



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre, suspension pour implantation
1, 2 ou 3 microtubes avec tube Falcon, seringues, cathéters et sutures
(CIP : 577 381- 8)

Laboratoire TIGENIX NV

Cellules de cartilage autologues viables, caractérisées, amplifiées ex vivo exprimant des protéines marqueurs spécifiques.

Code ATC : (en attente)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier, réservée à certains spécialistes (chirurgiens formés et qualifiés). Ce médicament doit être distribué exclusivement par des établissements de soins de santé répondant aux critères décrits dans le plan de gestion de risque (cf. annexe).

Date de l'AMM européenne (centralisée) : 5 octobre 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées ex vivo exprimant des protéines marqueurs spécifiques.

Note : Chaque flacon est conditionné pour obtenir une concentration de 10 000 cellules/microlitre soit environ 4 millions de cellules de cartilage humain autologue nécessaires à l'implantation.

1.2. Originalité

ChondroCelect est le premier médicament de thérapie cellulaire ayant une AMM en Europe ; il est indiqué dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou, chez l'adulte.

1.3. Indication

« Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS]¹ grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Des lésions cartilagineuses asymptomatiques concomitantes (ICRS grade I ou II) peuvent exister. La démonstration de l'efficacité est basée sur les résultats d'un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de ChondroCelect chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm². »

1.4. Posologie, conditions de prescription et modalités d'utilisation

Posologie

- La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille de la lésion cartilagineuse (surface exprimée en cm²). Chaque flacon correspond à une dose de traitement individuel contenant suffisamment de cellules, obtenues par le biais d'une biopsie, pour permettre de traiter la lésion en fonction de sa taille. La dose recommandée est de 0,8 à 1 million de cellules par cm², ce qui correspond à l'utilisation de 80 à 100 microlitres de suspension pour chaque cm² de lésion cartilagineuse.
- Les données concernant les patients adultes de plus de 50 ans sont limitées.
- La sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Par conséquent, l'utilisation de ChondroCelect n'est pas recommandée pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Conditions d'utilisation et modalités d'administration

Conditions d'utilisation

¹ Les lésions du cartilage ont été hiérarchisées par l'International Cartilage Repair Society (ICRS) en fonction de leur profondeur en 4 grades (analyse descriptive à l'arthroscopie) :

- grade I « nearly normal » : ramollissement chondral ou présence de fibrillations (grade Ia) ; si présence de lacérations ou de fissures superficielles (grade Ib) ;
- grade II « abnormal » : pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale ;
- grade III « severely abnormal » : lésions de plus de 50% de l'épaisseur et pouvant atteindre l'os sous-chondral. On distingue les lésions respectant la couche calcifiée (grade IIIa) ou la traversant (grade IIIb), celles affectant la lame sous chondrale (grade IIIc) et celles qualifiées de profondes et soufflantes (grade IIId) ;
- grade IV : lésions ostéochondrales (elles atteignent l'os sous-chondral avec atteinte de la plaque superficielle et altération de la surface osseuse).

Seules les lésions ICRS III et IV symptomatiques relèvent d'un traitement spécifique (stimulation de l'os sous chondral, greffes ostéochondrales multiples ou greffes de chondrocytes) selon l'ICRS.

1.

- ChondroCelect ne doit être utilisé que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier.
- ChondroCelect est exclusivement destiné à la réparation autologue du cartilage et doit être implanté chez les patients selon la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA). Il doit être utilisé de façon conjointe avec un débridement chirurgical (préparation de la zone lésée), la suture physique de la lésion (mise en place d'une membrane biologique, de préférence membrane collagénique) et un programme de rééducation.
- Les chondrocytes provenant du patient peuvent ne pas être amplifiables ou les critères de libération peuvent ne pas être satisfaits en raison de la qualité médiocre de la biopsie, des caractéristiques du patient ou d'un défaut de fabrication. Par conséquent, il peut arriver que ChondroCelect ne puisse pas être implanté. Le chirurgien sera informé dès le début de la procédure et devra alors choisir un traitement alternatif pour le patient concerné.
- Des problèmes intercurrents du genou tels qu'une arthrose précoce, une ostéochondrite disséquante, une instabilité du genou, des lésions cartilagineuses impliquant d'autres zones que les condyles fémoraux, des lésions des ligaments du genou ou du ménisque, un défaut de l'alignement varus-valgus (distribution anormale dans le genou) et une maladie inflammatoire articulaire sont des facteurs potentiels de complication. Dans l'étude pivot, les patients ayant ces facteurs de co-morbidité du genou ont été exclus du traitement. Les problèmes intercurrents du genou doivent, si possible, être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de ChondroCelect.

Modalités d'administration

- L'implantation locale doit être réalisée en conditions stériles sous arthrotomie et nécessite à la fois la préparation de la zone de lésion cartilagineuse et l'utilisation d'une membrane biologique permettant de maintenir en place les cellules implantées. L'hémostase complète de l'articulation doit être réalisée avant la pose de la membrane et l'implantation des cellules. Dans les études cliniques avec ChondroCelect, un lambeau périosté a été utilisé comme membrane biologique.

Des publications scientifiques ont montré que les membranes collagéniques actuellement commercialisées peuvent être utilisées en alternative au lambeau périosté dans les techniques d'ICA.

Cependant, ChondroCelect n'a pas été évalué en association avec ce type de membranes collagénique dans les études cliniques, bien que, lors d'une utilisation compassionnelle, elle ait été utilisée chez des patients traités avec ChondroCelect. Les données de sécurité obtenues chez ces patients n'indiquent pas de problème particulier et confirment une plus faible incidence de l'hypertrophie, telle que mentionnée dans la littérature scientifique comparant l'utilisation de membranes de collagène par rapport au lambeau périosté.

- « La colle de fibrine est souvent utilisée dans les procédures d'ICA pour suturer les marges extérieures et améliorer l'étanchéité du compartiment de la membrane biologique utilisée pour couvrir la lésion cartilagineuse. Les produits adhésifs de fibrine diffèrent de manière significative quant à leur composition quantitative et qualitative. Des études d'interactions ont été menées in vitro avec une colle de fibrine actuellement commercialisée et contenant de l'aprotinine (un inhibiteur de la fibrinolyse d'origine bovine). Aucune étude d'interactions avec tout autre type de colle de fibrine n'a été réalisée. Cependant, il n'a pas été observé de problème de sécurité dans l'étude pivot quant à l'utilisation concomitante d'une colle de fibrine avec un inhibiteur synthétique de la fibrinolyse (acide traxenamique). »
- L'implantation doit être suivie d'un programme approprié de rééducation d'une durée d'un an environ. Il a pour objectif notamment d'éviter des dommages précoces pouvant conduire à l'échec de la greffe.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

En cours d'obtention.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique

Néant.

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

Les techniques chirurgicales envisageables pour traiter les lésions cartilagineuses comprennent les chirurgies conservatrices ou palliatives, les chirurgies réparatrices, les chirurgies restauratrices et la chirurgie prothétique :

Type de chirurgie	Objectif	Interventions
Chirurgie conservatrice ou palliative	Elimination des débris microscopiques	- Lavage arthroscopique - Débridement
Chirurgie réparatrice	formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral	- Forage de l'os sous-chondral - Abrasion - implantation de membrane ou de matrice (AMIC) - Microfractures
Chirurgie restauratrice	reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques	- autogreffes ostéochondrales multiples en mosaïque : mosaïcplastie - allogreffe ostéochondrale - autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes : ICA
Chirurgie prothétique	remplacement de la partie d'articulation lésée	prothèse unicompartimentale de genou

Les seules techniques prises en charge par l'assurance maladie sont le "nettoyage de l'articulation du genou, par arthroscopie" (NFJC001), le "nettoyage de l'articulation du genou, par arthrotomie" (NFJA001) et la pose d'une prothèse de genou (NFKA006 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse unicompartimentaire fémorotibiale ou fémoropatellaire ; NFKA009 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse à charnière fixe ou rotatoire).

La prescription et l'administration de ChondroCelect nécessite la réalisation d'un acte diagnostique et thérapeutique et l'utilisation d'un dispositif médical (colle de fibrine, sutures, voir membrane de collagène comme le précise le RCP de ChondroCelect) par un professionnel de santé. L'acte d'administration in situ de ChondroCelect n'est pas inscrit à la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux).

La membrane de collagène destinée au recouvrement des lésions traumatiques cartilagineuses pouvant être utilisée lors de l'administration in situ de ChondroCelect, n'est pas prise en charge.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique repose sur une étude pivot ouverte comparative, randomisée, réalisée entre février 2002 et juillet 2006 dans 12 centres en Europe, l'étude TIG/ACT/01&EXT/2000. Une demande d'AMM auprès de la FDA a été faite.

3.1. Données d'efficacité de l'étude pivot

Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, en simple aveugle dans la mesure où les évaluateurs cliniques, histopathologiques et histomorphométriques ignoraient le traitement attribué.

L'étude a comporté deux phases :

- Une première phase comparative de 12 mois : après deux visites de pré-inclusion, une date pour la réalisation de l'arthroscopie a été programmée. Le jour de l'arthroscopie, les patients ont été randomisés soit dans le groupe ICAC avec ChondroCelect (technique de Brittberg *et al*²) soit dans le groupe microfracture (technique de Steadman *et al*³). Les patients du groupe *microfractures* ont été traités par la technique de microfractures lors de l'arthroscopie, ceux du groupe *ChondroCelect* ont eu un prélèvement de chondrocytes lors de l'arthroscopie puis ont été ré-hospitalisés 4 semaines plus tard (27 jours $\pm$ 5 jours) pour l'implantation des chondrocytes. Tous ont suivi un programme de rééducation fonctionnelle avec des évaluations de suivi jusqu'à 12 mois après la chirurgie.
- A partir du 12^{ème} mois, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension (de suivi) et être suivis pendant 48 mois supplémentaires (soit 60 mois après la chirurgie, phase de suivi toujours en cours) sachant que les patients en échec après microfractures pouvaient intégrer ce sous-groupe après avoir bénéficié d'une ICAC

L'objectif principal a été d'établir l'efficacité de ChondroCelect versus microfractures en démontrant :

- la supériorité sur la réparation structurale à 12 mois
- la non-infériorité clinique à 12 et 18 mois

L'objectif secondaire a été d'évaluer à chaque visite la supériorité clinique de ChondroCelect sur des critères cliniques de l'échelle de KOOS et les échecs de traitements.

Le critère de jugement principal est composé de 2 sous-critères :

- somme des scores histomorphométriques de coloration à la safranine-O et H&E et aux anticorps anti-collagène II (somme des 2 ratios) et la moyenne du score global d'évaluation histologique à 12 mois⁴,
- variation par rapport à la valeur d'inclusion du score global moyen de KOOS5 à 12 et 18 mois.

² Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994;331:889-895.

³ Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. Clin Orthop Relat Res 2001;391:S362-S369.

⁴ La qualité de la réparation structurale du cartilage (critère principal de jugement) a été appréciée sur des échantillons de cartilage régénéré, prélevés 12 mois après l'ICAC ou la réalisation de microfractures. Après coloration des tissus à la safranine-O et H&E et aux anticorps anti-collagène II, la lecture de la coloration a été faite en utilisant deux échelles :

- le score modifiée de O'Driscoll reposant sur la morphologie du tissu, la coloration de la matrice, l'intégrité de la structure tissulaire, le nombre de chondrocyte, la formation de la zone calcifiée dite « tidemark », la formation d'os sub-chondral, l'architecture de la surface cartilagineuse, le comblement du defect, l'intégration latérale et basale du tissu cartilagineux et l'inflammation du tissu. Cette échelle décrit aussi la formation de cartilage de type hyalin, fibrocartilagineux et l'absence de cartilage ;
- l'échelle ICRS II (définie par l'International Cartilage Repair Society) composée de 14 sous-échelles évaluant le phénotype des chondrocytes, la structure tissulaire, la vascularisation et l'inflammation des tissus.

