

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Lucilia sericata

SERILIA 50, 100, 200 et 300,

larves médicinales

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Cicatrisant
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans le « débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité ».

Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
Service médical rendu (SMR)	La Commission considère que le service médical rendu par SERILIA, larves médicinales (<i>Lucilia sericata</i>), est insuffisant dans l'indication de l'AMM (incluant l'indication revendiquée « 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 ») pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Rappel des données cliniques déjà examinées par la Commission (avis du 21 avril 2021)	8
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Rappel des données de l'étude VenUS	12
3.3.2 Nouvelles données	12
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	16
5.6 Demande de données	16
5.7 Autres recommandations de la Commission	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
Cadre	Il s'agit de la deuxième demande d'inscription de la spécialité SERILIA (larves médicinales) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indication plus restreinte que l'indication AMM : « 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. » Pour rappel, le laboratoire a soumis une première demande d'inscription dans l'indication de l'AMM ; la Commission a considéré dans son avis du 21 avril 2021 que le service médical rendu (SMR) par SERILIA (larves médicinales) était insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<i>Lucilia sericata</i> (mouche verte commune) (D03AX) SERILIA 50, larves médicinales – 1 tube polypropylène avec une poche-filet en polyester contenant au moins 50 larves (CIP : 34009 302 165 7 6) SERILIA 100, larves médicinales – 1 tube polypropylène avec une poche-filet en polyester contenant au moins 100 larves (CIP : 34009 302 165 8 3) SERILIA 200, larves médicinales – 1 tube polypropylène avec une poche-filet en polyester contenant au moins 200 larves (CIP : 34009 302 165 9 0) SERILIA 300, larves médicinales – 1 tube polypropylène avec une poche-filet en polyester contenant au moins 300 larves (CIP : 34009 302 166 0 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOMONDE GMBH
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité » – Périmètre de l'indication concernée par la demande : « 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. »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 23 octobre 2020
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : Liste I Statut particulier : ATU nominatives (depuis juin 2013) dans le « traitement des ulcères et escarres présentant un tissu nécrotique humide ou un tissu fibrineux en cas de détersion mécanique impossible et quand une détersion rapide est nécessaire. »
Posologie dans l'indication évaluée	« [...] La quantité nécessaire de SERILIA de taille adaptée devra ensuite être extraite du tube et disposée sur la plaie. La totalité de la zone nécrosée devra être recouverte autant que possible par un ou plusieurs SERILIA. Il convient de veiller à ce que les compresses ne se chevauchent pas. Si la plaie est entièrement recouverte, une dose de 5 à 10 larves par cm² devrait être obtenue. [...] Selon la situation de la plaie et les progrès du traitement, SERILIA pourra être maintenu sur la plaie sans dépasser un maximum de quatre jours. Si la plaie

	n'est pas entièrement propre au bout de quatre jours, le traitement pourra être réitéré à l'aide d'un ou plusieurs dispositifs SERILIA neufs. Le traitement devra être arrêté dès que la plaie est suffisamment propre ou si aucun progrès n'est observé après un maximum de cinq applications. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de larves vivantes de <i>Lucilia sericata</i> (mouche verte commune) conditionnées en poche dans une compresse stérile en polyester.
Mécanisme d'action	Le débridement des tissus nécrosés, processus d'élimination des tissus morts sans lequel la cicatrisation de la plaie ne peut pas débuter, par les larves de mouche résulte d'un processus enzymatique (digestion extracorporelle).
Information au niveau international*	En Europe, la spécialité est prise en charge (selon le libellé AMM) uniquement au Royaume-Uni. Aux Etats-Unis, les larves médicinales sont classées comme des dispositifs médicaux (DM) et sont disponibles dans l'indication suivante : « Les larves médicales sont indiquées pour le débridement des plaies nécrotiques et les tissus mous non cicatrisants, y compris les ulcères de pression, les ulcères de stase veineuse, les ulcères neuropathiques du pied et les plaies traumatiques ou post-chirurgicales non cicatrisantes. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué SERILIA (larves médicinales) dans l'indication AMM suivante « Débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité » et a conclu à un SMR insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 19 avril 2023. • Date d'adoption : 10 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie¹

