



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 septembre 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT_AP-503)
Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10 9 unités formant plage /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT AP-503)

Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 109 unités formant plage/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous faites rentrer Madame Bataille. On va passer à VYJUVEK.

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

(Le Dr Pauline Bataille rejoint la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame Bataille. Merci d'avoir accepté de nous aider à évaluer ce dossier. Ce dossier concerne un accès précoce et le droit commun, avec accès précoce post-AMM. On va commencer par le droit commun. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Il y aura ensuite l'audition d'une association de patients, l'association Debra. Ensuite, on écouterait votre expertise et on vous posera quelques questions si cela s'avère nécessaire.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Michel, ce n'est pas certain que l'association soit connectée. On ne la voit pas. Juste pour votre information.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Ce n'est pas une audition, c'est moi qui présente.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. On commence. Vous pouvez présenter le dossier. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Aujourd'hui, vous allez examiner conjointement la demande d'accès précoce post-AMM et la demande d'inscription en droit commun sur la liste Collectivités de VYJUVEK. VYJUVEK, dont la DCI est le beremagene geperavec. C'est la première thérapie génique topique dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique. La posologie recommandée par l'AMM est basée sur l'âge du patient. C'est un gel qui est à appliquer localement sur les plaies ouvertes, une fois par semaine, jusqu'à leur fermeture.

Au niveau de l'indication de l'AMM obtenue par procédure centralisée en avril 2025, le libellé est le suivant. Il s'agit du traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII, et ce dès la naissance.

Pour rappel, VYJUVEK dispose d'un accès dérogatoire par accès compassionnel depuis novembre 2024 via un accès précoce pré-AMM dans la même indication, mais chez les patients âgés de 6 mois et plus uniquement. Au niveau des revendications du laboratoire, l'indication pour l'accès précoce pré-AMM, vous l'aurez compris, s'agit de la même indication chez les patients âgés de 6 mois et plus. L'indication de l'AMM a été accordée dès la naissance. C'est dans ce périmètre que le laboratoire revendique l'indication d'accès précoce post-AMM. Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR II versus placebo, un ISP et considère qu'il s'agit d'un traitement de première intention.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur l'étude de phase III GEM-3 et son étude d'extension ouverte, ce qui a déjà été examiné par la commission dans l'avis datant de septembre 2024. Aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis l'autorisation d'accès précoce pré-AMM qui a été obtenue en 2024. Pour les enfants de moins de six mois, l'AMM a été octroyée sur la base d'extrapolation des données d'efficacité chez les patients âgés de plus d'un an, et également sur quelques données de vie réelle chez les patients de moins d'un an via l'accès compassionnel en Europe et également des données post-commercialisation aux États-Unis.

Il faut savoir qu'il y a également une étude de post autorisation qui a été mise en place avec l'exigence d'un recrutement minimum de 10 patients âgés de moins d'un an. Le rapport final de cette étude est prévu pour la fin 2024.

Pour vous rappeler rapidement les données de l'étude pivot, de l'étude GEM-3, il s'agissait d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée intra-patient, en double aveugle et comparative versus placebo, chez 31 patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique.

Dans cette étude, l'investigateur sélectionnait deux plaies comparables chez chaque patient et ces plaies étaient randomisées pour recevoir soit une application cutanée du gel VYJUVEK, soit le placebo seul, et ce pendant toutes les semaines, durant 26 semaines. Au niveau du critère de jugement principal, il s'agissait du pourcentage de plaies principales avec une cicatrisation complète à six mois, déterminée par l'investigateur et confirmée lors de deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle, aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26.

