

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CHONDROCELECT, autogreffe de chondrocytes destinée à la réparation du cartilage des condyles fémoraux

Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique provisoirement mal établi

L'essentiel

- ▶ CHONDROCELECT est un médicament de thérapie cellulaire composé de cellules provenant du cartilage du genou du patient. Il est indiqué chez l'adulte dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou.
- ▶ Bien qu'il s'agisse d'une thérapie cellulaire innovante, l'intérêt thérapeutique de CHONDROCELECT est insuffisamment démontré : l'efficacité clinique (taille d'effet, impact sur la qualité de vie, effet préventif sur le développement d'une gonarthrose notamment) n'est pas établie. La supériorité clinique de CHONDROCELECT sur les microfractures n'a pas été démontrée.
- ▶ Sa place par rapport aux alternatives chirurgicales pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme ne peut pas être précisée.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement chirurgical est envisagé uniquement pour les lésions cartilagineuses des condyles fémoraux correspondant aux grades III et IV de la classification arthroscopique ICRS.
- En dehors des traitements à visée palliative éliminant les débris (lavage arthroscopique et débridement), plusieurs techniques sont envisageables :
 - stimulation ostéochondrale conduisant à la constitution d'un fibrocartilage (microfractures, perforations de l'os sous-chondral selon Pridie, abrasion) en cas de lésions peu étendues ;
 - réparation cartilagineuse par remplacement, ou allogreffes ostéochondrales et autogreffes ostéocartilagineuses (mosaïc-plasties) en alternative à l'implantation autologue de chondrocytes.Aucune des techniques chirurgicales actuellement utilisées n'a démontré de supériorité par rapport aux autres.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- CHONDROCELECT, implantation autologue de chondrocytes, nécessite deux hospitalisations : l'une pour réaliser la biopsie de cartilage sous arthroscopie et l'autre pour réaliser sous arthrotomie l'implantation des cellules après leur amplification *ex vivo*.
- CHONDROCELECT doit être utilisé après débridement chirurgical. L'administration des cellules en suspension se fait sous un lambeau périosté ou une membrane de collagène. L'intervention est suivie d'un programme de rééducation spécifique.
- Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique, peut-être préventif, et dont l'intérêt clinique à long terme reste mal établi dans l'état actuel des connaissances.

Données cliniques

L'évaluation du bénéfice clinique de CHONDROCELECT est fondée sur une étude comparative randomisée ouverte de 12 mois chez des patients âgés de 18 à 50 ans atteints d'une lésion unique cartilagineuse localisée et symptomatique du condyle fémoral, de surface comprise entre 1 et 5 cm². Les patients ont été traités par implantation de chondrocytes autologues caractérisés (ICAC) (bras CHONDROCELECT) ou par des microfractures.

Les patients du groupe microfractures ont été traités sous arthroscopie. Ceux du groupe CHONDROCELECT ont d'abord nécessité un prélèvement de cartilage d'une zone non portante lors de cette arthroscopie, puis ont été ré-hospitalisés 4 semaines plus tard pour l'administration sous arthrotomie de CHONDROCELECT maintenu par un lambeau périosté. Tous les patients ont ensuite suivi un programme de rééducation fonctionnelle de 12 mois.

- L'objectif principal de l'étude était, après 12 mois, d'une part de démontrer la supériorité de CHONDROCELECT sur les microfractures en termes de qualité de la réparation structurale, d'autre part de comparer l'efficacité clinique des deux techniques sur le score composite 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 à 12 mois a été supérieure avec CHONDROCELECT. Ce résultat semble se confirmer durant la phase de suivi à 48 semaines. Mais la pertinence clinique de ce critère histologique est inconnue et le délai de 12 mois paraît trop court pour juger de l'absence de différenciation des chondrocytes.
 - Sur le score de KOOS à 12 mois, CHONDROCELECT a été non inférieur aux microfractures.
- Des effets indésirables, généralement d'intensité modérée, ont été observés chez 78 % des patients du groupe CHONDROCELECT. Certains ont été plus fréquents qu'après microfractures : arthralgie (47 % vs 43 %), hypertrophie du cartilage (27 % vs 14 %) – dont la fréquence semble réduite par l'utilisation d'une membrane de collagène au lieu de périoste, crépitation articulaire (18 % vs 6,6 %), gonflement de l'articulation (22 % vs 6,6 %).

L'emploi de CHONDROCELECT nécessite, outre l'arthroscopie initiale commune à la technique de microfractures, une arthrotomie 4 semaines plus tard et le prélèvement d'un lambeau périosté au niveau du tibia.

Intérêt du médicament

- En l'état actuel des données, bien qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, le service médical rendu* par CHONDROCELECT doit être provisoirement considéré comme insuffisant pour justifier sa prise en charge.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

