



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## 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 service, 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.

## 1. SPHEROX - Examen – Post-AMM – Première demande

**Pierre Cochat, Président.-** Nous allons faire entrer l'expert.

*(Gilbert Versier rejoint la séance.)*

**Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci. Bonjour, Monsieur Versier. Nous allons maintenant discuter du dossier SPHEROX, avec une présentation d'abord par notre chef de projet, puis avec vous comme expert. Il y a une contribution d'une association de patients, SOS Globe.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour. Aujourd'hui, vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité SPHEROX, sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice, dans le cadre de son extension d'AMM obtenue chez les adolescents dans l'indication des réparations des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification ICRS) de surface inférieure ou égale à 10 centimètres carrés chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

Le laboratoire sollicite l'accès précoce dans une indication plus restreinte, à savoir uniquement chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéocondrale :

- instable ;
- étendue entre 3 centimètres carrés et 10 centimètres carrés ;
- en recours, soit après échec des méthodes chirurgicales de fixation, soit en cas de lésion d'emblée non fixable.

Pour rappel, en 2020, l'intercommission avait déjà évalué SPHEROX chez l'adulte dans une indication avec un libellé similaire à l'indication AMM de l'adolescent. Elle avait rendu un avis défavorable au remboursement de cette spécialité compte tenu notamment :

de la démonstration de la non-infériorité de SPHEROX par rapport à la technique chirurgicale de microfracture ;

- mais de l'absence de démonstration de supériorité alors que celle-ci était prévue au protocole ;
- des résultats sur un score fonctionnel autoévalué par le patient dans une étude ouverte ;

- des résultats histologiques qui étaient exploratoires, sur un faible nombre de patients, et qui ne permettaient pas de conclure quant à la capacité de cette technique de restauration à produire du cartilage hyalin ;
- de l'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions supérieures à 2 centimètres carrés.

Le médicament SPHEROX contient des sphéroïdes composés de chondrocytes humains autologues qui sont, dans un premier temps, prélevés chez le patient puis cultivés ex vivo et associés à une matrice extracellulaire autosynthétisée. Dans un deuxième temps, les sphéroïdes sont greffés au patient par la technique d'implantation de chondrocytes autologues.

La demande du laboratoire repose essentiellement sur les données de deux études observationnelles.

Nous avons l'étude cod 16 HS 17, qui est une étude observationnelle, prospective et rétrospective, ouverte et multicentrique, qui a inclus un total de 105 patients de 15 ans à 18 ans avec des lésions cartilagineuses qui correspondent au champ de l'AMM. Pour cette étude, le laboratoire a réalisé une analyse de sous-groupe post hoc qui était non prévue au protocole pour les patients qui étaient atteints d'ostéochondrite disséquante du genou.

Il faut savoir que ces patients représentaient 42 des 105 patients de l'étude, soit environ 40 % des patients, et parmi eux, seulement 24 avaient un cartilage de croissance épiphysaire fermé. Je vous rappelle qu'ils correspondent à la population revendiquée par le laboratoire pour cet accès précoce.

Pour vous donner les résultats de cette étude, concernant les résultats de l'analyse de sous-groupe des patients atteints d'ostéochondrite disséquante, environ 24 % des patients ont subi une réintervention chirurgicale après l'implantation de SPHEROX, dont 2 patients qui ont été considérés comme en échec au traitement, qui était le critère de jugement principal défini comme la décision du médecin de procéder à un nouveau traitement chirurgical de la lésion. Cela nous fait un taux d'échec au traitement de 0,049.

La deuxième étude, l'étude cod 16 HS 16, était également une étude ouverte, rétrospective, multicentrique, en Allemagne, qui a inclus un total de 29 adolescents entre 14 ans et 18 ans, avec uniquement 3 patients atteints d'ostéochondrite disséquante avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé, ce qui rend l'interprétation des résultats vraiment difficile.

En plus de cela, le laboratoire a également fourni les résultats de deux analyses supplémentaires non prévues au protocole à la demande de l'EMA :

- une première analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans issue de l'étude de phase 2 cod 16 HS 16 et de l'étude de phase 3 cod 16 HS 13, — qui sont les études qui ont déjà été examinées par l'intercommission lors de l'examen chez l'adulte —, à l'effet du traitement dans la population pédiatrique issue de l'étude observationnelle 16 HS 17 ;

- une deuxième analyse qui visait à comparer l'effet du traitement par SPHEROX dans la population pédiatrique, cette fois-ci selon le statut de cartilage de croissance épiphysaire ouvert ou fermé, à l'effet dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans issue des études déjà mentionnées dans la première analyse.

L'objectif de ces analyses était d'essayer de démontrer la non-infériorité du traitement dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte déjà évaluée. Néanmoins, il y a de nombreuses limites méthodologiques à ces analyses, telles que l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, l'absence de spécification d'hypothèses attestées au préalable. Il n'y a également aucune donnée disponible à l'initiation pour les critères de jugement principal et secondaire, ce qui limite la comparaison des groupes de patients et ce qui limite la conclusion de ces analyses.

Je vais quand même vous donner les résultats de la première analyse et de la deuxième analyse.

Il y a une non-infériorité qui a été suggérée sur le critère de jugement principal, qui était la différence de score fonctionnel global KOOS autoévalué par le patient. La non-infériorité était suggérée uniquement pour la comparaison entre la population pédiatrique par rapport à la population adulte issue de l'étude 16 HS 14, avec une marge de non-infériorité fixée à -8,5, mais il y avait des résultats négatifs pour les autres populations de comparaison, donc versus la population adulte issue des deux études 14 et 13 regroupées, et versus la population adulte issue de l'étude 13 uniquement.

Concernant la deuxième analyse, la non-infériorité n'a pas pu être confirmée pour la population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé, qui correspond à la population qui nous intéresse, par rapport à la population adulte cod 16 HS 14.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Versier. Je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport et de la stratégie thérapeutique dans cette pathologie.