Concernant les résultats, VYJUVEK a démontré sa supériorité par rapport au placebo avec une différence de l'ordre de 45,8 % entre les deux groupes. On avait également un critère de jugement secondaire hiérarchisé B, qui était la cicatrisation complète à trois mois cette fois, toujours déterminée par l'investigateur et durant deux semaines consécutives. Également sur ce critère, VYJUVEK a démontré sa supériorité par rapport au placebo avec une différence de l'ordre de 51 % entre les deux groupes.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire. Concernant le profil de tolérance, les événements indésirables les plus fréquents ont été un prurit, des frissons, et également trois

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT_AP-503)

Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

cas de carcinome épidermoïde. Il est à noter que, pour ces cas de carcinome épidermoïde, ils sont survenus sur des sites cutanés qui n'étaient pas directement exposés au produit expérimental.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Pauline Bataille. Comme cela a été précisé, nous avons également une contribution écrite de l'association Debra France.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - On écoute la contribution.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - Il s'agit d'une association qui est non agréée, avec 240 adhérents, 13 bénévoles et 1 salarié. Les sources de la contribution, c'est la connaissance associative. L'association mentionne qu'ils maîtrisent bien le protocole national de diagnostic et de soins. Ils ont échangé avec deux parents de patients qui ont bénéficié de l'accès précoce. Vous voyez les financements que l'association souhaite rendre publics. Vous verrez qu'il n'y a aucun financement industriel.

L'impact de la pathologie et des traitements sur les patients et les aidants : les symptômes et la sévérité, le Docteur Bataille en parlera, donc je ne vais pas les lister. L'association indique que les conséquences sont variables : cela va des gênes modérées à un cas très grave et des formes mortelles, avec des complications, des formes sévères de cette pathologie qui est l'épidermolyse bulleuse dystrophique. Là l'association mentionne : malnutrition, sténose de l'œsophage, infections et déficiences physiques avec des rétractions articulaires, des impossibilités à marcher et une alimentation par gastrostomie. Elle souligne aussi le risque accru de carcinome épidermoïde cutané dès l'adolescence, qui est une cause principale de décès vers 45 ans.

Elle souligne que la qualité de vie est médiocre, avec des soins cutanés lourds, spécifiques, quotidiens, avec des pansements qui sont non adhésifs, le moins agressifs possible, avec des durées de pansements de deux à quatre heures. Là où je n'ai pas saisi si c'était le temps nécessaire pour la pose des pansements ou la durée des pansements, mais c'est de deux à quatre heures, voire six à sept heures.

Le retrait des pansements est aussi compliqué, car il doit être fait par trempage dans l'eau chaude ou avec des compresses humides, d'où la nécessité pour les patients d'avoir des baignoires chez eux et non pas des douches. Ce sont des gestes qui sont douloureux et chronophages.

On a aussi une maladie qui peut devenir systémique en touchant tous les organes et qui rend une vie normale impossible, peu de place pour l'éducation, le travail et l'activité sociale.

L'impact sur les soignants est colossal, avec une charge logistique et de soins. Les soins cutanés, je les ai déjà mentionnés, mais il y a aussi une coordination complexe avec une prise en charge multidisciplinaire, avec plusieurs spécialistes, médicaux et paramédicaux. Il y a une équipe vraiment très importante que je ne liste pas ici.

L'impact professionnel et financier : la présidente de l'association contributrice principale mentionne un coût personnel entre 60 000 et 100 000 euros par an et par enfant. Quand je dis personnel, ce sont les membres de l'association qui ont effectué ce calcul avec des soins, des déplacements et des équipements.

L'aménagement du domicile est nécessaire, comme je le disais : la baignoire, mais aussi le véhicule : il faut un véhicule important pour transporter les quantités très importantes de pansements ; forte consommation d'eau et d'électricité. Et, comme c'est beaucoup le cas dans des maladies rares et graves, un parent doit arrêter son activité professionnelle pour s'occuper de l'enfant.

L'impact psychologique est majeur avec une fratrie en souffrance qui manque d'attention et du temps des parents, des parents qui sont exposés à l'épuisement ou à la dépression. L'association mentionne, et cela m'a choquée, des cas de suicides parmi les parents de l'association. Deux jeunes mères se sont suicidées dans les dix dernières années.

Je vous partage des photos, mais il y en avait beaucoup plus dans la contribution, mais elles parlent d'elles-mêmes.

Par rapport aux avantages et inconvénients des traitements actuels : ce ne sont que des pansements qui ne permettent pas la cicatrisation durable des plaies. Aucun traitement à ce jour ne s'adresse aux causes de la maladie, ni à son retentissement systémique ou à l'atteinte muqueuse.

