
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel [Vyjuvek – beremagene geperpavec (B-VEC)]

Rapport n° 1 Période du 15 mai 2024 au 2 décembre 2024

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament Vyjuvek, beremagene geperpavec (B-VEC) $5,0 \times 10^9$ PFU, suspension biologique mixte avec gel excipient pour application topique dans les situations suivantes : 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).

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 15/05/2024.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Tableau 1. Statut des patients

Nombre de patients inclus	Nombres patients pour lesquels une fiche d'initiation a été transmise	Nombre de patients exposés	Nombre de demande d'accès au traitement refusée
10 ^a	8	8 ^b	0

^a Nombre de patients pour lesquels une AAC a été accordée (patients inclus) au cours de la période

^b Nombre de patients pour lesquels une commande a été réalisée

Tableau 2. Pourcentage des données manquantes par fiche

Fiches	Nombre de données obligatoires complétées	% de données manquantes
Fiches d'initiation*	240/240	0%
Fiche de suivi de traitement à 1 mois**	78/104	25%
Fiche de suivi de traitement à 3 mois ***	52/91	43%
Fiche de suivi de traitement à 6 mois ****	26/52	50%

*Huit (8) fiches d'initiation ont été collectées au cours de la période.

**Six (6) fiches de suivi de traitement à 1 mois ont été collectées au cours de la période. Huit (8) fiches auraient dû être reçues.

***Quatre (4) fiches de suivi de traitement à 3 mois ont été collectées au cours de la période. Sept (7) fiches auraient dû être reçues.

****Deux (2) fiches de suivi de traitement à 6 mois ont été collectées au cours de la période. Quatre (4) fiches auraient dû être reçues.

Tableau 3. Suivi des patients sous traitement et motifs des arrêts/interruptions/modifications de traitement

Numéro de patient/ numéro d'AAC	Date de l'initiation de traitement	Durée théorique de traitement (jours)*	Motifs des arrêts/interruptions/modifications de traitement
BVEC001/ 1026766	14/05/2024	203	N/A
BVEC002/ 1058881	28/05/2024	182	Interruption du traitement pendant une semaine pour cause de vacances
BVEC003/ 1039258	24/05/2024	189	Le 4 septembre 2024, suite à une demande de la cellule AAC concernant les fiches M3, le rapporteur mentionne que la patiente n'a pas encore atteint les 3 mois de traitement en raison de l'espacement des applications durant l'été. Selon le PUT-SP, le B-VEC doit être appliqué localement sur les plaies une fois par semaine jusqu'à ce qu'elles soient fermées. Les

			<p>applications ayant été espacées, il s'agit d'un cas de mésusage : sous-dosage. Le médecin a donné plus d'informations concernant l'espacement des applications ; elles étaient uniquement dues aux vacances d'été.</p> <p>Informations de suivi reçues le 6 septembre 2024 : la cellule AAC a transmis la fiche suivi à M3, y compris la confirmation que le délai entre deux administrations a pu être de 10 jours pendant l'été.</p> <p>Informations de suivi reçues le 4 décembre 2024 : la cellule AAC a transmis la fiche d'interruption qui mentionne que le traitement a été interrompu le 28 novembre 2024 en raison d'un effet thérapeutique insatisfaisant.</p>
BVEC004/ 1074008	31/05/2024	186	<p>Le 4 septembre 2024, suite à une demande de la cellule AAC concernant les fiches M3, le rapporteur mentionne que la patiente n'a pas encore terminé les 3 mois de traitement en raison de l'espacement des applications durant l'été. Selon le PUT-SP, BVEC doit être appliqué localement sur les plaies une fois par semaine jusqu'à leur fermeture. Les applications ayant été espacées, il s'agit d'un cas de mésusage: sous-dosage.</p> <p>Information de suivi reçue le 5 septembre 2024 : Le médecin a donné plus d'informations concernant l'espacement des applications ; elles étaient seulement dues aux vacances d'été.</p>
BVEC005/ 1053035	02/07/2024	91	<p>Le 25 septembre 2024, des informations ont été reçues : « le patient a subi une intervention chirurgicale ». Des informations supplémentaires ont été demandées, mais aucune n'a été reçue.</p> <p>Le 30 septembre 2024, le B-VEC a été suspendu en raison d'une intervention chirurgicale.</p>
BVEC006/ 1088367	20/09/2024	74	<p>La fiche de suivi à M1 indique un changement de posologie depuis le début du traitement. Le rapporteur a précisé que cette modification de posologie était due à une amélioration, mais aucune autre information n'a été rapportée.</p> <p>Le médecin a informé Pharma Blue d'un changement de dose : 4 seringues sont toujours utilisées par application, mais le nombre de</p>

			gouttes appliquées sur la plaie cible a été réduit par rapport au début. La réduction de la dose est due à la cicatrisation de la plaie (la taille de la plaie a diminué).
BVEC007/ 1053030	17/07/2024	139	N/A
BVEC008/ 1091262	24/07/2024	39	Le patient a déménagé dans un autre pays en août 2024.

La durée de suivi médiane sous traitement est de **161 jours**.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 4. Caractéristiques générales des patients

	Age (années)(n=8*)	poids (kg) (n=8*)	Taille (cm) (n=8*)
Moyenne	20,125	31,125	139,0625
Médiane	17,5	32	150,5
Min	4	13	98
Max	47	47	157,5

* L'âge, le poids, la taille et le sexe sont des données collectées uniquement dans les fiches d'initiation. Les fiches d'initiation ont été collectées que pour huit (8) patients, dont quatre (4) patients pédiatriques.

Tableau 5. Genre des patients inclus

Genre	Proportion % (n=8*)
Homme	12,5% (1)
Femme	87,5% (7)

* L'âge, le poids, la taille et le sexe sont des données collectées uniquement dans les fiches d'initiation. Les fiches d'initiation ont été collectées que pour huit (8) patients, dont quatre (4) patients pédiatriques.

Caractéristiques de la maladie

Tableau 6. Caractéristiques de la maladie

Numéro de patient	Si oui, EBD dominante/ EBD récessive	Localisation anatomique de la plaie	Taille de la plaie(cm ²)	Plaie chronique (oui/non)
BVEC001	EBD récessive	Thorax	10	oui
BVEC002	EBD récessive	Dos	4	oui
BVEC003	EBD récessive	Dos	14	oui
BVEC004	EBD récessive	Pied droit	9	oui
BVEC005	EBD récessive	Thorax	20	oui

BVEC006	EBD récessive	Pied gauche	25	oui
BVEC007	EBD récessive	Pied gauche	10	oui
BVEC008	EBD récessive	Dos	35	oui

Tableau 7. Proportion des patients présentant des comorbidités significatives

Comorbidités significatives	Proportion des patients présentant une comorbidité (%) Nombre de patients (n=8)*
Déformation des mains et/ou pieds	87,5% (7)
Lésions de la cavité buccale	75% (6)
Sténoses œsophagiennes	50% (4)
Autres	25% (2)
Synéchies au niveau des mains et des pieds	12,5% (1)
Carcinome épidermoïde cutané sur une zone non traitée	12,5% (1)

Caractéristiques des prescripteurs

Depuis le début de l'accès compassionnel, quatre (4) dermatologues ont prescrit B-Vec :

Localisation	Etablissement de santé	Nombre de dermatologue
Paris	Hôpital SAINT LOUIS Centre de référence des Genodermatoses	1
Paris	Hôpital NECKER ENFANTS MALADES Centre de référence Maladies Génétiques à Expression Cutanée : MAGEC	1
Nice	CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2 Centre de référence des Maladies Rares de la peau et des Muqueuses d'origine Génétiques	2

b. Conditions d'utilisation du médicament

Dans le cadre de l'accès compassionnel, la posologie initiale recommandée de B-VEC pour l'application topique est la suivante :

Tableau 8. Posologie recommandée pour l'application de B-VEC dans le cadre de l'AAC

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitre ; mL)*
6 mois à <3 ans	1,6×10 ⁹	0,8
≥ 3 ans	3,2×10 ⁹	1,6

Sur les huit (8) fiches d'initiation reçues, tous les patients ont commencé le traitement conformément au dosage recommandé indiqué dans le PUT-SP.

Comme le montre le tableau 9 ci-dessous, deux cas de sous-dosage ont été signalés en raison des vacances.

La durée moyenne du traitement pour les huit (8) patients exposés était de **138 jours**.

La durée médiane du traitement pour les huit (8) patients exposés était de **161 jours**.

Tableau 9. Suivi des patients sous traitement et motifs des arrêts/interruptions/modifications du traitement avec la posologie au début du traitement et lors des renouvellements

Numéro de patient/ numéro d'AAC	Date de l'initiation de traitement	Durée théorique de traitement (jours)*	Motifs des arrêts/interruptions/modifications de traitement	Posologie à l'initiation et lors des renouvellements de l'AAC
BVEC001/ 1026766	14/05/2024	203	N/A	1 flacon/semaine 1 application/semaine 1 application/semaine 2ml/semaine 1,6 ml/semaine
BVEC002/ 1058881	28/05/2024	182	Interruption du traitement pendant une semaine pour cause de vacances	1 application/semaine 2ml/semaine 1,6 ml/semaine
BVEC003/ 1039258	24/05/2024	189	Le 4 septembre 2024, suite à une demande de la cellule AAC concernant les fiches M3, le rapporteur mentionne que la patiente n'a pas encore atteint les 3 mois de traitement en raison de l'espacement des applications durant l'été. Selon le PUT-SP, le B-VEC doit être appliqué localement sur les plaies une fois par semaine jusqu'à ce qu'elles soient fermées. Les applications ayant été espacées, il s'agit d'un cas de mésusage : sous-dosage. Le médecin a donné plus d'informations concernant l'espacement des applications ; elles étaient uniquement dues aux vacances d'été.	4 seringues de 0,5ml 1 application/semaine 1 application/semaine

			<p>Informations de suivi reçues le 6 septembre 2024 : la cellule AAC a transmis la fiche suivi à M3, y compris la confirmation que le délai entre deux administrations a pu être de 10 jours pendant l'été.</p> <p>Informations de suivi reçues le 4 décembre 2024 : la cellule AAC a transmis la fiche d'interruption qui mentionne que le traitement a été interrompu le 28 novembre 2024 en raison d'un effet thérapeutique insatisfaisant.</p>	
BVEC004/ 1074008	31/05/2024	186	<p>Le 4 septembre 2024, suite à une demande de la cellule AAC concernant les fiches M3, le rapporteur mentionne que la patiente n'a pas encore terminé les 3 mois de traitement en raison de l'espacement des applications durant l'été. Selon le PUT-SP, BVEC doit être appliqué localement sur les plaies une fois par semaine jusqu'à leur fermeture. Les applications ayant été espacées, il s'agit d'un cas de mésusage: sous-dosage.</p> <p>Information de suivi reçue le 5 septembre 2024 : Le médecin a donné plus d'informations concernant l'espacement des applications ; elles étaient seulement dues aux vacances d'été.</p>	<p>1 application/semaine 1 application/semaine 1 application/semaine</p>
BVEC005/ 1053035	02/07/2024	91	<p>Le 25 septembre 2024, des informations ont été reçues : « le patient a subi une</p>	<p>1 application/semaine 1 flacon/semaine</p>

			<p>intervention chirurgicale ». Des informations supplémentaires ont été demandées, mais aucune n'a été reçue.</p> <p>Le 30 septembre 2024, le B-VEC a été suspendu en raison d'une intervention chirurgicale.</p>	
BVEC006/ 1088367	20/09/2024	74	<p>La fiche de suivi à M1 indique un changement de posologie depuis le début du traitement. Le rapporteur a précisé que cette modification de posologie était due à une amélioration, mais aucune autre information n'a été rapportée.</p> <p>Le médecin a informé Pharma Blue d'un changement de dose : 4 seringues sont toujours utilisées par application, mais le nombre de gouttes appliquées sur la plaie cible a été réduit par rapport au début. La réduction de la dose est due à la cicatrisation de la plaie (la taille de la plaie a diminué).</p>	1 application/semaine
BVEC007/ 1053030	17/07/2024	139	N/A	<p>1 flacon/semaine</p> <p>1 flacon/semaine</p>
BVEC008/ 1091262	24/07/2024	39	Le patient a déménagé dans un autre pays en août 2024.	1 application/semaine

c. Données d'efficacité

Au cours du suivi des patients dans le cadre de l'accès compassionnel, il y avait deux façons de suivre l'efficacité du traitement :

- Suivi mensuel
- Carnet de suivi hebdomadaire du patient

Le tableau 10 ci-dessous présente l'évaluation de l'efficacité du traitement, à savoir la fermeture complète de la plaie cible. Par ailleurs, le tableau montre des données manquantes pour 6 patients sur 8 et jusqu'à 50% pour l'un des patients.

Tableau 10. Suivi mensuel de l'efficacité du traitement et pourcentage de données d'efficacité manquantes

Numéro de patient	Taille de la plaie à l'initiation du traitement (cm ²)	Chronicité de la plaie	Evaluation de l'efficacité du traitement			% des données manquantes
			La plaie cible est-elle fermée après 1 mois de traitement ?	La plaie cible est-elle fermée après 3 mois de traitement ?	La plaie cible est-elle fermée après 6 mois de traitement ?	
BVEC001*	10	Oui	Oui	Oui	Oui (Réouvertures fréquentes)	0%
BVEC002*	4	Oui	Oui	Oui	Non (Réouverture)	0%
BVEC003*	14	Oui	Non	Non	Non collectée**	20%
BVEC004*	9	Oui	Non	Non	Non collectée**	20%
BVEC005*	20	Oui	Oui	Non collectée**	N/A***	25%
BVEC006*	25	Oui	Non	Non collectée**	N/A***	25%
BVEC007	10	Oui	Non collectée**	Non collectée**	N/A***	50%
BVEC008	35	Oui	Non collectée**	N/A***	N/A***	33%

*Patients ayant basculés dans l'AP1

**Non collectée : La fiche de suivi n'a pas été reçue

***N/A : Les dates de visites des fiches M3 et M6 sont après la fin de l'AAC.

Concernant les données collectées du carnet de suivi hebdomadaire, il y a des données manquantes pour l'ensemble des patients, avec une absence de collecte de données pour 6 patients sur les 8 inclus (Cf tableau 11).

Tableau 11. Données collectées du carnet de suivi hebdomadaire des patients et pourcentage de données manquantes

Numéro de patient	Nombre de données collectées (3xnb de semaine)	Nombre de données attendues	% de données manquantes
BVEC001	0	87	100%
BVEC002	0	78	100%
BVEC003	63	81	22%
BVEC004	54	81	33%
BVEC005	0	39	100%
BVEC006	0	32	100%
BVEC007	0	60	100%
BVCE008	0	17	100%

d. Données nationales de pharmacovigilance

Au total, sept (7) rapports individuels de sécurité (ICSR) ont été rapportés en France du 15 mai 2024 au 2 décembre 2024.

Un seul était grave (chirurgie). Ils ont tous été considérés comme non imputables au B-VEC. Aucun effet indésirable d'issue fatale, ni aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou l'allaitement, n'a été signalé pendant la période de référence.

Deux (2) cas d'interruption de traitement pour cause de vacances du patient (2024KRYFR00075-BVEC001 et 2024KRYFR00156-BVEC002), un (1) cas d'arrêt de traitement pour cause de déménagement du patient dans un autre pays (2024KRYFR00136 – BVEC008) et un (1) cas d'arrêt de traitement pour cause d'effet thérapeutique insatisfaisant (2024KRYFR00131-BVEC003) ont été rapportés sans effet indésirable associé.

Au cours de la période, neuf (9) événements indésirables ont été signalés. Parmi ces neuf (9) événements indésirables, aucun n'a été considéré comme lié au B-VEC. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Deux (2) cas de situations particulières ont été signalés au cours de la période considérée. Il s'agit de deux (2) cas de sous-dosage liés à l'espacement des doses pendant les vacances des patients (cas 2024KRYFR00131-BVEC003 et 2024KRYFR00132-BVEC004).

Au cours de la période couverte par le rapport, aucun résultat significatif en matière de sécurité concernant le B-VEC n'a été identifié dans les articles de la littérature, qu'ils soient publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture ou qu'il s'agisse de manuscrits non publiés.

3- Conclusion

Au cours de la période considérée, du 15 mai 2024 au 2 décembre 2024, dix (10) patients ont été inclus dans l'accès compassionnel en France.

Sur ces dix (10) patients, huit (8) ont été traités par B-VEC et deux (2) n'ont jamais commencé leur traitement.

Parmi les huit (8) patients traités par le B-VEC, un (1) patient a arrêté le B-VEC en raison d'un déménagement dans un autre pays, un (1) patient a arrêté le B-VEC en raison d'un effet thérapeutique insatisfaisant, deux (2) patients ont interrompu puis repris leur traitement et un (1) patient a vu son traitement suspendu en raison d'une intervention chirurgicale et aucune information supplémentaire n'était disponible.

Au total, sept (7) rapports individuels de sécurité ont été rapportés en France au cours de la période couverte par ce rapport. Un (1) ICSR grave a été signalé au cours de la période couverte par le rapport. Aucun n'a été considéré comme lié au B-VEC.

En ce qui concerne les données internationales de pharmacovigilance et d'autres données, aucune mesure de sécurité n'a été retenue par les autorités réglementaires et aucun nouveau problème de sécurité significatif n'a été noté dans le cadre de l'accès compassionnel.

Les résultats d'efficacité de B-VEC semblent encourageants et son profil de sécurité est rassurant.

A noter que des difficultés d'utilisation et de complétion du carnet de suivi hebdomadaire du patient ont été constatées lors du suivi du patient, même après de nombreux rappels aux professionnels de santé.

Le faible taux de remplissage de ce carnet de suivi hebdomadaire du patient, a montré un manque de compréhension sur la manière d'utiliser cet outil. Malgré les relances effectuées par e-mail, il a aussi montré une utilité moindre dans le suivi hebdomadaire des patients par les professionnels de santé ainsi que le suivi de l'efficacité du B-VEC dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique.

Par ailleurs, la suggestion de supprimer puis d'améliorer cet outil n'a pas été retenue par les autorités dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM.