

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE (CNEDIMTS)
ET
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (CT)

Mercredi 5 février 2020

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de services, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

La séance, présidée par M^{me} Le Guludec, est ouverte à 13 heures 48.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Messieurs Mesdames bonjour.

Nous allons commencer rapidement la séance. Nous avons un programme chargé et des contraintes horaires derrière.

Nous allons démarrer rapidement, si vous le voulez bien.

M. le P^r NIAUDET.- Madame la Présidente, avant de commencer, je peux vous faire une requête au nom d'un certain nombre de membres de notre commission. Ce serait d'avoir un accès aux revues médicales dans la mesure où un certain nombre d'entre nous n'y ont pas accès dans leur pratique quotidienne. Dans l'évaluation des dossiers, c'est extrêmement important d'avoir accès à ces revues.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Sur le principe, je suis totalement d'accord. Sur le plan pratique, je vais vérifier comment c'est faisable. Sur le principe, cela me semble une requête tout à fait raisonnable.

Nous n'avons pas de quorum CNEDiMTS. Nous vérifions. Je rappelle que le quorum est de 15 de chaque côté. Il y a 12 membres de la CNEDiMTS. Je rappelle que les membres de la CT sont privilégiés. Je m'en excuse auprès de la CNEDiMTS. Ce n'était pas possible autrement, ne serait-ce qu'en termes de calendrier. Sur le total, nous équilibrerons.

M^{me} ADENOT.- Nous avons Philippe Amable. Nous avons le quorum.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous sommes 16 d'un côté et 20 de l'autre. Le minimum étant 15 pour chaque commission, nous pouvons commencer à travailler.

C'est une intercommission des membres de la Commission de la Transparence et de la CNEDiMTS sous ma présidence. Nous allons examiner deux produits aujourd'hui : d'une part, la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités du médicament ESTROTEP et d'autre part, celle de SPHEROX.

Je vous rappelle l'importance du quorum et l'importance que vous restiez toute la séance, s'il vous plaît, de façon à conserver le même nombre de votants et de votes. Si jamais vous deviez partir avant la fin, je vous invite à en informer le secrétariat de l'intercommission, Élisabeth Gattoli, et émarger la feuille de présence.

Pour les deux dossiers, les chefs de projet du SEM, comme il s'agit de deux médicaments, vont présenter le dossier. Nous auditionnerons les experts extérieurs sollicités et les rapporteurs internes, nous débattons, nous procéderons au vote.

Comme vous le savez, s'il y a une disparité entre le nombre de votants de chaque côté, un des deux présidents de séance tirera au vote les membres qui ne seront pas appelés à voter.

Par ailleurs, pour cette séance, aucun des membres présents n'a déclaré de lien d'intérêt avec les dossiers présentés. Vous ne pouvez prendre ni aux débats ni au vote, si vous avez un intérêt direct ou indirect avec un des dossiers présentés aujourd'hui. Est-ce que, depuis l'examen de votre dernière DPI, vous auriez par hasard contracté un lien susceptible de créer un conflit d'intérêts à l'occasion d'un examen d'un des deux dossiers inscrit à l'ordre du jour ?

(Réponse négative)

Je vous rappelle que la séance est enregistrée et fait l'objet d'une transcription intégrale.

1. SPHEROX – Inscription

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Nous avons le quorum : 11 présents et quatre au téléphone côté CNEDIMTS. Côté CT, il y a eu un départ.

██████ va présenter les données.

██████, pour la HAS.- Tout comme le dossier précédent, je vais présenter rapidement le champ d'évaluation et l'AMM du produit, présenter ce qu'est le médicament de thérapie innovante, comment il s'implante, c'est-à-dire par la greffe chondrocytaire autologue.

Concernant la greffe et les comparateurs, je diffuserai un diaporama commenté que l'expert externe nous a transmis. Je présenterai succinctement les données disponibles à l'appui de la demande du laboratoire, qui reposent sur deux études et qui sont détaillées dans le document préparatoire. Je présenterai ensuite les revendications du laboratoire.

C'est un médicament de thérapie innovante, composés de sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice. Le laboratoire Codon exploite ce médicament et revendique l'inscription aux collectivités. Il n'y a pas de dispositif médical associé ni d'acte à inscrire.

L'AMM dans laquelle vous devez vous prononcer a été obtenue le 10 juillet 2017 dans la réparation des lésions du cartilage articulaire symptomatiques du condyle fémoral et de la rotule de grade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society de surface inférieure ou égale à 10 cm², chez l'adulte.

