

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

Mercredi 30 juin 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. Thuillez, est ouverte à 8 h 50.

(Élisabeth Gattuli procède à l'appel nominal.)

M^{me} GATTULI, pour la HAS.- Sont présents 16 membres de la CT et 20 membres de la CNEDiMTS.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons débiter la réunion.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Bonjour à tous.

Comme vous le savez, il s'agit d'une réunion de l'intercommission avec les membres de la CT et de la CNEDiMTS, constitués en intercommission sous ma présidence pour auditionner le laboratoire Codon dans le cadre de la phase contradictoire concernant la demande d'inscription sur son médicament Spherox sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

Je rappelle des règles pratiques de prise de parole pour cette séance dématérialisée pour que cela se passe au mieux.

Comme lors de toutes vos séances CT et CNEDiMTS et pour cadrer les débats, je rappelle que les membres ne peuvent prendre la parole de leur propre chef. Il est nécessaire pour la bonne tenue et la clarté des débats de demander la parole dans le tchat. Je modérerai les interventions en fonction de vos demandes avec l'appui de Christian et d'Isabelle si une demande m'échappait.

Je rappelle que le tchat ne sert qu'à demander la parole. Évitez les conversations, car elles sont consultables par le laboratoire et complexifient la modération. S'il y a des soucis de connexion, vous pouvez contacter notre service STNL dont les coordonnées sont rappelées dans le tchat par Mathilde.

Dominique Crochet me signale beaucoup d'écho. Je vais essayer de baisser le son chez moi. Avez-vous moins d'écho ? Je vérifie que tout le monde a coupé son micro. Est-ce mieux ?

M. Le D^r BENEZET.- C'est mieux.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci beaucoup. Pour l'organisation des votes, vous savez que vous êtes 16 présents aujourd'hui pour la CT, 15 membres pour la CT plus Christian et 19 membres plus Isabelle côté CNEDiMTS, plus moi-même. Nous avons largement le quorum.

Le vote nominatif se fera par ordre alphabétique des membres de l'intercommission, puis les présidents des deux commissions, Isabelle et Christian et je voterai la dernière.

Je vous annoncerai les résultats des votes à l'issue, évidemment.

Je vous rappelle, mais je sais que vous le savez, l'importance que vous restiez connectés toute la séance pour conserver le quorum lors des votes. Si vous devez vous absenter, je vous invite à informer le secrétariat de l'intercommission par mail, Élisabeth Gattuli.

Il est exactement 16 heures 27. Nous allons pouvoir faire entrer le laboratoire, puisque nous commençons la séance à 30 avec eux, le temps de régler les problèmes techniques de leur côté également. Nous pouvons faire entrer le laboratoire Codon.

(Les représentants du laboratoire Codon rejoignent la visioconférence.)

1. SPHEROX 10-70 SPHÉROÏDES/CM² - Audition

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Bonjour. Merci d'avoir rejoint cette commission par visio. Tous les membres sont connectés et vous entendent et sont susceptibles d'interagir avec vous. Je vous propose de vous présenter.

M. CHENAIE (Codon AG).- Je suis Philippe Chenaie, directeur général de la société Bauerfeind AG.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je vous propose de couper les images et que seulement celui qui se présente parle, sinon, cela fait beaucoup d'écho, s'il vous plaît.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Philippe Hernigou, chirurgien orthopédiste, ancien président de la Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Professeur Jean-Jacques Lataillade. Je suis professeur de biologique du service santé des armées et ex-directeur de l'unité de médicament de thérapie innovante de l'hôpital Percy à Clamart. Je suis expert en ingénierie tissulaire et thérapie cellulaire.

M. le D^r ARNAUD, pour Codon AG.- Philippe Arnaud, je suis PU-PH à Bichat.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- J'explique le déroulé de la séance. [REDACTED], le chef de projet HAS, va faire un rappel rapide du dossier, puis nous vous auditionnerons pour expliciter les raisons de la demande d'audition et les éclairages que vous voudrez bien apporter sur les données cliniques analysées.

Je rappelle qu'au cours de votre exposé, vous n'avez pas la possibilité d'exposer de nouvelles données, conformément au Règlement intérieur de l'intercommission. Le temps maximal imparti est de 30 minutes.

Je rappelle aux membres qu'ils auront la possibilité de vous poser des questions à l'issue de la présentation et d'utiliser la conversation Teams pour demander la parole.

À l'issue de ces deux fois 30 minutes, nous ferons sortir les représentants du laboratoire et nous pourrons ainsi débattre et procéder au vote selon les modalités que j'ai rappelées tout à l'heure.

Je rappelle, concernant les liens d'intérêt, qu'aucun des membres présents n'a déclaré de lien d'intérêt avec le dossier présenté. Je rappelle aux membres que vous ne pouvez prendre part ni aux délibérations ni au vote si vous avez un lien direct ou indirect avec le dossier examiné ce jour. Aussi, je vous demande de m'indiquer si, depuis la dernière DPI, vous auriez contracté un lien

susceptible de créer un conflit d'intérêts à l'occasion de l'examen du dossier de ce jour.

(Aucune réponse)

Je ne vois rien dans le tchat. Nous pouvons commencer la séance. Je laisse la parole pour un court rappel du dossier à [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Merci.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Les slides sont en train d'être partagées.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez en audition le laboratoire Codon dans le cadre de la phase contradictoire de l'évaluation de la spécialité Spherox 10-70 sphéroïdes par cm², suspension pour implantation. C'est un médicament de thérapie innovante issu de l'ingénierie tissulaire, composé de sphéroïdes de chondrocytes autologues, prélevés chez le patient, associés à une matrice auto-synthétisée par les chondrocytes. Ce n'est pas associé à un dispositif médical ou à un acte à inscrire.

Le laboratoire demande l'inscription aux collectivités de Spherox dans le cadre de son AMM obtenue en 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'ICRS, de surfaces inférieures ou égales à 10 cm² chez l'adulte.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, les patients de 18 à 50 ans, conformément aux données cliniques disponibles.

Vous avez basé vos avis sur les résultats de deux études cliniques menées chez les adultes de 18 à 50 ans atteints de lésions cartilagineuses symptomatiques du genou de grade III ou IV ICRS. La première étude était de phase III, menée avec les patients avec des lésions de 1 à moins de 4 cm², c'était en ouvert randomisé et contrôlé par rapport à un comparateur, la technique de microfractures seules. C'était un essai de non-infériorité.

