

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CHONDROCELECT (chondrocytes autologues)

**Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital
en raison d'un intérêt clinique insuffisant**

L'essentiel

- ▶ CHONDROCELECT a l'AMM pour la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou chez l'adulte.
- ▶ La mise en œuvre de cette greffe de chondrocytes autologues nécessite au minimum deux hospitalisations, la première pour arthroscopie pour le prélèvement des chondrocytes et la seconde pour arthrotomie pour leur implantation sous forme de cellules en suspension.
- ▶ Cette technique entraîne plus d'effets indésirables que la microfracture, effets qui peuvent gêner ou retarder la rééducation des patients.
- ▶ Après 12 mois de suivi, elle n'a pas démontré d'amélioration clinique plus importante qu'avec la microfracture ou la mosaïcoplastie.

Stratégie thérapeutique

- Chez les patients ayant des pertes de substance chondrale, un traitement conservateur peut être proposé, en particulier la rééducation, efficace sur le plan fonctionnel dans la gonarthrose.
- Un traitement chirurgical est envisagé pour les lésions cartilagineuses symptomatiques du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS (International Cartilage Repair Society).
 - Les techniques proposées sont fonction de la nature, de la taille et de la profondeur de la lésion et des attentes du patient :
 - la chirurgie conservatrice ou palliative (lavage arthroscopique, débridement) ;
 - la chirurgie réparatrice (forage de l'os sous-chondral, abrasion, implantation de membrane ou de matrice [AMIC], microfracture) ;
 - la chirurgie prothétique (prothèse unicompartmentale de genou), envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéo-chondrales ;
 - la chirurgie restauratrice (mosaïcoplastie, allogreffe ostéochondrale, autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes).
 - Aucune de ces techniques chirurgicales n'a démontré son efficacité sur des critères cliniques, ni sa supériorité par rapport aux autres.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - Compte tenu de :
 - l'absence d'efficacité démontrée sur des critères cliniques ;
 - la fréquence plus élevée d'effets indésirables qu'avec la technique de microfractures (ces effets, bien que sans caractère de gravité, peuvent remettre en cause l'intérêt de cette chirurgie lourde et avoir un impact potentiellement négatif sur la rééducation des patients) ;
 - la nécessité de deux hospitalisations, l'une pour arthroscopie (pour le prélèvement des chondrocytes), l'autre pour arthrotomie (pour leur implantation et leur maintien par un lambeau périosté dont la suture à la périphérie du cartilage est difficile et la tenue incertaine)...
 - La place de CHONDROCELECT dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.

Données cliniques

- Une étude randomisée *versus* microfractures a donné des résultats contradictoires à 12 mois : CHONDROCELECT, par rapport aux microfractures, a été supérieur sur la somme des scores histomorphométriques et histologiques, mais non différent sur le score ICRS II d'évaluation histologique. En termes de pourcentage de répondeurs (absence de récurrence), CHONDROCELECT a démontré sa non-infériorité par rapport aux microfractures après 12 mois de traitement et son absence de différence par rapport aux microfractures après 36 mois (83 % vs 66 %) et 60 mois (63 % vs 62 %).
- Une étude randomisée a comparé l'implantation de chondrocytes autologues (ICA) à la mosaïcplastie (autogreffes ostéocondrales multiples en mosaïque) chez 100 patients. Les échecs du traitement (rejet du greffon mis en évidence par arthroscopie ou une reprise chirurgicale) ont été moins fréquents après ICA qu'après mosaïcplastie (17 % *versus* 55 %, $p < 0,001$).

Ces résultats sont difficilement interprétables. En effet, d'abord, la répartition des surfaces des lésions cartilagineuses et de leur étiologie est hétérogène entre les groupes, ce qui représente un problème dans la mesure où ces deux éléments peuvent avoir une influence sur l'efficacité des techniques utilisées. Ensuite, deux techniques différentes ont été utilisées pour la greffe de chondrocytes (membrane de collagène et lambeau périosté) et la proportion de patients ayant reçu chacune de ces techniques n'est pas connue. Enfin, la quantité de chondrocytes effectivement implantée à chacun des patients n'est pas connue ; ainsi, la conformité avec la posologie validée par l'AMM de CHONDROCELECT ne peut être assurée.

- Les effets indésirables ont été plus fréquents après CHONDROCELECT qu'après microfractures : arthralgies (49 % vs 41 %), hypertrophie du cartilage (27 % vs 11 %), crépitation articulaire (20 % vs 3,3 %), gonflement de l'articulation (14 % vs 4,9 %), épanchement articulaire (12 % vs 4,9 %).

Selon le RCP, « des effets indésirables se sont produits chez 78,4 % des patients sur une période de suivi postopératoire de 36 mois. Les effets indésirables les plus courants étaient l'arthralgie (47,1 %), l'hypertrophie du cartilage (27,4 %), la crépitation articulaire (17,6 %) et le 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'opération sont un gonflement de l'articulation, une arthralgie et de la fièvre. Ces effets étaient généralement modérés et s'estompaient dans les semaines suivant l'opération ».

Intérêt du médicament

- La Commission considère qu'il s'agit d'une technologie de thérapie cellulaire innovante, mais au regard de ses critères d'évaluation, le service médical rendu* par CHONDROCELECT est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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.