

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 28 janvier 2025

1. Audition - Demande de renouvellement d'inscription (LPP) - URGOSTART INTERFACE, Pansements (7504) - URGOSTART, Pansements (7505) - URGOSTART BORDER, Pansements (7506) - URGOSTART PLUS COMPRESSE, Pansements (7507) - URGOSTART PLUS BORDER, Pansements (7508) - URGOSTART PLUS ABSORB, Pansements (7509)

(Sophie Fortin et Isabelle Boucley rejoignent la séance)

M. Le Président.- On reprend la séance et on va reprendre avec l'audition d'URGOSTART. Bonjour Mesdames, merci d'être venus pour cette audition dans les conditions que vous connaissez. Vous savez comment ça se passe. Nous allons faire un résumé du projet d'avis qui avait été formulé et nous vous laisserons 15 minutes pour nous faire part de vos observations. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Quelques rappels sur cette demande de renouvellement d'inscription pour la gamme URGOSTART qui comprend six sous-gammes de pansements : URGOSTART INTERFACE, URGOSTART tout court, URGOSTART BORDER, URGOSTART PLUS BORDER, URGOSTART PLUS ABSORB ET URGOSTART PLUS COMPRESSE.

Pour rappel, nous sommes dans une gamme qui a été évaluée pour ses premiers éléments en 2007 avec les premiers pansements URGOSTART et qui ont été inscrits sous nom de marque depuis 2008. Dans cette gamme, nous avons des indications spécifiques par rapport aux autres pansements qui sont dans l'ulcère veineux de jambes et dans le pied diabétique. Ces indications sont issues des populations étudiées dans deux études contrôlées, randomisées. Tout d'abord il y a l'étude CHALLENGE qui a été examinée en 2012 qui avait inclus 187 patients avec un suivi de huit semaines, ensuite l'étude STARTER qui a été examinée en 2018 qui avait inclus 240 patients suivis 20 mois.

Pour ce dossier, nous avons reçu la contribution de la Fédération française des diabétiques.

Autre rappel, l'élément commun qui réunit cette gamme, c'est la matrice TLC-NOSF. Ce nom veut dire qu'il y a un composé actif dans cette matrice, c'est un oligosaccharide micronisé qui a pour fonction d'inhiber des métalloprotéases matricielles. Cette matrice TLC-NOSF se retrouve au contact de la plaie dans toute la gamme URGOSTART qui comprend en total 38 références et qui propose des boîtages de 10 ou 16 pansements.

En synthèse de la demande, il s'agissait d'un renouvellement d'inscription sous nom de marque. Les indications étaient celles déjà examinées et qui restent inchangées. Le traitement des ulcères de jambes veineux ou mixtes, à prédominance veineuse en phase de bourgeonnement, en traitement séquentiel ; et le traitement de l'ulcère du pied chez le patient diabétique d'origine

neuro-ischémique, avec une ischémie non critique, non infecté, selon les critères d'infection IDSA/IWGDF, et en phase de bourgeonnement lors d'un traitement séquentiel.

L'ASR par rapport au pansement URGOCLEAN qui ne comporte pas le composant TLC-NOSF, c'est par indication : une ASR III dans les ulcères de jambe. C'est revendiqué III alors que dans l'avis de 2018 nous avons une ASR IV ; et une ASR III dans l'ulcère du pied diabétique également, qui est inchangée par rapport aux précédentes évaluations.

Dans les nouveaux éléments de preuve, il n'y a pas de nouvelles données non spécifiques examinées. En revanche, il y a des données spécifiques qui ont été fournies. Tout d'abord, sur la base du SNDS, une étude non clinique rétrospective avec recueil prospectif des données qui comprenait trois rapports et une publication qui était sous presse au moment où nous avons examiné le dossier et qui est désormais publiée. Il y avait également deux études allemandes de faible niveau de preuve, Dissemond et Augustin publiées en 2020 et 2022, qui étaient des études prospectives, observationnelles, non contrôlées et qui ont été retenues à titre d'information. Enfin, il y a une étude sur l'impact des pansements URGOSTART sur un protocole de soins en Angleterre, l'étude Mullings en 2019 qui n'a pas été retenue.

Dans le projet d'avis de la Commission du 8 octobre, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, également pour le maintien des ASR déjà votées par le passé, c'est-à-dire ASR IV dans l'ulcère de jambe veineux et ASR III dans l'ulcère du pied diabétique. La motivation principale de l'avis était résumée dans ce paragraphe que je vous lis : « En termes d'impact organisationnel, l'étude sur la base SNDS constate en particulier une diminution du nombre d'actes médicaux chez les patients considérés guéris. Cette étude non clinique a des limites méthodologiques, notamment les algorithmes d'estimation de la durée de cicatrisation et de la taille de la plaie non validés, et comporte des risques de biais qui rendent l'interprétation des résultats incertaine. Les résultats en termes d'efficacité restent néanmoins cohérents avec ceux rapportés dans les études Challenge et Starter déjà examinées. L'impact organisationnel apparaissant lié à l'efficacité est analysé et modélisé au travers des seuls patients supposés atteindre la cicatrisation. »

Je vous laisse la parole au laboratoire.

M. Le Président.- Vous avez la parole pour 15 minutes.

M^{me} FORTIN.- Très bien. Merci, Monsieur le Président. Merci à tous pour cette audition et la possibilité de vous réexposer une seconde fois les données spécifiques de cette gamme de pansements URGOSTART.

Pour rappel, cette gamme de pansements est indiquée pour le traitement de plaies chroniques,

que ce soient les ulcères sévères du pied diabétique, pour les plaies qui sont très à risque, puisqu'une des complications majeures de ces plaies est le risque d'amputation pour le patient, et les ulcères veineux de jambes qui représentent aussi un fardeau important pour les patients, les soignants et la collectivité, du fait d'une durée de cicatrisation très longue et un impact sur la qualité de vie de ces patients.

L'enjeu clé pour le traitement de ces plaies, c'est de cicatriser au plus vite. C'est ce que nous avons démontré au travers des différentes évaluations qui ont pu être réalisées par la Commission sur cette gamme, au travers notamment de deux études cliniques contrôlées et randomisées menées en double aveugle qui ont apporté la preuve d'une efficacité supérieure par rapport aux pansements neutres, tant sur les délais que sur les taux de cicatrisation.

C'est une gamme assez unique. Ce sont les seuls pansements cicatrisants bénéficiant d'une ASR III pour les ulcères du pied diabétique et ASR IV pour les ulcères veineux de jambes. Dans le cadre de ce dossier de renouvellement, nous souhaitons que vous reteniez deux points clés. Nous nous sommes attachés à vouloir conforter cette efficacité en vie réelle. C'est ce qui est attendu par la Commission lorsqu'on se retrouve en période de renouvellement. Nous avons souhaité également intégrer un nouveau critère d'intérêt, à savoir l'impact organisationnel.

Concernant l'efficacité, les données que nous avons pu collecter en vie réelle sont de différentes natures, issues du SNDS. Cette base médico-administrative est une très grande cohorte de patients, plus de 12 000 patients. Elles sont également issues d'études observationnelles prospectives. On a pu constater une très grande cohérence entre les résultats cliniques issus des études contrôlées, randomisées et ces études observationnelles en vie réelle.

En ce qui concerne l'impact organisationnel qui est effectivement, comme vous l'avez souligné, directement lié à l'efficacité du produit, nous nous sommes aussi attachés à vraiment le quantifier de façon très spécifique. C'était un nouveau critère qu'on a intégré dans ce dossier. On l'a fait en deux étapes. Une première quantification dans le cadre de l'ulcère veineux de jambes basée sur les résultats du SNDS, mais on a également mis en place une modélisation dédiée à l'impact organisationnel pour chacune des deux indications. Nous allons va faire spécialement un focus sur cette modélisation que nous n'avons peut-être pas mise assez en valeur dans le dossier. C'est le sentiment qu'on a pu avoir.

Pour le dossier actuel, nous sommes tout à fait alignés et en accord avec l'évaluation sur l'efficacité. Nous sommes d'accord pour le renouvellement et le maintien des ASR de niveau III pour l'ulcère du pied diabétique et de niveau IV pour l'ulcère veineux de jambes. Basée sur l'ensemble de la pyramide des évidences, allant des consensus NICE, internationaux, études RCT en double aveugle, études non comparatives et études observationnelles, nous sommes vraiment

alignés et en accord avec l'évaluation. On voit bien que tout ce faisceau, toutes ces données sont toutes très alignées. Cela montre bien que toutes ces données vont dans le même sens et démontrent une efficacité de cette gamme URGOSTART, quelles que soient les données sur des critères cliniques d'intérêts que sont les délais et les taux de cicatrisation, sur la réduction de surface qui a beaucoup d'importance. Quand on voit les photos des plaies, on voit que réduire la surface a aussi un gros impact sur la qualité de vie des patients.

En ce qui concerne le focus de cette audition qui est plutôt lié à l'impact organisationnel, nous avons essayé de mener une démarche très anticipée et structurée pour apporter ces nouvelles données d'intérêts et des données les plus robustes possible afin de vous convaincre de cet intérêt organisationnel, de cet impact. On s'est appuyé sur les données issues de l'étude SNDS dans le cadre de l'ulcère veineux de jambes pour faire une première observation de ces impacts organisationnels en lien avec l'efficacité du produit. C'est tout de même un travail qui s'est étalé sur deux ans. Vous savez que c'est tout de même assez lourd pour avoir accès à ces bases médico-administratives.

On a travaillé avec un comité scientifique indépendant. C'est important de souligner parce que ça a été une des remarques qui sortaient du dernier avis. Cela a été complètement pris en charge de façon indépendante. La validation de la pertinence des critères de sélection et d'évaluation qui ont été intégrés dans cette étude du SNDS ont été aussi validés par ce comité scientifique et par le comité d'experts du CESREES.

L'algorithme était pertinent cliniquement parlant puisqu'il reflète complètement la prise en charge recommandée dans les consensus pour les ulcères veineux de jambes en intégrant les comorbidités des patients, en mettant en place des filtres sur le nombre de patients, le nombre de pansements, le nombre de bandes de compression pour s'assurer qu'on ciblait particulièrement les patients porteurs d'ulcères veineux de jambes. On est d'autant plus conforté que cette sélection a été efficace que les résultats que nous avons obtenus en termes de taux de cicatrisation dans le cadre de cette étude SNDS, 52,4 %, sont complètement alignés avec les résultats que nous avons pu obtenir sur ce même type de patient dans des études observationnelles prospectives dont l'étude Startlife menée en France. On voit bien qu'on a bien ciblé notre patient type.

Sur l'impact organisationnel, une partie venait du SNDS, mais l'essentiel des résultats venait d'une modélisation qui a été anticipée, une modélisation dédiée à la quantification de cet impact organisationnel et pour chacune des deux indications. On a travaillé avec Vyoo Agency, Fabienne Midy, pour monter ce modèle qui avait pour objectif d'intégrer vraiment tous les états de santé relatifs à ces deux indications. Ces modèles avaient d'ailleurs été validés dans le cadre de la CEESP

dans une évaluation antérieure. La CEESP avait reconnu que ces états de santé reflétaient parfaitement les deux indications en question. On s'est attaché à évaluer et quantifier des impacts alignés avec le guide de la HAS concernant la cartographie des impacts organisationnels.

Ce dossier de renouvellement a beaucoup d'importance aussi pour nous. On remercie d'ailleurs le service d'évaluation. On a pu avoir la possibilité d'avoir une réunion prédépôt afin d'avoir un échange sur ce dossier et l'ensemble des données qu'on allait déposer en renouvellement. L'objectif était d'intégrer au maximum les remarques et attentes de la CNEDiMTS et de partager en particulier sur ces données d'impact organisationnel de façon à ce qu'ils soient pleinement reconnus et de façon assez explicite dans les avis HAS.

Comme vous pouvez le comprendre, c'est un dossier très structurant pour cette gamme et pour le laboratoire. Il avait deux objectifs : confirmer en vie réelle l'efficacité. Je pense que le message est bien passé et votre première évaluation l'a conforté. Aujourd'hui, c'est l'étape de reconnaissance de l'impact organisationnel.

Je laisse Isabelle vous expliquer un peu plus en détail la modélisation.

M^{me} BOUCLEY.- Bonjour à tous. Pour revenir sur cette modélisation de l'impact organisationnel, l'objectif était vraiment d'aller quantifier toutes les ressources de soins qui ont été consommées durant tout le suivi de nos cohortes de patients : les soins infirmiers, les consultations médicales, mais également toutes les ressources matérielles qui vont être majoritairement les pansements et la compression qui a été utilisée pour soigner ces patients.

On a simulé deux populations, une par indication, l'ulcère du pied diabétique et d'autre part, l'ulcère de jambes veineux. Pour chacune de ces deux populations, on a comparé deux scénarios. Un scénario où les patients seraient pris en charge par des pansements uniquement des gammes URGOSTART, les pansements TLC-NOSF, qu'on a comparés à tous les autres pansements hydrocellulaires qu'on dit neutres, sans cette matrice TLC-NOSF.

On s'est placé dans une perspective du système de soins, indépendamment complètement du financeur. On n'est pas du tout dans un modèle d'impact budgétaire. On s'est intéressé uniquement à l'impact organisationnel dans ce modèle.

L'horizon temporel qu'on a utilisé ici était le suivi de toute la cohorte jusqu'à cicatrisation, mais comme l'a très bien dit Sophie, en prenant en compte tous les états de santé dans lesquels les patients vont passer pendant toute leur durée de suivi, cinq ans pour les ulcères du pied diabétique et trois ans pour les ulcères de jambes veineuses.

Ce sont des modèles de Markov, des modèles typiques utilisés en évaluation médico-économique, mais aussi aujourd'hui en impact organisationnel.

Pour ce qui est de l'ulcère du pied diabétique, on a estimé qu'il y avait 72 000 nouveaux patients environ en 2024, soit la population totale incidente en 2024 pour l'ulcère du pied diabétique. Dans ce modèle, on s'est intéressé à la population rejointe, d'environ 10 000 patients qui seraient traités uniquement par les pansements de la gamme URGOSTART. Ce modèle prenait en compte les quatre états de santé possibles : l'ulcère ouvert, car tous les patients entraient dans ce modèle avec un ulcère ouvert, puis ils pouvaient passer dans les différents états de santé ; l'ulcère cicatrisé ; éventuellement le décès du patient ; et ils pouvaient subir également une amputation.

Pour toutes les probabilités de transition et toutes les données de cicatrisation, d'infection, d'hospitalisation, etc., on s'est basé sur les données de la littérature et des essais cliniques qui ont été réalisés. Notamment pour les données de cicatrisation, on s'est basé pour l'ulcère du pied diabétique sur les données de la RCT EXPLORER, dont vous avez entendu parler précédemment et qui a déjà été évaluée par la CNEDiMTS.

Le recours aux soins a également été évalué. On a eu la fréquence de change des pansements et la fréquence des visites infirmières. On s'est basé sur une hypothèse d'équivalence. À chaque passage infirmier, on estimait qu'il y avait un changement de pansements. On a également évalué les consultations médicales qui ont été prises en compte dans ce modèle.

Pour l'ulcère de jambes veineux, on a pris le même type de modèle, sauf que là, on n'avait pas d'amputation, puisque dans cette pathologie, ça n'arrive pas que les patients arrivent jusqu'à ce stade. On avait des patients qui entraient également au stade ulcère ouvert, puis soit cicatrisaient, soit malheureusement décédaient.

Le recours aux soins a également été évalué dans cette étude, avec le nombre de visites infirmières et également le nombre de changements de pansements qui étaient équivalents. Les données sont très proches du nombre de passages infirmiers dans l'ulcère du pied diabétique. C'est le même type de prise en charge pour les changements de pansements. Même si les données ne viennent pas forcément des mêmes sources, on s'est rendu compte que c'était très aligné encore une fois.

Globalement, cette modélisation a permis de quantifier tous nos impacts organisationnels sur les deux indications, basée dans l'ulcère de jambes veineux sur notamment les résultats de l'étude SNDS, mais également toutes les autres données sources de la littérature, pour prendre en compte tous les états de santé dans ce modèle. Dans l'ulcère du pied diabétique, c'était basé majoritairement sur les données d'efficacité de la RCT EXPLORER. Tous ces modèles, comme l'a dit Sophie, avaient déjà été validés pour leur structure auprès de la CEESP lors de précédents dossiers, puis en rencontre prédépôt à nouveau.

Les résultats de cette modélisation spécifique à l'impact organisationnel nous ont montré que la

quantification dans les deux cohortes de patients a montré une réduction du nombre de pansements, -143 500 boîtes de pansements utilisées, une grande diminution également des passages infirmiers dans les deux indications, puisqu'on voit jusqu'à 2 millions de visites évitées pour nos patients, un nombre de consultations médicales également réduit dans les deux indications, 180 000 visites en moins, une diminution également des infections, des amputations, des hospitalisations, et un million également de bandes de compression dans l'ulcère de jambes veineux qui ont été évitées. On diminue bien tous les postes de ressources, qu'elles soient humaines ou matérielles, en utilisant les pansements TLC-NOSF pour traiter nos patients du début à la fin, jusqu'à cicatrisation.

M^{me} FORTIN.- Merci Isabelle. L'ensemble de ces faisceaux et ces données montrent que la gamme URGOSTART s'inscrit vraiment comme un traitement de référence pour la prise en charge de ces deux types de plaies chroniques, l'ulcère veineux et l'ulcère du pied diabétique. On a effectivement une plus grande efficacité. L'impact organisationnel est très favorable et permet ainsi de limiter le recours aux professionnels de santé qui sont des ressources rares et souvent sous tension. Cela a donc un intérêt double. On n'en a pas parlé là, on ne l'a pas détaillé, mais il y a aussi un impact environnemental vertueux. Puisqu'en diminuant la consommation des pansements, des bandes de compression, en limitant les déplacements des professionnels de santé, il y a aussi un impact environnemental favorable.

Aujourd'hui, l'idée de cette audition est de vraiment faire le focus sur l'impact organisationnel. L'efficacité est reconnue au travers des ASR IV et III, et nous sommes alignés avec votre recommandation dans le cadre de cette évaluation. Ce que l'on souhaiterait, c'est que cet impact organisationnel soit reconnu en tant que tel, en tant que critère indépendant de l'efficacité, même s'il y a un lien fort avec l'efficacité. Nous nous sommes attachés à objectiver et à quantifier ce critère qui démontre un impact très favorable dans le cas de la prise en charge de ces deux indications, au travers notamment de la modélisation qui a été très spécifique et qui a intégré tous les états de santé par lesquels passait le patient touché par ces plaies chroniques.

C'est la raison pour laquelle nous vous proposons de faire évoluer certains paragraphes de l'avis et du projet d'avis HAS, qui sont des paragraphes spécifiques à l'impact organisationnel, dans le but de vraiment faire apparaître ce critère en tant que tel.

Je ne sais pas comment je dois faire, lire spécifiquement les demandes, même si on vous les a fait parvenir par écrit. Particulièrement sur le bilan des données, on souhaiterait faire évoluer le paragraphe selon cette demande : « L'impact organisationnel est analysé pour les populations des patients porteurs d'ulcère veineux de jambe et d'ulcère du pied diabétique suivis sur trois et cinq ans. Bien qu'il apparaisse directement lié à l'efficacité démontrée précédemment, il a été

quantifié par la modélisation, et il est favorable pour la gamme URGOSTART, URGOSTART PLUS dans ces deux indications. »

De façon à ce que ce critère spécifique soit explicitement intégré dans l'avis HAS, on propose, je ne sais pas si c'est exactement l'endroit où il doit se situer, que la conclusion de l'intérêt de santé publique intègre clairement cet impact favorable. On vous propose le *wording* suivant : « Étant donné leur efficacité et leur impact organisationnel favorable sur les ulcères de jambes et les ulcères du pied diabétique, les pansements URGOSTART ont un intérêt de santé publique. »

M. Le Président.- Parfait Merci beaucoup, Mesdames, pour cette présentation très claire. Je passe la parole à ceux qui veulent l'apprendre, soit à distance, soit dans la salle, pour des questions. Le Professeur Zarski.

M. Le Pr ZARSKI.- Je vous remercie. Comme je suis nouveau dans cette commission, il y a des choses que je n'ai pas. Pourriez-vous nous rappeler d'un mot sur le plan fondamental ? Vous avez dit qu'il y avait un certain nombre de métalloprotéases qui étaient impliquées dans ce pansement. Lesquelles ? Vous disposez de modèles fondamentaux sur des cellulaires ou chez l'animal qui vous avaient permis de mettre en place ce type de pansement. Peut-on avoir juste un rappel très rapide, bien que je sache que c'est évidemment un peu hors cadre par rapport à la demande d'aujourd'hui, mais c'est tout de même très intéressant.

M^{me} FORTIN.- Merci. Le mécanisme d'action de ce type de produit est très intéressant. On a fait une démarche proche de celle du médicament pour sélectionner cette substance, le NOSF, qui est intégré dans le pansement, et notamment des études sur modèle cellulaire pour montrer que la matrice TLC-NOSF permettait de diminuer le taux et la sécrétion de ces métalloprotéases qui maintiennent cette inflammation des plaies chroniques et entraînent un processus vicieux qui fait que la plaie ne se ferme pas. Après, on a complété dans l'objectif de la CNEDiMTS, et c'est l'intérêt final, on a démontré au travers d'études cliniques contrôlées et randomisées, en double aveugle, versus même pansement sans cette matrice TLC-NOSF, qu'on avait un impact significativement supérieur sur les délais et taux de cicatrisation.

M. Le Président.- Monsieur Dervaux.

M. DERVAUX.- Merci. Une question et une remarque, par rapport à votre critère de cicatrisation que vous avez établi par rapport aux données du SNDS, si j'ai bien compris, par l'absence de prise en charge de la plaie au-delà d'un certain délai, c'est comme vous l'avez regardé. Vous dites que macroscopiquement, vous avez le même taux de cicatrisation dans l'étude SNDS et dans une étude observationnelle. Avez-vous essayé de croiser les deux données en appariant les données de sorte qu'on puisse avoir une sensibilité et une spécificité de notre algorithme ? Parce que sans ça, effectivement, on est un peu gêné, ça, c'est une première question.

La remarque, c'est que je voulais juste revenir sur la diapositive qui présente les modèles. Effectivement, je suis assez d'accord avec vous sur le fait que les modélisations prennent en compte la totalité des états. Par contre, là où on pourrait discuter, c'est que lorsqu'on regarde la structure du modèle, que ce soit celui-ci pour le pied diabétique ou l'autre pour les ulcères de jambes, en gros, tout ce que vous quantifiez comme effet organisationnel est strictement lié à l'efficacité. D'ailleurs, c'est ce que vous écrivez dans la proposition que vous faites d'avis. À un moment donné, il y a une question à se poser : peut-on valoriser dans un ASMR deux critères qui sont totalement corrélés ? Parce qu'il n'y a aucun effet additionnel par rapport à l'efficacité, si l'efficacité est déjà reconnue dans l'ASMR, comment peut-on, à la fois, rajouter un effet sur l'impact organisationnel qui est totalement corrélé ? Il n'y a pas d'autres impacts. C'est bien clair dans vos modèles, parce que vous voyez bien que les seules choses qui changent, c'est entre ulcères ouverts et ulcères cicatrisés, que ce soit les deux modèles, et, tout ça, c'est strictement des données d'efficacité. C'est juste une question ouverte, je n'ai pas la réponse.

M^{me} FORTIN.- Sur la première question sur le SNDS, nous n'avons pas apparié, nous ne sommes pas allés jusqu'à ce niveau de démarche qu'on avait identifié comme étant un peu l'idéal, mais avec une très forte complexité associée. L'ensemble des faisceaux cliniques, RCT, observationnel, nous apportaient des données. Cette cohérence obtenue, avec la base SNDS aussi nous a confortés sur le fait qu'on avait bien ciblé. Bien sûr, cela reste critiquable, mais on était malgré tout agréablement surpris de la cohérence du résultat obtenu à la fin. D'autant que c'était sur une cohorte aussi importante, de plus de 12 000 patients, et avec les filtres qu'on avait apportés et le score de propension qu'on avait tout de même associé pour limiter les biais au maximum. On a vraiment fait en sorte, avec Médian Conseil, la société qui nous a accompagnés, de limiter au maximum les biais qui sont inhérents à ces bases médico-administratives. En sachant que les données cliniques dont on dispose précédemment, ce n'est pas une seule étude, c'est un ensemble d'études qui nous montrent que vraiment tout va dans le même sens.

Concernant effectivement l'impact organisationnel en tant que tel, il est vrai qu'on est sur un pansement. C'est vrai que peut-être dans les prothèses, les pacemakers, dans d'autres dispositifs médicaux, il y a des impacts liés à la praticité d'usage, etc., qui, en tant que pansement, ne nous concernent pas. L'impact organisationnel est très lié à l'efficacité du produit en tant que tel, mais, et d'ailleurs, c'est ce que recommande le guide HAS, il est important et on s'est attaché à le quantifier et à l'objectiver. On ne s'est pas arrêté à la simple efficacité, ce qu'on faisait jusqu'à présent.

Mais cette efficacité a un autre intérêt. L'efficacité est reconnue dans l'amélioration du service rendu, mais ce service rendu intègre aussi l'impact organisationnel. Nos études cliniques n'ont jamais permis de mesurer la réduction du temps de soins, la réduction de la quantification des

ressources. Tous ces éléments très concrets, on a pu enfin les quantifier et c'est tout de même l'objectif d'un impact organisationnel.

Pour nous, c'est vraiment deux critères. On comprend que cela ne vient pas modifier le niveau d'ASR, on l'entend et on accepte de rester au niveau IV, mais on aimerait que cet impact soit reconnu en tant que tel. Parce que c'est très motivant pour les entreprises comme nous de dire : on a fait une nouvelle étape qui, comme vous avez pu le voir, représente énormément d'efforts. Cela a été très anticipé, c'est une complexité, mais ça a beaucoup d'intérêts, ça nous a fortement intéressés de faire ça. Mais au final, s'il n'y a pas une reconnaissance, qui est très importante pour l'étape d'après avec le Comité économique des produits de santé, qui est très intéressé par ces données d'impact organisationnel, si ça n'apparaît pas explicitement dans l'avis HAS, ce ne sera pas considéré.

M. DERVAUX.- Juste une remarque pour rebondir, s'il vous reste un peu de sous de R&D, ce serait important que de valider l'algorithme. Parce que finalement la question, c'est : comment je mesure la cicatrisation. Si vous arriviez à le valider, vous auriez un outil qui serait d'abord pour vous et à disposition de chacun pour faire cette mesure de cicatrisation.

M. Le Président.- Merci, Michel, à distance.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je voulais juste effectivement rappeler le contexte avec les limites de l'algorithme qui avaient été soulignées, dans l'étude d'efficacité, d'abord sur l'étude SNDS, ensuite les aspects organisationnels, enfin, la modélisation. Effectivement, il manquait la validation. Les critiques qui étaient faites sur cette étude, par exemple le fait qu'on n'ait pas fait une intention de traiter, mais qu'on ait choisi des patients purs, ce qui pouvait constituer un biais, ces limites se retrouvent dans les trois étapes de cette étude, que ce soit l'évaluation de l'efficacité, que ce soit les aspects organisationnels ou la modélisation. Ces données sont répercutées dans les trois parties. Finalement, même le modèle hérite de cette incertitude sur l'algorithme et sur les choix qui ont été faits pour l'étude SNDS. C'était la principale remarque.

Ceci dit, je comprends tout à fait que la phrase qui a été pointée puisse paraître un peu imprécise et qu'on puisse peut-être l'améliorer.

M^{me} FORTIN.- Merci pour ce commentaire. Pour l'algorithme non validé, on prend le point, malgré tout, il s'inspirait fortement d'un algorithme utilisé par la CNAM, qui avait fait une grosse publication dans son rapport Charges et produits basé sur cet algorithme pour évaluer effectivement la lourdeur et l'impact de ces plaies chroniques. En plus, nous l'avons reconsolidé en apportant encore des filtres supplémentaires pour limiter les biais.

Autre point, attention, l'étude SNDS était ciblée ulcère veineux de jambes uniquement sur cette

indication. Dans la modélisation, on n'a pas hérité de ce point ou de cette faiblesse des ulcères uniquement cicatrisés. Dans la modélisation, on s'est bien attaché à évaluer tous les états de santé, de chacune des indications, à la fois pour l'ulcère veineux de jambes et l'ulcère du pied diabétique, qui est lui complètement à part, qui n'est pas lié à la SNDS.

Mais mea culpa, on avait un dossier qui était très fourni, sûrement difficile à évaluer. On a eu une réunion prédépôt pour essayer d'apporter un maximum de clarifications. On n'a sûrement pas été assez didactiques et clairs sur cette modélisation. Elle est très indépendante du SNDS.

M. Le Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Si on résume votre demande, cela se limite à une reformulation, mais qui nous demande d'insister lourdement sur la place de ce modèle. Vous demandez à la Commission de reconnaître la validité d'un modèle qui n'est pas validé, comme l'a rappelé mon collègue. Je rappelle également qu'il n'est pas basé sur des données cliniques. Il en manque beaucoup, dont des facteurs de confusion significatifs sur la cicatrisation, comme la consommation de tabac, qui ne fait pas partie des critères que l'on retrouve dans le SNDS, ou l'indice de masse corporelle.

M^{me} FORTIN.- Là, c'est un point spécifique à l'ulcère veineux de jambes. Effectivement, cette base médico-administrative n'arrive pas à capter tous ces critères. On a capté tout de même des comorbidités essentielles, qui ont été tout de même bien intégrées. Les résultats sont très cohérents. Le comité scientifique qui nous a accompagnés a veillé que cela reflète au mieux cette indication de l'ulcère veineux de jambes. C'est vrai que peut-être que l'impact organisationnel sur l'ulcère veineux de jambes est celui qui a certaines faiblesses et qui n'arrive peut-être pas à vous faire passer l'étape d'une reconnaissance. Cependant, si on s'attache à l'impact organisationnel de l'ulcère du pied diabétique, là, ce modèle s'appuie sur des données cliniques robustes, l'étude EXPLORER, publiée dans le Lancet, qui nous a permis d'obtenir l'ASR III, sur un modèle qui a été validé par la CEESP. Éventuellement, si vous êtes moins confortables avec l'ulcère veineux de jambes, même si on voit tout de même que l'approche est très proche, l'indication pour l'ulcère du pied diabétique et l'évaluation de l'impact organisationnel dans cette indication bénéficie de données d'entrée robustes et préalablement déjà reconnues dans les avis de la CNEDiMTS.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Mais partiels. Prévoyez-vous, comme le disait mon collègue, de valider votre algorithme prochainement ?

M^{me} FORTIN.- L'algorithme dont on parle, c'est uniquement pour l'ulcère veineux de jambes, je me permets de le redire. L'étude SNDS était à viser de l'évaluation de l'ulcère veineux de jambes. Si on met cette indication à part et qu'on se concentre sur l'ulcère du pied diabétique, dans ce cadre, les données d'entrée qui ont permis de modéliser l'impact organisationnel dans cette indication, s'appuient sur des RCT reconnues et qui nous ont permis d'obtenir l'ASR III. Pour ce

modèle, il n'y a pas d'algorithme dont vous parlez, c'est pour l'ulcère veineux de jambes, mais ce modèle est peut-être le plus robuste.

M. Le Président.- Parfait, merci. Le chef de projet voulait rajouter quelque chose ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je voulais juste confirmer ce point, que dans l'ulcère veineux de jambes, il y avait bien des données issues du SNDS qui étaient utilisées pour l'efficacité.

M. Le Président.- Bien. Benoit.

M. DERVAUX.- Juste pour rebondir et qu'on soit bien clairs, vous dites que l'algorithme que vous avez utilisé pour l'ulcère veineux de jambes pour quantifier la cicatrisation, c'est un algorithme de la CNAM, ça suppose qu'il est enregistré au ReDsiam ou pas ?

M^{me} BOUCLEY.- Il a été publié, c'est la publication de Rames.

M. DERVAUX.- Mais il n'est pas dans le catalogue des algorithmes que la CNAM publie régulièrement sur son rapport Charges et produits. Ce serait une manière de le valider s'il était installé dans ce catalogue.

M^{me} BOUCLEY.- J'avoue que je ne sais pas s'il est inscrit dans le catalogue.

M. DERVAUX.- Si vous ne l'avez pas, c'est que probablement il ne l'est pas.

M^{me} BOUCLEY.- On ne l'a pas vérifié. Il est cité dans le rapport Charges et produits.

M^{me} FORTIN.- Il y a des diapositives de la CNAM de 2014 ou 2015 qui sont disponibles publiquement et qui reprenaient cet algorithme avec les différentes branches de sélection des patients, etc. Ce sont des données publiques. Après, je ne sais pas si ça a été enregistré ou pas.

M. Le Président.- Parfait. Merci. Je ne vois pas d'autres questions, d'autres remarques. Merci beaucoup d'être venues nous faire vos propositions.

(Sophie Fortin et Isabelle Boucley quittent la séance)

M. Le Président.- Place à la discussion. Le chef de projet devait faire un petit point, c'est ça ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Oui, ce serait intéressant que tu rappelles un peu les expertises qu'on avait eues lors de l'évaluation, celles de Dominique Costagliola et de Loïc Vaillant, le dermatologue de la Commission.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Madame Costagliola s'était particulièrement attachée à la manière de conduire finement l'étude sur le SNDS et avait souligné en particulier le problème de l'évaluation qui n'était pas faite en intention de traiter, en plus des autres points qui sont relevés dans l'avis et notamment l'absence de validation de cet algorithme. D'ailleurs, on avait des informations dans le protocole de l'étude qui étaient très partielles, que ce soit pour le

comité scientifique qui n'était pas mentionné aussi clairement que dans la présentation que nous avons aujourd'hui. Il apparaissait plus lié au laboratoire que ce qu'on entend aujourd'hui.

On avait aussi l'avis de Monsieur Vaillant qui constatait qu'on était dans une situation où on était plus à l'aise avec les données déjà disponibles d'efficacité dans les études contrôlées, randomisées par rapport à ce qu'apporte l'étude sur le SNDS qui peut être vue comme une confirmation et qui est beaucoup moins solide en termes d'évaluation de l'efficacité. Ce sont les points principaux, je crois.

M. Le Président.- Très bien, merci. Y a-t-il des remarques ou d'autres prises de parole avant que l'on passe au vote ? Françoise.

M^{me} le D^r HIDEN-LUCET.- La remarque majeure, c'est celle qu'a faite Monsieur Dervaux sur le fait que l'impact organisationnel est tout de même directement lié à l'efficacité. Si chaque fois que quelque chose qu'on considère comme efficace demande un impact organisationnel, ça devient très compliqué. Quand on regarde les impacts organisationnels qu'on a donnés pour, par exemple, la surveillance des stimulateurs cardiaques ou des choses comme ça, c'est vraiment parce que ça apporte autre chose que l'efficacité du système en tant que tel. J'ai beaucoup de mal à penser que l'impact organisationnel, dans ce cas, soit reconnu en tant que tel, alors qu'il est vraiment directement lié au fait que le pansement est efficace, ce qu'on a reconnu parfaitement.

Un intervenant.- D'une certaine façon, c'est une corrélation parasite. C'est vrai que c'est difficile d'évaluer la part des choses entre l'impact organisationnel et l'efficacité. Je ne sais pas comment on fait dans la réalité.

M. DERVAUX.- L'exemple de la télémédecine ou de la télésurveillance est un bon exemple. C'est-à-dire que tu as une efficacité en termes de détection d'un certain nombre d'évènements cliniques, et tu as par ailleurs un changement dans la modalité de prise en charge des patients. Ce n'est pas le cas ici qui est complètement directement lié à l'efficacité. Il y a des endroits où, finalement, si les deux critères sont parfaitement corrélés, ça devient difficile de les valoriser à deux.

M. Le Président.- Jean-Pierre Zarski.

M. Le Pr ZARSKI.- Je parle à ceux qui sont beaucoup plus compétents que moi, ne pourrait-on pas arriver à une étude coût/économique ? Parce que là, on diminue le nombre de consultations, on diminue le nombre de pansements, il y a un délai plus long, etc. L'enjeu est tout de même majeur en termes de santé publique. On est tout de même sur deux problèmes. Il faut voir que le problème du pied diabétique et l'ulcère de jambe, c'est vraiment des problèmes du quotidien en

hospitalisation, en consultation, vraiment, c'est un enjeu majeur. Sur le plan coût/efficacité, je trouve que la méthodologie est plutôt bonne dans ces études.

M. DERVAUX.- On suppose tout de même qu'ils en ont fait une, puisqu'ils sont allés à la CEESP, c'est que probablement, le critère médico-économique a aussi été pris en compte. On imagine bien que si on compte trois fois la même chose, une fois en termes d'efficacité, une deuxième fois en termes d'impact organisationnel, une troisième fois avec un rapport coût/efficacité favorable, alors effectivement...

M. Le Président.- C'est très bien. Monsieur Paysan.

M. Le P^r PAYSANT.- Il me semble que l'évaluation de la CNEDiMTS, c'est une évaluation médicale qui est globale, et il y a différentes dimensions. Par exemple, quand on est sur la technologie de compensation, on va évaluer en biomécanique, si c'est de la biologie en imagerie, on l'évalue là. Il y a la dimension vraiment clinique individuelle qui est fonctionnelle, la participation, la qualité de vie. Enfin il y a la dimension santé collective, organisation des soins. Ces trois dimensions, me semble-t-il, sont prises en compte dans l'avis qu'on rend. Pourquoi vouloir séparer ces dimensions ? Évidemment, si les algorithmes sont bons, si tout se passe bien, le poids en organisation des soins, en santé publique, en médico-économique est fort, donc on donnera une ASA plus élevé. Mais pourquoi vouloir séparer les choses ? Notre évaluation, à la CNEDiMTS, en tant que médecins, professionnels de santé, etc., est sur tous les niveaux de l'offre de soins, à la fois de l'individu et du collectif.

Ce qu'on entend bien, c'est qu'ils ont envie, et c'est bien normal, qu'à la discussion CEPS, après, l'aspect médico-économique ressorte fort, on le fait ressortir si on a des arguments avec une bonne méthodologie, les algorithmes qui vont valider, tout le tralala, pour mettre une ASA et le dire, et même mettre une ASA plus fort. Je pense que ce serait une erreur de dissocier nos différentes évaluations qui sont individuelles et collectives. C'est mon point de vue, mais c'est tout. C'était juste un avis personnel.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Le chef de projet voulait reprendre la parole ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, juste un petit mot pour dire que l'on a eu des remarques écrites qu'on pourra également implémenter dans une nouvelle version. Il faut savoir simplement si on suit leur demande d'ajouter un mot dans l'intérêt de santé publique lié à la modélisation. Il faudra éventuellement réfléchir à ça.

M. Le Président.- Hubert.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Les modifications dont on parle, ce sont des modifications purement de forme tout de même. Par contre, les modifications dont ils ont parlé dans le diaporama qu'ils

ont exposé, ce sont celles qui sont l'enjeu de la discussion actuelle pour savoir si l'on maintient ou pas l'avis qui existait ou si l'on le fait évoluer en intégrant les demandes rédactionnelles qui étaient l'objet de deux diapositives. Ce sont ces deux-là qui sont importantes.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M. DERVAUX.- si on prend la diapositive 17 de l'industriel, lorsqu'on dit « l'impact organisationnel apparaît sans lien avec l'efficacité », c'est tout à fait vrai, « est analysé et modélisé à travers les seuls patients supposés atteindre la cicatrisation », ce n'est pas vrai. Le modèle prend en compte la totalité des états, ils ont raison là-dessus.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je suis d'accord. Cette phrase est trop condensée et finalement n'est pas précise.

M. DERVAUX.- Je ne dis pas qu'il faut accepter ce que l'industriel propose. Mais je dis que cette phrase ne reflète pas le fait que le modèle considère tous les états et considère le résultat qu'il propose à la fin en termes de réduction de nombre de visites, de nombre de pansements, etc., que c'est la totalité des patients qui circulent dans le modèle qui contient tous les états. On ne peut pas vraiment dire que c'est supposé atteindre la cicatrisation. Je suppose que tous ne l'atteignent pas.

M. Le Président.- On passe au vote ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je suis d'accord avec cette remarque.

M. Le Président.- Que proposez-vous, Françoise ?

M^{me} le D^r HIDEN-LUCET.- Je mets en pratique pour qu'on comprenne bien. Si on vote le maintien de l'avis, on peut modifier cette phrase ou on ne peut pas la modifier ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Il faut qu'on se mette d'accord avant. Initialement, dans leur dossier, ils avaient revendiqué une ASA III pour les deux indications, alors que là, ils sont OK avec le IV et le III, donc on ne change pas. Il faut se mettre d'accord sur les termes de maintien ou pas de maintien de l'avis. Il faut dire maintien d'avis, on ne change pas la rédaction, et si non maintien, on discute après de la rédaction que vous voulez faire évoluer.

M. Le Président.- Apparemment, tout le monde voudrait préciser un peu la phrase.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Je pense surtout à ce qu'ils ont revendiqué. Après, les modifications qu'on veut faire dans l'avis ne sont pas directement demandées par URGO.

M. Le Président.- C'était justement le sens de la question de Françoise.

M. GALMICHE, pour la HAS.- On peut le modifier de notre côté. Mais il faut qu'on vote d'abord

sur ce qui a été revendiqué par URGO, c'est ça qui est important.

M^{me} le D^r HIDEN-LUCET.- Le vote, c'est maintien : pas de reconnaissance spécifique de l'impact organisationnel, comme ils l'ont recommandé, mais après, on pourra changer la phrase. Et non-maintien, cela veut dire que l'on reconnaît l'impact organisationnel, que ce soit bien clair sur ce que l'on va voter.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Exactement, c'est pour ça que cela me paraît important.

M. Le Président.- Très bien, on passe au vote. Maintien ou non de l'avis, tel que ceci vient d'être indiqué.

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 20

Abstention : 1

M. GALMICHE, pour la HAS.- C'est donc maintien. Pour les six avis ?

M. Le Président.- Oui, on regroupe. C'était pour les six avis, c'était marqué sur la diapositive d'ailleurs. Vous nous ferez des propositions de rédaction additionnelles dans la mise en forme ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Au vu de ce qui vient d'être dit par Monsieur Dervaux, de ce qui a été discuté avant, on fera les modifications et on reviendra éventuellement vers vous s'il y avait des difficultés rédactionnelles ultérieures. On peut acter ça comme ça.

M. Le Président.- Parfait. Merci beaucoup. Merci à tout le monde.