Vous avez bien noté que le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte, c'est-à-dire chez les patients de 18 à 50 ans.

Très rapidement, pour les lésions de grade III-IV, cela correspond à des lésions qui occupent plus de 50 % de l'épaisseur du cartilage, allant jusqu'à l'os sous-chondral. Ce sont les deux dernières lignes d'images que vous voyez sur la diapositive.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante issue de l'ingénierie tissulaire.

Il contient des sphéroïdes, qui sont agrégats sphériques, dans lesquels on retrouve des chondrocytes autologues, c'est-à-dire prélevées chez le patient lui-même, qui ont été cultivées ex vivo dans différents milieux de culture et qui sont associées à une matrice artificielle synthétique, plus précisément, une matrice autotynthétisée par les chondrocytes. SPHEROX est administré au patient par la technique d'implantation des chondrocytes autologues, l'ICA. C'est la troisième génération d'ICA. J'y reviens tout de suite.

L'ICA est une technique chirurgicale inventée en 1994. Elle est réalisée en deux temps : le prélèvement du cartilage et la transplantation des chondrocytes. Le principe est de multiplier les chondrocytes sur des milieux de culture et de les réinjecter dans la zone lésée sur un support pour régénérer la perte de substance cartilagineuse et donc d'obtenir un tissu proche du cartilage hyalin.

Nous avons trois générations d'ICA. La première repose sur la dynamique du complexe chondrocytes-périoste. On recouvrait la greffe par un lambeau périosté. Ensuite, dans la deuxième génération d'ICA, ont été développées des membranes artificielles pour remplacer le périoste et éviter les complications type arrachement.

Dans la troisième génération, donc SPHEROX, on met en culture les chondrocytes directement dans la matrice qui est tridimensionnelle.

SPHEROX s'administre à une posologie de 10 à 70 sphéroïdes appliqués par cm^2 de lésion, par implantation intra-articulaire, soit par arthroscopie soit par mini-arthrotomie. Les patients traités par SPHEROX doivent suivre un programme spécifique de rééducation que vous trouverez à la fin du document préparatoire qui vous a été transmis. Ce médicament est bien sûr réservé à l'usage autologue et la prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédie et traumatologie.

Concernant le processus d'utilisation de SPHEROX, de production et d'implantation, dans un premier temps, on effectue une biopsie cartilagineuse par arthroscopie en périphérie de la lésion, au niveau des rampes intercondyliennes en zone non portante et saine. Ce prélèvement est envoyé en Allemagne au laboratoire Codon pour extraire les cellules du cartilage et les cultiver. Ce processus dure six à huit semaines.

Dans un premier temps, les chondrocytes sont isolées et développées en culture monocouche composée du sérum du patient. Il n'y a pas besoin d'ajouter de facteur de croissance. Les chondrocytes sont transférées dans un système de culture 3D. Il peut se former les sphéroïdes par les chondrocytes d'une matrice extracellulaire qui va venir encapsuler les chondrocytes.

Pour l'implantation de SPHEROX, elle se fait par arthroscopie ou mini-arthrotomie. Il est nécessaire de faire un débridement de la zone lésée sans endommager la plaque sous-chondrale et d'appliquer de façon uniforme les sphéroïdes avec une posologie de 10 à 70 sphéroïdes par cm^2 de lésion.

Théoriquement, les sphéroïdes adhèrent d'eux-mêmes à la surface lésée en l'espace de 20

minutes, sans qu'il y ait besoin de recouvrement par un lambeau périosté ou une membrane artificielle ni une fixation à l'aide d'une colle de fibrine.

Sur la stratégie thérapeutique des lésions chondrales, le traitement est réservé aux lésions profondes et étendues, c'est-à-dire symptomatiques, qui sont en zone portante, unipolaires, c'est-à-dire sur une seule face articulaire, et qui sont focalisées. En première intention, ce sont des mesures hygiéno-diététiques, c'est-à-dire l'adaptation des activités physiques, l'immobilisation des articulations ou un traitement de la douleur. En cas de lésions très symptomatiques, c'est-à-dire pour les lésions de grade III ou IV, un traitement chirurgical peut être indiqué. Il existe plusieurs techniques, notamment les techniques réparatrices qui vont permettre de former un fibrocartilage, qui n'a pas les propriétés du cartilage hyalin, ou des techniques restauratrices, dont l'objectif est de former le cartilage hyalin natif.

Je vais passer le diaporama de l'expert.