Concernant l'expérience du médicament, les attentes et les craintes des patients concernant de nouvelles thérapies : l'avantage du médicament, ce que l'association rapporte, c'est que l'application est indolore. C'est important puisque la pathologie induit des douleurs aiguës. C'est aussi le seul traitement qui cible la cause avec une restauration de la protéine impliquée et favorisant une cicatrisation durable des plaies.

Les inconvénients du médicament : c'est une application hebdomadaire qui impose des déplacements fréquents, avec une charge logistique et une fatigue supplémentaire. Elle souligne aussi que les centres de référence ne sont pas souvent dimensionnés pour une administration à grande échelle. Il est nécessaire de rapprocher le traitement du domicile du patient. Je l'ai surligné en jaune parce que l'association elle-même l'a souligné en rouge et en jaune. Les modalités ne sont pas indiquées, mais c'est une demande forte de l'association.

Les attentes, de manière générale, par rapport aux nouvelles thérapies, ce serait une cicatrisation des plaies chroniques de grande taille, pour réduire la douleur, mais aussi réduire la charge des soins ; une amélioration de l'état général, que ce soit nutrition, poids, anémie, inflammation ; une restauration de la mobilité, notamment sur les zones articulaires ; que ce soit un traitement simple à utiliser et accessible à domicile ; et, bien évidemment, une amélioration de la qualité de vie avec l'accès à l'activité, notamment pour pouvoir se baigner.

Les craintes, c'est que ce soit un médicament trop cher et que son accès soit limité, et qu'il y ait des injustices d'accès si seulement certains patients peuvent en bénéficier ; un épuisement logistique et psychique des parents avec des déplacements lointains et hebdomadaires.

Concernant les critères d'autorisation d'accès précoce, l'association a renseigné les deux premiers des trois sur lesquels elle a été interrogée. Sur la maladie rare, grave, invalidante, oui, parce qu'elle mentionne que les familles vivent davantage en mode survie qu'en mode vie, qu'il y a une urgence à améliorer leur qualité de vie, à défaut de pouvoir encore les guérir. Il n'y a pas de traitement approprié, puisqu'à ce jour il n'y a aucun traitement qui permette une cicatrisation durable des plaies avec un rétablissement de la protéine défectueuse, c'est-à-dire la protéine COL7.

Je vous remercie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Anne-Pierre. Madame Bataille, on vous écoute.

M^{me} BATAILLE.- Bonjour à tous, je travaille dans le centre de référence MAGEC de l'hôpital Saint-Louis où on prend en charge les épidermolyses bulleuses et les dystrophies des adultes. On ne les prend en charge qu'à partir de l'âge de 16 ans, mais on suit vraiment des patients qui viennent de toute la France pour cette maladie.

Pour vous dire quelques mots de la maladie, l'épidermolyse bulleuse dystrophique, c'est une maladie génétique qui est grave et sévère. Il y a environ entre 400 et 500 patients en France qui en sont atteints, ce qui fait une prévalence de 1 à 6 patients par million d'habitants. Ça provoque, dès la naissance, une fragilité de la peau et des muqueuses avec des bulles qui vont apparaître au moindre frottement ou spontanément, par une atteinte du collagène 7 qui est une protéine se trouvant à la partie superficielle du derme.

Ce sont des mutations qui peuvent être dominantes ou récessives. Il y a une hétérogénéité clinique très importante dans cette maladie, qui peut aller vraiment de quelques bulles sur la peau à toutes les complications dont vous avez déjà parlé et dont je vais vous reparler. On sait que les formes récessives sont plus sévères que les formes dominantes, ce sont elles qui vont avoir le plus besoin du médicament. Il y a des formes dominantes peu sévères et des formes récessives beaucoup moins sévères aussi.

À l'heure actuelle, comme on vous l'a déjà dit, il n'y a pas de traitement spécifique. La prise en charge repose sur des soins cutanés, des pansements qui sont faits plusieurs fois par semaine sur les plaies, et la prise en charge des complications qui sont secondaires à la maladie et qui vont apparaître avec le temps.