Puis, vous aviez les résultats d'une étude de phase II menée chez les patients avec lésions plus étendues, de 4 à 10 cm², étude en ouvert, non contrôlée, évaluant trois doses de Spherox dont deux validées par l'AMM.

Vous avez déjà pris connaissance des résultats de ces études et vous avez le détail des résultats dans l'avis provisoire qui vous a été renvoyé. Nous avons pris le soin de renvoyer les slides de l'expert externe dans lesquelles toute la stratégie thérapeutique et les comparateurs cliniquement pertinents sont détaillés.

Sur la base des résultats de ces deux études lors de l'examen du 5 février dernier, vous avez conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la Solidarité nationale, d'une absence d'intérêt pour la santé publique et de place dans la stratégie thérapeutique, avec l'argumentaire suivant : compte tenu de la démonstration de la non-infériorité de Spherox par rapport à la technique de microfractures, comparateur que vous avez considéré cliniquement pertinent, mais

non optimal pour les lésions inférieures à 2 cm² et non pertinent pour les lésions de 2 à 4 cm². Compte tenu des limites méthodologiques de cette démonstration, notamment son caractère subjectif qui repose sur un score fonctionnel autoévalué par le patient dans une étude en ouvert et l'absence de supériorité démontrée alors que celle-ci était prévue au protocole, compte tenu des résultats histologiques exploratoires qui portaient sur un faible nombre de patients et qui ne permettaient pas de conclure à la capacité de cette technique dont l'objectif est la restauration cartilagineuse à produire et restaurer du cartilage, compte tenu de l'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de référence pour les lésions supérieures à 2 cm², notamment la technique de microfractures plus et la technique des allogreffes, ainsi qu'aux soins de support, compte tenu du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme, notamment sur la prévention de la gonarthrose, compte tenu de l'absence de données chez les patients après 50 ans et chez les patients avec des lésions inférieures à 1 cm², compte tenu du profil de toxicité qui était marqué par des épanchements et des gonflements articulaires, des entorses des ligaments, ainsi que la délamination ou l'hypertrophie du greffon qui peuvent entraîner l'échec de la greffe.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je laisse maintenant la parole au laboratoire. Il est 36.

M. CHENAIE (Codon AG).- Bonjour à tous. Je suis Philippe Chenaie.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Tout le monde entend ?

M. CHENAIE (Codon AG).- C'est bon ? Je tiens à remercier l'intégralité des membres présents et présenter la société Bauerfeind qui représente Codon en France, dont je suis le directeur général. La maison mère est la société Bauerfeind AG, une société allemande éponyme du professeur Bauerfeind, présente sur le marché européen du dispositif médical de classe I, en orthopédie et en phlébologie depuis plus de 90 ans.

Elle possède en France deux sites, un à Tremblay, pour les dispositifs médicaux de classe I en orthopédie et phlébologie et un deuxième site dédié à la recherche et au développement basé à Montpellier sur le site de l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapie, le site de l'hôpital Saint-Éloi.

Sur ce site, nous avons des personnels, un docteur en immunologie, ainsi qu'une ingénieure spécialisée dans les biothérapies, dans une volonté de développement sur une plate-forme de recherche commune, pour des produits issus de cellules souches pour les pathologies articulaires. Le but de ce site est de développer, à terme, nos produits pharmaceutiques et d'en réaliser la production.

Je transmets la parole au professeur Jean-Jacques Lataillade du service de Santé des armées pour la partie immuno-histologique de la spécialité.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Vous avez tous le diaporama affiché, je pense. Je suis Jean-Jacques Lataillade, je me suis déjà présenté.

Je vais commenter la diapositive n° 5. Avec Spherox, il s'agit de reconstruire du cartilage normal à partir de sphéroïdes obtenus à partir de culture d'une biopsie du cartilage pour obtenir des chondrocytes en situation autologue, prélevés chez le patient lui-même.

Ces sphéroïdes sont déposés au niveau du cartilage, dans la couche profonde du cartilage, au niveau de l'os sous-chondral, [REDACTED]
[REDACTED] C'est à ce niveau que vont adhérer les chondrocytes de culture en 20 minutes après leur dépôt.

Ces sphéroïdes contiennent des chondrocytes, mais également du tissu cartilagineux synthétisé par les chondrocytes eux-mêmes [REDACTED]

Diapositive suivante. Comment sont obtenus ces sphéroïdes ? C'est une biopsie cartilagineuse en tissu sain. La biopsie subit une digestion enzymatique.

M. le P^r SAUTET.- Je m'excuse, mais il n'y a pas le diaporama sur les écrans.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous l'avons envoyé, et chacun doit l'avoir sous les yeux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour compléter, nous le remettons dans le tchat, mais il n'y a pas de partage d'écran pour ne pas faire planter Teams en raison des vidéos.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Donnez-moi le feu vert dès qu'il y a le diaporama, s'il vous plaît.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- (Intervention inaudible.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le diaporama est lourd, cela demande du temps pour le chargement dans le tchat.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- J'attends le feu vert.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sinon, je l'envoie par mail. Nous l'envoyons par mail et cela ira mieux. Normalement, M. Pelé, vous avez tous les documents.

M. PELÉ.- Merci.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Je reprends sur la diapositive n° 6.

Elle décrit l'obtention des sphéroïdes en deux étapes de culture, une première étape en monocouche, [REDACTED]
[REDACTED] C'est une étape importante. Sans facteur de croissance, en sérum autologue, [REDACTED]
[REDACTED]

Puis, la culture est transférée en trois dimensions, diapositive 7, [REDACTED]

██████████ pour obtenir une formation de sphéroïdes qui va permettre d'obtenir un agrégat de chondrocytes, ██████████ qui vont former ce sphéroïde ██████████

Slide 8, ce qui est innovant dans ce procédé, c'est l'obtention de chondrocytes autologues par le procédé de culture, qui vont déjà, au cours de la culture ██████████ réaliser une synthèse de tissu cartilagineux. Ceci est démontré sur la diapositive par des images histologiques avec une coupe des sphéroïdes, l'expression de collagène de type 2, représentée en couleur rosée sur ces coupes. Nous voyons en violet sombre les noyaux des chondrocytes. L'expression des collagènes est un marqueur caractéristique du cartilage correspondant au cartilage natif.

Diapositive 9, c'est démontré par l'expression de marqueurs chondrocytaires caractéristiques au niveau des sphéroïdes, comme le collagène de type 1 ou type 2 et la protéine S100, et la protéine aggrecan, caractéristiques de l'expression de chondrocytes, identiques à ce que nous pouvons trouver dans le cartilage natif.