(Vidéo comportant les commentaires de l'expert - Cf LIEN)

Je n'ai pas précisé. Il est important que ce soit l'expert qui présente la stratégie thérapeutique et compte tenu du fait qu'il ne peut être présent, ni au téléphone. Je n'ai pas précisé qu'il s'agissait du Professeur Gilbert Versier, chirurgien orthopédique à la clinique Drouot, ancien membre de la CNEDIMTS et ancien chef de pôle de l'hôpital des armées.

Comme il vient de le dire, les comparateurs cliniquement pertinents de SPHEROX sont les techniques utilisées en pratique en France. Pour les lésions de moins de 2 cm², la technique de référence est la mosaïcoplastie. On peut également utiliser les microfractures, mais c'est généralement lors de découverte fortuite. Pour les lésions de 2 à 4 cm², ce sont les microfractures PLUS, c'est-à-dire des microfractures avec recouvrement par une membrane type CHONDRO-GIDE, qui a notamment été évalué par la CNEDIMTS en 2016. Pour les lésions de plus de 4 cm² qui sont très étendus qui sont très rares, ce sont aussi les microfractures PLUS, et s'il y a une atteinte osseuse, ce sont les allogreffes ou le Méga-OATS, qui est une sorte de mosaïcoplastie géante.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Merci beaucoup. Les données disponibles ont été données tout à l'heure. Je dois gagner un peu de temps.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est vous qui voyez. Je n'ai pas parlé des données, mais elles sont dans le document préparatoire.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Allez-y.

[REDACTED], pour la HAS.- Les données sont issues de deux études cliniques menées chez les adultes de 18 à 50 ans : une étude de phase III menée chez les lésions peu étendues de 1 à 4 cm² est une étude de phase II non comparative pour les lésions de 4 à 10 cm².

L'étude de phase III était en ouvert, contrôlée versus microfracture, étude de non-infériorité menée en Allemagne et en Pologne. Nous avons une durée de suivi de 36 mois. Parmi les critères

d'inclusion, c'étaient des adultes de 18 à 50 ans, atteints de lésions de grade III à IV, de 1 à 4 cm². Il ne fallait pas que les patients aient de lésion concomitante de deux genoux, de signe d'arthrose, d'instabilité du genou, de seconde lésion du même genou, ou d'ostéochondrite disséquante au contraire de l'AMM.

Le critère de jugement principal était la variation du score global KOOS évalué par le patient entre l'inclusion et la visite 6, c'est-à-dire à 24 mois après l'implantation. Les critères de jugement secondaire étaient d'autres critères fonctionnels, les sous-scores KOOS ou d'autres scores structurels ou histologiques sur lesquels je reviendrai rapidement.

Le traitement étudié était SPHEROX par rapport à la technique de microfracture. SPHEROX a été administré à la posologie validée par l'AMM.

Il y a eu 102 patients randomisés dans l'étude. La population ITT modifiée était constituée de 97 patients. Il s'agissait principalement d'hommes (dans 60 % des cas), d'âge moyen de 27 ans, d'IMC 25,8 kg/m², fumeur pour un patient sur trois et consommateur d'alcool pour un patient sur deux. Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les groupes. Généralement, nous avons des lésions d'origine traumatique, dans quasiment un cas sur deux. Au contraire des critères d'inclusion, on avait des lésions d'origine arthrosique, mais seulement pour 4 % des patients. La taille moyenne de la lésion était de 2,1 cm² et le score global moyen KOOS de 56,6.

Concernant le résultat sur le critère de jugement principal, la variation du score global KOOS, score fonctionnel validé autoévalué par le patient à 24 mois sur une échelle de 0 à 100, la variation dans le groupe SPHEROX était de 24,9 points, et dans le groupe microfracture de 21,5 points. Il s'agissait, dans le groupe SPHEROX, entre l'inclusion et le 24^e mois, d'une différence cliniquement pertinente. Nous retenons généralement 8,5 points à 10 points pour qualifier la différence de cliniquement pertinente. La différence intergroupe était de 5,5 points entre les groupes avec la limite inférieure de l'intervalle de confiance à -0,8, une borne de non-infériorité fixée à -8,5, donc une non-infériorité démontrée. La supériorité n'a pas été démontrée alors qu'elle était prévue au protocole.

Sur les critères secondaires, ils sont exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha, tous suggèrent la non-infériorité SPHEROX par rapport à la microfracture.

Sur l'étude de phase II, qui était pour les lésions de 4 à 10 cm², c'était une étude de dose réponse. Il y a 60 mois de suivi. Les critères d'inclusion sont les mêmes, sauf que les patients atteints d'ostéo-arthrite disséquante pouvaient être inclus. Les critères de jugement principal et secondaires sont les mêmes. Trois doses ont été évaluées dans l'étude dont deux, des groupes B et C, correspondent à la posologie de l'AMM.

73 patients ont été prélevés et transplantés dans cette étude correspondant à la population ITT modifiée.

Il y avait majoritairement des femmes (71 %), d'âge moyen 35 ans (donc assez jeunes), d'IMC 25 kg/m². Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les groupes. On avait une taille

moyenne de la lésion de 4,9 cm². L'origine de la lésion était traumatique dans un cas sur deux.

Concernant le critère de jugement principal, c'est encore une fois la variation du score global KOOS mais à 12 mois, nous avons, tous groupes confondus, une variation moyenne de 16,1 points entre l'inclusion et le 12^e mois.

Sur les analyses histologiques, je passe vite. C'est des critères secondaires exploratoires. Il y a très peu de patients qui ont consenti à une seconde biopsie afin de faire l'analyse histologique. Nous n'avons que 16 patients en étude de phase III et sept dans l'étude de phase II. Nous remarquons que dans l'étude de phase III, la surface cartilagineuse n'est lisse que pour deux patients sur neuf dans le groupe SPHEROX et trois patients sur sept dans le groupe microfracture. Il s'agit de cartilage hyalin que pour un seul patient sur neuf dans le groupe SPHEROX et deux patients sur sept dans le groupe microfracture.

La tolérance : les événements indésirables les plus fréquents sont des arthralgies, des épanchements articulaires et un gonflement articulaire, qui sont des événements indésirables liés à la procédure. Il n'y a pas de différence entre le groupe SPHEROX et le groupe microfracture.

C'est également le cas pour les événements indésirables graves. Il y a un peu plus d'événements indésirables ayant entraîné la sortie de l'essai dans le groupe microfracture. On a des arthralgies, ostéochondroses et lésions méniscales.

Je finirai par rappeler qu'il y a des risques importants identifiés dans le PGR : la délamination du greffon, l'hypertrophie du greffon. Ces risques peuvent entraîner l'échec de la greffe.

Le laboratoire revendique un SMR important chez les patients âgés de 18 à 50 ans et ASMR IV pour les lésions de 2 à 10 cm² et une ASMR V pour les lésions de 1 à 2 cm². Il demande également un ISP compte tenu du caractère de gravité de l'absence de thérapeutique.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente. - Merci.

Professeur Sautet ?

M. le P^r SAUTET. - Je suis chirurgien orthopédiste à Saint-Antoine à Paris. Le dossier présente une thérapie innovante dont le but essentiel est la prévention de la survenue d'une arthrose dans le cadre d'une perte de substance cartilagineuse d'origine traumatique. Il y a une déviation dans les études. À peine un patient sur deux présentait une lésion traumatique. Je ne sais pas d'où sortent les autres lésions cartilagineuses une focale, c'est-à-dire sur une seule des surfaces articulaires de l'articulation du genou. J'avais pas mal de questions, notamment sur la forme. Les cultures de chondrocyte en monocouche, en 72 heures, ce sont devenues des fibroblastes qui ne vont plus élaborer pas du collagène de type 2 mais du collagène de type 10. Nous parlons de substance, mais pour que les chondrocytes restent chondrocytes, ils doivent être dans une structure en trois dimensions.

On parle de matrice artificielle auto-synthétisée. C'est un mystère pour moi. Si c'est artificiel, pourquoi est-elle auto-synthétisée ? Si elle est auto-synthétisée, pourquoi l'appelle-t-on artificielle ?

Je n'ai pas eu de renseignement.

Ma deuxième interrogation est la mise en place des microsphères sous arthroscopie. Sous arthroscopie, il faut un flux d'eau pour distendre l'articulation. Ils indiquent qu'il faut arrêter le flux. Mais après, on est exposé au saignement. La surface ostéocondrale ne doit pas être abîmée. On vient déposer des sphères de cartilage, et au bout de 20 minutes, presque par magie, cela adhère et ne bouge plus. En tant que chirurgien, c'est un peu compliqué à comprendre. Est-ce possible ? Je ne sais pas, mais je ne vois pas comment ces sphères vont rester sur l'os sous-chondral.

J'ai regardé dans le dossier. Une technique est décrite par un chirurgien en 2007 dans une revue allemande. Ce chirurgien n'a publié qu'une fois la technique dans un journal allemand, et depuis, nous n'en avons plus entendu parler. Il n'a plus publié sur les autres greffes de chondrocyte.