Les complications, on vous en a déjà parlé, mais je vous les relis : ce sont des plaies qui peuvent se chroniciser, qui ne cicatrisent plus, avec sur les plaies l'apparition, de façon précoce à partir de l'âge de 20 ans, de carcinomes épidermoïdes qui peuvent être agressifs et mettre en jeu le pronostic vital. C'est une maladie fibrosante par un trouble de la cicatrisation, il y a des synéchies qui sont présentes dès le plus jeune âge au niveau des extrémités, mais aussi au

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT_AP-503)

Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

niveau du reste du tégument. Elles peuvent entraîner un trouble de la mobilité par la suite. Il peut y avoir une dénutrition chronique, des troubles de l'alimentation et la nécessité de poser des gastrostomies. Les surinfections de la peau sont fréquentes du fait de plaies ouvertes, avec des sepsis à répétition. Là, ce sont vraiment les complications des formes les plus sévères de la maladie.

Je vous ai fait quelques rappels de l'étude qui a été présentée par le laboratoire en mettant mes critiques au fur et à mesure. C'est un essai de phase III, multicentrique, randomisé, sur des patients de plus de six mois avec un diagnostic d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Il y avait l'application du produit versus placebo, sur un même patient avec des plaies qui étaient appareillées en fonction de la localisation et de l'aspect de la plaie. C'était bien et nécessaire parce que les patients, en fonction de leur sévérité, peuvent plus ou moins bien cicatriser. Pour nous, c'était très bien qu'il y ait des plaies d'un même patient qui soient comparées.

La posologie du VYJUVEK est en fonction de l'âge du patient. On l'applique toutes les semaines sur les plaies, sans surveillance biologique. La qualité méthodologique était bonne, avec des critères d'inclusion et un critère de jugement principal qui était basé sur la cicatrisation des plaies, qui était stricte.

La seule critique que j'aurais à faire, c'est que l'évaluation était basée sur la cicatrisation des plaies et pas forcément sur la prise en charge systémique de la maladie. C'est-à-dire qu'il y a des patients qui peuvent avoir un syndrome inflammatoire biologique avec des CRP qui peuvent monter jusqu'à 100 à 200. Or ce n'était pas du tout évalué dans l'étude. Il n'y avait pas non plus de prise en compte de la qualité de vie des patients. Je vous en reparlerai après.

Dans l'efficacité du traitement, cela a déjà été dit, mais cela a montré une cicatrisation des plaies de façon significative à trois mois et à six mois, avec une diminution des douleurs lors des changements de pansements. C'était un traitement bien toléré. Les effets indésirables principalement rapportés étaient un prurit et des frissons, et il n'y avait pas d'effets indésirables graves liés au traitement.

Concernant la question de l'application à partir de six mois ou à partir de la naissance, je considère qu'on peut tout à fait l'appliquer à partir de la naissance. Parce qu'en effet, les lésions apparaissent dès que les enfants naissent. Le rapport bénéfice/risque, à ma connaissance, ne changerait pas entre six mois et la naissance. Le laboratoire justifie l'application dès la naissance en disant qu'il y a une perte de chance si le traitement est différé de six mois. Je pense que c'est le cas pour la prévention des complications dans la période néonatale, par exemple les sepsis et les douleurs en période néonatale.

Par contre, je critiquerais en disant qu'on ne sait pas encore si appliquer le traitement à la naissance ou à six mois prévient vraiment les complications dont je vous ai fait part juste avant : la fibrose, les carcinomes épidermoïdes précoces, la dénutrition, etc.

Voici une étude sortie en mars 2025 qui évalue la tolérance et la qualité de vie des patients qui sont sous ce traitement aux États-Unis. Elle l'évalue sur 81 semaines une cinquantaine de patients. Ce qui était intéressant, c'est qu'ils remontent que les plaies cicatrisent plus vite, mais il n'y a tout de même pas de différence significative. Ils montrent que la qualité de vie des patients au bout de 80 semaines de traitement est toujours très dégradée. Je trouvais que c'était un point important dans la réflexion, de vous montrer ces données. Les plaies cicatrisent mieux, mais sur un traitement de 80 semaines, la qualité de vie n'est pas forcément très améliorée avec ce traitement.