Quel est le circuit thérapeutique ? Slide 10, à partir d'une biopsie cartilagineuse du patient lui-même en zone saine, il y aura isolement des chondrocytes ██████████ et une première étape d'expansion cellulaire en culture monocouche, un transfert dans les supports pour une culture en trois dimensions et, enfin, un transfert dans les tubulures d'implantation pour finir en implantation en zone sous-chondrale dans la zone cartilagineuse lésée. Cela prend ██████████ du début à la fin.

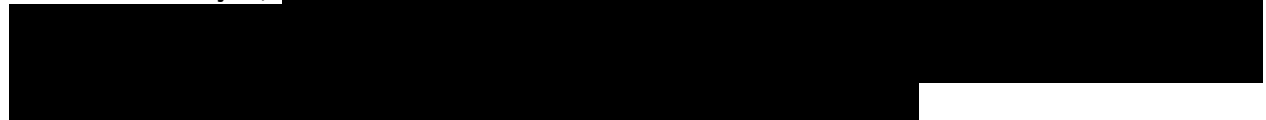
Slide 11, des contrôles de qualité sont réalisés au cours des étapes, dès la biopsie jusqu'à obtention du produit fini.



Slide 13, parmi les contrôles de qualité, ██████████



De la même façon, ██████████



Voilà pour cette partie biologique et de production du produit. Je passe la parole au professeur Hernigou pour la stratégie thérapeutique.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Je prends la parole sur la diapositive 16 pour situer Spherox dans la place thérapeutique et les études cliniques.

Diapositive 17, comment situer Spherox sur les autres traitements ? Trois principaux traitements sont utilisés pour la réparation des défauts cartilagineux. La mosaïcoplastie qui permet à partir de plots cartilagineux prélevés en zone saine, avec 1 cm d'os sous-chondrale de reconstruire la perte de substance. Dès que la surface est importante, des prélèvements en zone saine sont nécessaires. Autre inconvénient, c'est la nécessité de creuser des puits de presque 1 cm de profondeur, pour impacter ces plots ce qui diminue le capital osseux de la zone pathologique.

Il y a un risque d'irrégularité de surface, comme c'est visible sur l'arthrographie si les plots ne sont pas tous enfoncés au même niveau.

Diapositive 18, pour les microfractures, le principe est de perforer l'os sous-chondral pour arriver dans l'os spongieux et recruter des cellules souches qui vont coloniser la surface. Ce n'est utilisable que pour les surfaces de petite taille, moins de 2 cm², et le tissu de revêtement obtenu n'est pas du vrai cartilage, mais un fibrocartilage.

Un autre modèle utilise des membranes de collagène associées comme support pour les cellules. Le collagène humain n'existe pas actuellement. Le principal inconvénient est l'origine porcine ou bovine de ces membranes.

Diapositive 20, la technique utilisant Spherox a pour avantage un prélèvement réduit en zone saine. Le nombre de chondrocytes est amplifié in vitro. L'implantation est du tissu cartilagineux autologue comme pour la mosaïcoplastie, mais cette implantation se fait à la surface de l'os sous-chondrale, sans creuser de puits, ce qui permet de préserver le capital osseux sous-chondral. Comme l'amplification est in vitro, il n'y a pas de limite théorique pour greffer de grandes pertes de surface.

Diapositive 21, en résumé, même si toutes les tailles de perte de substance peuvent être traitées, le produit Spherox s'adresse préférentiellement à des lésions de plus de 4 cm², là où les autres traitements ont leurs limites et où les seules solutions sont des allogreffes avec leurs inconvénients. Le nombre de patients est limité à 200 par an en France. Ce nombre est petit, mais correspond à un besoin thérapeutique pour lequel il n'existe pas de solution satisfaisante actuellement.

Diapositive 22, les deux études concernant le produit Spherox ont été effectuées conformément à l'avis scientifique de l'Agence européenne du médicament. Il s'agit d'une part d'une étude ouverte dose dépendante de phase II, étude prospective traitant des lésions de 4 à 10 cm² chez 75 patients. D'autre part, une étude phase III avec comme comparateur la microfracture, étude effectuée chez 51 patients. La microfracture a été validée comme comparateur par l'Agence européenne du médicament.

Diapositive 23, l'amélioration clinique observée avec Spherox est hautement significative à deux ans. Le résultat clinique obtenu avec Spherox et mesuré par le score Koos et choisi comme référentiel montre une amélioration globale supérieure à celle obtenue avec la microfracture. Mais surtout, cette amélioration est observée, quelle que soit la taille des lésions, en particulier pour les lésions de plus de 4 cm².

Diapositive 24, dans le détail, l'amélioration est observée pour les activités quotidiennes comme pour les activités sportives et de loisirs. La supériorité clinique est associée à une meilleure réparation sur des IRM analysées en aveugle.

Diapositive 25, la technique utilisant Spherox présente certaines spécificités chirurgicales.

Diapositive 26, pour découvrir ces spécificités, je vous demande d'activer la vidéo qui est en encadré en bas à gauche. Si vous avez activé cette vidéo, la spécificité repose sur l'adhérence des sphéroïdes à l'os sous-chondral, qui permet une meilleure conservation de l'os sous-chondral. Vous voyez le défaut cartilagineux, l'ablation des débris cartilagineux jusqu'à l'os sous-chondral saignant. Vous voyez la conservation de l'os sous-chondral.

Le dépôt des sphéroïdes se fait à partir des tubulures. Leur adhésion à l'os sous-chondrale est immédiate. Cela permet la répartition en les faisant glisser sur la surface du défaut. Une ou deux doses peuvent être utilisées suivant la surface de la lésion. Ces sphéroïdes continuent d'adhérer suffisamment pour autoriser des mouvements de flexion et d'extension du genou. Sur la vidéo, des mouvements de flexion extension effectués au cours de l'intervention par le chirurgien pour s'assurer du résultat obtenu. Ces propriétés d'adhérence sont liées aux nombreuses protéines d'adhésion sécrétées par les chondrocytes et décrites dans la littérature.

Diapositive 27, une autre vidéo que vous devez aussi activer. Les sphéroïdes adhèrent entre eux et ceci même pour de grandes surfaces. Ici, une perte de substance de près de 10 cm² avec le dépôt d'un grand nombre de sphéroïdes sur la perte de substance. Durant l'arthroscopie, il n'y a aucune perte de sphéroïdes, aucune ne tombe et lorsqu'elles sont réparties sur la surface, elles restent parfaitement en contact entre elles.