**Gilbert Versier.-** Je vous ai fait passer un diaporama que vous avez devant vous.

**Un Chef de Projet pour la HAS.-** Je vais le projeter.

**Gilbert Versier.-** J'ai concentré mon topo sur le traitement chez l'adolescent de l'ostéochondrite disséquante du genou, qui est un problème qui n'est en fait pas très fréquent et qui intéresse une maladie connue depuis longtemps, la maladie de Koning, qui atteint l'os sous-chorondral. C'est une maladie dont on ne connaît pas grand-chose en termes de physiopathologie. Il y a peut-être des causes vasculaires, des microtraumatismes chez les enfants sportifs, peut-être une dysplasie. On ne sait pas trop.

Ce que l'on sait par contre, c'est qu'il y a une vraie filiation avec cette pathologie que l'on rencontre plus souvent chez l'adulte, puisque cela correspond à la forme qui ne guérit pas chez l'enfant. Chez l'enfant et chez l'adolescent, il y a un certain potentiel de guérison spontanée, en particulier quand la plaque de croissance est encore présente. La plupart des ostéochondrites chez l'enfant guérissent sans séquelles.

Il y a une étude importante qui date déjà de plus de quinze ans, au niveau de la Société française de chirurgie orthopédique, qui portait sur l'ostéochondrite. C'est actuellement la base du recueil de tout ce que l'on connaît dessus, et notamment des traitements que l'on peut mettre en place face à ces ostéochondrites.

L'ostéochondrite, bien sûr, on en fait le bilan clinique par la même cotation que celle que l'on vous a présentée tout à l'heure, qui est la cotation ICRS clinique, mais sur le plan de l'imagerie on s'attache essentiellement à faire des examens radiologiques standard déjà pour faire le diagnostic de l'ostéochondrite. Si l'on veut entrer un peu plus dans le détail pour analyser l'état du cartilage hyalin de recouvrement de cette ostéochondrite, on doit avoir recours à des examens plus agressifs, en particulier l'arthroscanner et l'IRM, ou l'arthro-IRM. Ce bilan d'imagerie est important car il permet non seulement d'évaluer la lésion, mais aussi d'en faire le suivi postopératoire.

Comme vous pouvez le voir ici, les radiographies de base montrent des lésions plus ou moins importantes. Par exemple, sur l'image à droite, vous voyez une très grosse ostéochondrite qui occupe pratiquement tout le condyle fémoral. C'est très bien visualisé sur une simple radiographie.

L'arthroscanner, quant à lui, permet de mieux visualiser la lésion osseuse. Comme on peut le voir sur l'image du haut, vous avez une condensation de l'os sous-chondral. C'est scléreux. Cela veut dire qu'il ne peut pas y avoir de revascularisation à partir de l'os sous-chondral, mais on voit aussi le cartilage, en noir, qui va être à la surface de cette ostéochondrite, et c'est lui qui va définir si cette lésion est stable ou instable. Dès que le cartilage hyalin est abîmé, le liquide synovial va rentrer autour de cette ostéochondrite et va la déstabiliser, et c'est là que se pose le problème de non-cicatrisation voire de détachement du fragment. C'est tout le problème chez l'adolescent.

L'IRM est un examen intéressant qui montre surtout la vitalité, c'est-à-dire si le morceau d'os est encore vivant ou s'il est mort. Il montre aussi quel est l'état de l'os sous-chondral, avec souvent des réactions oedémateuses qui traduisent des pressions ou des hyperpressions.

Que va-t-on rechercher au niveau de l'ostéochondrite ? C'est déjà sa localisation puisqu'il y a des localisations défavorables. C'est ce que l'on appelle des zones portantes. Par exemple, les zones B et C sont des zones portantes en flexion-extension, alors que la zone A de Harding est une zone non portante, c'est-à-dire qu'elle ne risque pas de se dégrader. C'est important parce que cela a quand même un caractère péjoratif quand c'est en zone portante. Cela permet de déterminer aussi la surface et le volume.

Pour classer cette lésion, il y a une classification utilisée depuis très longtemps, celle de Bedouelle. Elle a été remise à l'ordre du jour lors du symposium, où l'on a plutôt simplifié la classification, si bien que l'on parle de classification SoFCOT 1 lorsque vous avez simplement une image nodulaire, c'est-à-dire un fragment osseux à l'intérieur du condyle bien identifiable. Ce sont souvent des lésions où il n'y a pas d'atteinte de cartilage hyalin.

Quand le cartilage hyalin se fragmente, s'ouvre, on appelle cela l'image en grelot. C'est la catégorisation 2. On voit donc que cette ostéochondrite est ouverte et va généralement évoluer vers le stade 3, donc SoFCOT 3, où il y a un détachement complet de ce fragment qui

va être un corps étranger libre à l'intérieur de l'articulation. Ce qu'il faut comprendre aussi, c'est qu'à ce moment-là le condyle fémoral va user le tibia qui est en face.

Le potentiel de croissance est aussi intéressant parce que chez l'enfant qui a encore sa plaque de croissance épiphysaire qui n'est pas fermée, qui n'est pas cicatrisée, il y a un potentiel de guérison. C'est ce qu'il se passe dans la grande majorité des cas.

Je crois que SPHEROX demande à ce que soit pris en compte le fait que le cartilage de croissance épiphysaire soit fermé. Cela veut dire qu'il n'y a plus de potentiel de cicatrisation de cette ostéochondrite. On peut dire que l'on est pratiquement à l'âge adulte de cette ostéochondrite, et on aura la même chose à l'âge adulte.

Chez l'adolescent, il y a plusieurs questions à se poser. Lorsque la plaque conjugale est présente, il peut certes y avoir une cicatrisation, mais est-ce que le cartilage articulaire est continu ? Je vous ai expliqué que quand il n'est pas continu, le liquide synovial va faire son effet délétère et va détacher le fragment. Est-ce que le fragment est stable ou est-ce qu'il risque à terme de se libérer complètement dans l'articulation ? Est-ce que la cicatrisation est possible ou non ? Plus le potentiel de croissance résiduel est faible, moins la cicatrisation est probable.