À Saint-Louis, on traite des patients adultes. Je voulais aussi vous faire part des doutes qu'on pouvait avoir sur le traitement, parce qu'on a eu trois patients qui ont été traités au sein du service. En effet, on a pu voir sur un des trois patients des plaies qui cicatrisaient mieux, mais ce n'est pas du tout le cas de tous les patients.

La première patiente qu'on a traitée, c'étaient les plaies du dos. On a tout de même l'impression que les plaies cicatrisent un peu mieux, mais ce n'est pas non plus très révolutionnaire comme traitement. Sur cette photo, c'est une plaie de la cuisse qui avait été traitée pendant six mois. Il n'y avait pas de différence entre le début du traitement et au bout de six mois. C'est la même patiente que sur les photos d'avant.

Là, c'est le patient 2, qui avait des plaies sur le dos. Là, on a tout de même l'impression que les plaies ont plus cicatrisé. Au niveau de l'épaule, ça a peut-être plus cicatrisé, les plaies sont plus propres, mais il y a toujours des plaies.

Chez les adultes, sur les patients qu'on a traités, on émet des doutes sur l'efficacité du traitement, tout de même. En sachant qu'on est en lien avec Necker et les centres à Nice et Toulouse qui traitent des enfants, on aurait l'impression que chez les enfants ça fonctionnerait peut-être mieux que chez les adultes, mais il faut tout de même attendre plusieurs mois avant que le traitement soit efficace, pour voir une réelle amélioration et une réelle cicatrisation des plaies.

En conclusion, je dirais tout de même que c'est un apport thérapeutique révolutionnaire dans cette maladie où il n'y avait pas du tout de traitement spécifique auparavant pour la cicatrisation des plaies. C'est une maladie génétique rare qui peut présenter des complications précoces et sévères, et qui mettent en jeu le pronostic vital.

Les questions qu'on se pose tout de même à l'heure actuelle, c'est l'impact sur la qualité de vie des patients. Les trois patients chez qui on a testé le traitement, ont tous arrêté le traitement à 12 mois parce que c'était le nombre de mois où on leur avait dit de poursuivre pour être sûrs que le traitement soit efficace. Les trois patients ont arrêté, mais c'était des patients adultes, où peut-être que l'on a l'impression que le traitement fonctionne un peu moins bien.

Cela préviendrait-il vraiment des complications secondaires ? On n'a pas de données. L'intérêt dans la prise en charge des adultes, encore une fois, on s'interroge.

Je reviens effectivement sur ce que disait l'association. À l'heure actuelle, c'est un traitement d'accès difficile, qui se pose une fois par semaine. Au début, c'était en centre de référence. Nos infirmières ne pouvaient clairement pas l'appliquer chez tous les patients, on a dû sélectionner les patients chez qui on a appliqué le traitement. Là on vient de mettre en place une HAD, mais l'HAD aussi nous demande de ne pas le mettre en place chez trop de patients, parce qu'ils ne pourront pas absorber l'application chez tous les patients. On a traité trois patients l'année dernière et, à l'heure actuelle, on a trois patients qui sont traités à Saint-Louis et deux en HAD, on va le mettre en place.

Effectivement, c'est un traitement qui est d'accès difficile, qui se pose soit à l'hôpital, soit en HAD à l'heure actuelle. Si les patients ne vivent pas près d'un CHU où le traitement peut être préparé, alors l'accès est très compliqué. Vu que cela se pose une fois par semaine, ce sont des déplacements très longs et qui peuvent être très problématiques pour les familles.

N'hésitez pas si vous avez des questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup, c'était très clair, effectivement. Il y a des questions. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour et merci, c'était effectivement très clair. J'ai été frappée par les photos que vous avez montrées parce que j'ai l'impression que c'est une maladie où les plaies sont tout de même très étendues, parfois confluentes. Ma première question, c'était, comme le critère de jugement de l'essai, c'est le pourcentage de plaies principales qui ont une cicatrisation complète, je me suis demandé si pour vous c'était un critère pertinent dans la mesure où la maladie, ou c'est peut-être la fréquence justement de malades qui ont une forme aussi étendue que ce que vous nous avez montré. Cela existe maintenant, des mesures sur photographie, par exemple avec une intelligence artificielle, ou pas du tout ?

La deuxième question, c'était pour les enfants. Tout à l'heure, on a entendu que deux mères s'étaient suicidées, etc. On imagine la charge que cela représente d'avoir un enfant qu'on ne peut pas toucher. Je me suis demandé s'il y avait eu des critères de mesure de qualité de vie des parents pour les enfants, pour avoir un peu une idée de l'amélioration que cela peut apporter aux enfants.

Enfin, j'ai trouvé que vous étiez un peu discordante dans votre conclusion par rapport au topo que vous avez fait, qui était beaucoup moins enthousiaste que l'aspect révolutionnaire que vous donnait. Je voulais mieux comprendre votre conclusion.

M^{me} BATAILLE.- Sur ma conclusion, il se trouve que c'est très difficile de se positionner sur ce traitement parce qu'il n'y a pas de traitement à l'heure actuelle dans cette maladie. Ce sont des patients qui ont des soins plusieurs fois par semaine avec des complications sévères. C'est

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT_AP-503)

Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

vrai que là, en tant que spécialiste de la maladie, il y a enfin un traitement spécifique qui arrive et qui permet de faire cicatriser plus rapidement les plaies. C'est sur ce critère que je dis que cela reste un traitement très important pour les patients.

En même temps, sur ce que vous venez de dire, non, il n'y a pas de qualité de vie qui a été évaluée chez les parents. On a du mal encore à évaluer l'efficacité du traitement chez les adultes. C'est pour cela que je dis que ce n'est pas si simple de se positionner. J'en ai discuté avec les médecins du service qui connaissent bien aussi la maladie, c'est le cas aussi pour eux. C'est le premier traitement et clairement, on a l'impression que cela cicatrise les plaies plus vite. Nous, chez les adultes, on a vu effectivement que cela cicatrisait les plaies, mais cela n'a pas changé énormément le quotidien chez les patients qui ont été traités. C'est pour ça : est-ce vraiment efficace chez les adultes ? Cela va-t-il vraiment prévenir les complications ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faut le mettre tous les jours ? Si on arrête de le mettre, cela rechute ? Je ne sais pas si j'ai bien compris.

M^{me} BATAILLE.- Oui, c'est un traitement suspensif. Ça se met une fois par semaine sur les plaies. Par contre, dans l'étude que je vous ai présentée, je ne vous ai présenté que la qualité de vie, mais ils disent qu'effectivement les plaies mettent plus de temps à récidiver quand elles ont été traitées auparavant par le traitement. Les bulles récidivent quand on arrête d'appliquer le traitement, mais a priori elles récidiveraient plus longtemps que si on n'avait pas appliqué le traitement.

Sur la cicatrisation des plaies, je suis d'accord avec vous parce que dans cette maladie, il y a des plaies chroniques qui ne cicatrisent jamais et des plaies récidivantes. Souvent, c'est les mêmes zones, ces zones dystrophiques roses que vous voyez, où les bulles reviennent à chaque fois avec des plaies qui reviennent à chaque fois. Ça cicatrise et ça revient. Il y a ces deux types de plaies, chroniques et récidivantes, et, dire que la plaie a cicatrisé est-ce vraiment le traitement qui l'a fait cicatriser ou est-ce l'histoire naturelle de la maladie ? C'est difficile de dire.

Après, il y avait tout de même une comparaison versus placebo où ils montrent que ces plaies traitées par VYJUVEK cicatrisent plus rapidement et mieux. Je me suis demandé si un des critères plus pertinents à évaluer ne serait pas la surface de plaie sur une zone. Je ne sais pas s'il existe des techniques où l'on met la zone et on regarde la surface des plaies sur cette zone, mais cela pourrait être aussi une autre façon d'évaluer le traitement, plutôt que sur la cicatrisation de la plaie en soi, qui peut être aussi liée à l'évolution de la maladie.

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

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, tu reprends la main ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis de retour. Merci beaucoup, Michel. Il y a une question d'Albert. On ne pourra pas laisser la place à toutes les questions faute de temps, mais Albert, vas-y.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel EBD dès naissance (CT_AP-503)

Examen - Inscription - VYJUVEK 5 x 10⁹ unités formant plaque/ml (EBD dès la naissance) (CT-21428)

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je remercie l'experte de sa présentation. Je voulais revenir sur le comparateur. Considérez-vous que la comparaison était loyale à partir du moment où vous venez de dire que les soins classiques étaient de l'ordre de plusieurs fois par semaine, or dans l'étude, c'est une fois par semaine comme le traitement ?

Deuxièmement, le placebo correspondait-il à l'excipient du traitement, puisqu'on sait très bien que la qualité de l'interface peut agir aussi ? Que sait-on de la nature du placebo par rapport à l'excipient du médicament qui est utilisé ?

M^{me} BATAILLE.- Je pense que le produit est posé une fois par semaine sur les plaies sélectionnées et on met un pansement film qui permet au produit de pénétrer au mieux dans la plaie et, on recouvre avec des pansements pendant 24 heures, et au bout de 24 heures, on retire le pansement et on refait les pansements au cours de la semaine de façon habituelle. Les soins ne sont pas faits une fois par semaine avec ce traitement. Ils sont faits comme d'habitude, mais on pose le traitement sur les plaies sélectionnées une fois par semaine. Pour les pansements avec un film, on utilise ce que l'on appelle du Mepitel Film, mais je sais que dans certains centres ils utilisent du film alimentaire, puis on recouvre par des pansements qui sont retirés le jour d'après avec des gants, parce que ce sont des produits génétiquement modifiés. Le reste de la semaine, les soins sont faits de façon traditionnelle. C'était la première question.

La deuxième question c'est l'excipient. Je ne sais pas très bien ce qu'ils ont mis dans le placebo. Il me semble que ce n'est pas précisé dans l'étude mais cela doit être effectivement un gel qui devait être neutre sur la plaie et qui devait être recouvert par un film plastique et un pansement qui devait être retiré 24 heures après. C'est comme cela que je l'ai analysé.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je propose qu'on s'arrête là. Merci beaucoup, Madame. Merci pour votre présentation. Merci pour vos réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Le Dr Pauline Bataille quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très rapidement, peut-être quelques commentaires encore, mais il faut qu'on avance tout de même. Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'est un peu surprenant l'absence de qualité de vie, mais je regarde l'échelle, c'était SKINDEX-29 qui est spécifique aux maladies dermatologiques. Mais vu l'agressivité de cette pathologie, l'échelle était-elle suffisante ou a-t-elle été bien choisie ? Je ne sais pas si elle correspond. Parce que si on ne pose pas les bonnes questions aux patients, ils ne vont pas forcément donner les bonnes réponses. Je ne sais pas. Parce que la partie sur la charge logistique ressort beaucoup de la contribution de l'association. Il y a cet épuisement autour de cette partie. Je n'ai pas regardé le questionnaire, mais c'est un questionnement de

ma part, et je vois que c'est chez les patients à partir de 12 ans. Si le questionnaire n'est pas adapté, c'est peut-être pour ça aussi que ça ne ressort pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a l'histoire tout de même de sa présentation de la qualité de vie dans l'étude qu'elle nous a présentée, qui est spécifiquement là-dessus, et qui ne semble pas se modifier beaucoup un an après.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, et aussi sur la notion de douleur, parce que l'association dit que l'application est indolore malgré tout. Je ne sais pas si dans SKINDEX-29, je n'ai pas regardé, je viens de me poser la question maintenant, mais c'était un avantage mentionné par rapport à d'autres produits qui seraient appliqués.

Un dernier point que j'ai oublié de mentionner, c'est que pour l'association, en termes de données à collecter dans une logique d'accès précoce, ce qui est important, c'est de collecter la durée des pansements et de faire des photos via une application pour que ce soit standardisé, pour pouvoir vraiment bien suivre l'évolution. Ça rejoint ce que dit l'experte sur la taille des lésions, l'association va dans ce sens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'elle nous a montré, c'est une photo avant/après.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, mais qu'il y ait une application, c'est-à-dire que les patients puissent avoir une application qui soit dédiée qui leur permette de faire des photos, de pouvoir suivre et de pouvoir avoir suivi. C'est ça qu'elle expliquait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je fais deux petits commentaires. La qualité de vie dans cette tranche d'âge, c'est tout de même extrêmement difficile à évaluer, je trouve.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On avait parlé des parents, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. On n'a que l'aspect parent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a des parents qui se sont suicidés, donc ils ont mis (inaudible 1.51.00) association. C'est pour les parents la charge en soins de ces enfants, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on pouvait avoir aussi des éléments de qualité de vie chez les enfants, ce serait bien aussi, parce que c'est une pathologie qui a toutes les raisons d'être très douloureuse, physiquement et moralement. Mais bon, on ne les a pas et on ne les aura pas.