Diapositive 28, quelques points de détails sur ces sphéroïdes.

La posologie est de 10 à 70 unités par cm². Dans la tubulure, leur nombre est variable suivant la surface à couvrir, en moyenne, c'est ■ par cm² qui sont utilisés.

Diapositive 29. Dans cet exemple, vous voyez une perte de substance de 5 cm², recouverte par

environ 100 sphéroïdes placés sur la lésion cartilagineuse après avivement. À droite, vous voyez la réparation obtenue sur l'arthroscopie de contrôle au 10e mois postopératoire.

Diapositive 30, la réparation du cartilage commence sur le plan microscopique grâce aux propriétés d'adhérence des sphéroïdes entre elles. Les surfaces d'adhésion augmentent en quelques heures et quelques jours pour permettre ensuite la couverture par ce tissu cartilagineux de la perte de substance.

Diapositive 31, quelques résultats histologiques observés lors de réintervention chirurgicale à deux ans ont permis de confirmer la nature du cartilage hyalin. En haut, le groupe Spherox, en bas, les microfractures. Dans Spherox, le collagène de type 2 est présent dans 100 % des cas avec une expression élevée six fois sur neuf. Dans le groupe des microfractures, il n'est présent que dans 70 % des cas. Aucune expression élevée n'est observée.

Diapositive 32, les résultats cliniques à long terme montrent un taux de réintervention bas dans le groupe Spherox et plus élevé dans les microfractures. Ceci est conforme à ce qui est observé dans les autres séries de la littérature.

Diapositive 33, il existe environ 20 publications rapportées dans la littérature sur ce produit, sous le nom de Spherox ou des noms similaires. Aucun événement indésirable inattendu n'a été noté.

Diapositive 34, nous en arrivons aux revendications possibles pour ce produit.

Diapositive 35, ce médicament est donc une thérapeutique innovante mini-invasive. Il doit s'adresser comme médicament à des lésions cartilagineuses non arthrosiques de plus de 4 cm² chez les patients de 18 à 40 ans.

La technique présente les avantages suivants : elle est peu invasive et sans risque sur la régularité de surface du condyle comme avec la mosaïcoplastie. Comparé à la microfracture associée à la membrane de collagène, le produit n'utilise pas de matrice animale. La technique autologue peut être utilisée quand on soupçonne une cicatrisation difficile comme chez les diabétiques ou lors de consommation excessive de tabac. C'est le seul médicament de thérapie cellulaire qui associe les chondrocytes matures ayant déjà synthétisé leur propre tissu cartilagineux autologue.

Diapositive 36, sur le plan de gestion des risques, ceux-ci sont très limités parmi ceux identifiés. La délamination du cartilage formé n'est observée que dans 2 % des cas. L'hypertrophie de la greffe est théoriquement possible, elle n'a pas été observée dans l'étude contrairement avec d'autres techniques. Certaines mesures additionnelles minimisent les risques. Ce sont la formation des chirurgiens, personnel médical et paramédical et la diffusion ciblée de la technique à des centres spécialisés.

Diapositive 37, c'est donc un service médical rendu très important qu'apporte cette spécialité de thérapie innovante. Elle répond, je vous rappelle, à un besoin thérapeutique non satisfait dans les lésions cartilagineuses de plus de 4 cm² d'origine post-traumatique ou dans des lésions cartilagineuses limitées comme dans l'ostéochondrite disséquante. Elle s'adresse à une lésion non

arthrosique sur un genou stable et bien axé du sujet jeune.

Des contre-indications découlent : l'arthrose, les défauts d'axe, la laxité, les pathologies inflammatoires, infectieuses, les lésions situées en zone difficilement accessible, comme la phase supérieure du tibia.

La population ciblée pour cette thérapeutique concernerait moins de 200 patients par an, âgés de 18 à 40 ans. Elle nécessite un chirurgien expérimenté dans le traitement des lésions cartilagineuses et ne peut concerner que quelques centres dans des sites géographiques localisés.

Diapositive 38, en conclusion, c'est le seul médicament autologue de thérapie innovante pour la prise en charge d'une lésion cartilagineuse de grande taille, de neuf à 10 cm².

Ce médicament vient combler un besoin thérapeutique non pourvu chez les sujets jeunes. Il a l'avantage d'associer des chondrocytes matures ayant déjà synthétisé leur propre tissu cartilagineux autologue avec du collagène de type 2 similaire au cartilage hyalin natif. Il minimise le prélèvement de cartilage sur le site sain. Merci de votre écoute.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- M. Le Feuvre a une question.

M. Le P^r LE FEUVRE.- J'ai une question sur l'interprétation de l'étude de phase II. J'ai été surpris de ne pas voir de variation d'effet entre les groupes. Nous avons la même quantité d'effets alors que nous avons des variations de 20 à 10. Quelle est votre interprétation sur cette absence de relation ?

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Il n'y a pas d'effet dose dépendant. Cet effet est observé dans les thérapies cellulaires habituellement, c'est-à-dire qu'il n'est pas certain que la multiplication des cellules ait un lien direct avec l'effet, comme cela peut s'observer dans les médicaments, par exemple.

Il n'a pas été observé d'effet direct sur le nombre de sphéroïdes placés. En revanche, vous avez remarqué qu'il y a un nombre variable, que l'on peut utiliser deux doses pour répartir sur la surface. Il n'est pas besoin de couvrir toute la surface, comme dans la mosaïcoplastie, pour avoir un effet. Ce n'est peut-être pas un effet pharmacologique, mais de réparation tissulaire. Nous attendons la réponse par la multiplication des cellules.

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

M. le P^r SAUTET.- Alain Sautet. J'ai une question pour le professeur Hernigou. La vidéo montrée lors de l'implantation des sphéroïdes est particulièrement impressionnante. Même en faisant des mouvements de flexion, ces sphéroïdes ne bougent pas. Cela s'explique-t-il uniquement par l'adhésion des sphéroïdes entre eux et l'accroche de l'os sous-chondral ?

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Il n'y a pas de colle, si c'est la question.

M. le P^r SAUTET.- Entre autres.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- C'est lié à l'adhésion. Sous le terme « adhésion et adhérence », il y a plusieurs mécanismes, il y a les protéines sécrétées par les chondrocytes qui sont des protéines d'adhésion. Il y a des forces microscopiques qui font que lorsque deux cellules sont en contact, elles ont des propriétés physiques d'adhésion. C'est un phénomène purement lié au produit. Il n'y a aucune colle appliquée pour fixer les sphéroïdes.

