



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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

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.

Seul l'avis d

atoire

1. SERILIA – Examen

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. On commence par les mouches.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport et tous les membres peuvent participer à cet examen.

Le chef de projet, pour la HAS.- Le médicament s'appelle SERILIA. L'originalité est que ce médicament contient effectivement des larves médicinales de *Lucilia sericata* vulgairement « mouche verte » vivantes. L'indication AMM de la spécialité est le débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal quand un traitement instrumental et chirurgical n'est pas souhaité. C'est une AMM par procédure décentralisée qui date d'octobre 2020.

Les larves vivantes sont conditionnées en poches dans une compresse stérile en polyester. En termes de mécanisme, elles sécrètent des enzymes protéolytiques dont la composition est complexe et plus ou moins bien définie. Ces enzymes liquéfient le tissu mort et les dépôts fibrineux. Ensuite, elles digèrent ces différents matériaux morts, y compris les bactéries. Il est précisé aussi que l'activité mécanique des larves – autrement dit leurs mouvements, c'est pour cela qu'elles sont vivantes – favorise leur activité enzymatique puisque cela permet de mettre en contact les enzymes avec le tissu nécrosé – pardon pour ces détails. Les poches sont appliquées tous les trois ou quatre jours et au maximum cinq fois de suite.

Le laboratoire qui commercialise ce médicament est BioBAG. Ils demandent l'inscription à l'hôpital, aux collectivités. Concernant le besoin médical, très rapidement parce que Bernard Guillot va développer tout cela – on peut considérer qu'il est actuellement couvert par un certain nombre de pansements, même quand nous ne pouvons pas recourir au traitement instrumental ou plus rarement au traitement chirurgical. Il y a un rapport de la HAS, auquel Bernard Guillot avait participé, qui avait indiqué qu'il y avait entre autres les pansements à base d'hydrogel et d'alginate quand les plaies sont très exsudatives. On a des comparateurs cliniquement pertinents.

Concernant le besoin médical, on peut considérer qu'il est actuellement couvert – même si l'on peut toujours améliorer la couverture – avec les pansements que j'ai cités. Le produit n'a pas d'AMM aux États-Unis mais il est disponible en Allemagne et c'est de là qu'est venue la procédure d'enregistrement. En Angleterre, c'est un médicament qui n'a pas l'AMM et il est considéré plutôt comme un dispositif. Concernant les données disponibles, on a d'une part des données qui tendent à étayer un usage médical établi et qui sont de qualité méthodologique très discutables. Je pense que Bernard en dira deux mots mais nous avons notamment une méta-analyse et une revue systématique qui mélangent des essais randomisés, des études comparatives et des séries de cas avec rarement un groupe contrôle et jamais de placebo. Les méta-analyses sont difficilement interprétables, ce que soulignent les éditeurs.

Nous avons une étude contrôlée de supériorité de phase trois, institutionnelle, publiée dans le British Medical Journal. Cette étude dite Venus II a été comparative par rapport au pansement d'hydrogel. Elle a été randomisée jusqu'à l'obtention du débridement de la plaie et ensuite, tous les patients ont reçu des pansements simples en viscose. Le critère principal de jugement a été le temps jusqu'à cicatrisation de la plaie. Avant de dire deux mots sur les

résultats, je signale qu'il y avait en France une ATU pour ces larves. C'était une ATU nominative depuis juin 2013, dont on peut malheureusement sortir quasiment aucune information.

L'étude a inclus 267 patients. 18 centres les ont inclus et répartis en trois groupes. Soit les patients recevaient les larves en vrac, soit ils recevaient les larves en poche – là, on est sur le système SERILIA – soit ils recevaient le pansement d'hydrogel – le groupe contrôle. En termes de résultats, un mot pour dire que sur le critère principal de jugement, il n'y a pas de différence mise en évidence en termes de temps jusqu'à cicatrisation complète entre le groupe hydrogel – le groupe contrôle – et les groupes larves qui ont été regroupés en vrac ou en poche. La supériorité du traitement avec les larves n'a pas été établie. C'est une étude de supériorité et la non-infériorité n'était pas prévue. Néanmoins, les auteurs ont regardé les résultats des critères secondaires. Parmi ceux-là, on avait la durée médiane jusqu'à détersion. La durée médiane jusqu'à détersion complète des plaies était de 17 jours dans les groupes larves et de 72 jours dans le groupe hydrogel.