On notera que le critère de jugement principal de l'étude a été modifié en cours d'étude : à la demande des autorités d'enregistrement⁶, d'autres échelles de score histologique ont été utilisées (ICR II) et surtout un critère clinique a été ajouté par la mesure du score KOOS - Knee Osteoarthritis Outcome - (test de non-infériorité à 12 mois). En effet il n'existe pas de corrélation établie à long terme entre les résultats histologiques et un éventuel bénéfice clinique. Bien qu'il n'existe pas de score agrégé validé (chaque analyse doit être effectuée par sous-groupe) pour cette échelle, l'évaluation a porté dans l'étude sur un score de KOOS global et ne tenant pas compte des résultats relatifs aux activités sportives et aux loisirs.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a abouti à 112 patients (56 par groupes) pour observer une amélioration de 60 % des paramètres histologiques et histomorphométriques (score **MODS**) chez les patients traités par ChondroCelect avec une puissance de 90% et un risque unilatéral de 2,5 %.

Note : Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a donc pas été fait sur les critères histologiques (score ICRS II) et le critère clinique retenus pour la lecture des résultats.

Critères de jugement secondaires :

- Analyse descriptive de l'évolution dans le temps (valeur absolue et variation par rapport à l'inclusion) du score global KOOS
- Taux d'échec au traitement (ré-intervention).

Plusieurs critères secondaires d'efficacité ont été évalués durant le déroulement de l'étude. Parmi eux :

- des critères histologiques et radiologiques (sous-scores des différentes échelles de mesure utilisées pour la lecture des lames, des mesures par IRM et par score visuel histologique ICRS) ;
- le taux de patients de patients répondeurs⁷ à 24, 30 et 36 mois ;
- la douleur au genou évaluée par échelle visuelle analogique (0 à 100) ;
- le pourcentage d'échec au traitement⁸

Au cours de la phase comparative de 12 mois, les patients devaient compléter le questionnaire de KOOS au cours de la seconde visite de pré-inclusion à J-14 puis à la 8ème semaine et aux 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois après le traitement. Au cours de la phase d'extension de l'étude, les patients inclus complétaient le questionnaire lors des visites aux 18ème, 24ème, 30ème, 36ème, 48ème et 60ème mois après la technique de microfractures ou ICAC.

La non-infériorité sur le score clinique de l'échelle de KOOS globale entre les 2 groupes (différence des variations intra-groupe) a été empiriquement considérée comme établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à -9%.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 50 ans, avoir une unique lésion cartilagineuse localisée et symptomatique de 1 à 5 cm² du condyle fémoral.

Les patients ayant une lésion fémoro-patellaire, une ostéochondrite disséquante, une lésions de profondeur supérieure à 0,5 cm et ceux ayant eu une transplantation méniscale ou

⁵ L'échelle de KOOS est fondée sur un auto-questionnaire comprenant cinq domaines, chacun étant évaluée à l'aide de l'échelle de Likert graduée de 1 à 5 : la douleur, d'autres symptômes tels que gonflement et raideur de l'articulation, les activités de la vie quotidienne, les activités sportives et loisirs et la qualité de vie.

⁶ CHMP Scientific advice ; EME/1519996/2006

⁷ Un patient était considéré comme répondeur si l'augmentation du score de KOOS était d'au moins 10% et/ou une augmentation d'au moins 10% sur 3 des 4 sous-domaines de l'échelle de KOOS (excepté le sous-domaine du sport). Les patients étaient aussi considérés comme améliorés s'ils avaient une baisse du score de la douleur évaluée à l'échelle VAS d'au moins 20% et/ou une amélioration du degré de sévérité de l'affection du genou dans au moins une catégorie. Un patient était considéré comme non répondeur si la diminution du score de KOOS était d'au moins 10% et/ou une diminution d'au moins 10% sur 3 des 4 sous-domaines de l'échelle de KOOS (excepté le sous-domaine du sport). Les patients étaient aussi considérés comme non répondeur s'ils avaient une augmentation du score de la douleur évaluée à l'échelle VAS d'au moins 20% et/ou une aggravation du degré de sévérité de l'affection du genou dans au moins une catégorie. Un patient était considéré comme non cliniquement répondeur si les scores étaient compris entre les 2 bornes

⁸ défini comme la décision par le chirurgien d'effectuer une nouvelle intervention sur la même lésion et chez les patients présentant une persistance ou une récurrence des symptômes

réparation par microfractures ou par mosaïc plasties au cours des 12 derniers mois ne pouvaient être inclus.

Résultats :

Les résultats à 12 mois ont été publiés en 2008⁹, ceux de la phase d'extension à 36 mois (TIG/ACT/001/2000EXT) en 2009¹⁰. Les données de tolérance proviennent de l'étude pivot et de l'utilisation de ChondroCelect faite à titre compassionnel.

Description de la population évaluée

Sur 112 patients analysés (sur 118 randomisés), 51 ont été traités par greffe de chondrocytes autologues caractérisés (ICAC) avec ChondroCelect + lambeau périosté et 61 par technique de microfractures. La randomisation a permis une répartition équilibrée sur l'âge (âge moyen de 33,9 ans), le sexe (61% et 67% d'hommes respectivement) et le poids (poids moyen de 78,1 kg et de 80,6 kg respectivement). Les patients avaient une lésion cartilagineuse localisée et symptomatique de 1 à 5 cm² du condyle fémoral. Les patients étaient naïfs de tout traitement ou avaient déjà subi une intervention de réparation (arthroscopie ou autre technique de réparation). Les patients du groupe ICAC ont eu durant l'arthroscopie jusqu'à trois prélèvements de cartilage (de 7 à 8 mm de longueur et de quelques mm de largeur) au condyle fémoral médial en dehors de la zone de charge délimitée par le raspatorium de Wiberg de 4 mm ; 77% des patients avaient une lésion médiale et 23% une lésion du condyle latéral. Les lésions cartilagineuses étaient de grade III ou IV (ICRS) chez 111 patients ; 30% des patients du groupe ICAC et 25% de ceux du groupe microfractures avaient d'autres lésions cartilagineuses.

Les deux groupes ne sont pas comparables pour trois critères pronostiques :

- il y a eu moins de patients avec un IMC > 30 dans le groupe ChondroCelect (5,3%) que dans le groupe contrôle (9,8 %) ;
- il y a eu davantage de patients ayant déjà subi une chirurgie du genou dans le groupe ChondroCelect (88%) que dans le groupe microfractures (77%) ;
- le délai moyen depuis le début des symptômes (ou des lésions au genou ?) a été plus long dans le groupe ChondroCelect (2 ans) que dans le groupe microfractures (1,6 an).

Résultats d'efficacité : les données sont exploitables pour 51 patients (89%) à 12 mois et 40 patients (70%) à 18 mois dans le groupe ICAC et pour tous les patients à 12 mois et 47 (77%) à 18 mois dans le groupe microfractures. La portée des résultats après 12 mois est délicate car portant sur de faibles effectifs.

Critères principaux d'efficacité :

- La réparation structurelle du cartilage du genou selon les examens histologiques de la biopsie de la zone de réparation après 12 mois a été jugée de meilleure qualité dans le groupe l'ICAC (avec ChondroCelect + lambeau périosté) que dans le groupe microfractures :

La supériorité de ChondroCelect par rapport aux microfractures est établie sur la variation entre les groupes de la moyenne des sommes des ratios de coloration à la safranine-O et H&E et l'anticorps anti-collagène II à 12 mois avec : $\Delta=0.27$ IC95% [0.09 ; 0.44], $p=0.003$.

Tableau – Moyenne des sommes des ratios de coloration à la safranine-O et H&E et l'anticorps anti-collagène II à 12 mois pour chacun des groupes (population FAS)

² Saris D.B. et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am. J. Sports Med.* 2008;36(2):235-46.

¹⁰ Saris D.B. et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee : characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am. J. Sports Med* 2009; 37; Suppl 1:10S-19S.

	ChondroCelect* (N=51)	Microfractures (N=61)
N	47	54
Moyenne des sommes des ratios à 12 mois (DS)	0,93 (0,41)	0,67 (0,47)
Moyenne ajustée (EC)	1,01 (0,08)	0,75 (0,08)
Variation moyenne entre les groupes (IC95%)	0,27 (0,09 ; 0,44) ^a	

^a Modèle ANCOVA ajusté sur l'âge, les lésions associées et la localisation des lésions

* p=0.003

- Concernant l'évaluation clinique des résultats, l'analyse de la variation moyenne sur le score global (0 – 100) de KOOS par rapport à la valeur d'inclusion sur la moyenne des résultats à 12 et 18 mois est rapportée ci-dessous. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% ne dépassant -9% [Δ =1.81 (-3.28, 6.90)], la non-infériorité de l'ICAC avec ChondroCelect et lambeau périosté, telle que définie dans l'étude, est établie par rapport à la technique de microfractures sur l'échelle globale de KOOS.

Tableau - Variation moyenne du score global de KOOS sur la moyenne des résultats à 12 et 18 mois par rapport à la valeur d'inclusion pour chacun des groupes (population FAS)

	ChondroCelect® (N=51)	Microfractures (N=61)
N	51	58
Variation moyenne globale du score de KOOS par rapport à la valeur d'inclusion	17.11 (15.55)	13.47 (15.10)
Moyenne ajustée (EC)	16.18 (2.42)	14.37 (2.35)
Variation moyenne entre les groupes (IC95%)	1.81 (-3.28, 6.90) ^a	
Hypothèse de marge de non-infériorité : IC95% [-9%, +∞]		

^a Modèle ANCOVA ajusté sur l'âge, les lésions associées et la localisation des lésions

Critères secondaires :

Les résultats concernant la variation moyenne entre les groupes du score global d'évaluation histologique ICRS II à 12 mois sont présentés ci-après. L'analyse du second critère histologique été réalisée pour 82 échantillons de biopsie, 25 biopsies n'ayant pas été initialement évaluées en raison d'une qualité insuffisante, d'une faible coloration, d'une mauvaise coupe des échantillons au microtome. Chez les 82 patients dont les biopsies sont de bonne qualité avec une coloration adéquate, les résultats sont en faveur du groupe ChondroCelect : Δ =12.98 IC95% [2.93 ; 23.04], p=0.012.

Tableau - Moyenne du score global d'évaluation histologique ICRS II à 12 mois pour chacun des groupes (population FAS) – première analyse (N=82)

	ChondroCelect® (N=51)	Microfractures (N=61)
N	36	46
Moyenne du score global histologique à 12 mois (DS)	48,63 (23,92)	37,76 (21,85)
Moyenne ajustée (EC)	56,95 (5,34)	43,96 (4,47)
Variation moyenne entre les groupes (IC95%)	12,98 (2,93 ; 23,04) ^a	

^a Modèle ANCOVA ajusté sur l'âge, les lésions associées et la localisation des lésions

* p=0.012

- Il n'a pas été observé de différence statistique sur les critères de mesure KOOS entre les deux groupes (mais une amélioration dans chaque groupe jusqu'à 36 mois).
- Il n'a pas été rapporté de différence entre les groupes concernant la variation de la douleur évaluée avec l'échelle visuelle analogique sur la moyenne des résultats à 12 et 18 mois par rapport à la valeur d'inclusion
- Il n'a pas été rapporté de différence entre les groupes concernant la variation du taux d'activité à long terme (24, 30, 36 mois) par rapport à la valeur d'inclusion.
- Le taux de patients répondeurs sur l'échelle KOOS à 24 et 36 mois n'a pas différé statistiquement entre les deux groupes à 24 mois, $p=0,097$ et à 36 mois, $p=0,084$.

Tableau - Nombre de patients répondeurs à 24, 30 et 36 mois sur l'échelle de KOOS (population FAS)

Statut du patient	24 mois		36 mois	
	ChondroCelect [®] (N=51)	Microfractures (N=61)	ChondroCelect [®] (N=51)	Microfractures (N=61)
N	45	52	41	50
Aggravation	3 (6.7%)	10 (19%)	2 (4.9%)	7 (14%)
Absence de modification clinique	5 (11%)	9 (17%)	5 (12%)	12 (24%)
Patient répondeur	37 (82%)	33 (63%)	34 (83%)	31 (62%)

Même résultats pour le taux de patients répondeurs sur l'échelle de la douleur.

- Il n'existe pas de différence statistique pour le nombre de patients en échec au traitement entre le groupe microfractures (N=7 soit 11%) et ChondroCelect (N=2, soit 3,9%) sans que la différence soit statistiquement significative. Il faut cependant préciser que l'inefficacité du traitement a aussi été considérée comme un événement indésirable grave en raison d'une hospitalisation pour ré-intervention. Considérant ces observations, le nombre d'échecs au traitement a été de 5 (soit 9,8%) dans le groupe ChondroCelect et de 9 (soit 15%) dans le groupe microfractures sans que la différence soit statistiquement significative. Le taux d'échec du traitement dans le groupe microfractures est conforme aux données de la littérature.

Une analyse en sous-groupe suggère un bénéfice clinique supplémentaire en faveur de l'intervention avec ChondroCelect chez les patients symptomatiques depuis moins de 3 ans (27 patients dans le groupe ChondroCelect et 32 dans le groupe microfractures) sur le score global KOOS à 36 mois : différence de $26,08 \pm 4,10$ dans le groupe ChondroCelect et de $17,09 \pm 3,77$ dans le groupe microfractures, soit une différence $\Delta = 8,99$ IC95%[0,01 ; 17,97], $p=0,049$ en faveur de l'intervention avec ChondroCelect. Pour le sous-groupe « symptômes apparus depuis plus longtemps », aucune différence entre les deux groupes n'a été observée.

Par ailleurs, une nouvelle intervention a été nécessaire dans les 36 mois suivant l'implantation de ChondroCelect pour 2 des 51 patients traités, pour délamination de la greffe ou après décollement du périoste. En comparaison, elle a été nécessaire du fait d'une réparation insuffisante ou inadéquate chez 7 des 61 patients traités par microfractures.

Les patients ayant des lésions cartilagineuses d'une superficie de plus de 5 cm² ont reçu un traitement à visée compassionnelle. Les données cliniques d'efficacité chez ces patients ne sont pas disponibles.

3.2. Effets indésirables

3.2.1. Données de l'étude pivot

Les données sont disponibles pour 51 patients, l'implantation des chondrocytes n'ayant pu être faite chez 6 patients. Chez ces patients, un lambeau périosté a été utilisé pour fixer l'implant.

Des effets indésirables ont été observés chez 78% des patients (40/51) sur une période de suivi postopératoire de 36 mois. Les plus courants ont été : une arthralgie (47,1 %), une hypertrophie du cartilage (27,4 %), une crépitation articulaire (17,6%) et un gonflement de l'articulation (13,7 %).

La plupart des effets indésirables signalés étaient attendus comme étant liés à la procédure chirurgicale à genou ouvert. Les effets les plus fréquents signalés immédiatement après l'intervention ont été une arthralgie, un gonflement de l'articulation et de la fièvre. Ces effets indésirables, généralement d'intensité modérée, se sont estompés dans les semaines suivant l'opération.

Evénements d'intérêt spécifique après 36 mois de suivi

	AIC (ChondroCelect + lambeau périosté) N = 51 patients	Microfractures N = 61 patients
Douleur au genou (arthralgie)	24 (47%)	(43%)
Hypertrophie du cartilage	14 (27%)	8 (14%)
Gonflement articulaire	11 (22%)	4 (6,6%)
Crépitation articulaire	9 (18%)	4 (6,6%)

- Hypertrophie du cartilage : cet effet indésirable peut nécessiter une intervention chirurgicale sous arthroscopie. Une hypertrophie symptomatique du cartilage a été plus fréquente dans le groupe ChondroCelect (7 patients, 14 %) que dans le groupe microfractures (1 patient, 2%), $p=0,022$. Elle a été jugée d'intensité légère à modérée dans les deux groupes.

Cette complication semble survenir durant la phase de régénération cartilagineuse. Cet effet indésirable pourrait être réduit grâce à l'utilisation d'une membrane de collagène (cf. ci-après données de l'usage compassionnel).

- Epanchement de liquide articulaire : cet effet indésirable, attendu après arthrotomie, a été rapporté plus fréquemment (et jugé plus grave) chez les patients du groupe ChondroCelect que chez ceux du groupe microfractures. Mais aucun de ces événements n'a été jugé sérieux et tous ont été temporaires.
- Crépitation articulaire : elle a été rapportée plus fréquemment chez les patients du groupe ChondroCelect que chez ceux du groupe microfractures.
- Douleur au genou (arthralgie) : parmi les 14 patients (27 %) ayant eu un événement indésirable sévère, 7 (14%) ont eu une arthralgie.

3.2.2. Données de l'utilisation de ChondroCelect dans un cadre compassionnel

Les effets indésirables recueillis auprès de 334 patients inclus dans un programme d'utilisation compassionnelle ont été rapportés.

Comparaison après 36 mois entre résultats de tolérance de l'étude pivot et du programme d'usage compassionnel

	AIC (ChondroCelect + lambeau périosté) N = 51 patients	Usage compassionnel N = 334 patients
Douleur au genou (arthralgie)	24 (47%)	67 (20%)
Hypertrophie symptomatique du cartilage	7 (14%)	6 (1,8%)
Epanchement articulaire	5 (9,8%)	24 (7,2%)
Crépitation articulaire	9 (18%)	17 (5,1%)
Gonflement articulaire	7 (14%)	23 (6,9%)

On peut relever la survenue des événements suivants :

- Hypertrophie du cartilage : chez la majorité des patients, une membrane de collagène a été utilisée au lieu d'un lambeau périosté pour couvrir la lésion. Or, selon plusieurs publications récentes, l'hypertrophie du cartilage serait associée à l'utilisation du lambeau périosté (Gooding et al., 2006) et son incidence réduite en utilisant une membrane de collagène plutôt qu'un lambeau périosté (Haddo et al., 2004 ; Gooding et al., 2006 ; Steinwachs et Kreuz, 2007 ; Niemeyer et al., 2008). Ce que suggère la comparaison des incidences d'hypertrophie du cartilage observée chez les patients ayant eu une membrane de collagène (1,8 %) avec eux de l'étude pivot ayant eu un lambeau périosté (25 %).
- « Arthrofibrose » : une plus forte incidence d'« arthrofibrose » et une diminution du jeu articulaire ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant une lésion patellaire (respectivement 8,2 % et 13,1 %) que chez ceux ayant des lésions non-patellaires (respectivement 0,6 % et 2,6 %).

Une arthralgie a été, comme dans l'étude pivot, l'effet indésirable le plus fréquent (67 des 334 patients, 20%).

3.2.3. Autres données

- Selon le rapport d'étape de la HAS de février 2005, la greffe chondrocytaire autologue apportait une amélioration clinique jusqu'à 2 ans de suivi dans 3 études cliniques de niveau de preuve intermédiaire. Même résultats dans 8 études d'un faible niveau de preuve et avec un recul jusqu'à 5 ans. Les données de tolérance étaient difficiles à estimer. Les données cliniques disponibles étaient jugées encourageantes mais d'interprétation difficile.

La greffe chondrocytaire autologue était considérée comme une technique émergente en cours d'évaluation. La greffe chondrocytaire autologue introduit une nouvelle biotechnologie (culture cellulaire) et une technique chirurgicale non familière (fixation du lambeau périosté). Elle nécessiterait une standardisation de la technique.

Le rapport concluait qu'il n'était pas possible de situer la place de la greffe chondrocytaire autologue parmi les traitements chirurgicaux des pertes de substance chondrale par

manque d'études comparatives et de suivi à long terme. La recherche fondamentale et clinique dans cette option thérapeutique devait permettre d'affiner la caractérisation des chondrocytes, de définir des critères libérateurs de la culture chondrocytaire et d'avancer sur le choix de la meilleure matrice pour remplacer le lambeau périosté. »

- Une demande d'octroi d'AMM pour ChondroCelect est en cours d'instruction auprès de la Food and Drug Administration (FDA) : après avoir analysé la méthodologie de l'étude pivot du dossier d'AMM déposé à l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency : EMA), la FDA (15 mars 2010) a demandé qu'une étude supplémentaire dite « de confirmation » soit faite avant que la procédure d'autorisation de type BLA (Biologic License Application) ne puisse être mise en œuvre. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a également souhaité la réalisation d'une étude post AMM dans le cadre du PGR.
- Risque de dé-différentiation et de prolifération tumorale des chondrocytes implantés
ChondroCelect est à base de cellules chondrogéniques autologues caractérisées par l'expression de protéines marqueur spécifiques. Le laboratoire TIGENIX indique que « cette caractérisation repose sur des tests comprenant la formation de tissu in vivo, la production de protéines et de protéoglycans nécessaires à la formation de la matrice cartilagineuse, et l'expression cellulaire de gènes impliqués dans la biologie du cartilage et des chondrocytes. »
- La réalisation des cultures de chondrocytes nécessite la construction d'un site de production spécialisé et spécifique de ce traitement et une traçabilité spécifique doit être mise en place pour éviter les erreurs de fabrication, d'étiquetage et d'administration du médicament.

Analyse des résultats

Pour la réalisation des études cliniques et selon le rapport de la HAS (2005), les critères d'inclusions dans les études devraient tenir compte du contexte étiologique, de critères cliniques (score IKDC) et de critères anatomiques (classification ICRS 2000 : surface, situation, profondeur). Le fait que l'étude pivot ait été comparative, randomisée avec utilisation du système de gradation ICRS (pour la description des lésions) est à souligner favorablement (compte tenu des données préexistantes).

Le choix de la technique de microfractures comme comparateur est également acceptable. Chez les patients âgés de 15 à 45-50 ans ayant une perte de substance chondrale traumatique unipolaire symptomatique (score subjectif IKDC ou ICRS < 55) préférentiellement du condyle fémoral après prise en charge non chirurgicale, la greffe chondrocytaire autologue devrait être comparée à la technique des microfractures pour une lésion ayant une taille comprise entre 1 et 3 cm² selon la HAS (2005). Par contre, la HAS préconisait de la comparer à l'autogreffe ostéocondrale (mosaic plasties) pour les lésions comprises entre 3 et 8 cm². Par ailleurs, dans la mesure où aucune des techniques chirurgicales envisageables n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres pour prévenir la survenue d'une gonarthrose notamment, un groupe témoin avec prise en charge non chirurgicale aurait pu être envisagé^{11,12}.

¹¹ Magnussen R.A et al. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee. A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2008;466:952-62.

¹² Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee (review). The Cochrane Collaboration. Issue 1, 2009.

La lecture des résultats soulève plusieurs remarques :

Pertinence clinique des résultats

- L'objectif principal de l'étude TIG/ACT/001/2000 était de démontrer une supériorité de ChondroCelect sur la réparation structurale à 12 mois comparativement à la technique de microfractures. Cependant, une évaluation après seulement 12 mois paraît prématurée pour juger de l'absence de dé-différentiation des chondrocytes implantés.

La traduction clinique des résultats histologiques est hypothétique.

- Les experts du CHMP ont préconisé l'utilisation d'un critère de supériorité clinique (en raison de la nature complexe de la technique d'AIC comparativement à celle des microfractures et du peu de données existant sur l'efficacité des microfractures sur la prévention de l'arthrose). Le laboratoire a donc ajouté le score global de KOOS comme critère principal clinique dans son étude. Seule la non-infériorité sur le score global de KOOS a été établie. La taille d'effet paraît par ailleurs faible (avis d'experts).
- A 12 et 18 mois, les deux interventions semblent donner des scores cliniques du même ordre de grandeur en faveur des deux interventions. Les résultats de l'analyse dans le sous-groupe avec des symptômes depuis moins de 3 ans, en faveur de l'intervention ICAC (avec ChondroCelect et lambeau périosté) n'ont qu'un caractère exploratoire ; ils doivent être confirmés à plus long terme. Les résultats de non infériorité à 12 et 18 mois sont discutables compte de la méthodologie retenue pour les établir. On ne connaît pas les résultats à long terme des deux techniques (comme le précise l'EPAR). Des données en termes de gêne fonctionnelle et d'amélioration symptomatique et fonctionnelle pour le patient sont nécessaires. L'évolution de la consommation des antalgiques n'est pas documentée.

La transposabilité des résultats n'est pas assurée :

- La taille des effectifs est limitée.
- Les équipes chirurgicales « ont été entraînées de manière intensive aux techniques » mises en œuvre dans cette étude. Le succès de la réparation du cartilage est en partie lié à la qualité de l'acte chirurgical.
- Il n'a pas été observé d'incidence de l'indice de masse corporelle (IMC) sur l'évolution de l'implantation mais, comme l'indique le RCP, les données bibliographiques montrent qu'un IMC > 30 peut nuire à la réussite de la technique utilisée avec ChondroCelect (ICAC).
- Des atteintes du genou telles qu'une arthrose précoce, une ostéochondrite disséquante, une instabilité du genou, des lésions cartilagineuses impliquant d'autres zones que les condyles fémoraux, des lésions des ligaments du genou ou du ménisque, un défaut de l'alignement varus-valgus (distribution pondérale anormale dans le genou) et une maladie inflammatoire articulaire sont des facteurs potentiels de complication. Or, dans l'étude pivot de ChondroCelect, les patients ayant ces facteurs de co-morbidités du genou ont été exclus du traitement. Le RCP précise que « les problèmes intercurrents du genou doivent, si possible, être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de ChondroCelect. » De même, l'existence d'une instabilité articulaire (existence d'une laxité) doit être repérée.
- Les chondrocytes ont été injectés sous un lambeau périosté provenant de la zone proximale du tibia médian. Or, selon l'évaluation faite par le CHMP et comme précisé dans le RCP, des publications ont montré que les membranes collagéniques actuellement commercialisées pourraient être utilisées en alternative au lambeau périosté dans les techniques d'ICA. Cependant, ChondroCelect n'a pas été évalué en association à ce type de membrane dans l'étude pivot sur laquelle s'appuie l'AMM européenne.

Or le RCP laisse penser que l'utilisation de ChondroCelect avec une membrane de collagène est envisageable, voir souhaitable. Pourtant, il n'existe pas de consensus fort pour recommander cette pratique (cf. rapport d'évaluation faite par l'agence autrichienne¹³).

3.3. Conclusion

L'évaluation du bénéfice clinique de ChondroCelect a été fondée sur une étude clinique comparative randomisée ouverte de 12 mois chez des patients âgés de 18 à 50 ans atteints d'une lésion unique cartilagineuse localisée et symptomatique d'une surface comprise entre 1 et 5 cm² du condyle fémoral

Les patients ont été traités soit selon la technique d'implantation de chondrocytes autologues caractérisés (ICAC) avec ChondroCelect, soit par la technique de microfractures. Les patients du groupe microfractures ont été traités en un seul temps opératoire lors d'une arthroscopie initiale. Ceux du groupe *ChondroCelect* ont eu d'abord un prélèvement de chondrocytes lors de l'arthroscopie puis ont été ré-hospitalisés 4 semaines plus tard pour l'implantation sous arthrotomie de ChondroCelect, sur un lambeau périosté (suture et collé). Tous les patients ont suivi un programme de rééducation fonctionnelle de 12 mois après la chirurgie. A partir du 12ème mois, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension et être suivis pendant 48 mois supplémentaires (soit 60 mois après la chirurgie, phase de suivi toujours en cours) sachant que les patients en échec après microfractures pouvaient bénéficier d'une ICAC et être alors suivi dans la phase d'extension.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer après 12 mois, d'une part la supériorité de l'ICAC avec ChondroCelect sur la technique des microfractures en termes de qualité de la réparation structurale et d'autre part de comparer l'efficacité clinique des deux techniques sur le score composite de KOOS (Knee Osteoarthritis Outcome) mesurant par auto-questionnaire la douleur et d'autres symptômes (gonflement et raideur de l'articulation, activités de la vie quotidienne et sportives, qualité de vie).

Sur 112 patients (51 ChondroCelect, 61 microfractures), la qualité de la réparation structurale a été supérieure avec ChondroCelect. Ce résultat semble se confirmer durant la phase de suivi. Mais sa pertinence clinique est inconnue (absence de corrélation établie clinique/histologique) et un délai de 12 mois paraît prématuré pour juger de l'absence de différenciation des chondrocytes. Seuls les résultats de l'évaluation clinique permettraient de conclure à l'intérêt thérapeutique relatif des deux techniques. Or seule la non-infériorité, sur le score de KOOS, à 12 mois a été testée et la taille d'effet est, selon les experts, modeste à faible. La variation par rapport à l'inclusion de la douleur à 12 et 18 mois et celle du taux d'activité à 24, 30, 36 mois n'ont pas été différents entre les groupes.

Chez les patients symptomatiques depuis moins de 3 ans (analyse en sous-groupe, *a posteriori*) un bénéfice clinique supplémentaire à 36 mois en faveur de l'intervention avec ChondroCelect est observé mais non clairement établie. Ces données n'ont qu'un caractère exploratoire »

Les données cliniques disponibles ne permettent donc pas encore d'établir dans l'état actuel des données l'intérêt thérapeutique de l'ICAC avec ChondroCelect par rapport aux microfractures (technique la plus souvent pratiquée pour les petites lésions) ; un éventuel effet préventif sur la survenue de lésions arthrosiques n'est pas établi.

La tolérance des deux techniques paraît acceptable sachant que la technique ICAC nécessite une arthrotomie et le prélèvement d'un lambeau périosté au niveau du tibia.

Des effets indésirables généralement d'intensité modérée, ont été observés chez 78% des patients avec ChondroCelect. Certains ont été plus fréquents qu'avec microfractures: arthralgie (47% vs 43%), hypertrophie du cartilage (27% vs 14%) (dont la fréquence semble

¹³ Autologous chondrocyte implantation. Systematic review. Ludwig Boltzmann Institut, health technology assessment, Vienna, December 2009.

réduit grâce à l'utilisation d'une membrane de collagène au lieu du périoste), crépitation articulaire (18% vs 6,6%), gonflement de l'articulation (22% vs 6,6%).

La robustesse des résultats étant discutable ^{14 15 16} (une seule étude, effectif est limité, pas de démonstration d'une supériorité clinique), une étude confirmatoire paraît indispensable.

La transposabilité des résultats (conditions de mise en œuvre de la technique, taille des effectifs, facteurs de co-morbidités du genou exclus, absence de données d'efficacité avec membrane de collagène) n'est pas assurée.

¹⁴ Macmul S et al. Treating articular cartilage injuries of the knee in young people. BMJ 2010 ;340 :c998 doi :10.1136/bmj.c998.

¹⁵ Autologous chondrocyte implantation. Systematic review. Ludwig Boltzmann Institut, health technology assessment, Vienna, December 2009.

¹⁶ Hulet C et al. Greffes et transferts de cartilage. Travaux de la société française d'orthopédie de l'Ouest. Réunion du havre, juin 2008. Communications. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique 2009;95S :S60-S66.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'articulation est composée d'os périarticulaire et sous-chondral, de cartilage articulaire, de la membrane synoviale, de la capsule articulaire, et de la musculature péri-articulaires. Une perte de substance chondrale peut être consécutive à des traumatismes et aux maladies causant des lésions tissulaires irréversibles telles les arthropathies dégénératives ou inflammatoires ainsi qu'une instabilité articulaire associée à une lésion ligamentaire ou méniscale. La cicatrisation spontanée de ces lésions est difficile voire impossible, la capacité de réparation du cartilage articulaire étant très limitée.

Les lésions cartilagineuses sont difficilement diagnostiquées par la clinique car il n'y a pas de corrélation entre la symptomatologie clinique et l'état du cartilage¹⁷.

Des lésions symptomatiques, profondes, en zone portante, peuvent provoquer des douleurs au genou et une perte de la fonction articulaire entraînant handicap et altération marquée de la qualité de vie. Les lésions du cartilage peuvent évoluer vers l'arthrose, affection articulaire dégénérative chronique pouvant être grave et invalidante. Une réparation précoce des lésions cartilagineuses symptomatiques peut potentiellement éviter ou retarder des changements irréversibles de la surface articulaire¹⁸.

L'implantation autologue de chondrocytes (avec ChondroCelect implanté sur un lambeau périosté) est une technique de régénération du cartilage articulaire du genou. Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique, et peut-être préventif. Mais son efficacité clinique (taille d'effet, impact sur la qualité de vie, effet préventif sur le développement d'une gonarthrose notamment) n'est pas établie dans l'état actuel du dossier clinique.

Intérêt de santé publique :

La prévalence et l'incidence des pertes ostéochondrales sont peu connues. Elles sont d'origines multiples et la cause la plus fréquente chez le sujet jeune en est le traumatisme sportif. Elles peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et évoluer à terme vers une arthrose surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes, sans que cette évolution soit réellement documentée. Le fardeau de santé publique de ces pathologies peut donc être qualifié de faible pour la sous-population des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe autologue de chondrocytes, c'est à dire des patients adultes présentant des lésions localisées et symptomatiques de grade III et IV.

La prévention de l'arthrose à laquelle pourrait contribuer ChondroCelect peut relever d'un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies, en participant à la réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose et à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes (Loi de santé publique 2004, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques). Toutefois, en l'absence d'éléments sur la prévention à long terme de l'arthrose, la spécialité CHONDROCELECT ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles issues d'une seule étude portant sur un nombre limité de patients et sur la base d'un critère clinique composite tel que le score KOOS, l'impact du traitement par CHONDROCELECT sur les limitations fonctionnelles et la qualité de vie ne peut être établi, en dépit de l'obtention de cartilage hyalin en histologie. Les données de qualité de vie issues du questionnaire SF-36 de l'étude ne sont par ailleurs pas disponibles.

¹⁷ Rapport d'étape. Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou (Autologous chondrocyte implantation in the knee joint : ACI) HAS, février 2005

¹⁸ EPAR – Scientific discussion - ChondroCelect

La transposabilité des résultats de l'essai pivot à la pratique n'est pas assurée (critères d'exclusion notamment en cas d'autres atteintes articulaires, nécessité de compliance des patients au programme de rééducation).

De plus, la mise en œuvre de la greffe implique au minimum deux hospitalisations (réalisation d'une arthroscopie et des biopsies pour l'une puis implantation des cellules sous arthrotomie pour l'autre) alors que la technique des microfractures ne nécessite qu'une seule hospitalisation. Il peut donc être attendu de CHONDROCELECT un impact potentiellement négatif sur le système de santé.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de CHONDROCELECT.

En dehors des traitements à visée palliative éliminant les débris microscopiques (lavage arthroscopique et débridement), plusieurs moyens thérapeutiques sont envisageables : techniques dites de stimulation ostéochondrale conduisant à l'apparition de fibrocartilage (microfractures, perforations de l'os sous-chondral selon Pridie, abrasion) en cas de lésions peu étendues et techniques de réparation cartilagineuse par remplacement : allogreffes ostéochondrales et autogreffes ostéocartilagineuses (mosaïc-plasties) en alternative à l'implantation autologue de chondrocytes. Il existe un consensus pour qu'un traitement chirurgical ne soit envisageable que pour les lésions cartilagineuses du genou symptomatiques de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS. Selon le groupe d'experts sollicité par la HAS en 2005, les indications privilégiées de l'implantation autologue de chondrocytes sont les lésions de taille comprise entre 1 et 3 cm². Aucune des techniques chirurgicales actuelles n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

L'intérêt des techniques chirurgicales par rapport au traitement médicamenteux associé à la rééducation n'est pas connu.

Bien que la Commission considère qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, le service médical rendu par ChondroCelect doit être provisoirement considéré comme insuffisant en l'état actuel des données, pour justifier sa prise en charge.

La Commission n'est pas en mesure d'évaluer son intérêt thérapeutique, en particulier pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités.