



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 Avril 2023

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.

1. Examen SERILIA (Lucilia sericata (larves de) (CT-20169) INRESA - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On va faire rentrer Bernard.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci Bernard, on te resolicite pour l'évaluation de SERILIA qui va nous être présentée par notre chef de projet ensuite, on te passe la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité SERILIA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il s'agit de larves vivantes de *Lucilia sericata*, communément appelées mouches vertes et conditionnées en poche dans une compresse stérile en polyester. SERILIA dispose d'une AMM décentralisée depuis le 23 octobre 2020 dans l'indication du débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas souhaité.

Pour rappel, il s'agit de la deuxième demande d'inscription du laboratoire sur la liste collectivités, puisqu'il avait déjà soumis une première demande en 2022, et dans le périmètre de son AMM. Vous aviez considéré son SMR comme insuffisant au regard des alternatives disponibles.

Concernant les nouvelles revendications du laboratoire, il sollicite le remboursement dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM et par rapport au premier examen, dans le débridement des plaies chroniques, nécrotiques ou fibrineuses en échec de débridement après traitement par pansements, et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable.

En termes de niveau, ils revendiquent un SMR important, une ASMR de niveau IV par rapport à l'absence d'alternatives thérapeutiques et un ISP.

Pour vous rappeler rapidement les données ayant abouti au SMRI lors du premier examen, on disposait d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique comparative versus les pansements hydrogels, avec un critère de jugement principal qui était considéré comme cliniquement pertinent : c'était le temps jusqu'à la cicatrisation complète. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'avait été mise en évidence entre les deux groupes. Par conséquent, étant donné la non-significativité sur le critère de jugement principal, les données sur les critères de jugement secondaire et hiérarchisés n'étaient pas exploitables.

Concernant les nouvelles données disponibles pour ce nouvel examen, il repose sur trois études. On dispose d'une méta-analyse de Sun datant de 2014, mais dont les résultats ne sont pas interprétables du fait des nombreuses limites méthodologiques. On a une forte hétérogénéité, à la fois des situations cliniques, mais également entre les études retenues,

avec un score I² égal à 65,5 %. On avait également des groupes contrôles qui étaient différents selon les études, la prise en compte de données comparatives sans randomisation et également sans ajustement sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. On avait également la prise en compte d'études rétrospectives avec tous les biais qu'elles comportent.

Pour finir sur cette méta-analyse, les auteurs de la publication avaient également conclu que les données examinées n'étaient pas suffisamment robustes pour que les larves soient recommandées en pratique clinique, dans l'attente des résultats d'études contrôlées, randomisées, en double aveugle, et ayant une durée plus longue.

On dispose également de l'étude Opletalova datant de 2012, qui est une étude de phase III de supériorité, comparative, versus un traitement conventionnel randomisé et en double aveugle. Néanmoins, les résultats sur le critère de jugement principal étaient négatifs.

Pour finir, on a une dernière étude. L'étude de Nezakati, datant de 2020, et réalisée dans deux centres iraniens, de supériorité, randomisée, en double aveugle et comparatif versus un traitement conventionnel. Néanmoins, l'analyse était seulement à visée descriptive, ce qui ne nous permet pas de conclure formellement sur cette étude.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Bernard Guillot. Je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport et la prise en charge actuelle de la cicatrisation des plaies chroniques. Merci.

M. COCHAT, Président.- Bernard.

M. GUILLOT.- Merci pour ta présentation. Vous ne soumettez un peu à la douche écossaise. Après le très bon dossier précédent, vous me faites passer un dossier un peu dramatique. La mouche verte joue de malchance. On avait déjà vu ce dossier. Le premier dossier était bon. La méthodologie était très bonne. Le laboratoire avait suivi les recommandations de la HAS concernant l'évaluation de la cicatrisation sous un dispositif médical ou un médicament. Ils avaient très bien travaillé. Malheureusement, le résultat n'était pas en rapport avec les attentes et ne montrait rien, d'où l'insuffisant que la commission avait octroyé. Ils reviennent avec d'autres données, mais vous avez pu voir, et j'y reviendrai un peu, qu'elles ne sont vraiment pas très intéressantes.

Les plaies chroniques, c'est une pathologie fréquente. Ça peut être vasculaire, ça peut être directement chez le diabétique, ça peut être par pression. La cicatrisation est un processus complexe qui est long, avec trois phases, une phase de détersion, une phase de bourgeonnement et une phase d'épithélialisation. L'objectif est de faire un néo-DAP épiderme 3.21.49, cohérent efficace, qui ait toutes les qualités physiologiques de la peau.