Une plaie chronique est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé. Une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. Les causes de plaie chronique incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du diabétique et les moignons d'amputation. En l'absence de facteur local ou général pouvant retarder la cicatrisation, on parle de plaie aiguë. Les causes de plaie aiguë incluent notamment les brûlures, les gelures, les morsures, les greffes et les prises de greffe, les dermabrasions profondes, les plaies à cicatrisation dirigée post-chirurgicale et les sinus pilonidaux opérés.

¹ Les pansements. Indications et utilisations recommandées. BON USAGE DES TECHNOLOGIES MÉDICALES. Haute Autorité de santé, 2011.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie¹

La cicatrisation des plaies chroniques est un processus complexe et long comprenant plusieurs phases : la détersion qui vise à supprimer les nécroses et enduits fibrino-leucocytaires qui empêchent la cicatrisation ; la phase de bourgeonnement qui permet la production d'un nouveau derme vascularisé ; la phase d'épithélialisation qui correspond à la fabrication d'un épiderme mature, aboutissant à la fermeture de la plaie. Il existe un risque de surinfections des plaies cicatrisant mal, avec recours parfois indispensable à la chirurgie, voire à des amputations, le pronostic vital étant alors engagé.

Épidémiologie

La population de patients concernée par la demande est difficilement estimable au regard des données disponibles. Néanmoins une étude de prévalence menée par Ramez et al. grâce aux données du système d'information inter-régimes de l'assurance maladie a révélé qu'environ 670 000 personnes étaient atteints d'une plaie chronique en France.

2.2 Prise en charge actuelle

La cicatrisation des plaies chroniques repose essentiellement sur la prise en charge des facteurs étiologiques et des comorbidités. Ainsi, le traitement des ulcères veineux est en premier lieu fondé sur le traitement des varices et la compression, celui du pied diabétique sur l'équilibration glycémique et la mise en décharge.

➔ **Traitements médicamenteux : néant.**

➔ **Traitements non-médicamenteux**

On dispose de différents types de pansements² :

- **alginates** : pansements composés majoritairement (> 50 %) d'alginates, avec ou sans carboxyméthylcellulose (CMC). Les alginates sont des polymères d'acides alginiques obtenus à partir d'algues, caractérisés par leurs capacités d'absorption et leurs propriétés hémostatiques. Ils existent sous forme de compresses ou de mèches.
- **fibres de carboxyméthylcellulose (CMC, dites aussi hydrofibres)** : pansements composés majoritairement (> 50 %) de fibres non tissées de carboxyméthylcellulose (CMC) pure. Ces fibres se transforment au contact des exsudats en gel cohésif, caractérisé par sa capacité d'absorption. Les CMC existent sous forme de compresses ou de mèches.
- **hydrocellulaires** : pansements constitués de polymères absorbants (généralement de la mousse de polyuréthane). Ils existent sous forme de plaques adhésives ou non, de formes anatomiques et de formes adaptées au remplissage des plaies cavitaires.
- **hydrocolloïdes** : pansements constitués de polymères absorbants, dont les propriétés sont liées à la présence de carboxyméthylcellulose. Ils existent sous forme de plaques adhésives, de poudres ou de pâtes.
- **hydrogels** : gels contenant plus de 50 % d'eau, principalement destinés à assurer l'humidification des plaies. Ils existent sous forme de plaques, de compresses imprégnées et de gels.
- **pansements vaselinés** : pansements constitués d'une trame, imprégnée ou enduite de vaseline. Leur retrait est parfois douloureux, car ils adhèrent peu à peu à la plaie.

² Les pansements. Indications et utilisations recommandées. BON USAGE DES TECHNOLOGIES MÉDICALES. Haute Autorité de santé, 2011

- **interfaces** : pansements constitués d'une trame enduite de polymères de différents types, tels que du gel de silicone. Ils se distinguent des simples pansements gras par une adhérence faible, qui ne s'accroît pas tout au long de l'utilisation au contact direct de la plaie (absence de migration de la substance imprégnée ou enduite), afin de limiter le traumatisme et la douleur induits par le retrait du pansement.
- **pansements au charbon actif** : constitués de différents supports auxquels a été ajouté du charbon actif, à visée d'absorption des molécules responsables des mauvaises odeurs des plaies, ils existent sous forme de plaques et compresses.
- **pansements à l'argent** : constitués de différents supports (crèmes, compresses, plaques, etc.) auxquels a été ajouté de l'argent sous des formes physico-chimiques variées, théoriquement à visée antibactérienne.
- **pansements à base d'acide hyaluronique** (à des concentrations variables) : existent sous diverses formes (crèmes, compresses, sprays, etc.).

L'utilisation des pansements n'est qu'une aide à la cicatrisation, une fois la cause de la plaie prise en charge. Pour les plaies chroniques, et en dehors des hydrocolloïdes, aucun dispositif n'a démontré son activité dans toutes les phases de la cicatrisation. Concernant la détersion, les produits indiqués actuellement sont les hydrogels et les alginates en cas de plaies très exsudatives notamment. Ces deux types de produits ont en effet démontré leur action pour déterger les plaies chroniques et sont donc les comparateurs cliniquement pertinents du produit évalué aujourd'hui.

Les pansements à privilégier selon le type de plaie et la phase de cicatrisation sont les suivants :

Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandée
Toutes phases (traitement non séquentiel)	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Si plaies très exsudatives : Hydrocellulaires ; Fibres de CMC (hydrofibres)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates (si plaies très exsudatives) Hydrogels
	Aiguë	Aucun élément ne permet de recommander un type particulier de pansement.
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces Hydrocellulaires (si plaies très exsudatives) Vaselinés ³
	Aiguë	Vaselinés
Épidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces - Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces

³ Les pansements vaselinés sont largement utilisés malgré l'absence de données de haut niveau de preuve démontrant leur efficacité

La plupart des pansements sont destinés à favoriser la cicatrisation en milieu humide. Les hydrocolloïdes, apparus au début des années 1980, peuvent être considérés comme le modèle de ces pansements, généralement dénommés pansements « modernes ». Mais les données permettant de préférer certains types de pansements à d'autres demeurent d'un faible niveau de preuve. La prescription sur ordonnance d'un type donné de pansement doit être la plus précise possible. L'utilisation d'un pansement impose le respect des règles d'hygiène – lavage des mains, nettoyage de la plaie, etc. – qui jouent un rôle fondamental dans la prévention des infections. Les différents pansements primaires (en dehors des pansements au charbon actif) ne sont pas destinés à être associés entre eux sur une même plaie.

Par ailleurs, la détersion peut également faire l'objet d'une prise en charge manuelle :

- détersion mécanique manuelle à la pince et au bistouri, geste simple, sous anesthésie locale et qui devrait être systématiquement utilisée à cette phase du processus ;
- détersion chirurgicale pour mise à plat d'une plaie rebelle qui se fait le plus souvent sous anesthésie régionale ou générale.

Lorsqu'une méthode instrumentale ou chirurgicale n'est pas mise en œuvre, les pansements les mieux adaptés à la détersion indépendamment de la phase de cicatrisation sont ceux à base d'alginate en cas de plaies très exsudatives et ceux à base d'hydrogels.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, le besoin médical pour l'obtention du débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal, en cas de non-recours à une technique instrumentale ou chirurgicale, est actuellement couvert par les pansements disponibles, notamment par les hydrogels, et en cas de plaies très exsudatives les alginates qui sont spécifiquement indiqués dans la phase de détersion et les hydrocolloïdes qui peuvent être utilisés dans toutes les phases de la cicatrisation y compris la détersion.

