

CIS : 6 224 984 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT  
Beremagene Geperpavec (B-VEC), 5 x 10<sup>9</sup> PFU par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le 29/05/2024, complétée le 20/06/2024, 22/07/2024, 23/07/2024, 25/07/2024  
et 29/07/2024

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Beremagene Geperpavec (B-VEC), 5 x 10<sup>9</sup> PFU par ml, suspension et gel pour gel à usage cutané

DCI/nom de code : Beremagene geperpavec

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Traitement des plaies des patients âgés de 2 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).

**Avis de l'ANSM :**

**L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Beremagene geperpavec (B-VEC), dans l'indication thérapeutique : « 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). »**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Date :

Signature :

**Annexe** : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

- **Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM**

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité Beremagene geperpavec (B-VEC) fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication suivante : « Traitement des patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse Dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) dès la naissance ».

De plus, Beremagene geperpavec dispose d'une autorisation de mise sur le marché ([Biologics Licence Application](#)) aux Etats Unis délivrée par la FDA le 19 mai 2023 sous le nom de spécialité VYJUVEK dans l'indication : « *Traitement des plaies des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)* ». Le produit destiné à être mis à disposition dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce correspondra au produit mis à disposition aux Etats-Unis dans le cadre d'un *Expanded Access Program*.

Compte tenu de ce qui précède, il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan toxicologique/préclinique et de la qualité pharmaceutique**

La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'AP revendiqué.

Les données non-cliniques sont estimées suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients notamment dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation de l'accès précoce revendiqué et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'AP.

- **Au plan clinique :**

Il existe un besoin non satisfait dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique. À ce jour, il n'existe aucun traitement autorisé qui traite la cause fondamentale de l'EBD et permette une fermeture durable des plaies.

Beremagene geperpavec est un vecteur de thérapie génique à réplication déficiente basé sur le HSV-1 qui a été génétiquement modifié pour exprimer la protéine du collagène humain de type VII (COL7).

Les données de l'essai confirmatoire de phase 3 B-VEC-03 confirment l'existence d'un bénéfice cliniquement significatif pour les patients.

Il s'agit d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et randomisée, menée chez des patients âgés ≥ 6 mois présentant une EBD confirmée génétiquement. Des plaies primaires comparables étaient appariées à l'inclusion et traitées de manière aléatoire 1:1, soit par Beremagene geperpavec, soit par placebo, de façon hebdomadaire pendant 26 semaines.

La dose administrée de beremagene geperpavec gel était fonction de l'âge et l'administration se faisait par voie cutanée sur la/les plaie(s) une fois par semaine.

Le critère de jugement principal était la proportion de plaies présentant une cicatrisation complète à 6 mois, définie comme une fermeture à 100% de la zone exacte de la plaie sélectionnée à l'inclusion, spécifiée comme une ré-épithélialisation de la peau sans drainage. Seules les plaies cicatrisées pendant au moins deux semaines consécutives ont été comptées comme répondant au traitement (semaines 22 et 24 ou 24 et 26). Les critères de jugement secondaires ont inclus la proportion de plaies présentant une cicatrisation complète à 3 mois et l'évolution de la douleur, sur une échelle visuelle analogique, à 6 mois. Trente et une paires de plaies primaires ont été traitées.

A 6 mois, une cicatrisation complète de la plaie a été observée dans 67,4% des plaies traitées par Beremagene geperpavec, contre 21,6% des plaies traitées par le placebo (différence 45,8% ; IC95% [23,6% ; 68,0%] ; p = 0,002).

Une cicatrisation complète de la plaie à 3 mois a été rapportée chez 70,6% des plaies traitées par B-VEC contre 19,7% des plaies traitées par le placebo (différence 51,0% ; IC95% [29,3% ; 72,6%] ; p < 0,001).

La proportion de plaies qui répondaient à la définition de cicatrisation complète à 3 et 6 mois était de 49,7% de plaies traitées par B-VEC contre 7,1% de plaies traitées par placebo (différence 42,6% ; IC95% [22,6% ; 62,6%]).

Aucune donnée chez les patients de moins de 6 mois n'a été soumise.

Le profil de sécurité de Beremagene geperpavec était rassurant : la plupart des effets secondaires étant d'intensités légères, tolérables et liés à l'application topique. Seuls trois événements indésirables graves ont été signalés, dont aucun n'a été considéré comme ayant un lien de causalité avec le produit.

L'excrétion vésiculaire était minime et non infectieuse, ce qui indique un faible risque pour les soignants. Le traitement par Beremagene geperpavec a produit des anticorps détectables contre le HSV-1 et le COL7, mais n'a pas été associé à des événements de sécurité ou à des réactions immunologiques cliniquement pertinentes.

Une étude complémentaire portant sur l'utilisation répétée de Beremagene geperpavec au-delà de 2 ans n'a pas révélé de problèmes de sécurité supplémentaires ni de développement d'une tolérance.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Beremagene geperpavec, dans l'indication thérapeutique : « 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)* ».

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée en vue de la mise à disposition des conditionnements américains mis à disposition dans le cadre de l'*Expanded Access Program* ce, compte tenu du fait que ce médicament réservé à l'usage hospitalier sera uniquement préparé et administré par un professionnel de santé et ne sera en conséquence pas dispensé directement au patient et du fait que l'ensemble des mentions d'étiquetage rédigées en langue anglaise apparaît compréhensible par les professionnels de santé concernés. Toutefois, un mode de préparation/administration rédigé en français ainsi qu'une notice patient également rédigée en français seront fournis à part par le laboratoire avec chaque livraison afin d'accompagner la mise à disposition de ces conditionnements initialement destinés au marché américain.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.