Sur le fond, c'est une technique qui existe depuis 2004, diffusée en Allemagne depuis 2016. Dans la littérature, il y a à peine cinq ou six articles dans PubMed. Les deux derniers sur SPHEROX datent de 2017. C'est une étude économique du NICE sur : faut-il traiter les adolescents versus les adultes ? Dans la demande du laboratoire, cela concerne uniquement les adultes.

Je ne reviens pas sur la méthodologie des études de phase II et de phase III basées sur un score KOOS, qui est une auto-évaluation par le patient d'un principe de régénération cartilagineuse avec des études histologiques qui ont été décrites par Gilbert Versier, un de nos experts en greffe de cartilage, avec un résultat somme toute modeste de cartilage hyalin.

M. Le D^r BINARD. - Je vais faire assez rapide. J'avais envoyé un rapport.

Quand nous lisons intellectuellement, c'est assez séduisant, mais à mon avis, les données sont peu robustes dans les différentes indications. Pour soulever quelques points qui m'ont interpellé en lisant le dossier, dans l'étude de phase II, il est contre-intuitif que, pour des lésions de grande taille, il n'y ait pas d'effet dose réponse. Peu importe combien on met, ils s'améliorent. On a pris une posologie large pour couvrir toutes les posologies de la phase II comme pour la phase III. Cela m'a paru bizarre.

Nous n'avons pas de bras comparateur, notamment juste un bras de soins de support, de rééducation, alors que même les patients qui reçoivent le SPHEROX sont pris en charge en rééducation par la suite. Il est difficile de faire la part des choses sur l'efficacité du traitement.

Dans les deux études, on a peu de détails sur les patients inclus, des détails assez simples : la durée d'évolution des symptômes, on ne la connaît pas. Les traitements qu'ils ont eus avant, on ne sait pas. Nous savons juste ce qu'ils n'ont pas eu le droit d'avoir quelques semaines avant l'inclusion. Nous avons peu de détails.

Sur la comparaison par rapport à la microfracture, ce sont des techniques de microfracture simples. Ils ont pris des tailles de lésion de 1 à 4 cm². Ce n'est pas la taille de lésion où la microfracture a les résultats les plus optimaux. Dire que c'est non inférieur, c'est un peu difficile,

notamment pour les lésions inférieures à 2 cm². La taille des lésions était à 2,1 dans l'étude. Entre 2 et 4, nous n'avons pas comparé aux techniques les plus optimales d'aujourd'hui pour, comme le rappelait notre collègue, quelque chose qui existe en Allemagne depuis 2004.

Les données d'histologie sont assez faibles avec en majeure partie un cartilage fibrohyalin obtenu. Il y a la gestion des traitements de secours. Ils avaient le droit de prendre des traitements de secours mais du paracétamol juste une semaine avant. Rien n'est quantifié sur quelle dose, qui prenait quoi, même si le taux de patients sous traitement diminuait au cours du temps. La place dans la stratégie est difficile à définir à mon sens. Pour des lésions inférieures à 2 cm², nous n'avons aucun argument pour dire que c'est mieux que les techniques existantes. Entre 2 et 4, par rapport aux techniques les plus récentes, c'est pareil. Pour la place revendiquée pour des lésions supérieures à 4 cm², nous n'avons que l'étude de phase III qui supporte difficilement cette indication.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci. Y a-t-il des questions que je demande assez ciblées ?

M. le P^r GUILLOT.- J'ai un commentaire et une question. Nous avons un critère d'évaluation KOOS, qui est un critère d'évaluation par le patient, dans une étude qui est en ouvert. Je ne sais pas très bien quelle fiabilité nous pouvons accorder à ce critère de jugement. Cela remet en cause la fiabilité des études.

La question, c'est la tolérance. Nous mettons des chondrocytes, certes autologues, qu'on a mis sur des sphères. À long terme, n'y a-t-il pas un risque de proliférations non contrôlées à 5, 10 ou 15 ans ? Je ne sais pas quel recul nous avons avec ces techniques. Je n'ai pas vu grand-chose dans le dossier.

Cela peut-il provoquer une gêne à une chirurgie ultérieure du genou dans le cadre d'un remplacement ? C'est une question de bétotien par rapport à l'orthopédiste.

M. le P^r SAUTET.- Au pire, c'est l'échec, mais cela ne contrarie pas une chirurgie qui se fera en cas de chirurgie pour l'arthrose par prothèse ou réaxation éventuellement d'un membre en genu varum ou genu valgum.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Et pour la tolérance ?