Sur le plan thérapeutique, ce qui nous intéresse dans SPHEROX, d'après ce que j'ai compris, c'est que l'indication qu'ils ont choisie est de combler le défaut si le fragment s'est détaché ou si on ne peut plus le repositionner, car en effet, le traitement des ostéochondrites se fait soit par la fusion du fragment osseux à l'os sous-chondral, donc en faisant fusionner ce fragment, soit, si on ne peut pas le faire fusionner, par le remplacement du défaut, donc en le comblant. Pour cela, chez les enfants, on traite orthopédiquement. C'est l'immobilisation par atèle sans appui pendant deux mois, sans activité sportive pendant six mois, donc c'est long.

Un autre moyen que nous avons est la perforation. C'est-à-dire que comme vous pouvez le voir sur l'image où le cartilage est intact, on doit perforer à la fois le cartilage et l'ostéochondrite pour faire saigner l'os sous-chondral pour finalement alimenter l'ostéochondrite et la revitaliser. C'est sous arthroscopie. Il peut bouger le genou, mais l'enfant n'appuie plus pendant un mois.

D'autres moyens chirurgicaux sont les fixations. Le fragment est instable, on le fixe. On le fixe par du matériel qui peut être résorbable, des vis, des agrafes, qui peuvent être également métalliques, et ce matériel nécessite souvent d'être enlevé au bout de quelques mois lorsque l'ostéochondrite a fusionné.

Un autre moyen dans l'arsenal thérapeutique, et là nous montons en graduation, est la fixation « plus ». Ce fragment est dévascularisé, donc pour le revasculariser, cela consiste à perforer l'os sous-chondral comme dans les microfractures, donc aviver l'os sous-chondral, interposer, entre cet avivement et le fragment que l'on doit repositionner, de l'os spongieux que l'on prend sur la crête iliaque ou à proximité au niveau du condyle. Ensuite, on repositionne le fragment que l'on va fixer par des broches résorbables, des vis ou parfois même des plots de mosaicplasty. C'est une technique beaucoup plus agressive et qui se fait le plus souvent à ciel ouvert, donc on fait une arthrotomie, on ouvre le genou pour cela.

Lorsque le fragment est complètement libre, voire même nécrosé, c'est-à-dire qu'on ne peut pas l'utiliser, certains ont proposé l'ablation de ce corps étranger, purement et simplement. On a donc un défaut qui est présent sur la surface articulaire et on comprend bien que cela va user généralement le tibia qui est en face.

L'autre alternative est de boucher le trou, donc de combler, de remplacer l'ostéochondrite. Nous avons différentes techniques que nous connaissons bien, comme la greffe à mosaïques. C'est l'image que vous avez en haut. Ce sont comme des pavés dans une cour. Ces greffons sont pris sur le genou dans des zones non portantes et on les appose les uns auprès des autres. On a évalué cela, je vais vous en parler après.

Nous avons les greffes de chondrocytes de troisième génération. C'est une culture de chondrocytes qui est faite sur une matrice. Pourquoi est-ce fait sur une matrice ? C'est simplement parce qu'il y a un défaut qui peut atteindre plus de 1 centimètre de profondeur et si on mettait simplement des chondrocytes, qui se présentent comme du liquide, sous un patch périosté, on ne reproduirait pas la convexité du condyle. Cela entraînerait la même problématique au niveau du tibia avec cette usure secondaire.

On a également la possibilité de mettre une membrane avec des microfractures, mais là on ne comble pas complètement le défaut non plus.

Il y a ensuite ces techniques que vous avez en bas dans les images, qui sont des techniques très agressives, comme le méga-OATS, où l'on sectionne le condyle en arrière et on vient le positionner dans la perte de substance, ou encore avec des allogreffes, avec tous les problèmes que l'on connaît en termes de transmission virale ou d'autres éléments, et aussi avec souvent un rejet au niveau osseux.

Je vous ai résumé les indications dans l'algorithme suivant. C'est assez simple. Concernant SPHEROX, ce dernier viendrait être utilisé au niveau du comblement quand il y a une grosse perte de substance de plus de 1 centimètre carré et jusqu'à 10 centimètres carrés selon la revendication. Vous voyez que c'est une chirurgie de sauvetage, puisque nous n'avons pas beaucoup d'alternatives. Comme je vous l'ai dit, les microfractures « plus » ne combleront pas complètement le défaut. Il n'y a vraiment que les cultures de chondrocytes de troisième génération sur matrice, les allogreffes ou les méga-OATS.

Nous connaissons les résultats de ces traitements. Cela a été évalué notamment pendant le symposium de 2005. Le traitement orthopédique chez les enfants qui sont symptomatiques, cela marche. 90 % d'entre eux guérissent. Les perforations, lorsque le cartilage hyalin est intact, marchent aussi plus de 8 fois sur 10, l'ostéochondrite va se fusionner avec l'os sous-chondral.

La fixation, c'est un peu moins bon mais cela ne marche pas si mal que cela quand même, avec 60 % à 90 % de bons résultats selon les séries. Il n'y a pas vraiment de matériel idéal dans ce domaine, mais encore une fois, nous avons affaire à des lésions qui ont quand même un bon potentiel. En tout cas, le fragment est vivant.

La mosaicplasty est une technique que l'on a beaucoup développée en France. C'est la technique de référence pour les traitements puisque ce n'est pas la microfracture comme

dans les autres pays. En France, la technique de référence est la mosaicplasty et nos études françaises pour la réparation du cartilage se comparent à la mosaicplasty, avec 80 % de bons résultats avec 8 ans de recul, mais uniquement pour de petites lésions, car effectivement, au-delà de 2 à 3 centimètres carrés, la mosaicplasty n'est plus indiquée chez nous.

Sur les matrices avec ce que l'on appelle les microfractures « plus », il n'y a aucune série rapportée dans la littérature. Pour les cultures de chondrocytes autologues chez l'adolescent, c'est pareil, il n'y a pas de série rapportée, de même que pour le méga-OATS ou l'allogreffe.