M. le P^r SAUTET.- J'ai une autre question toujours pour le chirurgien.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- J'apporte un complément. Il y a aussi la notion de sécrétion de matrice extracellulaire par les chondrocytes qui apporte l'élément adhésif.

M. le P^r SAUTET.- Ce n'est pas immédiat.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Cela commence au cours de la culture.

M. le P^r SAUTET.- Quand nous les étalons, nous pouvons imaginer qu'il n'y a pas d'adhérence ou d'adhésion parfaite.

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Les sphéroïdes sont entourés de la matrice en surface.

M. le P^r SAUTET.- Une question pour le chirurgien que tu es, Philippe. Cela a été implanté sous arthroscopie, donc il faut arrêter le flux de sérum physiologique lors de la mise en place des sphéroïdes ?

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Sur le plan technique, la vidéo est sous arthroscopie. Nous pouvons arrêter s'il n'y a pas de saignement. S'il y a un petit saignement, nous pouvons laisser un flux liquidien réduit. J'ai assisté à une intervention chirurgicale avec un flux réduit. Même le flux réduit du liquide d'arthroscopie ne décolle pas les sphéroïdes.

M. le P^r SAUTET.- Merci.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci. Le suivant est le docteur Vanier.

M. le D^r VANIER.- Bonjour et merci pour la présentation. Je vous avoue ne pas avoir compris sur la slide 23, comment cela pouvait être interprété comme étant la preuve d'une supériorité d'un bras par rapport à l'autre. Pouvez-vous m'éclairer sur le sujet ? Merci.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- C'est celle qui concerne l'amélioration clinique.

M. le D^r VANIER.- Tout à fait.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Je reviens dessus ? Vous l'avez devant les yeux.

M. le D^r VANIER.- Oui, mais vous avez indiqué lors de la présentation qu'elle était la preuve d'une démonstration de supériorité. Je n'ai pas saisi en quoi.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Quand on compare à la microfracture les résultats, les

scores sont plus élevés. C'est ce que je voulais dire. Cela ne concerne que la partie comparée à la microfracture.

Pour la partie des lésions de plus de 4 cm², il n'y a pas de supériorité, car il n'y a pas de comparateur et d'ailleurs pas de comparateur possible pour les lésions de plus de 4 cm², sauf à faire des allogreffes, ce qui n'est pas justifié.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci, avez-vous eu la réponse à votre question ? Serge Kouzan qui a demandé la parole.

M. le D^r VANIER.- Oui, merci.

M. le D^r KOUZAN.- La vidéo montre pour une lésion une restitution ad integrum. Je voulais savoir quelle est la proportion de restitution ad integrum avec cette technique et comment cette proportion se compare avec les techniques comparatives, et comment ceci se traduit sur le plan clinique, s'il y a une différence de restitution ad integrum par une non-infériorité, si j'ai bien compris.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- La restitution visible par une arthroscopie de contrôle ne concerne pas tous les patients. Ce n'est pas possible. Ce ne sont que des patients qui n'ont eu à l'occasion d'un autre geste un contrôle qui permet de voir la réparation.

Les patients ont en revanche une IRM de contrôle. Celle évaluée en aveugle par rapport aux patients avec microfracture montre une supériorité de la reconstruction sur les IRM. L'ensemble des patients ont des IRM de contrôle. Bien entendu, l'IRM montre une réparation. Sur l'IRM, nous ne voyons que des signaux et non pas le cartilage.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci. Le professeur Mercier a une question dans le tchat, mais Jean-Christophe, tu peux peut-être l'exprimer.

M. le P^r MERCIER.- Le point qui est tout à fait crucial, c'est que nous sommes très impressionnés par les résultats objectivés par les vidéos. Nous voyons les sphéroïdes qui vont s'intégrer et un cartilage qui est tout à fait normalisé.

Mais le problème, c'est de démontrer que cette technique a réellement un effet d'amélioration sur les scores de douleur, sur les scores IRM, et malheureusement, nous avons soit des valeurs médianes, soit des valeurs moyennes, mais aucune déviation soit en termes de déviation standard, soit d'écart interquartile qui permet de juger d'une différence entre les deux techniques, celle de Spherox, *versus* la microfracture.

Nous aimerions être convaincus. Sur les deux diapositives 23 et 24, nous n'avons pas les éléments pour juger de cette différence significative tant en termes de score de douleur, de lésion IRM.

Nous voulons être convaincus pour modifier notre jugement sur cette technique impressionnante sur les images. Maintenant, l'important est de soigner les patients.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Pour le score, la différence de score est hautement significative. Cela a été rapporté dans le dossier de l'Agence du Médicament. La différence de score sur la microfracture est hautement significative. Le « petit p » est à 0,01.

M. le D^r VANIER.- De non-infériorité.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Je ne pense pas que cela s'adresse pour des lésions de petite taille.

Il faut garder à l'esprit que c'est pour des lésions de plus de 4 cm². Il n'y a pas de comparateur, mais tous les patients ont eu une amélioration clinique. C'est le plus important. Aussi une reconstruction visible sur IRM. Tous les patients n'ont pas eu d'arthroscopie de contrôle, mais ils ont tous eu une amélioration de leur score et une amélioration sur l'IRM.

Il n'y a pas de comparateur et il ne pourra pas y en avoir. Il n'y a pas de possibilité, en dehors de faire une comparaison avec des allogreffes, ce qui serait difficile à faire, et le produit s'adresse à un petit nombre de gens pour des lésions de grande surface. Actuellement, ils ont tous été améliorés sur le plan clinique comme sur le plan de l'IRM.

M. Le P^r MERCIER.- Si je peux me permettre, sur la diapositive 24, vous avez le sous-score Koos pour l'aptitude aux activités quotidiennes et pour le sport et loisir, on voit qu'en fonction du temps, il y a une amélioration de la médiane ou moyenne de ces scores, mais est-ce vraiment significativement différent par rapport à la technique de la microfracture où le score passe de 67,5 à 85,8 ? Est-ce différent ? Je ne sais pas. Même chose pour le sport et les loisirs, on passe de 43,6, à 87 et de 36,1 à 66,7.

Même chose pour le score Mocart, où vous avez une différence de médiane quasiment pareille. Nous sommes dans la limite finalement. Il n'y a pas de différence significative apparente. Peut-être qu'Antoine Vanier qui a posé la question et qui est méthodologiste pourrait poser des questions plus précises que les miennes.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Il y a une amélioration statistiquement significative, mais votre question, c'est à quelle valeur clinique cette amélioration correspond ?

M. Le P^r MERCIER.- Absolument. Nous voulons être convaincus.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Elle est supérieure. Prenez un patient standard non sportif, l'amélioration sera subjective, même si elle est statistiquement significative. S'il a une demande plus importante pour le genou, elle sera plus facilement mise en valeur.

M. Le P^r MERCIER.- Dans une étude de phase III avec 51 sujets, il est probable de ne pas avoir un nombre suffisant. Il n'y a pas eu de calcul *a priori* du nombre de sujets pour répondre à la question. C'est ce qui nous pose problème. Dans les médicaments, nous utilisons, finalement, souvent des essais randomisés avec un nombre plus important de malades, sur des hypothèses *a priori*. Je ne suis pas méthodologiste moi-même. J'aimerais que les méthodologistes reprennent la balle.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous avons une question de Hugues Blondon et M. Vanier fera un commentaire.

M. le D^r BLONDON.- J'ai deux questions, une pour M. Lataillade et une pour M. Hernigou.

M. Lataillade a montré que le process pour réaliser les sphéroïdes était un process tout de même relativement complexe, long, [REDACTED]. Quel est le pourcentage d'échecs, s'il le sait ?

M. le P^r LATAILLADE, pour Codon AG.- Je ne vais pas donner un chiffre exact. [REDACTED] surtout lié à des biopsies de mauvaise qualité. Le process lui-même de culture est assez robuste.

M. le D^r BLONDON.- Merci.

Ma deuxième question pour M. Hernigou. J'ai été frappé en regardant la littérature par une étude publiée qui semble montrer que la microfracture n'est peut-être pas le bon comparateur. Dans l'étude qui a comparé de façon prospective sur cinq ans la microfracture, le débridement et un traitement médical simple, finalement, le traitement médical simple fait aussi bien voire mieux que la microfracture. J'aurais aimé un commentaire de sa part. N'aurait-il pas fallu comparer les sphéroïdes au traitement médical ? Ne faut-il pas faire cette comparaison ?

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Je ne le pense pas, du moins pour les grandes pertes de substance. Parce que je ne crois pas que le traitement médical ou les microfractures aient pu réparer les pertes de substance de grande surface.

Ensuite, on ne peut pas reprocher non plus de ne pas avoir de comparateur quand c'est possible. Le seul disponible au moment où l'étude a été démarrée était la microfracture sur le plan chirurgical.

C'est un comparateur accepté par l'Agence Européenne du Médicament. Il est difficile de réfuter un comparateur chirurgical qui existe. Ensuite, peut-être que pour les petites tailles, nous pourrions faire une étude avec une comparaison médicale, mais encore une fois, je ne crois pas que le produit s'adresse vraiment à des lésions de petite taille, mais des pertes de substance de grande surface, plus de 4 cm², là où il n'y a pas de thérapeutique pour ces patients.

M. le D^r BLONDON.- Merci.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- M. Vanier et [REDACTED].

M. le D^r VANIER.- Par rapport au dossier que nous avons eu, les résultats de la page 23 correspondent à la thèse d'une hypothèse de non-infériorité entre les deux bras. Le « petit p » associé est la démonstration du fait que Spherox n'est pas inférieur à la technique de microfracture, mais d'après le dossier que l'on a, la supériorité n'a pas été démontrée. La différence entre les deux groupes a été observée entre deux échantillons, non extrapolable à la population. Il n'a pas été fait preuve de la supériorité entre les deux groupes. C'est une étude de non-infériorité et non pas de supériorité.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Tout à fait d'accord, c'était défini par le protocole.

██████████, pour la HAS.- Vous insistez sur le fait que ce médicament aurait une place importante pour les lésions étendues, 4 cm², notamment en absence d'alternative. Or, en France, la pratique clinique utilise les allogreffes ou la technique de microfracture plus avec un recouvrement par membrane, voire technique de Mega-OATS. Pouvez-vous éclaircir le point et préciser pourquoi vous ne considérez pas ces techniques comme des comparateurs cliniquement pertinents ?

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Les allogreffes cartilagineuses supposent d'avoir des allogreffes cartilagineuses, et ce n'est pas fréquent. Pour un condyle, si la surface est importante, il faut avoir le condyle similaire, même s'il est disponible en taille et en morphologie. Si vous avez une bande d'os avec des pièces anatomiques de grande variété, il ne faut pas oublier que le genou de chacun ressemble comme son nez, il est particulier dans la dimension, la taille, il y a une difficulté pour obtenir la pièce.

Cela reste une allogreffe avec des risques d'allogreffe en général.

Ensuite, concernant les membranes de collagène, elles ont la particularité d'être disponibles sur le plan industriel, mais elles utilisent du collagène d'origine animale avec les risques théoriques, le plus souvent. Nous avons vu que parfois, ils entrent dans la réalité aussi. C'est un produit tout à fait autologue et sans risque théorique, comparé aux deux précédents.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci. Une question de Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- C'est un peu en complément de la question que vient de poser ██████████. La demande est sur les lésions supérieure à 4 cm². Cela ne concerne que la phase II, dans les études, puisque la phase III, c'est inférieur. Les tableaux montrés ne concernent pas l'indication. Nous sommes dans la phase II, une étude non comparative. J'ai entendu ce que vous venez de dire. Mais dans la diapositive 21, vous décrivez la stratégie potentielle et vous donnez des alternatives potentielles. C'est difficile, mais on ne peut pas dire qu'il n'y a aucun comparateur, car vous en donnez.

M. le D^r HERNIGOU, pour Codon AG.- Oui, ils sont théoriques. Mais il est difficile de faire une étude avec des comparateurs de grande surface, puisque sur des 4 ou 5 cm², vous êtes directement dans l'allogreffe, et non plus dans la membrane.

M. Le P^r MERCIER.- Merci.

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

M. le Pr SAUTET.- En commentaire, il faut se souvenir que les lésions le plus souvent post-traumatiques ou secondaires à une ostéochondrite surviennent chez des sujets jeunes. La reprise d'activités sportives est importante, comme la prévention de la survenue d'une arthrose chez les patients jeunes qui, une fois arthrose constituée, amènerait à un handicap et qualité de vie modestes.

Il n'y a une notion que nous n'avons pas encore et que nous n'aurons que dans 10 ou 15 ans, la prévention de survenue d'arthrose chez cette population jeune, de moins de 40 ans.

M. le Dr HERNIGOU, pour Codon AG.- Je suis d'accord, je n'entre pas dans le traitement de la prévention de l'arthrose, puisque ce n'est pas le cas, mais des études sortent, puisqu'il y a une étude récente parue aux États-Unis, montrant que le risque est la nécessité d'une prothèse totale de genou chez un sujet jeune à 10 ans après une lésion cartilagineuse de plus de 4 à 5 cm².

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Merci, je peux appeler une dernière question dans les minutes qui restent, mais je n'en vois pas apparaître dans le tchat. Je crois que vous avez répondu à toutes les questions posées. Merci beaucoup d'être venus. Nous vous tenons au courant. Je vous demande de bien vouloir vous déconnecter.

M. le Dr HERNIGOU, pour Codon AG.- Merci. Au revoir.

(Les représentants de Condon quittent la visioconférence.)

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Très bien, je crois que les cinq personnes ont quitté la conversation. Nous pouvons débattre. Nous avons le temps de débattre avant de voter. Utilisez le tchat et dites-moi qui veut prendre la parole. Personne ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je souhaite donner une précision pour rappeler aux membres que le laboratoire continue à avoir accès au tchat. Utilisez-le vraiment que pour demander la parole.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Y a-t-il des commentaires ? Notamment le rapporteur, puisqu'un n'est pas là. Monsieur Sautet, les questions ou la présentation vous ont-ils inspiré des commentaires ?

M. le Pr SAUTET.- Oui, j'en ai fait part au laboratoire présent et aux docteurs Lataillade et Hernigou. La question se posera à distance. Y aura-t-il une prévention de la survenue de gonarthrose ? Il ne me semble pas que lors de la première présentation, passage, il y a eu ces vidéos de mise en place des sphéroïdes. J'ai trouvé que c'était techniquement quelque chose que nous connaissons peu actuellement.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- Il n'y avait pas dans le dossier initial.

M. le Pr SAUTET.- C'est bien cela. C'est un projet assez ambitieux qui sera probablement notre médecine et notre chirurgie de demain.

M^{me} le Pr LE GULUDEC, Présidente.- En effet, dans le dossier initial, il n'y avait pas de vidéo. Ils l'ont amenée avec eux pour l'audition. Non, pardon, avant, il y a Étienne Lengliné.

M. le Dr LENGLINÉ.- C'était pour faire la synthèse, comme personne ne prenait la parole.

Je n'ai pas été très convaincu par leur présentation. Nous apprenons qu'il y a probablement des comparateurs, une étude comparative était probablement possible. Le critère de jugement, on

nous dit que c'est une supériorité et ce sont des études de non-infériorité avec des différences de score qui ne sont pas très impressionnantes dans l'étude de phase III, que nous ne retenons pas, finalement, mais la seule où il y a eu un comparateur, les différences ne sont pas très importantes. Il y a une amélioration « spontanée » dans le groupe comparateur aussi importante que dans le groupe Spherox. C'est très intéressant, comme technique, et peut-être que cela va changer les pratiques, mais je n'ai pas été convaincu par leur présentation.

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

M. le P^r NIAUDET.- Merci. Cela va un peu dans le même sens. C'est assez impressionnant comme technique, et les vidéos sont assez convaincantes. Néanmoins, la réponse aux questions sur les diapositives 23 et 24 n'est pas convaincante. Je ne vois pas du tout d'étude statistique. Antoine pourrait aussi faire un commentaire.

Est-ce que les réponses qu'ils ont faites ont convaincu ? Surtout sur la diapositive 24, quand nous passons d'un chiffre à l'autre et que nous repartons de plus haut dans le groupe Spherox pour arriver à 92 et que l'on part de plus bas, et que l'on monte aussi dans le groupe microfracture, je ne sais pas s'il y a vraiment une étude statistique dessus, valable. En tout cas, je ne suis pas convaincu.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis frappé par la déconnexion entre une vidéo qui montre un résultat miraculeux de restitution ad integrum et la modicité des résultats. Si j'ai bien compris, la moitié sont hors sujet, puisque la revendication n'est que pour les lésions de grande surface.

Ceci étant dit, personnellement, si la comparaison, c'est l'allogreffe, avoir chez un sujet jeune un traitement immunosuppresseur *versus* une injection autologue, peut-être que nous pouvons discuter le fait que le comparateur ne soit pas adéquat. Néanmoins, je suis frappé par cette déconnexion entre les images qu'ils amènent et je ne sais pas très bien les résultats cliniques pertinents ou pas.

Si j'ai bien compris, la seule pertinence pour les grandes surfaces, ce sont les comparaisons IRM. J'aimerais bien que l'on m'éclaire avant le vote.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- [REDACTED] voulait faire un commentaire.

[REDACTED], **pour la HAS.-** À part l'allogreffe, il y a aussi la technique de microfracture plus que vous avez considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, parce que c'est utilisé en pratique. Cela a été confirmé par l'expert externe.

M. le D^r VANIER.- Je réponds encore à l'interrogation de Patrick. Encore une fois, l'étude est une étude de non-infériorité. Ce qu'ils ont démontré et ce à quoi correspond le « petit p », c'est que Spherox n'est pas inférieur à la technique de microfracture. En revanche, ensuite, lorsqu'il a été testé la supériorité, elle n'a pas été démontrée au risque alpha de 5 %. La différence de 3,5 points de moyenne entre les groupes, nous ne savons pas si c'est un hasard d'échantillonnage ou une vraie différence.

De plus, comme Patrick le soulignait très bien, les deux groupes de base ne partent pas de la même baseline. Le groupe Spherox part d'un groupe fonctionnel plus important que l'autre. Enfin, le score est de 0 à 100 points. Quand bien même la différence serait significative, ce qui n'est pas le cas, puisque la supériorité n'est pas démontrée, se pose la question de la différence clinique d'une différence de trois points sur un score de 100 points. Je ne serais pas sûr qu'il y en ait une.

Je sais que ce n'est pas consensuel, mais même si c'est statistiquement significatif, il est peu probable que trois points aient une pertinence clinique.