M. le P^r SAUTET.- Nous n'en savons rien.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Vous disiez vous-même sur le devenir des composites que vous doutiez que ça se transformait en fibroblastes. Mais les fibroblastes, ça se multiplie bien. À la question proliférations non contrôlée, nous pouvons imaginer une prolifération non contrôlée de fibroblastes.

M. le P^r SAUTET.- Je ne peux pas dire. Mais mon interrogation était sur la technique décrite : on prélève des chondrocytes, technique habituelle, sur des zones non portantes. Il y a une culture en monocouche et nous obtenons assez rapidement, en 72 heures, une différenciation. Ils expliquent après (je ne sais pas trop comment) qu'ils reconstruisent une structure en trois

dimensions. Nous pouvons imaginer que dans cette structure en trois dimensions, ces chondrocytes restent chondrocytes. Nous n'avons pas de preuve histologique, pas d'étude de sécrétion d'ARN pour le collagène de type 2 ou de type 10. Cela reste une croyance.

M^{me} le Pr BRAGUER.- J'ai une remarque. La consommation d'antalgiques malgré tout augmente au cours du temps. Au bout d'un an de l'étude, il y a un certain nombre de consommations et à la visite 8, il y en a plus.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- C'est peut-être vrai aussi dans le groupe contrôle.

M^{me} le Pr BRAGUER.- Aussi. Mais quelle est l'efficacité à long terme de cette technique ?

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Les collègues au téléphone ont-ils des questions ?

(Réponse négative)

Si je comprends le résumé, l'avis est plutôt sceptique, mais de toute façon, si jamais il devait y avoir une possibilité d'avis favorable, ce n'est pas dans le périmètre de l'AMM, que je vous rappelle : lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III et IV) de surface inférieure ou égale à 10 cm, c'est-à-dire très large (tout ce qui est inférieur à 10 cm). Jusqu'à 2 cm, ce n'est pas forcément la bonne alternative, donc il faut restreindre.

Par ailleurs, il y a des choses qui ne sont pas marquées dans cette indication. Patients très symptomatiques, oui. Il y a l'âge, 18-40 ans, qui a été ajouté. Il y a le genou stable et bien axé et absence d'arthrose ou de pré-arthrose.

Si nous devons voter, je propose une indication restreinte. Vous pouvez éventuellement la résumer.

Y a-t-il des commentaires sur ces indications ?

M. le Pr THUILLER.- Il faudrait donc commencer à restreindre en modifiant la surface ?

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Oui, sur les petites surfaces, j'ai l'impression que la microplastie est supérieure.

M. le Pr SAUTET.- Au moins égale.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Ou au moins égale.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Les meilleures indications seraient des lésions supérieures à 2... Ce n'est pas sûr. Entre 2 et 4 ?

M. le Dr BINARD.- La seule question, à mon sens, ce serait dans la population supérieure à 4 cm², entre 4 et 10, en admettant de le prendre comme un traitement de sauvetage, mais c'est juste

sur les données de la phase II qui sont vraiment très peu robustes.

[REDACTED], pour la HAS.- J'apporte une précision. Comme l'a dit l'expert, il y a des alternatives même pour les lésions très étendues de 4 cm², la microfracture PLUS ou des techniques de sauvetage, l'allogreffe...

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Qu'il y ait d'autres alternatives, s'ils font aussi bien, ce n'est pas forcément un facteur.

M. le P^r THUILLEZ.- Je m'avance un peu, mais nous ne savons pas ce que deviennent les cellules. Il n'y a pas de contrôle local, pas de bras comparateur, pas d'étude au long cours alors qu'on s'intéresse à la survenue de l'arthrose. Cela me paraît beaucoup pour une nouvelle technique faiblarde au plan méthodologique.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Dans ce cas-là, pouvons-nous voter directement sur l'indication de l'AMM ?

Y a-t-il des gens qui s'y opposent ?

(Réponse négative)

Alors, dans l'indication de l'AMM, qui considère que le SMR est suffisant ?

(Il est procédé au vote.)

SMR suffisant : 1 voix

SMR insuffisant : 32 voix

C'est sur la totalité de l'AMM, donc il n'y a pas de miroir.

Nous n'avons pas à voter l'ASP puisque l'avis est insuffisant.

Le vote sera adopté de façon électronique. Vous serez sollicités.

Merci de répondre.

(La séance est levée à 16 heures 24.)