un gel placebo dans une étude clinique de phase III de bonne qualité méthodologique (étude randomisée, en double aveugle (chaque patient est son propre témoin), multicentrique avec contrôle de l'inflation du risque alpha et gestion des données manquantes avec une méthode conservatrice). Pour chaque patient, 2 plaies principales similaires ont été choisies, l'une recevant le bérémagène géperpavec, l'autre le placebo, appliqués une fois par semaine.

La supériorité du bérémagène géperpavec a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de leur plaie principale, selon l'appréciation de l'investigateur, avec un maintien de la réponse durant 2 semaines consécutives lors d'une évaluation :

- à 6 mois (critère de jugement principal) : 67,4 % dans le groupe bérémagène géperpavec versus 21,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 45,8 % ( $IC_{95\%} = [23,6 ; 68,0]$  ;  $p = 0,0019$ ).
- à 3 mois (critère de jugement secondaire) : 70,6 % dans le groupe bérémagène géperpavec versus 19,7 % dans le groupe placebo, soit une différence de 51,0 % ( $IC_{95\%} = [29,3 ; 72,6]$  ;  $p < 0,001$ ).

Les différences observées en faveur du bérémagène géperpavec sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 3 mois et 6 mois sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes, cependant, ces critères n'ont évalué le maintien de la réponse que pendant 2 semaines. Il aurait été pertinent d'évaluer la durée totale 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 bérémagène géperpavec 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 du bérémagène géperpavec 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 (bérémagène géperpavec) compte tenu des données pharmacocinétiques ayant suggéré une absence d'exposition systémique après l'application cutanée de bérémagène géperpavec 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 bérémagène géperpavec à long terme sur la survenue des carcinomes épidermoïdes.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'efficacité du bérémagène géperpavec dans l'EBD dominante (EBDD) dans la mesure où seul un patient inclus était atteint d'EBDD. Par ailleurs, les EBD récessives (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 malgré les limites sur la transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de VYJUVEK (bérémagène géperpavec) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité et 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 VYJUVEK (bérémagène géperpavec) 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 VYJUVEK (bérémagène géperpavec) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante** dans la mesure où il s'agit :

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

### 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 FILSUVEZ (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. Par ailleurs FILSUVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau) n'est pas indiqué dans la tranche d'âge inférieure à 6 mois.

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

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

**Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante pour laquelle 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 constitue une nouvelle modalité de traitement (première thérapie génique topique de l'EBD, ayant une AMM dès la naissance) dont la démonstration de l'efficacité repose chez les patients atteints d'EBD âgés de 6 mois et plus, sa supériorité démontrée par rapport au placebo avec une quantité d'effet importante sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète, se maintenant durant 2 semaines consécutives, évalué à 6 mois (différence de 46 %) avec un pourcentage de répondeurs qui semble se maintenir à moyen terme (12 mois), et les données chez l'enfant de 6 mois et plus sont extrapolables à l'enfant de moins de 6 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 ;
- il comble un besoin médical insuffisamment couvert par une prise en charge non médicamenteuse symptomatique comportant des soins cutanés infirmiers, des pansements et interfaces (dispositifs médicaux) et une surveillance des complications pour prendre en charge les patients atteints d'EBD.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de VYJUVEK (béré-magène géperpavec) 5 x 10<sup>9</sup> UFP par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané, dans l'indication « traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance ».**

**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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.