██████████, pour la HAS.- J'ai un commentaire supplémentaire concernant la diapositive 24 et le score Mocart qui évalue la réparation cartilagineuse par IRM. Nous n'avons pas de chiffre, néanmoins le laboratoire prétend qu'il y a une supériorité par rapport à la microfracture à la visite 4, après 12 mois de suivi. Nous avons des données jusqu'à la visite 7, c'est-à-dire environ trois ans de suivi. Il n'y a pas de différence entre les groupes à la visite 7. Il y a même un léger avantage sur la microfracture sur le score Mocart.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai la même problématique. La phase III avec une non-infériorité ne concerne pas l'indication revendiquée. Nous sommes en dessous de 4 cm². Au-dessus, il y a une étude non comparative, avec des comparateurs potentiels, puisque donnés dans la stratégie thérapeutique. Ensuite, tout ce qui est dans la diapositive 23 et 24, cela ne concerne pas l'indication revendiquée.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous sommes d'accord. Hugues Blondon a réglé son problème de micro.

M. le D^r BLONDON.- Non.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Si, on vous entend très bien.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais demander à ██████████ l'argumentaire que nous avons émis pour justifier le SMR insuffisant pour voir si nous pouvons lever les différents arguments point par point.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous pouvons les partager.

██████████, pour la HAS.- Je vais vous le partager.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En attendant, le SMR insuffisant était justifié notamment par l'absence de place.

██████████, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le D^r BLONDON.- Merci.

██████████, pour la HAS.- Je peux le lire. C'est une démonstration de non-infériorité de Spherox par rapport à la microfracture et absence de supériorité démontrée, alors que c'était prévu au protocole ». M. Vanier l'a largement dit.

C'était une étude en ouvert qui évaluait un score fonctionnel autoévalué par le patient. Cela faisait partie des limites méthodologiques. Des résultats histologiques exploratoires, notamment, parce qu'il y avait un faible nombre de patients ayant accepté d'avoir une seconde biopsie pour regarder ces résultats histologiques.

L'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de référence, notamment pour les lésions étendues. Nous les avons citées, il y a allogreffe, la microfracture plus qui ont sans doute des inconvénients comme les autres techniques, mais qui sont utilisées en pratique. Encore une fois, l'expert externe a bien insisté dessus.

Il y avait un recul limité en termes d'efficacité et de tolérance sur la prévention de la gonarthrose qui était un point majeur de l'argumentaire. Nous notons des épanchements, des gonflements articulaires et des entorses, mais le profil de toxicité était comparable entre Spherox et la microfracture.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Le rappel suffit-il ? Pensez-vous le reste pertinent ? Y a-t-il des derniers commentaires ou questions avant de procéder au vote ?

M. Le P^r MERCIER.- La seule remarque, c'est que cette audition n'a pas significativement apporté des éclaircissements par rapport aux questions que nous nous posions le 5 février 2020.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- En effet. S'il n'y a pas d'autres questions, je vais réexpliquer les modalités du vote. Mathilde va refaire le tour des participants.

L'intercommission a été choisie en raison du comparateur qui était un acte, cette fois-ci. Nous sommes un minimum de 30. Il doit y avoir le même nombre de votants des deux commissions.

Aujourd'hui, nous avons davantage de membres de la CNEDiMTS, puisqu'il y a 19 personnes qui sont restées. Nous en avons perdu un au passage. Il y a 16 membres de la CT.

C'est donc Isabelle qui va procéder à un tirage au sort pour déterminer les membres avec voix délibératives, ceux qui seront habilités à voter.

M^{me} ADENOT.- Comme il y a trois suppléants qui sont restés, M. Desauw, M. Cornu et M. Laissy, je vais malheureusement indiquer à ces membres de la CNEDiMTS qu'en tant que suppléants, ils ne vont pas voter, puisque nous sommes en surnombre.

Vous me voyez en vidéo. J'ai un bulletin par tous ceux qui restent, parmi les titulaires que je mets dans un sac. Je mélange dans le sac et je vais tirer un nom et celui qui sera tiré sera retiré du vote. C'est M. Benezet. Je suis désolée, Pierre-Jean.

M^{me} ADENOT.- Cela retire trois suppléants et un membre titulaire. Normalement, nous arrivons au même nombre que la CNEDiMTS.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-nous, Isabelle, vous devriez tirer au sort les trois suppléants, M. Cornu, M. Desauw et M. Laissy.

M^{me} ADENOT.- C'est déjà fait. Il faut que j'en enlève un de plus. Maintenant, s'il ne faut pas le faire, c'est très bien.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Pour nous, les trois suppléants suffisaient. Je crois qu'un membre de la CNEDiMTS a quitté.

M^{me} ADENOT.- C'était un suppléant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, M. Thai Van. Il restait que 19 membres de la CNEDiMTS. Il fallait retirer trois suppléants.

M^{me} ADENOT.- Pierre-Jean, tu peux voter. Désolée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement.

M. Le D^r BENEZET.- J'ai bien fait de rester.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Exactement. Mathilde va appeler les noms par ordre alphabétique, les deux commissions confondues, puis les présidents, et moi.

Le premier vote, c'est maintien. Je rappelle que le laboratoire sollicite le remboursement conformément à la demande initiale, qu'il n'a pas le droit de modifier. Dans une population plus restreinte que l'AMM, avec des revendications qui sont un SMR important uniquement chez les patients de 18 à 50 ans, un intérêt pour la santé publique et une ASMR V pour les lésions inférieures à 2 cm² et IV pour les lésions supérieures à 2 cm².

Dans les éclairages qu'il a apportés, il a donné un focus sur la population 18-40 ans, avec des lésions supérieures à 4 cm².

Je vous propose de ne pas retenir d'emblée cette sous-population dans la mesure où il n'a pas apporté d'élément en faveur du changement de population demandé. Je vous propose dans ce cas-là de voter pour la population initiale. Vous votez pour le maintien de l'avis initial, son adoption définitive, ou contre le maintien de l'avis initial. Suis-je claire pour tout le monde ?

(Réponse positive)

Bien entendu, vous pouvez aussi vous abstenir, comme le rappelle Mathilde. Mathilde va procéder à l'appel.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le maintien : 31 voix

Contre le maintien : 1 voix

Abstention : 1 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc le maintien de l'avis initial avec son adoption immédiate sans changement.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- À l'exception d'une abstention et d'un vote contre. Pas d'autres commentaires ?

(Réponse négative)

Il ne me reste qu'à vous remercier et à vous souhaiter, même si certains ont encore un peu de travaux, mais pour l'intercommission, à vous souhaiter un bel été et à vous remercier de votre présence aujourd'hui.

Merci à tous.

(La séance est levée à 17 h 50.)