La place du SPHEROX, finalement, est le comblement des pertes de substance d'ostéochondrite disséquante de grande taille non refixable chez l'adolescent en alternative avec la microfracture recouverte de membrane, bien que celle-ci ne permette pas de restituer la convexité du condyle, ou la culture de troisième génération qui pousse dans nos matrices, pour laquelle il y a quand même un aspect en trois dimensions qui est intéressant.

Cela reste une chirurgie de sauvetage. C'est-à-dire que si l'on ne fait rien quand il y a ce trou, cela va induire de l'arthrose à un âge précoce. Cela veut dire une arthrose avérée avant 35 ans. C'est donc vraiment une niche d'indication. Personnellement, je m'intéresse aux cartilages depuis longtemps et dans ma carrière j'ai peut-être vu une dizaine de cas de ces lésions. Je pense que sur la France, nous en verrons largement moins de cinquante cas par an.

Pour conclure, l'ostéochondrite disséquante non guérie de l'enfant, ce qui encore une fois est très rare, va conduire au détachement du fragment et à l'arthrose précoce. Vous avez vu que le traitement dépendait du grade. La problématique actuelle est celle dont vous allez sûrement parler, à savoir la perte de substance de plus de 3 centimètres carrés, où peut-être que SPHEROX peut amener une solution, comme les cultures de chondrocytes de troisième génération.

**Pierre Cochat, Président.-** Très bien, merci beaucoup. Il y a une contribution d'une association.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** C'est une association que nous avons vue il y a un an. C'est une fédération qui regroupe vingt associations de patients, de malades drépanocytaires et thalassémiques. Ce sont des associations non agréées. Il y a environ 300 adhérents.

Ils font référence immédiatement à l'indication du SPHEROX, avec une surface inférieure à 10 centimètres carrés chez l'adulte et chez les adolescents présentant un cartilage de croissance fermé. Ils font cette référence directe et ils le relient aux crises vaso-occlusives, qui seraient responsables notamment de l'apparition de ces zones de nécrose au niveau du genou.

Les atteintes articulaires sont deux fois moins fréquentes que sur la hanche, mais elles touchent 10 % de la population. C'est ce que rapporte l'association. Les nécroses responsables d'ostéochondrite apparaîtraient à 10 ans et se poursuivent chez l'adulte jeune. Ils font une estimation de la population cible d'environ une centaine de patients en France.

Ils ne distinguent pas tout à fait l'impact de la drépanocytose, qui est vraiment très important. Nous l'avons vu il y a un an, mais pour mémoire, il y a l'impact physique sur la station debout,

les activités physiques, l'absence scolaire, les douleurs, avec un impact important sur les compétences requises pour l'âge. Ils citent aussi une perte d'espérance de vie d'environ une vingtaine d'années.

Après, ils parcourent les différents traitements. Au passage, ils citent le crizanlizumab. C'est là que nous avons eu leur contribution en avril 2021. Ils disent que cela réduit la fréquence des crises et que l'organisation a des retours positifs de patients pris en charge avec ce traitement. Ils complètent en disant que très peu d'adolescents sont opérés du genou dans cette indication même lorsqu'ils ont des lésions graves, car les chirurgiens n'ont pas de traitement à proposer aux patients, si bien que la plupart d'entre eux ont des lésions qui évoluent jusqu'à un stade d'arthrose sévère. Au final, en s'appuyant notamment sur des travaux allemands et sur la littérature allemande, ils pensent que le traitement par SPHEROX serait nécessaire en France pour la population évaluée.

**Pierre Cochat, Président.-** Je pense que Monsieur Versier va nous en parler, mais pour moi c'est une pathologie un peu spécifique et un peu à part, où l'on a des ostéonécroses par phénomène de drépanocytose habituel. Ces ostéonécroses sont différentes, en termes de physiopathologie, de ce dont nous avons parlé jusque-là.

**Gilbert Versier.-** Bien sûr, ce n'est pas du tout la même pathologie. La drépanocytose entraîne des nécroses ischémiques, en particulier épiphysaires, très fréquentes au niveau de la hanche, au niveau des extrémités supérieures de l'humérus et donc de l'épaule, et un peu moins fréquentes au niveau du genou.

Le problème est que l'os est mort, donc il n'y a pas de solution de revitalisation de l'os. Si vous voulez implanter quoi que ce soit dans ce qui est mort, rien ne va pousser. C'est-à-dire que si vous faites des microfractures, par exemple, vous serez face à un os ischémié et cela ne saignera pas. Ce n'est donc pas du tout la même pathologie. C'est une pathologie très embêtante, cela entraîne beaucoup de séquelles fonctionnelles, et le traitement de ces pathologies est souvent la prothèse, en particulier les prothèses de hanche. Après, il y a d'autres soucis généraux bien sûr. Ce n'est pas la même pathologie.

**Pierre Cochat, Président.-** Je ne suis pas du tout orthopédiste, mais dans les thérapeutiques que vous avez données, il y en a une que je trouvais très séduisante. C'est quand vous allez prélever des carottes de morceaux de cartilage dans des zones non portantes et que vous les greffez dans les défauts de zones portantes. Cela ne marche pas bien ?

**Gilbert Versier.-** Si, mais vous prenez ce cartilage sur le même genou et vous devez le prendre sur des zones non portantes, donc il y en a assez peu. La vraie zone non portante et qui entraîne pas de complications à long terme est autour de l'échancrure du genou et le cartilage est très fin, on est très près des ostéochondrites. Cela pose ce problème.

Si vous voulez, on peut prendre deux ou trois carottes de quatre, cinq, six ou huit millimètres de diamètre au maximum, mais on ne peut pas en prendre trop, sinon on va avoir une morbidité due au prélèvement qui sera plus importante que la lésion elle-même. C'est pour cela qu'on limite cette indication dans l'ostéochondrite aux lésions de moins de deux centimètres carrés. Cela fait environ trois à quatre plots de quatre, cinq à six millimètres de diamètre.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord. Nous avons une question de Patrick Niaudet.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Je voulais poser la question de votre expérience avec SPHEROX. En avez-vous une personnellement ? En avez-vous avec vos collègues orthopédistes en France, dans la mesure où l'expérience est surtout en Allemagne ? Quel est votre sentiment là-dessus ?

**Gilbert Versier.-** Je n'ai aucune expérience dans ce domaine. Je n'ai même jamais visualisé ce produit, puisqu'il n'est pas diffusé. Je sais qu'il ne faut pas parler d'argent et je ne sais pas quel est le coût de ce produit, mais à mon avis, cela doit être assez coûteux. Par contre, j'ai eu l'expérience avec d'autres cultures de chondrocytes, notamment la première génération, qui s'appelait le CARTICEL.

Ensuite, j'ai participé à des évaluations dans des études de deuxième et troisième niveau pour une matrice également française qui a conduit à des échecs. On a arrêté très rapidement l'utilisation de ces produits parce que cela ne donnait pas de cartilage hyalin. Après, je ne connais pas vraiment le produit SPHEROX.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Finalement, par rapport aux études qui ont été réalisées chez l'adulte quand nous avons vu le dossier, nous n'avons pas vraiment l'impression qu'il y ait un bénéfice supplémentaire chez les adolescents. En tout cas, les études ne sont pas vraiment très convaincantes.

**Gilbert Versier.-** J'ai vu comme vous les études qui ont été faites. Après, c'est toujours pareil, les gens pensent qu'il y a énormément de traitements. En tout cas, en France, il y a très peu de traitements des lésions cartilagineuses. Comme il y en a assez peu, on n'arrive pas à faire des études prospectives randomisées. On ne peut pas faire en France des études de niveau 1 ou 2.

J'ai été dans un groupe où nous étions quatorze chirurgiens à faire du traitement des lésions du cartilage. Nous avons mis deux ans pour regrouper quarante patients. Pourtant, nous avons l'habitude de traiter ce genre de choses. Si c'est de la mosaïcplastie nous en faisons plus, mais dès que nous voulons faire des choses avec des produits nouveaux, c'est compliqué parce qu'on essaie de trouver une population cible.

À mon avis, ce qui est très important, c'est de trouver une population cible et de ne pas utiliser, comme en Allemagne, ces produits pour n'importe quoi. Comment voulez-vous faire des études si on utilise SPHEROX pour des ostéochondrites, puis dans des études chez des adultes qui ont une ostéonécrose, une drépanocytose ? Ce sont des populations complètement différentes.

Pour qu'on puisse en tirer un bénéfice, il faut vraiment sérier la meilleure population pour utiliser des produits qui sont certes innovants, mais qui ne sont pas faciles. Il ne faut pas oublier que pour SPHEROX, il y a deux interventions. Il faut prélever le cartilage chez le gamin, le mettre en culture, puis le mettre sur la matrice, donc ce n'est pas simple. C'est quand même de la haute technologie, donc à mon avis ce n'est pas valable de faire cela pour tout le monde.

Il faut vraiment trouver une population cible qui puisse en tirer le maximum de bénéfice. Là, quand on a un enfant qui a une perte de substance de 3 à 10 centimètres carrés, imaginez que cela fait pratiquement tout le condyle, donc c'est peut-être intéressant de centrer son attention et ses recherches là-dessus. C'est mon avis.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous avons une question de Jean-Christophe Mercier.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je voulais vous remercier pour votre exposé, Monsieur Versier, qui montre que c'est une pathologie rare et qu'il y a beaucoup de techniques. Néanmoins, je me rapporte à votre rapport du 4 avril 2020. Je vous lis. En conclusion, il s'agit d'un médicament de thérapie innovante. Ce produit n'a pas encore fait à mon avis la preuve scientifique de sa supériorité par rapport au comparateur choisi. Dans l'exposé que vous avez fait aujourd'hui, qu'apportez-vous de plus sur la preuve ? Au fond, il n'y a pas de preuve.

**Gilbert Versier.-** Ce n'est pas moi qui défends le produit. Comme je vous le dis, je ne connais pas ce produit. Je ne suis pas le laboratoire. Je n'apporte pas de preuve.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Non, j'entends bien, mais si vous voulez nous avons un dossier vide et par rapport à avril 2020 et à votre rapport, vous n'avez retrouvé rien de plus qui ait fait changé la balance en faveur d'un accès précoce potentiel. Il n'y a rien. C'est un dossier vide.

**Gilbert Versier.-** J'ai l'impression que le laboratoire essaie de centrer son utilisation sur le cas qui à mon avis est le plus pertinent, c'est-à-dire celui d'une perte de substance profonde non réparable, qui n'a pas de potentiel de cicatrisation, chez l'adolescent. Je pense que si on arrive un jour à trouver un produit idéal, c'est comme cela qu'il faut commencer. Que va-t-on proposer au gamin de 13 ans qui a cela ?

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je vous suis, mais pour l'instant nous n'avons aucune preuve que SPHEROX, dans cette indication restreinte particulière, apporte une quelconque plus-value. Non ?

**Gilbert Versier.-** Oui effectivement, puisque comme vous l'avez vu, les études ne sont pas très concluantes et surtout intéressent tout le monde. Il n'y a pas de population sériée. Ce sont peut-être des choses qu'il faut demander au laboratoire pour qu'il amène des éléments.

**Pierre Cochat, Président.-** Avez-vous le sentiment que sans utiliser le traitement, on a une perte de chance ?

**Gilbert Versier.-** Je ne sais pas. Tout ce que je sais, c'est qu'en tant que chirurgien, cette indication me pose problème puisque je ne sais pas bien comment traiter idéalement ces enfants. C'est vraiment une indication où, si l'on n'arrive pas à boucher ce trou correctement, il est certain qu'avant 35 ans ils vont avoir une arthrose. Avoir une arthrose à 35 ans, c'est embêtant. Après, SPHEROX, culture de chondrocytes de troisième génération, a quand même pour intérêt d'être du trois dimensions. C'est volumétrique. Cela dit, je n'en sais pas plus que vous. Je lis les publications. On aimerait bien avoir des résultats de biopsie de tous les patients.