La qualité de vie a fait l'objet d'une évaluation à titre exploratoire. Concernant la tolérance, on a assez peu d'informations disponibles et notamment pour la spécialité que vous évaluez. Ce sont souvent des données issues de la littérature. En général, les effets indésirables rapportés sont rares et d'intensité légère. Le RCP souligne la possibilité de survenue de douleurs au site d'application : c'est un effet qui est classé comme très fréquent. Il survient essentiellement le premier jour et nous pouvons le traiter par antalgiques. Après, des saignements sont également rapportés ainsi que des effets indésirables de fréquence indéterminée comme des réactions cutanées, de la fièvre, des odeurs désagréables ou une anxiété. Par ailleurs, la sécurité n'a pas été évaluée chez les enfants.

Les données de l'ATU sont peu exploitables. En résumé, le laboratoire estime que la population cible est comprise entre 400 000 et 800 000 patients. Il revendique un service médical rendu important. Il revendique une ASMR de niveau III – modérée – dans l'indication du débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental et chirurgical n'est pas souhaité. Il rappelle les résultats de l'étude Vénus II et notamment du résultat en faveur des larves. Il n'a pas d'ISP revendiqué. Ils considèrent que le produit est un traitement de deuxième ou de troisième ligne. J'en ai fini pour ma présentation.

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - Très bien. Merci beaucoup, Patrick.

Bernard Guillot, membre de la CT. - Oui. Vous n'avez pas été surpris que le technicien de surface que je suis vous présente un produit de nettoyage. En plus, je vous présente une vraie biothérapie, cette fois-ci, puisque c'est l'organisme vivant qui semble principe actif de ce traitement. C'est un dossier un petit peu particulier. La larvothérapie, c'est connu depuis Hippocrate et de la littérature, nous en avons depuis 1903.

Vous voyez, la FLAMMAZINE est largement enfoncée. Néanmoins, le dossier que l'on reçoit a quelques points positifs et des lacunes.

Un tout petit mot d'abord concernant la cicatrisation. La cicatrisation est un processus complexe en trois phases. Il faut d'abord déterger la plaie, il faut ensuite la faire bourgeonner puis il faut qu'elle épidermise. Pour ces différentes phases, il y a des moyens à notre disposition qui sont en général des dispositifs médicaux et qui permettent d'obtenir la cicatrisation plus ou moins complète et plus ou moins rapidement de tout cela.

Là, les larves se situent dans la première phase de cicatrisation, c'est-à-dire la détersion. Les comparateurs cliniquement pertinents pour la détersion, en dehors de la détersion chirurgicale ou manuelle, sont les hydrogels et les alginates ainsi que les hydrocolloïdes qui peuvent quant à eux servir à peu près dans toutes les phases de la cicatrisation. Très clairement, dans l'étude contrôlée randomisée, le choix de PURILON qui est un hydrogel comme comparateur est parfaitement pertinent. C'est plutôt un point fort de l'étude. L'autre point fort de l'étude, c'est le critère de jugement principal qui est la cicatrisation complète. En effet, on aurait pu retenir seulement le temps de détersion mais un temps de détersion plus court ne préjuge pas obligatoirement d'une cicatrisation plus courte. D'ailleurs, c'est ce que l'on voit aujourd'hui. Concernant cette cicatrisation complète, la préconisation qui a été faite par la HAS dans le guide fabricant pour l'évolution du pansement était de dire que c'était le critère le plus robuste. C'est celui qu'ils ont pris et là encore, c'est un point fort.

Le point faible, bien entendu, c'est que le résultat qu'ils observent n'est pas positif puisqu'il n'y a pas de supériorité démontrée et qu'on ne sait pas ce que cela peut donner en non-infériorité. Ils essayent de se rattraper sur le temps de détersion, qui est effectivement nettement plus court dans le groupe larves que dans le groupe PURILON, mais c'est exploratoire et nous ne pouvons pas beaucoup nous appuyer sur là-dessus. Par contre, un autre point fort est le fait qu'après la détersion, le traitement qui a été utilisé est le même pour tout le monde. Bien sûr, dans un essai de stratégie, c'est important que les tous les patients aient bien le même traitement ultérieur tout à fait contrôlé.

Dans les études bibliographiques, comme l'a dit Patrick, il y a des méta-analyses et des revues systématiques mais qui mélangent vraiment des études de valeur complètement différente avec à la fois des séries de cas et des essais contrôlés. Il en sortirait une cicatrisation complète plutôt meilleure dans les ulcères diabétiques et les temps de cicatrisation qui seraient plutôt moins longs mais très franchement, tous les auteurs de ces méta-analyses ou de ces revues systématiques concluent en disant que la faiblesse des études qu'ils ont incluses dans leurs analyses est trop importante pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. Ils concluent sur le fait qu'il faut faire des essais contrôlés randomisés pour répondre à la question.

Clairement, les revendications du laboratoire ne sont parfaitement pas acceptables en l'état puisque nous n'avons pas de démonstration d'une supériorité de ce produit par rapport au produit de référence qui est le PURILON. On a des douleurs au niveau de la tolérance et ce n'est pas négligeable dans cette pathologie car c'est souvent un facteur limitant la facilité des soins. A mon avis, c'est très difficile de reconnaître même un SMR en l'absence de démonstration. La seule motivation à donner à un SMR serait le fait qu'ils ont respecté les préconisations de la HAS concernant la modélisation des essais de phase trois évaluant des produits cicatrisants. C'est plutôt un bon point. Ce serait aussi le fait que l'absence de résultats positifs est possiblement liée à un manque de puissance parce qu'ils n'ont pas inclus le nombre de patients qu'ils avaient prévu d'inclure initialement.

Je dirais qu'il y a deux alternatives. Soit c'est un SMR insuffisant, et je pense que ce n'est pas scandaleux, soit on reconnaît du fait des petits côtés positifs qui compenseraient les côtés négatifs un SMR faible et une ASMR V. Ça, c'est si la commission juge que le respect des préconisations de la HAS devrait être valorisé. Voilà, et je suis à votre disposition pour les questions.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La doctrine de la Commission de Transparence serait difficilement compatible avec un SMR suffisant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- J'ai bien mis l'autre en premier que maintenant. C'est juste un petit clin d'œil.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On pourrait peut-être inciter à une étude qui prendrait la détersion comme critère principal de jugement, auquel cas cela sortirait de façon à peu près claire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui mais ce serait contraire aux recommandations de la HAS, ce qui ferait un petit peu désordre. Je rappelle que cette étude est une étude académique. Ce n'est pas un laboratoire qui a fait cette étude.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais c'est quand même comme ça.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis d'accord. Tu as vu la conclusion de mon rapport. Or, je ne veux pas fermer la porte s'il y a un certain nombre d'entre vous qui, considérant qu'Hippocrate utilisait déjà la larvothérapie, considèrent que c'est un médicament qu'Hippocrate a validé et qu'il faut qu'on le valide aussi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Entre Hippocrate et 1903, il y a eu d'autres publications ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne suis pas allé chercher. Mon latin est très ancien.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sylvie, commentaire ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui m'a étonné, c'est que ce sont des malades qui ont été inclus entre 2004 et 2007. L'article a été publié en 2009 et ce n'est pas du tout quelque chose de récent. Personne n'en a parlé mais je me suis demandé pourquoi cela avait été si long. La deuxième chose c'est que dans leurs publications, les auteurs insistent beaucoup sur le fait que la détersion n'est pas la même chose que la cicatrisation et que ce n'est pas un problème de puissance s'il n'y a pas eu de différences sur le critère principal mais c'est que pour eux, il n'y a pas du tout de démonstration du fait que cela marche en termes de cicatrisation. Ils mettent en avant non pas le fait que le produit a été appliqué moins longtemps comme c'est écrit dans le rapport actuel mais le fait qu'il y avait des malades avec des ulcères certainement d'origine davantage artérielle et de forme nécrotique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi, je suis pour un SMR insuffisant. C'est négatif.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voulais savoir s'il y a un usage en France. Pour la FLAMMAZINE, on a entendu qu'il y avait plusieurs tonnes. Est-ce qu'il y a plusieurs tonnes de SERILIA utilisées en France chaque année ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne peux pas te le dire en tonnes. C'est utilisé. Après,

avec l'ATU nominative, on voit qu'il y a très peu de poches données. Personnellement je ne l'ai jamais utilisé mais ce n'est pas une référence. Certains centres l'utilisent et les ATU nominatives, je crois que c'est sur deux ou trois centres en France et c'est tout de même relativement anecdotique. Patrick le ferait mieux que moi mais pour répondre à Sylvie concernant les problèmes de dates, je pense que c'est une boîte allemande qui essaie petit à petit de drainer quelques pays supplémentaires pour la diffusion de son produit. Cela peut expliquer le fait que l'on voit seulement le dossier maintenant alors que la publication est de 2009 et l'étude de 2004.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, je voulais comprendre pourquoi il n'y a pas de relation entre ce raccourcissement majeur de la détersion et la sécurisation. Est-ce qu'il y a des explications physiopathologiques et finalement, quels sont les critères clés pour une cicatrisation accélérée ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Les durées des trois phases sont indépendantes les unes des autres. On peut très bien avoir une bonne détersion, qui est un phénomène plutôt superficiel, et un lit vasculaire en dessous qui n'est pas suffisamment bien oxygéné ce qui fait que le bourgeonnement ne se fait pas ou se fait à retardement. Beaucoup d'essais de produits cicatrisants ont été faits sur des réductions de taille de la plaie. On sait que lorsque l'on prend la réduction de la taille de la plaie à un temps T, on a 40 % de chances de se tromper sur la cicatrisation complète. Ce sont des phénomènes biologiques indépendants. L'un peut être rapide, l'autre parfaitement et inversement. On peut avoir des détersions très longues et par contre, ensuite, un bourgeonnement qui se fait extrêmement vite parce que le lit vasculaire a été amélioré par la chirurgie, par la contention ou la sclérose des varices ou je ne sais quoi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Donc l'explication, qui est que les larves n'ont pas été mises assez longtemps, ne tient pas la route. C'est cela que vous êtes en train de dire ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Les larves devaient être enlevées une fois que la détersion était faite.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans leur rapport, ils disent que si l'on ne trouve pas de différence sur la cicatrisation, c'est parce qu'on a retiré les larves très tôt.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Dès que c'est détergé, il faut enlever les larves. Sinon, elles vont bouffer les bourgeons.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je suis d'accord mais c'est ce qu'ils mettent dans le rapport, comme si ça expliquait pourquoi il n'y a pas de différence sur les temps de cicatrisation. C'est ce qu'ils mettent en avant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui mais je pense que notre position n'est pas tenable.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Bernard, est-ce que vous avez vraiment besoin de ce produit actuellement ou est-ce que le besoin est largement couvert avec tout ce que vous avez ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Aujourd'hui, le besoin est couvert et je pense qu'il y a peu de gens qui seront malheureux parce qu'il n'y a pas ces larves. L'étude est mauvaise. Ils font une étude sans les résultats. Moi, je veux bien que l'on torde le cou à chaque fois au système mais le besoin est couvert. On peut toujours demander mieux et s'il y a un nouveau produit qui fait mieux, on est preneurs. Ils sont partis sur de la supériorité et s'ils avaient montré la supériorité, on le prenait et c'était bon.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Il n'y a pas de non-infériorité non plus donc c'est compliqué.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, ils ne la démontrent pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Écoutez, on s'est fait notre idée et je pense que nous allons pouvoir passer au vote. La firme demande un SMR important et une ASMR III. Vous avez compris que ce n'est pas tout à fait ce pour quoi plaident les résultats. Elisabeth, ça y va.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On fait suffisant et insuffisant ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, très bien.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Très bien, on verra après.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Mathilde, est-ce que vous croyez que nous pouvons adopter sur table ?

Sarah Kone, pour la HAS.- Patrick, est-ce que c'est d'accord pour toi ou est-ce que tu as besoin d'un temps de rédaction ?

Le chef de projet, pour la HAS.- J'ai besoin d'un petit temps de rédaction mais nous pouvons adopter sur table.

Sarah Kone, pour la HAS.- Il faudra faire relire par Bernard.

Le chef de projet, pour la HAS.- Voilà, c'est ça. Mais oui, pour moi, il n'y a pas de souci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà une bonne chose.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Pas de souci pour moi.

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