Il persiste un besoin médical non couvert dans les situations d'échec de débridement après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de SERILIA (larves médicinales) « dans le débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité » avait principalement reposé sur une étude de phase III ouverte de supériorité, comparative randomisée versus pansement d'hydrogel conduite jusqu'à obtention du débridement de la plaie, réalisée chez 267 patients adultes ayant un ulcère de jambe veineux ou veino-artériels. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de SERILIA par rapport au pansement hydrogel pour obtenir la cicatrisation complète. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 21/04/2021⁴ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation sont :

⁴ Haute Autorité de Santé - SERILIA (*Lucilia sericata*) (has-sante.fr) avis CT du 21 avril 2021

- une méta-analyse (étude de Sun et al. [2014]⁵) : l'objectif était d'évaluer de façon systématique l'efficacité de la thérapie de débridement par larves (larvothérapie) dans le traitement des plaies et des ulcères chroniques comparativement aux traitements conventionnels notamment les pansements à base d'hydrogel,
- l'étude d'Opletalova et al. (2012)⁶ : une étude de phase III institutionnelle, de supériorité, comparative versus un traitement conventionnel (débridement instrumental puis pansements), randomisée, en double aveugle, réalisée chez 119 patients atteints d'une plaie chronique fibrineuse non cicatrisante,
- l'étude de Nazakati et al. (2020)⁷ : une étude de phase III institutionnelle, comparative versus un traitement standard (pansements et si nécessaires, débridements, antibiotiques et support nutritionnel), randomisée, en simple aveugle, réalisée chez 90 patients atteints d'un ulcère chronique depuis plus de 3 mois,
- et l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques déjà examinées par la Commission (avis du 21 avril 2021⁴)

« Aucune différence statistique en termes de temps jusqu'à cicatrisation complète (critère de jugement principal) n'a été mise en évidence entre les groupes ayant reçu des larves (en vrac ou en poche) et le groupe contrôle hydrogel dans l'étude VenUS II. Compte tenu de ce résultat non significatif sur le critère de jugement principal, les résultats portant sur les critères secondaires sont purement exploratoires : la durée médiane jusqu'à détersion complète des plaies a été de 17 jours dans les groupes larves (libres ou en poches) et de 72 jours dans le groupe contrôle hydrogel ; aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en termes de réduction de la colonisation bactérienne et réduction de la colonisation par le SARM. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur la qualité de vie. Les larves médicinales (larves vivantes de *Lucilia sericata*, mouche verte commune) ont été prescrites à 83 patients en 2019 sous ATU nominatives. On ne dispose toutefois pas de donnée d'efficacité chez ces patients. L'étude VenUS II a une méthodologie appropriée pour établir la supériorité d'efficacité des larves de mouche en comparaison aux pansements d'hydrogel en termes d'obtention de la cicatrisation des plaies chroniques d'ulcères. En particulier, le choix du comparateur est pertinent. Or, les résultats ne mettent pas en évidence de différence du temps jusqu'à cicatrisation complète de la plaie entre les deux groupes de traitement. Le protocole ne prévoyait pas d'analyse de non-infériorité. L'objectif de l'étude n'étant pas atteint, les résultats des autres critères d'efficacité (secondaires) n'ont pas de valeur démonstrative. A titre indicatif, la durée nécessaire pour obtenir la détersion a été de 17 jours avec les larves vivantes appliquées en surface sur la plaie et de 72 jours avec les pansements d'hydrogel. Ce résultat doit être donc interprété avec prudence d'autant que ce critère est moins cliniquement pertinent : la corrélation entre débridement et cicatrisation complète de la plaie étant mal établie. Les auteurs de l'étude VenUS II indiquent que des recherches sont requises pour explorer davantage cette relation et ainsi mieux appréhender la valeur du critère

⁵ Sun X et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. Int J Infect Dis 2014;25:32-7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214014945>

⁶ Opletalová K, Blaizot X, Mourgeon B, Chêne Y, Creveuil C, Combemale P, et al. Maggot therapy for wound debridement: a randomized multicenter trial. Arch Dermatol 2012;148(4):432-8.

⁷ Nazakati E et al. Effects of *Lucilia sericata* Maggot Therapy in Chronic Wound Treatment: A Randomized Clinical Trial. Chronic Wound Care Management and Research Dovepress 2020;7:11-7. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/effects-of-lucilia-sericata-maggot-therapy-in-chronic-wound-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-CWCMR>

d'évaluation débridement de la plaie du point de vue du patient. Dans l'étude VenUS II, les patients du groupe recevant les larves ont eu par ailleurs davantage de douleurs que ceux du groupe contrôle. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Méta-analyse (étude de Sun et al. [2014]⁵)

Il s'agit d'une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du débridement par larves (larvothérapie) dans le traitement des plaies et des ulcères chroniques comparativement aux traitements conventionnels notamment les pansements à base d'hydrogel. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas interprétables du fait de nombreuses limites méthodologiques : hétérogénéité des situations cliniques et entre les études retenues ($I^2 = 65,5\%$), groupe contrôle différent selon les études et y compris le débridement chirurgical, prises en compte de données comparatives sans randomisation et sans ajustement sur les caractéristiques des patients à l'inclusion (6 études sur 12 ne sont pas randomisées ; les 6 études contrôlées et randomisées restantes étant à risque de biais avec notamment 4 études rétrospectives) susceptibles de biaiser les estimations, utilisation de larves autres que celles de SERILA - *Lucilia sericata*, faible taille des effectifs, durée de suivi variable et parfois très courte. Les auteurs notent que la majorité des études ont été faites dans des populations asiatiques, ce qui limite la transposabilité des résultats. Les auteurs de ces publications ont 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, double-aveugle et ayant une durée plus longue.

3.2.2.2 Etude de Opletalova et al. (2012)⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III institutionnelle de supériorité, comparative versus un traitement conventionnel (débridement instrumental puis pansements), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité sur le débridement de la larvothérapie en comparaison à un traitement « conventionnel » (débridement instrumental et pansements) après 15 jours de traitement chez 119 patients atteints d'une plaie chronique fibrineuse non cicatrisante.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe traitement : application d'un pansement larvaire (*Lucilia sericata*, Vitapad Biomonde). Le pansement était changé deux fois par semaine, pendant deux semaines.
- groupe contrôle : débridement instrumental réalisé 3 fois par semaine à l'aide d'un scalpel. Un anesthésique local était appliqué 30 min avant chaque acte (lidocaïne, prilocaïne et crème EMLA). Une fois la plaie propre, présentant un tissu de granulation, elle était recouverte d'un pansement à base d'hydrogel, recouvert par un hydrocolloïde ou un alginat en cas de présence d'exsudat.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de fibrine au niveau de la plaie après 15 jours de traitement calculé en divisant la surface de la plaie recouverte de fibrine, par la surface totale de la plaie. Les deux surfaces étaient mesurées en aveugle par le personnel infirmier à l'aide du logiciel Canvas.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un ulcère veineux non cicatrisant et exsudatif sur le membre inférieur avec :

- une surface $\leq 40 \text{ cm}^2$;
- un indice tibio-brachial de 0,8 ou plus,
- de profondeur $< 2 \text{ cm}$

Au total, 119 patients ont été randomisés, mais 14 ont été exclus après randomisation (retrait de consentement, non respects des critères d'inclusion/exclusion, données manquantes ou douleur liée au traitement). Ainsi 51 patients ont reçu la larvothérapie et 54 patients le traitement conventionnel.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception de l'antériorité de la plaie, plus importante dans le groupe larvothérapie (26,9 mois versus 18,8 mois).

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse principale a porté sur ces 105 patients sans tenir compte des 14 patients exclus post-randomisation (environ 12 % des patients randomisés) dans l'analyse statistique.

Aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le pourcentage de fibrine de la plaie après 15 jours de traitement : 55,4 % vs 53,8 %, soit $\Delta = 1,6 \%$ ($p = 0,78$; NS).

L'étude étant non significative sur le critère de jugement principal (absence de démonstration de supériorité prévue au protocole), les autres critères de jugement ne sont pas présentés.

3.2.2.3 Etude Nezakati et al. (2020)⁷

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude réalisée dans deux centres iraniens entre juin et août 2018. Bien que l'étude soit comparative versus un traitement conventionnel, randomisée, en double aveugle et groupe parallèle, l'analyse des résultats étaient seulement descriptive.

L'objectif était de comparer l'efficacité de la larvothérapie avec *Lucilia sericata* à celle d'un traitement standard dans la prise en charge des plaies chroniques chez 90 patients atteints d'une plaie ulcéreuse récalcitrante depuis au moins 3 mois. Les patients inclus ne devaient avoir de plaies profondes avec tissu nécrotique épais (plus de 70% du lit de la plaie) nécessitant un débridement chirurgical (critère de non-inclusion).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe traitement : traitement standard + larvothérapie. Le nombre de larves appliquées par plaie a varié en fonction de l'étendue et de la profondeur de la plaie et du degré d'infection des différentes parties de la plaie. Les larves étaient remplacées deux fois par semaine.
- groupe contrôle : traitement standard des ulcères chroniques pouvant inclure l'utilisation de traitements topiques et/ou systémiques tels que la pose de pansements, la réalisation de débridement et si nécessaire un traitement antibiotique ;

Les traitements ont été conduits pour chaque groupe pendant au moins 3 semaines, et au maximum jusqu'à cicatrisation complète de la plaie.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la vitesse de cicatrisation des plaies et l'élimination des tissus nécrotiques, mesurée chaque semaine, pendant 3 semaines de traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Méthode d'analyse des résultats et taille de l'échantillon

L'analyse des critères de jugement a été uniquement descriptive : aucune hypothèse n'a été faite, aucun test statistique effectué, aucune méthode d'imputation n'a été appliquée.

Population de l'étude

Les patients inclus avaient une plaie ulcéreuse récalcitrante depuis plus de 3 mois. Les patients ayant eu recours à un traitement antibiotique dans les 3 dernières semaines ou ayant eu un antécédent de chirurgie dans la région de l'ulcère ou sous traitement d'anticoagulant ou de stéroïdes ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Un total de 90 patients a été randomisé, 45 dans le groupe larvothérapie et 45 dans le groupe traitement conventionnel. Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les données obtenues sont les suivantes pour le pourcentage de cicatrisation des plaies et d'élimination des tissus nécrotiques observée, mesuré chaque semaine, pendant 3 semaines de traitement :

Traitement	Pourcentage de cicatrisation et retrait du tissu nécrotique	
	Groupe intervention	Groupe contrôle
1 ^{ère} semaine		
Pied diabétique	18 %	15 %
Escarres	15 %	11 %
2 ^e semaine		
Pied diabétique	47 %	23 %
Escarres	41 %	21 %
3 ^e semaine		
Pied diabétique	75 %	39 %
Escarres	66 %	37 %

Compte tenu de la méthodologie, ces résultats purement descriptifs ne permettent de tirer de conclusion sur l'efficacité relative de la larvothérapie.

3.3 Profil de tolérance

Aucun rectificatif AMM n'est survenu depuis la précédente évaluation par la Commission.

3.3.1 Rappel des données de l'étude VenUS

Parmi les 267 patients inclus dans l'étude, 131 patients avaient eu 340 événements indésirables (EI). Parmi ces 340 EI, 13,8 % ont été considérés comme graves répartis comme suit : 14,6 % dans le groupe larves en vrac, 13,5 % dans le groupe larves en poche et 13,5 % dans le groupe pansement hydrogel. La proportion de patients ayant eu des effets indésirables a été de 51,7 % dans les groupes larves et de 43,7 % dans le groupe contrôle hydrogel. Lors du premier changement de poches de larves ou de l'hydrogel, la douleur a été plus importante chez les patients recevant des larves que chez ceux du groupe contrôle hydrogel.

3.3.2 Nouvelles données

Nouvelles études cliniques présentées

Dans l'étude Opletalova et al. (2012)⁶, la tolérance de SERILIA (larves médicinales) a été similaire à celle du groupe contrôle.

PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période 11/08/2019 au 10/08/2022. Depuis sa commercialisation, aucun nouveau signal n'a été identifié.

RCP

« Les effets indésirables pouvant survenir pendant le traitement par les larves de mouche sont pour partie issus de la littérature scientifique. Différents types de larves de mouche ayant été utilisés, il n'est le plus souvent pas possible de donner des informations précises sur la fréquence de chaque effet indésirable avec SERILIA. En général, les effets indésirables observés pendant le traitement par des larves de mouche sont rares et d'intensité légère. Les plus fréquents sont les douleurs (parfois intenses) au site d'application (très fréquent) et les des saignements au site d'application (fréquent). ...

Le RCP précise que « le traitement concomitant par des substances cytostatiques, des désinfectants, des anesthésiques locaux et des hydrogels n'est pas recommandé. »

PGR

Le résumé des risques du PGR de SERILIA (larves médicinales) (version 0.1, 19/06/2019) est rappelé dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4 Données d'utilisation

En 2021, BIOBAG a été prescrit dans 21 établissements de santé, 5 d'entre eux représentant plus de 50 % des poches distribuées en France.

En 2021, 92 patients avaient reçu ce traitement avec en moyenne 2,0 applications par patient (valeur médiane de 1 application par patient). En raison de l'utilisation marginale dans le cadre des ATUn, on ne dispose pas de données d'utilisation exploitables.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Les larves vivantes de *Lucilia sericata* (larves médicinales) sont conditionnées en poche dans une compresse stérile en polyester. Les larves vivantes mesurent environ 2 à 8 mm de long et sont mobiles. Les poches sont appliquées tous les trois à quatre jours et au maximum cinq fois de suite. SERILIA (larves médicinales) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude dans l'indication évaluée n'est en cours ou à venir.

4. Discussion

Pour rappel, l'examen initial de la spécialité SERILIA (larves médicinales) évaluée par la CT le 21 avril 2021 dans l'indication AMM suivante « Débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité » a reposé principalement sur une étude de phase III (institutionnelle dite VenUS II), de supériorité, comparative versus pansement d'hydrogel, randomisée jusqu'à obtention du débridement de la plaie, ouverte réalisée chez 267 patients adultes ayant un ulcère de jambe veineux ou veino-artériels. Aucune différence statistique en termes de temps jusqu'à cicatrisation complète (critère de jugement principal) n'a été mise en évidence entre les groupes ayant reçu des larves (en vrac ou en poche) et le groupe contrôle hydrogel. La Commission lui avait octroyé un SMR insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Le périmètre de l'indication concernée par la demande de réévaluation est restreint à la demande du laboratoire au 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. Néanmoins, la Commission doit se prononcer dans l'indication AMM.

Parmi les données présentées (cf. rubrique 3.1 Données disponibles) par le laboratoire dans le cadre de ce nouvel examen de la spécialité SERILIA (larves médicinales) à l'appui de cette demande, seules les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance sont jugées pertinentes et prises en compte dans le cadre de cette évaluation. En effet, concernant l'efficacité, les résultats de la méta-analyse (Sun et al, 2014) et des deux études cliniques (Opletalova et al, 2012 ; Nazakati et al, 2020) sur lesquelles repose la nouvelle demande d'inscription sont difficilement interprétables du fait de leurs limites méthodologiques :

- dans la méta-analyse, la forte hétérogénéité entre les études, la prise en compte d'études rétrospectives, l'utilisation de larves autres que celles de SERILIA – *Lucilia sericata* dans certaines études, une durée de suivi variable et parfois très courte ne permet pas de tirer de conclusion solide. Les auteurs notent que la majorité des études ont été faites dans des populations asiatiques, ce qui limite la transposabilité des résultats. Les auteurs de ces publications ont 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, double-aveugle et ayant une durée plus longue.
- dans l'étude d'efficacité de phase III d'Opletalova et al. de supériorité, comparative versus un traitement conventionnel (débridement instrumental puis pansements), randomisée, en double aveugle chez 119 patients atteints d'une plaie chronique fibrineuse non cicatrisante, aucune

différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe larvothérapie et le groupe traitement conventionnel (groupe contrôle) sur le pourcentage de fibrine au niveau de la plaie après 15 jours de traitement (critère de jugement principal non cliniquement pertinent). Par ailleurs, on ne peut pas exclure un biais d'attrition compte tenu du nombre important (environ 12 %) de patients exclus post-randomisation sans en tenir compte dans l'analyse statistique.

- dans l'étude de Nezakati et al, bien que randomisée en double aveugle, l'analyse est seulement à visée descriptive.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion solide ne peut être tirée des nouvelles données d'efficacité présentées.

Le profil de tolérance de SERILIA (larves médicinales) n'est pas modifié depuis le précédent examen du 21 avril 2021. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Par ailleurs, aucune des études présentées n'a concerné les situations cliniques visées par la demande de prise en charge, c'est-à-dire les patients en échec de débridement après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable.

Aucune étude n'a évalué la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de SERILIA (larves médicinales) sur la morbidité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée de SERILIA (larves médicinales) par rapport au pansement à base d'hydrogel sur le critère de jugement principal (temps jusqu'à cicatrisation complète) dans l'étude VenUS II (périmètre AMM),
- de l'absence de nouvelles données cliniques permettant d'établir l'efficacité de la larvothérapie, y compris dans la sous-population des patients en échec de débridement après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable,
- et du besoin médical actuellement couvert par les pansements à base d'hydrogels, d'alginate en cas de plaies très exsudatives, et par ceux à base d'hydrocolloïdes, pour l'obtention du débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal, en cas de non-recours à une technique instrumentale ou chirurgicale,

SERILIA (larves médicinales) n'a pas démontré son intérêt dans la prise en charge des plaies chroniques en échec après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable (indication revendiquée) ainsi que dans les autres situations de l'indication AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1) :

- dans l'indication AMM évaluée : les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2 (les pansements hydrogels, les alginates et les hydrocolloïdes) ;
- dans la sous-population concernée par la demande du laboratoire, c'est-à-dire : en échec de débridement après traitement par pansements et pour lesquels un traitement chirurgical, et instrumental, n'est pas envisageable, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La population concernée par des plaies chroniques est généralement âgée et a des facteurs de comorbidité (obésité, diabète sucré, insuffisance veineuse ou artérielle ...). Les plaies ayant des tissus nécrosés et riches en fibrine cicatrisent mal et peuvent se surinfecter ce qui peut nécessiter le recours à des interventions chirurgicales voire à des amputations. Le pronostic vital des patients peut être mis en jeu
- ➔ Les spécialités SERILIA, larves médicinales (*Lucilia sericata*) sont des médicaments à visée curative.
- ➔ Compte tenu des résultats de l'étude comparative et randomisée VenUS II et des nouvelles données bibliographiques ne permettant pas de tirer de conclusions solides en l'absence de méthodologie robuste, de l'absence de données dans la sous-population concernée par la demande du laboratoire, le rapport efficacité/effets indésirables de SERILIA, larves médicinales est non établi 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 comme dans les autres situations de l'indication AMM.
- ➔ Au vu des nouvelles données cliniques disponibles, les spécialités SERILIA, larves médicinales (*Lucilia sericata*) n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge :
 - en échec après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et/ou chirurgical n'est pas envisageable (indication revendiquée).
 - dans les autres situations de l'indication AMM.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des plaies chroniques du fait du risque de leurs complications,
- du besoin médical non couvert dans les situations d'échec de débridement après traitement par pansements et pour lesquels un traitement instrumental et chirurgical n'est pas envisageable.
- de l'absence de réponse au besoin non couvert identifié avec l'absence d'impact supplémentaire de SERILIA, larves médicinales démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,

SERILIA, larves médicinales n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SERILIA, larves médicinales (*Lucilia sericata*), est insuffisant dans l'indication de l'AMM (incluant l'indication revendiquée « 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 ») pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de SERILIA, larves médicinales (*Lucilia sericata*) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM (incluant l'indication revendiquée « 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 ») et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.