Par rapport aux photos, je suis d'accord avec toi, mais les dermatologues sont des photophiles et ils font tout le temps des photos. Ils ont des standards de photos qui font que la comparabilité de leurs clichés est sûrement supérieure à ce que pourraient faire des patients.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, tout à fait, c'est ce qu'ils disaient, ça va dans ce sens. Je me suis mal exprimée, mais ils voulaient qu'il y ait une « prise mensuelle de photos

comparables via a une application garantissant des conditions identiques. » Ce serait quelque chose qui serait fait avec des professionnels.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec une formation.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Voilà, que ce soit une application faite avec des professionnels et avec des instructions bien spécifiques sur comment prendre la photo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Toutes dernières questions des chefs de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- C'étaient deux petits commentaires rapides. Le premier, pour répondre à la question de Monsieur Trinh Duc. Concernant le groupe placebo, dans l'étude pivot, il y avait bien application d'un gel d'excipient. Comme pour le groupe expérimental, derrière on venait appliquer, comme vous l'a expliqué l'experte, un pansement sur la plaie, là où a été appliqué le produit.

Concernant toujours cette même étude, au niveau du critère de jugement discuté, l'évaluation de la douleur associée au changement des pansements, il y a également un questionnaire spécifique qui a été utilisé pour les enfants âgés de moins de six ans. C'était l'échelle FLACC-R qui va notamment regarder l'activité : par exemple si les enfants pleurent davantage, toutes ces choses, mais je vous rappelle que ces résultats sont exploratoires sur ces critères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais préciser qu'il y a une dose à ne pas dépasser pour l'application du produit. Cela ne permet pas de traiter forcément toutes les plaies. Ce qui fait que ça peut ne peut pas avoir d'effet sur la qualité de vie, parce qu'il y aura d'autres plaies qui ne seront pas traitées et qui poseront tous les problèmes liés aux soins.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci.

Je propose qu'on passe au vote sur les deux aspects droit commun et AP. Pour le droit commun, avant d'avoir entendu l'experte, on était parti plutôt sur un SMR important, on avait même discuté d'une ASMR II ou III, mais selon les discussions en CT, et notamment en ce qui concerne la durée de cicatrisation. On était favorable aussi à un ISP. Pour l'AP, on était favorable à cette notion d'extrapolation dès la naissance. Là aussi, sous réserve de ce qui a pu être dit, je vous laisse la main.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il y a l'effet suspensif, Pierre, aussi. Ça ne guérit pas.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Ça ne guérit pas, mais ça soulage tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça soulage et ça permet de passer des périodes de vie qui sont importantes, je pense.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Si ça permet de donner une bulle d'air à des familles qui sont dans un désespoir infini.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La cheffe de projet vient de nous dire qu'ils ne pouvaient pas traiter toutes les plaies puisqu'il y avait une dose maximale par patient, donc la douleur existe tout de même.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 16 voix contre un ISP, 6 voix pour. Pour le SMR, 21 voix pour important, 1 voix pour modéré. Concernant l'ASMR, 20 voix pour le niveau III, 1 voix pour II et 1 voix pour IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas d'ISP, important, III. Merci. On vote l'AP sur les quatre points.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste une précision, on est d'accord que ce sera une ASMR libellée dans la stratégie thérapeutique et pas versus placebo, comme demandé ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Ce sera aussi pour les enfants, dès la naissance ? C'était important, on avait dit qu'on faisait l'extrapolation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On n'en avait pas dans les plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est une extrapolation. Tout à fait, c'est comme ça que je l'entends.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- L'experte y était favorable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité sur les quatre critères pour oui. C'est un avis favorable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.