Ce qu'il faut bien voir, c'est que ces trois phases, ce n'est pas seulement académique, c'est parce qu'au niveau de la prise en charge et du traitement, on ne doit pas utiliser les mêmes produits pour déterger ou pour épithélialiser. Il y a très peu de pansements en dehors des hydrocolloïdes qui sont capables de tout faire.

La stratégie thérapeutique, les recommandations en pratique, il y a eu une réévaluation de l'ensemble des pansements primaires par la CNEDiMTS il y a quelques années. Encore une fois, en dehors des hydrocolloïdes qui sont actifs à toutes les phases de cicatrisation, les autres pansements sont adaptés seulement à une ou deux phases.

Concernant la détersion, c'est ce qui nous intéresse dans ce dossier, les pansements adaptés ce sont les hydrogels, les alginates et par extension, bien sûr les hydrocolloïdes qui marchent partout.

Il y a des comparateurs cliniquement pertinents, les trois que je viens de citer, mais également bien sûr la détersion manuelle ou chirurgicale qui est un autre type de comparateur. Je ne comprends pas très bien le positionnement de demande de remboursement dans une sous-population de l'AMM qui soit un échec de tous les autres pansements. C'est-à-dire qu'il y en a une foultitude sur le marché, donc on est un peu surpris que tous ces pansements ne marchent pas, et des gens chez qui on ne pourrait pas envisager une détersion manuelle, instrumentale ou chirurgicale. Chirurgicale sous AG, on peut comprendre qu'on ne puisse pas faire d'AG chez certains patients pour faire une détersion chirurgicale incomplète d'une plaie chronique. Mais une détersion manuelle est toujours possible. Il faut l'accompagner, il faut la préparer, il faut utiliser des cycles courts 3.23.31, du RALINOX, etc. Mais c'est toujours faisable. Il n'y a pas de situation où ce n'est pas faisable. Donc ils se mettent déjà dans une situation complètement hypothétique, mais sans réalité.

La couverture du besoin médical : le besoin est déjà couvert. Il est même bien couvert avec beaucoup de produits et des produits qui, maintenant depuis quelques années, arrivent avec des dossiers qui sont bien montés, qui répondent aux questions que se posent les cliniciens et qui apportent niveau de preuve assez bon sur leur efficacité dans telle ou telle phase, et notamment bien sûr pour la détersion.

Les points critiques sur les données disponibles, la population étudiée dans les études, ce n'est pas celle pour laquelle ils demandent le remboursement. Déjà, on est un peu en difficulté. Comme vous l'avez compris, la population pour laquelle ils demandent le remboursement, pour moi, n'existe pas. C'est compliqué à comprendre.

Pour le choix du comparateur dans l'indication revendiquée qu'il n'y en a pas, puisque ce serait échec de tous les autres traitements qui existent, mais je ne vois pas où. La détersion instrumentale ou chirurgicale non envisageable, encore une fois, pour moi, c'est une hypothèse théorique, mais ça n'a pas de pertinence.

Le critère de jugement principal et les critères secondaires, on va regarder les trois études. La méta-analyse, cela a été dit par le chef de projet, est très hétérogène. Vous avez une ligne deux et d'autre part, elle ne montre pas de bénéfice sur une cicatrisation complète. C'est tout de même ce qu'on demande. Au bout du compte, il faut les déterger, et si on déterge, c'est pour avoir une cicatrisation complète. Ils l'avaient bien compris dans la première étude.

L'étude de Opletalova, il y a des biais méthodologiques majeurs. Il y a énormément de perdus de vue et ils n'ont pas du tout été considérés comme des échecs. L'analyse a été faite sur les patients, moins les perdus de vue. Cela ne me paraît pas très *clean*. De toute façon, sur la

détersion à J15, il n'y a pas de bénéfice. Les deux points sont strictement superposés. Cela ne fait pas mieux qu'autre chose.

L'étude iranienne, c'est descriptif. Surtout, le critère de jugement principal n'est pas du tout détaillé. On ne sait pas comment ils calculent la détersion et la cicatrisation. A partir de là, bien sûr, aucune conclusion n'est possible sur le bénéfice de la larvothérapie.

Finalement, ils avaient un très bon dossier au début, mais avec des résultats négatifs, pas de chance. Et ils nous apportent un dossier qui est bien plus mauvais, mais vraiment considérablement plus mauvais que le premier dossier.

La quantité d'effets observés, il n'y a pas de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité. On ne sait pas où on navigue.

La tolérance : ce produit n'est pas si bien toléré que cela. Ça fait mal, ça fait saigner plus fréquemment qu'avec les traitements adaptés classiques de détersion, notamment les alginates ou les hydrogels qui ne sont pas du tout saignés. On ne gagne vraiment pas grand-chose et j'ai peur que la mouche ne s'envole.

Apport thérapeutique du médicament. C'est bref sur la diapositive. Place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique : pas de place dans la stratégie. Population cible : on n'en parle pas, et recommandations particulières : aucune. Je vous laisse juste de les faire.

Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions si vous le souhaitez.

M. COCHAT, Président. - Merci. Il n'y avait pas d'association. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe

M. MERCIER, membre de la CT. - Juste un petit commentaire pour Bernard. Si on utilisait ce traitement, on peut l'utiliser pendant combien de temps ? Huit jours ?

M. GUILLOT. - Tu laisses la poche pendant trois ou quatre jours maximum, et tu peux faire jusqu'à trois ou quatre traitements successifs comme ça. Si ça ne marche pas, ce qui est conseillé à ce moment-là, c'est d'arrêter et de passer à autre chose.

M. MERCIER, membre de la CT. - Au bout de huit jours, les larves deviennent des mouches vertes.

M. GUILLOT. - Non, c'est quatre jours maximum. Après, le sac, il faut le balancer.

M. MERCIER, membre de la CT. - C'est ça, parce qu'au huitième jour, c'est devenu des mouches, et ça vole.

M. COCHAT, Président. - Hugues

M. BLONDON, membre de la CT. - Par curiosité, le mode de conservation de ce médicament, s'il est commercialisé, c'est au frigo ? Ce sont des êtres vivants, donc je ne sais pas trop comment c'est fait.

M. GUILLOT.- A l'aide, je ne suis pas allé voir ça.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas l'information non plus. Je peux regarder rapidement, mais je n'ai pas l'information.

M. BLONDON, membre de la CT.- L'autre point, c'est qu'effectivement, cela n'a pas démontré de supériorité, dans l'étude initiale, vis-à-vis de comparateurs pertinents. Cela n'a pas non plus démontré de non-infériorité *stricto sensu*, mais on ne peut pas exclure que ce soit un dispositif qui soit peu près équivalent aux autres pansements colloïdes ou alginates utilisés dans la même indication. Non ?

M. GUILLOT.- Si, tu as raison, mais quand on fait une étude de supériorité qui ne démontre pas de supériorité, on n'a clairement pas le droit de conclure que c'est non-inférieur. On ne sait pas si c'est non-inférieur. C'est possible que ça puisse servir à quelque chose. Il y a des gens qui sont assez fanatiques de ces vers, mais on ne répond pas aux critères de la déduction par la démonstration scientifique. C'est ça la difficulté. Ils se sont plantés, ils ont fait, encore une fois, une très bonne première étude, mais ils ont été trop ambitieux en cherchant la supériorité. Il aurait fallu, comme c'est une pathologie fréquente, il n'y aurait pas eu de problème de recrutement. Il fallait qu'ils testent plutôt une non-infériorité, et comme critère secondaire, éventuellement une supériorité. D'ailleurs, c'était déjà fait faisable. Là, ils ont voulu viser très haut d'emblée sur la supériorité. Ils se sont plantés. C'est dommage pour le laboratoire, mais chacun a ses stratégies de développement comme il l'entend. Nous, à partir des données qu'on a, et des très mauvaises données en plus qu'ils nous apportent maintenant, par rapport aux premières données, on n'a pas grand-chose pour sauver la mouche.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Juste pour répondre à la question de Hugues, le dispositif doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 degrés, il ne doit pas être congelé. Par ailleurs, l'efficacité optimale s'il est utilisé le jour même de sa délivrance. Potentiellement, les larves peuvent être porteuses de divers pathogènes dont il faut les considérer comme des déchets biologiques, avec les précautions d'usage qui vont avec.

M. GUILLOT.- Merci Patrick.

M. COCHAT, Président.- Très bien. C'est important. Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, Bernard, on te remercie à nouveau, et on te souhaite une bonne fin de journée.

M. GUILLOT.- Merci, bon courage pour la fin de la séance et à une prochaine fois.

M. COCHAT, Président.- Merci bonne soirée.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- On avait (inaudible écho 3.31.17) un SMRI. Le bureau n'était pas tellement convaincu par ces nouvelles études, un peu à l'instar de ce que vient de dire Bernard. On était d'avis de maintenir le SMRI. Si vous êtes d'accord sur cette stratégie, on peut voter maintien ou pas maintien de l'évaluation précédente. Stéphanie, je te laisse démarrer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 17

Non-Maintien : 0

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et 17 pour le maintien de l'avis.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tout le monde.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

cycles courts5

néo-DAP épiderme6

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