**Pierre Cochat, Président.-** Du coup, Jean-Christophe, je t'ai coupé. Tu voulais dire autre chose.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Non, pas du tout. Nous constatons tous que le dossier n'a pas bougé significativement depuis que ceci a été soumis à la CNEDiMTS en avril 2020.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Est-ce que vous sous-entendez que certains des patients ont été traités pour des ostéonécroses ?

**Gilbert Versier.-** Non, je ne crois pas.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Vous dites qu'il faudrait la preuve que ce soit la même pathologie pour tous.

**Gilbert Versier.-** En tout cas, si on s'intéresse à l'ostéochondrite dans sa définition telle que nous l'avons vue, on peut regrouper des familles de patients pour choisir des indications précises, parce que traiter une ostéochondrite avec un gros fragment en moins et traiter une perte de substance cartilagineuse pure, ce n'est pas du tout la même chose.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord. Le chef de projet avait un commentaire sur la contribution.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Vous en avez parlé, c'est bon.

**Pierre Cochat, Président.-** Michel Clanet ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Je me rapproche complètement de ce que disaient Patrick et Jean-Christophe. Quand nous avons évalué ce traitement en avril 2020, à la fois nous avions l'évidence que cela pouvait être un traitement innovant, et à la fois nous manquions d'évidence pour confirmer l'intérêt et l'efficacité de ce traitement. En particulier, je fais référence à la conclusion d'Ayméric Binard. C'est peut-être difficile et il faut du temps, mais nous n'avions aucun élément pour dire que cela prévenait éventuellement l'apparition d'une arthrose.

Je vais vous poser la question de manière un peu différente. Si demain vous avez le SPHEROX à votre disposition et que vous avez à traiter un jeune qui a une ostéochondrite, qu'est-ce qui vous fera choisir le SPHEROX plutôt qu'autre chose dans votre conviction personnelle, dans la mesure où de toute façon les preuves que nous avons de son efficacité sur le plan scientifique sont des présomptions tout au plus ?

**Gilbert Versier.-** Actuellement, dans l'indication qui a été présentée par la société qui produit SPHEROX, ils disent bien que ce sont des lésions de 3 à 10 centimètres carrés. Là, déjà, on a très peu de moyens pour recouvrir une surface comme celle-là. La mosaïcplasty dont nous parlions tout à l'heure, c'est non. Après, nous avons des matrices comme la microfracture que l'on recouvre d'une membrane, mais cela permet de combler 2 à 3 millimètres. Les cultures de chondrocytes, je n'en ai pas l'expérience et vu le prix, ce n'est même pas la peine d'y penser en France.

Après, j'ai l'allogreffe, qui est un tissu de donneur, et là nous n'avons pas de recul non plus. Mettre un tissu de donneur osseux chez un sujet qui n'a pas 20 ans, je ne sais pas ce que cela

va donner à long terme. Encore une fois, c'est une niche puisque nous avons très, très peu de cas. Cela fait 25 ans que je m'occupe du cartilage et j'ai fait 3 allogreffes de condyle.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Pour vous, si on faisait un essai thérapeutique, quel serait le comparateur pertinent ?

**Gilbert Versier.-** Ce que l'on peut comparer, c'est ce que l'on appelle l'AMIC, c'est-à-dire la microfracture avec la membrane. C'est la seule chose à laquelle on peut avoir accès en France sur les lésions de 3 à 10 centimètres carrés. Au-dessous, on a la mosaicplasty. Nous avons beaucoup d'études françaises là-dessus. Il n'y a donc que cette membrane, mais encore une fois, cette membrane ne permet pas de boucher un trou de 1 centimètre de profondeur.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Merci.

**Pierre Cochat, Président.-** Hugues Blondon ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je voudrais éclaircir un peu les objectifs thérapeutiques dans cette pathologie. Peut-on dire que l'objectif thérapeutique principal est la prévention de l'arthrose à moyen terme ou y a-t-il des objectifs à plus court terme ? En tout cas, ce n'est certainement pas simplement de boucher un trou et il y a certainement des objectifs cliniques.

**Gilbert Versier.-** Le premier objectif clinique est d'enlever la douleur. Ensuite, nous sommes face à des enfants donc le deuxième objectif est de leur permettre de reprendre des activités sportives.

Le troisième objectif, qui est dans le temps effectivement, est de supprimer ou en tout cas réduire au maximum le risque d'arthrose, mais nous n'avons pas de recul là-dessus, en termes de publications scientifiques. Je ne peux pas bien vous répondre sur l'avenir d'une ostéochondrite qui a été traitée. Si elle n'a pas été traitée, je peux vous le dire puisque nous en voyons quand même régulièrement, cela se termine par une prothèse unicompartmentale générale. En revanche, à long terme, lorsque le trou a été bouché, il n'y a pas de série là-dessus. C'est une niche, ce sont très peu de cas.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Une surface osseuse de 10 centimètres carrés lésée, cela paraît énorme, sur un condyle d'enfant.

**Gilbert Versier.-** C'est très rare. La lésion la plus fréquente fait la taille d'un ongle et on traite cela avec une mosaicplasty. C'est pour cela que l'indication qu'ils proposent, de 3 à 10 centimètres carrés, est très rare.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Cela existe ?

**Gilbert Versier.-** Oui, bien sûr, cela existe.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Merci beaucoup.

**Pierre Cochat, Président.-** Monsieur Versier, merci beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter, nous allons discuter et voter. Bon après-midi, au revoir.

*(Gilbert Versier quitte la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.-** Je ne sais pas si vous avez des commentaires complémentaires. C'est difficile, d'une part parce que nous ne sommes pas tellement habitués à juger de ce type de produit, et d'autre part parce que l'évaluation du bénéfice n'est quand même pas très bien faite. On est mal à l'aise. En même temps, nous sommes dans une niche, mais une niche dans laquelle il n'y a pas tellement de solutions thérapeutiques, si j'ai bien compris.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous ne l'avions pas pris en intercommission chez l'adulte en fait de l'absence de données, et là nous nous trouvons encore plus dans cette situation puisque nous avons encore moins de données. Je ne vois pas ce qui pourrait nous faire prendre ce produit.

**Pierre Cochat, Président.-** Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je regardais aussi les données qui nous avaient été présentées en 2020 ainsi que les diapositives de leur audition. Y a-t-il de nouvelles données dans le dossier actuel ou est-ce que ce n'est qu'une rellecture du sous-groupe des adolescents ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je ne suis pas sûr d'avoir très bien compris la question.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Par rapport au dossier que nous avons vu en intercommission en 2020, y a-t-il de nouvelles données ou s'agit-il uniquement d'un focus sur un sous-groupe des patients du dossier de 2020 ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Là, il s'agit de deux nouvelles études observationnelles réalisées uniquement chez les adolescents, par rapport aux études de 2020 qui concernaient l'adulte et où il y avait une étude de phase 2 de recherche de dose et une étude de phase 3 qui avait comparé SPHEROX à la technique de microfracture. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, c'est factuel. Cela n'apporte pas grand-chose de plus, mais il y a de nouvelles études. Je propose que nous fassions un vote global, mais si nous votons négativement il faudra que nous revenions peut-être sur les quatre critères, donc il faut s'y préparer.

**Sophie Kaley, pour la HAS.-** Soit nous faisons un vote global, soit nous nous mettons d'ores et déjà d'accord sur les critères qui nous feraient dire « non ». Au vu des discussions, j'ai l'impression que les deux critères qui ne seraient pas remplis, pour ceux qui voteraient « non », seraient qu'il ne s'agit pas d'un traitement innovant et que la mise en œuvre de ce traitement peut être différée.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Vu la discussion, je pense qu'il faut voter les quatre critères.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, nous pouvons voter les quatre critères. Sur le premier il n'y aura pas de problème. Nous pouvons voter les quatre critères sans problème.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Voulez-vous voter globalement d'abord puis les quatre critères ?

**Pierre Cochat, Président.-** Non, tu as raison, votons directement sur chacun des quatre critères. On pressent qu'il y aura un vote plutôt négatif, donc autant partir sur les quatre critères.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Je vous propose de les voter dans l'ordre qui vous est affiché dans la slide.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous avons 22 votants.

Sur le premier critère, « la maladie est grave, rare ou invalidante », nous avons 22 voix favorables.

Sur le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 13 voix défavorables, 8 voix favorables et 1 abstention, donc ce critère n'est pas rempli.

Sur le troisième critère, « le médicament est présumé innovant », nous avons 22 voix défavorables, donc il n'est pas rempli non plus.

Sur le dernier critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », nous avons 20 voix défavorables et 2 voix favorables.

Nous avons donc un refus d'accès précoce sur les critères 2, 3 et 4.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Sur le deuxième critère, c'est la microfracture qui serait appropriée ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est ce qu'il nous a dit. Il nous a dit que ce serait le comparateur si jamais on faisait un essai thérapeutique en France, en tout cas, donc on peut considérer que c'est le traitement approprié à l'heure actuelle, même s'il n'est pas parfaitement approprié.

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** Oui, mais Michel, il a ajouté dans son rapport qu'il n'y avait pas les preuves, pas de données.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Il a été ambigu.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Il a dit que c'était le traitement de référence aujourd'hui. Il a dit que s'il était confronté à cela, il ferait ce type de traitement.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, mais je trouvais que ce n'était pas vraiment un traitement approprié. Je n'étais pas très au clair.

**Sylvie Castaigne, membre de la CT.-** Moi aussi. Il a dit que pour les grandes surfaces, on ne pouvait pas faire ce traitement.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Voilà, c'est ce que j'ai compris.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Non, il n'a pas parlé de la mosaicplasty. Il a dit qu'à partir de cette surface, il pouvait faire la microfracture et que c'est ce qu'il ferait en comparaison. Même s'il n'est pas complètement approprié, il me semble que c'est ce qu'ils font aujourd'hui.

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** C'est un CCP, c'est indiscutable, mais je pense que cela ne remplit pas la définition de traitement approprié selon la doctrine.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est toujours la difficulté d'interprétation des termes. La preuve est que nous les interprétons de différentes manières en entendant les mêmes choses.

**Pierre Cochat, Président.-** Avons-nous des données sur le droit commun ? Est-ce que le dossier est prêt ? Où en sommes-nous ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, nous avons reçu le dossier. Je ne crois pas qu'il y ait particulièrement de nouvelles données. Nous n'avons pas encore la lettre de passage, mais nous allons essayer de ne pas le passer trop tard en fonction des disponibilités.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Est-ce que c'est de l'intercommission ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Non, ce sera vu par la CT.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Pourrons-nous avoir un deuxième expert dans ce contexte ?

**Pierre Cochat, Président.-** Je suis d'accord parce que c'est quand même gênant d'avoir un expert qui nous dit qu'il ne connaît pas le produit.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Après, nous aurons toujours la difficulté d'avoir un expert qui a utilisé ce produit étant donné qu'il n'a jamais été disponible en France.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Qui avions-nous eu comme expert à la CNEDiMTS ? Il y avait un autre expert.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Oui, il y avait Aymeric Binard.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Il y avait Aymeric, mais il y avait aussi un autre expert de la CNEDiMTS dont j'ai vu le nom tout à l'heure.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je l'ai sollicité mais je n'ai pas eu de retour de sa part.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Excusez-moi, je n'ai pas entendu la réponse. Est-ce que le droit commun sera en intercommission ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Non.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Pourquoi ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Il a été décidé de façon assez collégiale que la CT sera en mesure d'évaluer ce produit, que c'était une extension pédiatrique qui ne posait pas de difficultés particulières.

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** D'autant que vous n'avez pas de données. La question, ce sont vraiment les données cliniques. Les données dont vous disposez n'apportent rien de plus par rapport à l'évaluation précédente.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui.

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** Vous êtes d'accord là-dessus, donc est-ce qu'un expert supplémentaire va vous apporter des preuves supplémentaires ? Je n'en suis pas certain.

**Pierre Cochat, Président.-** Non, mais là nous étions dans une expérience très personnelle par plein de choses. C'est souvent le problème de certaines chirurgies très spécialisées comme celles-là. Est-ce que dans ce contexte il ne serait pas bien d'avoir un autre expert ? Je ne sais pas s'il est orthopédiste pédiatre. S'il l'est, il faudrait prendre un orthopédiste d'adulte. S'il ne l'est pas, il faudrait prendre un orthopédiste pédiatre pour que nous ayons les deux visions.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** C'est un professeur du Val-de-Grâce, donc un chirurgien militaire, qui a ensuite été à Tournan en Brie et qui est maintenant dans une clinique dans le XIX<sup>e</sup> ou le VIII<sup>e</sup> arrondissement. Il pratique donc chez l'adulte. Je vous rappelle qu'il n'y a pas d'orthopédie pédiatrique. Il n'y a qu'une spécialité d'orthopédie qui couvre l'adulte et l'enfant.

**Pierre Cochat, Président.-** Non, je ne suis pas d'accord. Il y a plein d'orthopédistes pédiatriques, dans les faits.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** À Robert Debré, il y a bien un service de chirurgie orthopédique, mais je peux te promettre que la SoFCOT, par exemple, se réunit avec des spécialistes d'orthopédie qui sont pédiatres et adultes dans le même corpus.

**Francis Bonnet, membre de la CT.-** À Necker, il y a par exemple un service de chirurgie orthopédique pédiatrique.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Comme à Robert Debré, nous sommes d'accord, et comme probablement aux Hospices civils de Lyon ou à Marseille.

**Pierre Cochat, Président.-** Je pense qu'il faudrait quand même avoir un expert hospitalo-universitaire pédiatrique. Je serais plus à l'aise.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous en discuterons en Bureau et nous essaierons de trouver quelqu'un.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, nous en parlerons en Bureau. Je n'ai pas d'idée précise mais nous trouverons.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Pouvons-nous nous renseigner auprès des collègues que nous connaissons ?

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, bien sûr.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Il faut un Allemand.

**Pierre Cochat, Président.-** S'il parle français, pourquoi pas ? Comme il y en a beaucoup qui parlent français, pourquoi pas ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** J'anticipe un peu sur la rédaction du second critère. Êtes-vous tous à l'aise sur le fait de dire qu'il existe des traitements appropriés ou pas ? Nous ne sommes pas tous totalement en phase.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Pour moi, c'est non approprié.

**Pierre Cochat, Président.-** Je suis très mal à l'aise.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Il a dit que le laboratoire se positionnait sur un besoin non couvert, en fait.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, mais il a dit qu'il considérait que la microfracture était un traitement approprié pour ce genre de lésion, comme l'a dit Michel, mais c'est sa vision, son expérience et il n'y a pas de consensus. C'est difficile. Un traitement approprié est quelque chose qui ne doit pas être une expérience monocentrique. Il faudrait que ce soit partagé par une société savante. Là, je ne suis pas à l'aise.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Si je ne me trompe pas, il n'a pas dit « microfracture », il a dit « microfracture plus membrane ».

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Oui, il a dit « membrane et microfracture ».

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** Peut-être que le chef de projet peut présenter sa slide dans laquelle il a présenté les niveaux de preuve des différentes stratégies, y compris les microfractures « plus ». Nous allons le présenter. Il précisait bien les niveaux de preuve des différentes stratégies. Nous allons projeter la slide.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Pendant ce temps, j'ajoute qu'en relisant l'avis négatif de 2020, j'ai vu qu'il était marqué que les microfractures n'étaient pas appropriées pour les grandes surfaces.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Absolument, c'est ce que j'ai retenu.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Il serait important de mettre cela en cohérence. J'aimerais bien revoir.

**Sylvie Castaigne, membre de la CT.-** En fait, il y a une distinction apparemment entre les microfractures et les microfractures « plus » pour les plus grandes surfaces, mais bon.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, mais je pense que c'est son expérience.

**Catherine Simonin, membre de la CT.-** Si je peux me permettre, il a parlé surtout de profondeur de la lésion, et pour moi il n'y a pas de traitement approprié.

**Thierno Diatta, pour la HAS.-** Pour l'AMIC, donc la microfracture « plus », il indique « pas de série spécifique apportée ».

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** On voit SPHEROX et en dessous il y a « microfracture » et « allogreffe ».

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Si je peux préciser, c'est vrai qu'il nous a reconfirmé à l'oral que les microfractures « plus » étaient utilisées en général jusqu'à quatre centimètres carrés et qu'au-dessus il n'y avait rien. Les microfractures « plus » pourraient faire l'affaire entre trois et quatre centimètres carrés, mais au-dessus nous n'avons rien.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est ce que nous avons dit la première fois.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Sauf les allogreffes.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Suivant la taille et la profondeur. C'est donc Pierre qui a raison.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Souhaitez-vous revoter ?

**Pierre Cochat, Président.-** Non, je pense que pour le vote cela ne changera pas grand-chose de toute façon.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous n'allons pas revoter là-dessus.

**Pierre Cochat, Président.-** C'est plutôt dans la perspective du droit commun.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous devons être alignés pour le droit commun.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Il faudra être cohérent dans le droit commun. Si vous souhaitez revoter sur le critère de traitement approprié uniquement, nous pouvons revoter rapidement si vous le souhaitez. C'est possible.

**Pierre Cochat, Président.-** Cela ne me gêne pas. Allez, nous revotons, c'est plus simple, s'il y en a qui ont des états d'âme. Il y en a déjà un qui a exprimé son changement de vote. Nous ne votons que sur cet item là.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous n'avons pas le vote de Monsieur Favory donc je vous propose de faire comme si Monsieur Favory était absent pour l'ensemble des votes sur les autres critères.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, voilà, il faut le supprimer pour les autres votes, absolument. Cela ne remet pas en cause la décision finale ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Non. Cela ne remet pas en cause la décision finale. Sur le critère que nous venons de revoter, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 21 votants, 10 voix favorables, 1 voix défavorable et 10 abstentions. C'est le vote favorable qui l'emporte sur ce critère, donc c'est toujours un refus d'accès précoce sur les critères de traitement innovant et de possibilité de différer la mise en œuvre du traitement.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord.