

Décision n°2022.0296/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité SPHEROX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SPHEROX ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire CODON AG pour la spécialité SPHEROX reçue le 28 avril 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 6, 18 et 19 mai 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 mai 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 14 juin 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 15 juillet 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SPHEROX, dans l'indication «Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- instable,
- et étendue (surface > 3 cm² et = 10 cm²),
- et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) »,

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire CODON AG a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. L'ostéochondrite disséquante (OCD) du genou, aussi appelée maladie de König, est une maladie rare, diagnostiquée pendant l'enfance et l'adolescence, avec une prévalence estimée entre 0,01 % et 0,06 %. Seules les lésions cartilagineuses profondes, étendues et donc symptomatiques, font par principe l'objet d'une prise en charge médicale. Ces lésions sont la plupart du temps irréversibles et constituent un problème thérapeutique, notamment chez le sujet jeune. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les techniques chirurgicales de références en France utilisées chez l'adulte pour les lésions > 3 cm² (AMIC, ICA 3e G, allogreffe ou mégaOATS) n'ont pas démontré leur intérêt chez l'adolescent.

Néanmoins, la commission de la transparence a également considéré que :

- Quand bien même il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée au regard du faible niveau de preuve d'efficacité de SPHEROX et du fait de l'histoire naturelle de la pathologie dont le délai d'apparition d'arthrose précoce est de plusieurs années voire dizaine d'années.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée. En effet, les données présentées ne permettent pas de dire que ce médicament représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients. En outre, le plan de développement clinique n'est pas adapté et aucune étude clinique n'a été réalisée ou n'est prévue dans la sous-population particulière de patients atteints d'ostéochondrite disséquante visée par la demande. Enfin, ce médicament ne comble pas le besoin pourtant insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 septembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Sphéroïdes de chondrocytes autologues
humains associés à une matrice****SPHEROX 10-70****sphéroïdes/cm²,****Suspension pour implantation****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

- Réparation cartilagineuse
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication « Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- instable,
- et étendue (surface > 3 cm² et ≤ 10 cm²)
- et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) »

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indications	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	9
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5. Conclusions de la Commission	16
6. Recommandation de la Commission	17
7. Informations administratives et réglementaires	17

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité **SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), suspension pour implantation** dans le cadre de son extension d'AMM obtenue chez les adolescents en date du 28 juin 2021 dans la « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée ».

A noter que le laboratoire sollicite l'accès précoce dans une indication plus restreinte à savoir uniquement chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- Instable,
- étendue (> 3 cm² et ≤ 10 cm²),
- et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables),

en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Pour rappel, SPHEROX a précédemment été évalué dans l'indication « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III et IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² **chez l'adulte** » par l'inter-Commission (CT-CNEDIMTS) le 9 juillet 2020, qui a rendu un **avis défavorable au remboursement** de cette spécialité.

Parallèlement à la demande d'autorisation d'accès précoce, une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce	Indication de l'AMM
Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez l'adolescent atteint d' ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale : - instable ¹ , - et étendue (surface > 3 cm ² et ≤ 10 cm ²), - et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables)	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l' <i>International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society</i> [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

¹ L'instabilité du fragment est documentée à l'IRM et décrit un fragment de cartilage partiellement ou totalement détaché de l'os

→ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

L'indication initiale chez l'adulte, à savoir « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte. », n'est pas concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce.

Les autres situations cliniques de l'indication chez les adolescents sont non concernées par la présente demande d'autorisation d'accès précoce, à savoir :

- Les pertes de substances ostéocondrales non causées par une ostéochondrite disséquante (lésions traumatiques...)
- Les lésions ≤ 3 cm²
- Les lésions stables
- Les lésions n'ayant pas bénéficié de méthodes chirurgicales de fixation alors qu'elles étaient fixables.

3. Posologie et mode d'administration

Cf RCP.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cartilage hyalin est un tissu conjonctif dense et élastique dont la fonction consiste essentiellement à transmettre et répartir les charges lorsque les articulations sont sollicitées. Ses cellules, appelées chondrocytes, sont enchâssées dans une abondante matrice extracellulaire essentiellement composée de fibres de collagène et de protéoglycannes. Contrairement à l'os qui possède des propriétés de cicatrisation importante, le cartilage a pour caractéristique de n'être ni innervé, ni vascularisé, et donc de se réparer difficilement².

Les lésions chondrales (du cartilage articulaire) et ostéocondrales, focalisées, en zone portante sont le plus souvent d'origine traumatique mais peuvent également survenir dans le cadre d'une ostéochondrite disséquante. Il existe plusieurs classifications des lésions focales cartilagineuses dont celle de

² INSERM. Dossier d'information. Réparer le cartilage. Novembre 2016. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-sante/dossiers-information/reparer-cartilage>

l'ICRS³ (cf. Annexe 1) qui hiérarchise les lésions en fonction de leur profondeur et a pour avantage de permettre l'évaluation pronostique et d'adapter la prise en charge. Une grande partie d'entre elles semblent pouvoir cicatriser spontanément et/ou n'induire aucune gêne fonctionnelle⁴. Seules les lésions cartilagineuses profondes, étendues et donc symptomatiques, font par principe l'objet d'une prise en charge médicale⁴. Ces lésions sont la plupart du temps irréversibles et constituent un problème thérapeutique, notamment chez le sujet jeune. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose⁵.

L'ostéochondrite disséquante (OCD) du genou, aussi appelée maladie de König, est une maladie rare, diagnostiquée pendant l'enfance et l'adolescence, avec une prévalence estimée entre 0,01 % et 0,06 %. L'OCD est un trouble du développement caractérisé par une lésion de l'os sous-chondral pouvant entraîner une instabilité, voire une désolidarisation d'un fragment osseux et de cartilage par rapport au reste de la surface de l'articulation. Concernant l'histoire naturelle de la maladie, l'OCD peut guérir spontanément ou s'aggraver avec le temps. Chez les patients présentant des cartilages de croissance épiphysaire ouvert, le jeune âge est associé à une plus grande probabilité de guérison sans traitement autre que la restriction des activités sportives jusqu'à la disparition de la douleur. Si la lésion ne guérit pas spontanément, le patient ressent des douleurs intermittentes, qui peuvent durer des années, jusqu'à ce qu'un fragment devienne instable, puis se détache induisant une perte de congruence entre les 2 surfaces cartilagineuses, et évoluant à terme vers l'arthrose. Il s'agit d'une maladie invalidante corroborée par les associations de patients, avec des impacts majeurs fonctionnels (incapacité à la station debout prolongée et à pratiquer certaines activités physiques), sur la vie sociale et scolaire en raison des douleurs articulaire.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques à court et moyen termes sont la réparation du cartilage endommagé avec obtention d'un tissu néoformé fonctionnel, l'amélioration des performances fonctionnelles et de la qualité de vie du patient. L'objectif à long terme est la prévention d'une gonarthrose⁶.

Le traitement médical comporte dans un premier temps l'adaptation des activités physiques, une perte de poids si nécessaire, l'immobilisation des articulations ainsi qu'un traitement médicamenteux de la douleur par antalgiques, AINS ou encore injections intra-articulaires de corticoïdes. Un traitement conservateur, en particulier la rééducation, peut également être proposé aux patients. Celui-ci peut être efficace sur le plan fonctionnel dans la prise en charge de la gonarthrose^{Erreur ! Signet non défini.,7}.

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS, symptomatiques, unipolaires

³ Pierre Mainil-Varlet. A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human Cartilage Repair: ICRS II. Am J Sports Med May 2010 : 880-90

⁴ Versier G., Barbier O. Techniques de reconstruction cartilagineuse. EMC - Techniques chirurgicales – Orthopédie -Traumatologie. 2015 ; 9 : 1-16.

⁵ HAS. Service d'Évaluation en Santé Publique. Évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Rapport d'étape. Février 2005

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 29 mai 2013 pour CHONDROCELECT 10 000 cellules/microlitre. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12555_CHONDROCELECT_Ins_AvisPostAud_CT12555.pdf

⁷ NICE. Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Technology appraisal guidance. 7 march 2018. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/ta508>

(c'est à dire sur une seule face, ce qui exclut les lésions en miroir de l'arthrose) sans lésion ligamentaire associée et sans défaut d'axe (valgus, varus) défavorable, survenant chez le sujet jeune à l'obésité absente ou maîtrisée. La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec⁸.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques chirurgicales^{8,5,9} :

- **Chirurgie conservatrice ou palliative**, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement cartilagineux),
- **Chirurgie réparatrice**, dont l'objectif est la formation d'un caillot de fibrine puis de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral (forage de l'os sous-chondral ou perforation de Pridie, abrasion arthroplastique, microfractures seules, microfractures « plus » avec implantation de membrane 2D aussi appelée « chondrogénèse autologue induite par matrice » [AMIC] et microfractures avec implantation de matrice acellulaire 3D),
- **Chirurgie restauratrice ou régénératrice**, dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques avec si possible l'obtention de cartilage hyalin ou hyaline like (greffe de périoste, mosaïcoplastie ou greffe ostéochondrale autologue [OATS], allogreffe ostéochondrale, autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse, autogreffe de chondrocytes ou implantation de chondrocytes autologues [ICA])
- **Chirurgie prothétique**, dont l'objectif est le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartimentale de genou envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéochondrales, très étendues et profondes, en dernier recours), néanmoins cette technique n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent,

Le choix de la technique dépend de l'âge du patient, de la taille de la lésion, l'état du cartilage et de facteurs liés au patient comme les antécédents de réparation du cartilage, l'âge, l'IMC et la demande fonctionnelle⁸.

Dans l'OCD, lorsque la lésion ostéochondrale est instable, c'est-à-dire lorsque le fragment d'os et de cartilage est partiellement ou totalement détaché de la surface de l'articulation, une méthode chirurgicale de fixation si celle-ci est réalisable, est d'abord utilisée (fixation par vis enfouies ou broches résorbables ou fixation plus).

Cependant, en cas d'échec de ces méthodes de fixation ou lorsque la lésion est d'emblée non fixable, les techniques chirurgicales suivantes sont utilisées en fonction de la taille de la lésion :

- **Pour les lésions plus étendues de 2 à 4 cm²**, la technique de microfractures « plus » (AMIC), la plus récente, est la seule à être utilisée en France. La technique de microfractures avec recouvrement par une matrice acellulaire 3D et la greffe de chondrocytes autologues pourraient également être envisagées pour les lésions étendues mais aucun produit n'est disponible à l'heure actuelle en France.
- **Quant aux pertes de substance très étendues > 4 cm²**, elles sont rares et peuvent également être traitées par microfractures « plus ». Cependant, en cas de lésion très profonde touchant l'os sous chondral, ces lésions doivent relever d'une procédure de sauvetage par allogreffe, bien que comportant des risques immunologiques et de transmission d'agents pathogènes, ou

⁸ HAS. Avis de la CNEDiMITS du 4 octobre 2016 pour CHONDRO-GIDE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_\(4991\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_(4991)_avis.pdf)

⁹ Niemeyer P et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (GGOU). The Knee. 2016; 23:426-435.

encore par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff) mais peu utilisée en France, car c'est la seule possibilité de restituer la convexité du condyle fémoral.

A noter qu'aucune des techniques chirurgicales n'a clairement démontré sa supériorité par rapport aux autres. De même l'intérêt des techniques chirurgicales par rapport au traitement médicamenteux associé à la rééducation n'est pas connu.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en France dans l'indication : réparation des lésions du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stades III ou IV de l'ICRS) **chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou** avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- **instable**
- et **étendue** (surface $> 3 \text{ cm}^2$ et $\leq 10 \text{ cm}^2$)
- et **en recours** (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables).

4.2.2.1 Médicaments

SPHEROX est le seul médicament à disposer d'une AMM dans la technique de l'implantation de chondrocytes autologues.

A noter que ChondroCelect (chondrocyte autologue), qui avait une AMM dans la « Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Des lésions cartilagineuses asymptomatiques concomitantes (ICRS grade I ou II) peuvent exister. La démonstration de l'efficacité est basée sur les résultats d'un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de ChondroCelect chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm². », avait obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 29/05/2013¹⁰). De plus l'AMM de Chondrocelect a été retirée à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales utilisées spécifiquement dans la réparation ou la restauration des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stades III ou IV de l'ICRS) **chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou** avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale **instable, étendue** (surface $> 3 \text{ cm}^2$ et $\leq 10 \text{ cm}^2$) et **en recours** (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) sont :

- Les techniques des microfractures « plus » (AMIC),
- Les techniques d'implantation de chondrocytes autologue de 2^e et 3^e génération,
- L'allogreffe ostéochondrale ou la technique de mégaOATS,

¹⁰ Avis CT de ChondroCelect du 29/05/2013 : [CHONDROCELECT Ins AvisPostAud CT12555 \(has-sante.fr\)](#)

Les techniques d'ICA de 1^{ère} génération ne sont plus utilisées et ne permettent pas de combler les pertes de substance profonde de l'OCD.

Pour les lésions étendues de 2 à 4 cm² la technique des microfractures « plus » (AMIC), la plus récente, est la seule à être utilisée en France même si pour les substances profondes elle ne permet pas de restituer la convexité du condyle fémoral. La technique de microfractures avec recouvrement par une matrice acellulaire 3D et la greffe de chondrocytes autologues pourraient également être envisagées pour les lésions étendues mais aucun produit n'est disponible à l'heure actuelle en France.

A noter que la technique des microfractures « plus » est inscrite à la CCAM sous la dénomination des « microperforations sous-chondrales du genou avec pose de membrane de collagène, par arthroscopie (NFCC408) ou par arthrotomie (NFCA132) » (microfractures « plus »).

En cas de lésions très profondes touchant l'os sous chondral une procédure de sauvetage par allogreffe ou par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff) sera envisagée.

Il est à noter que pour ces différentes techniques chirurgicales (AMIC, culture de chondrocytes autologue, mégaOATS et l'allogreffe), des preuves robustes d'efficacité chez l'adolescent ne sont pas disponibles.

Dispositifs médicaux

Le dispositif médical CHONDRO-GIDE du laboratoire Geistlich Pharma est une membrane de collagène I/III d'origine porcine pouvant être utilisée chez l'adulte avec la technique de microfractures « plus » (AMIC) ou avec la technique d'autogreffe chondrocytaire (ICA 2G).

CHONDRO-GIDE a été évalué en 2016 par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) dans le recouvrement des lésions traumatiques chondrales et ostéochondrales, symptomatiques, de grade III ou IV ICRS, traitées par la technique de microfractures et a obtenu un Service Attendu (SA) suffisant uniquement pour les lésions articulaires du genou (condyles, trochlée, patella)^{Erreur ! Signet non défini.}

Dans la mesure où son utilisation est à réserver chez l'adulte il n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

Il est à noter qu'ils existent d'autres matrices synthétiques, protéiques ou polysaccharidiques, cependant elles ne sont pas disponibles en France. Le dispositif BST-CARGEL, une matrice à base de Chitosan, a notamment été évalué par la CNEDiMTS en 2015 mais a obtenu un SA insuffisant¹¹. À ce jour, ces dispositifs médicaux ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents faute de données.

→ Conclusion

Au total, les CCP dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce (chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale instable, étendue et en recours) sont :

- Les techniques d'ICA de 3^e génération pratiquée sans SPHEROX,
- Les techniques de microfractures « plus » associée à la pose d'une membrane pour les lésions entre 2 et 4 cm²,
- L'allogreffe ostéochondrale ou la technique de mégaOATS qui sont réservées aux lésions très étendues (> 4 cm²) et profondes.

¹¹ HAS. Avis de la CNEDiMTS du 6 octobre 2015 pour BST-CARGEL. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CEPP-4697_BST-CARGEL_06%20octobre%202015_%204697_Avis.pdf

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu :

- du fait qu'il existe des alternatives non médicamenteuses qui sont recommandées au même niveau de la stratégie thérapeutique ;
- mais :
 - de l'absence de démonstration d'efficacité de ces techniques chez l'adolescent,
 - des difficultés d'accessibilité au patient de l'allogreffe ostéochondrale en raison du manque de greffon et des risques immunologiques et de transmissions d'agents pathogènes,
 - des recommandations d'utilisation de la technique de microfracture « plus » pour les lésions uniquement entre 2 et 4 cm²,
 - de l'absence de médicament et de dispositifs médicaux pris en charge par la solidarité nationale chez l'adolescent à la date de l'évaluation dans la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA) de 3^e génération.

Ces techniques chirurgicales ne sont pas considérées comme des traitements appropriés.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure ou l'histoire naturelle de la maladie dont le risque principal est le développement d'arthrose précoce à long terme, et du fait de l'absence de démonstration robuste d'efficacité de SPHEROX, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

SPHEROX a obtenu le 28/06/2021, une AMM dans la « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée », attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

SPHEROX est un médicament de thérapie innovante (MTI) issu de l'ingénierie tissulaire. Il contient des sphéroïdes (agrégats sphériques) composés de chondrocytes humains autologues (prélevés chez

le patient), cultivés ex vivo et associés à une matrice extracellulaire auto-synthétisée. Les sphéroïdes sont greffés par la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA).¹²

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études en vie réelle :

- **cod 16HS17 (non publiée)**, qui était une étude observationnelle prospective et rétrospective, ouverte et multicentrique qui avait pour objectif de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité chez des patients adolescents entre 15 ans et 18 ans (au moment de l'implantation) ayant bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX et ;
- **cod 16HS16 (non publiée)**, une étude observationnelle rétrospective menée en Allemagne dont l'objectif était d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme chez des patients enfants et adolescents ayant bénéficié d'une ICA associée à une matrice avec SPHEROX.

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

- une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans (61 patients issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13) à celui observé dans la population pédiatrique (103 patients issus de l'étude cod 16 HS 17) et,
- une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population pédiatrique selon leur statut de cartilage de croissance épiphysaire (ouvert ou fermé) à celui observé dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13.

Enfin, le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de James et Carey, étude observationnelle rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer le maintien de la qualité de vie des patients ayant eu une ICA chez des patients suédois et norvégiens au cours du temps. Néanmoins les résultats de cette étude ne seront pas présentés car ils ne contiennent pas de données spécifiques au médicament SPHEROX faisant l'objet de l'évaluation.

Etant donné le caractère observationnel des 2 études et en l'absence d'hypothèse formulée à tester et de contrôle de l'inflation du risque alpha des critères à évaluer, les données ont été analysées uniquement de manière descriptive.

Etude cod 16HS17

L'étude a inclus 105 patients âgés de 15 à < 18 ans atteints de lésions cartilagineuses focales au niveau du genou (population ITT). Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX depuis au moins 1 an et jusqu'à 8 ans avant la période d'inclusion. La durée moyenne de suivi était de 52,2 mois (intervalle de 12,5 à 94,1 mois) (soit à 1-8 ans).

¹² La greffe chondrocytaire autologue (ou ACT pour Autologous Chondrocytes Transplantation) est une technique récente de réparation tissulaire (1994) dont la 1ère génération reposait sur la dynamique biologique du complexe chondrocyte-périoste (la greffe chondrocytaire était recouverte d'une membrane périostée prélevée localement, suturée et étanchéifiée). Le périoste a ensuite été remplacé par des membranes de collagène I/III dans l'ICA de 2ème génération. SPHEROX appartient quant à lui à la 3ème génération puisque les chondrocytes sont cultivés directement dans une matrice biologique artificielle tridimensionnelle (matrix associated autologous chondrocytes transplantation [MACT]) et sont implantés sous forme de sphéroïdes permettant une greffe en 3 dimensions sans recouvrement ni fixation exogène au moyen d'une colle de fibrine.

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 16,5 ans (min-max : 15-17). Les lésions des patients étaient majoritairement étendues, avec une moyenne de 4,07 cm², et la quasi-totalité (98 %) étaient instables (stade III-IV de la classification ICRS). Les lésions étaient le plus souvent d'origine traumatique (54/105, 51,4 %). A noter que les cartilages de croissance épiphysaire étaient fermés chez 61/105 patients (58,1 %) (population de l'AMM), ouvert chez 28/105 patients (26,7 %) et non documenté pour 16 patients (15,2 %).

Seulement 40 % des patients (n = 42/105) ont été traités par SPHEROX dans le cadre d'une ostéochondrite disséquante et parmi eux seulement 24 avaient un cartilage de croissance épiphysaire « fermé » (population de l'indication revendiquée). Une analyse de sous-groupe post-hoc a été conduite sur cette population par le laboratoire.

Résultats

Dans la population ITT, 23,8 % (n = 25/105) des patients ont subi une réintervention chirurgicale après l'implantation de SPHEROX dont 5 patients ayant eu une réintervention correspondant aux critères définissant l'échec au traitement, représentant un taux d'échec au traitement¹³ de 0,048 (critère de jugement principal).

A noter que dans l'analyse de sous-groupe des patients atteints d'OCD, 24,4 % (n = 10/41) des patients ont subi une réintervention chirurgicale après l'implantation de SPHEROX dont 2 patients ayant eu une réintervention correspondant aux critères définissant l'échec au traitement, représentant un taux d'échec au traitement de 0,049 (critère de jugement principal).

D'autres données descriptives ont été recueillies par les médecins à partir des dossiers médicaux et après une visite d'examen du genou traité. Ces données étaient disponibles pour 94/105 patients (sous-groupe défini comme la sous population examen physique, EP, de la population en intention de traiter) ayant accepté la visite de suivi.

Dans la sous population des patients avec une OCD (n =41), le score global IKDC¹⁴ évalué par le chirurgien et le patient a été : A (normal) chez 20 (48,8 %) patients, B (presque normal) chez 11 (26,8 %) patients, D (gravement anormal) chez 3 (7,4 %) patients et les données étaient manquantes chez 7 (17,1 %) patients. Les 3 patients ayant eu un score IKDC D avaient un cartilage de croissance épiphysaire "fermé".

Un examen d'IRM optionnel et sur la base du volontariat a été réalisé chez 79/94 (84,0 %) patients de la sous population PE dans les 3 mois suivant la visite de suivi.

Dans sous la population OCD, 30/41 (73,2%) patients ont eu une IRM dans les conditions suscitées. La réparation de la lésion avec remplissage a été considérée, par le chirurgien, comme « complète » chez 41,5 % des patients (17/41), « incomplète » chez 13,3 % patients (4/41) et 30 % des patients avaient une hypertrophie (9/41). Le score MOCART¹⁵ (0 = le plus mauvais résultat ; 100 = le meilleur

¹³ défini comme la décision du médecin de procéder à un nouveau traitement chirurgical de la lésion.

¹⁴ Le score IKDC (International Knee Documentation Committee) comporte deux parties : un score global d'évaluation subjective des symptômes du genou par le patient sur les 4 dernières semaines de 8 items (score allant de 0 à 100, 100 signifiant l'absence de symptômes) et un score global évalué par le chirurgien noté de A (bonne note) à D (mauvaise note).

¹⁵ Le système de scorage MOCART est une échelle allant de 0 (pire cas possible) à 100 (cartilage normal) et permettant d'évaluer la réparation cartilagineuse par l'intermédiaire de 9 critères évalués sur IRM : degré de réparation de la lésion et remplissage de la lésion (0–20 points), intégration dans la zone frontalière (0-15 points), surface du tissu de réparation (0– 10 points), structure du tissu de réparation (0–5 points), intensité du signal du tissu de réparation (0-15 points chacun), état de la lame sous-chondrale (0– 5 points), état de l'os sous-chondral (0–5 points), présence d'adhésions (0–5 points) et présence d'épanchements (0–5 points). Le score MOCART est un outil validé bien que le niveau de corrélation avec les résultats cliniques ne soit pas complètement clarifié. [Schreiner MM et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. Cartilage. 2019. doi: 10.1177/1947603519865308]

résultat) moyen a été de 73,3 dans la population OCD et variait d'un minimum de 30 à un maximum de 100.

Le score KOOS¹⁶ global moyen (\pm ET) lors du suivi a été de 85,8 dans la sous population des patients avec une OCD (35/41 patients). Ce score global correspond à la moyenne de sous scores repartis de la manière suivante : 91,7 (\pm 11,1) pour la vie quotidienne, suivi de la douleur (86,2 [\pm 16,0]) ; 82,8 [\pm 17,1] pour les symptômes, 72,1 [\pm 23,6] pour le sport et 65,7 [\pm 23,4] pour la qualité de vie liée au genou.

A noter, qu'un nombre significatif de patients a reçu des techniques chirurgicales supplémentaires pendant la biopsie (n = 17, 41,5 %). Ces interventions chirurgicales supplémentaires, en plus du traitement par chondrosphère, peuvent avoir eu un impact sur les résultats des différents patients.

Etude cod 16HS16

L'étude cod 16 HS 16 a inclus un total de 29 adolescents, à travers 8 centres en Allemagne, dont 7 avaient un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (26,2 %), 6 (20,7 %) un cartilage de croissance épiphysaire fermé et 16 (55,2 %) dont le statut était indéterminé.

Les données étaient recueillies à partir du dossier médical et tous les patients devaient avoir eu une évaluation initiale (à la date de prélèvement des chondrocytes pré-implantation) rapportée dans le dossier.

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 15,9 ans (min-max : 14-18). Parmi les patients inclus dont l'origine de la lésion est connue, seulement 46,4 % (n= 13/28) étaient atteints d'une ostéochondrite disséquante, dont seulement 3/13 avaient un cartilage de croissance épiphysaire fermé. La taille moyenne de la lésion après débridement était de 6,8 cm².

Résultats :

Les données descriptives post implantation ont suggéré que la laxité généralisée du genou et la position de la rotule selon les médecins était normale pour tous les patients avec des données disponibles (25/29 pour le genou et 27/29 pour la rotule).

Par ailleurs, le nombre de patients ne présentant aucune restriction de la fonction articulaire telle qu'évaluée par le médecin est passé de 1 (11 %) patient au cours du 1^{er} intervalle de temps (7 à < 13 semaines) à un maximum de 9 (82 %) patients au cours du 4^e intervalle de temps (52 à < 78 semaines) et a diminué par la suite.

Une fonction articulaire « encore fortement limitée » a été signalée pour 5 patients (56 %) au cours du 1^{er} intervalle de temps (7 à < 13 semaines), pour un seul patient (7 %) au cours du 2^e (13 à < 26 semaines) et du 3^e (23 à < 52 semaines) intervalle de temps, et pour aucun patient au cours des intervalles de temps suivants. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'évaluation de l'activité physique du patient par les médecins.

Il existe des légères différences concernant l'évaluation par les médecins de la fonction articulaire entre les sous-groupes de patients avec une lésion d'origine traumatique et ceux traités dans le cadre d'une OCD, néanmoins ces différences sont difficiles à interpréter en raison du faible effectif de patients dans ces sous-groupes par intervalle de temps.

¹⁶ Le score KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) est une échelle validée de 42 items permettant l'autoévaluation par le patient de 5 dimensions relatives à son genou (douleur, autres symptômes, aptitude aux activités quotidiennes, aptitude au sport et loisirs, qualité de vie liée au genou). Chaque question est notée de 0 à 4 pour un score total transformé de chaque dimension allant de 0 à 100. Le score global de KOOS est également rapporté sur une échelle de 0 (beaucoup de problèmes) à 100 (pas de problème). Une variation de 8,5 à 10 points est considérée comme cliniquement pertinente. [Bekkers JE et al. Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. Osteoarthritis Cartilage. 2009 ; 17 (11):1434-9]

Les résultats concernant le score IKDC après l'implantation décrivent un état "normal" du genou (A) constaté chez 1 (20 %) patient au cours de la 1^{ère} période postopératoire (7 à < 13 semaines), mais a augmenté à 8 (53%) et 13 (100%) patients aux 2^e et 3^e période puis les pourcentages se sont maintenus pendant les 4^e et 5^e périodes avec 9 (90%) et 6 (86%) patients, respectivement.

Concernant les résultats en fonction des sous-groupes, il n'y a pas eu de différences notables entre les sous-groupes de patients avec un cartilage de croissance épiphysaire ouvert et ceux avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé ou entre les patients avec une lésion d'origine traumatique et ceux traités dans le cadre d'une OCD.

Cependant ces résultats restent difficiles à interpréter étant donné le faible effectif de patients disposant de données à chaque intervalle de temps, l'absence de mesures répétées (notamment pour les critères de jugement principaux) et l'absence de groupe contrôle.

Analyses non prévues au protocole (post-hoc)

L'objectif de ces deux analyses était de démontrer la non-infériorité du traitement dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte déjà évaluée. Étant donné les nombreuses limites méthodologiques (comparaison indirecte ; absence de gestion de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, absence de spécification d'hypothèses à tester au préalable, aucune données disponibles à l'initiation pour les critères de jugements principal et secondaires pour pouvoir comparer les groupes de patients) de ces analyses post-hoc, elles seront présentées de manière synthétique. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses purement descriptives.

Concernant les résultats de la première analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée uniquement pour la comparaison de la population pédiatrique 15-18 ans (étude cod 16HS17) par rapport à la population adulte 18-35 ans issue de l'étude cod 16HS14 (marge de non-infériorité fixée à - 8,5). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé pour les autres populations de comparaison (versus population adulte issues des 2 études cod 16HS14 et 16HS13 regroupées et versus population adulte issue de l'étude cod 16HS14).

Concernant les résultats de la deuxième analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée (marge de non-infériorité fixée à - 8,5) dans les différents cas de comparaisons de populations suivants :

- population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (population hors AMM) *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14
- population pédiatrique avec un statut indéterminé de l'état du cartilage de croissance épiphysaire *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14
- population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (population hors AMM) *versus* les données cumulées de la population adulte

Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé :

- pour la population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire **fermé** (population de l'AMM) par rapport à la population adulte cod 16 HS 13 (ouvert ou fermé).
- pour aucun des sous-groupes de la population pédiatrique (ouvert/fermé/indéterminé) par rapport à la population adulte de l'étude cod 16 HS 13.

Pour rappel, étant donné les nombreuses limites méthodologiques de ces analyses, les résultats ne peuvent être interprétés que de manière descriptive et sur la base d'une signification statistique nominale, respectivement.

4.5.2.2 Tolérance

Dans l'étude cod **16 HS 17**, 105 adolescents ont été traités par SPHEROX dans le cadre d'une implantation de chondrocytes autologues. L'implantation a été réalisée par arthrotomie chez 80 (76,2%) patients et sous arthroscopie chez les 25 (23,8%) patients restants.

Le nombre moyen de sphéroïdes utilisés a été de $117,4 \pm 50,9$ et la dose moyenne de $33,5 \pm 18,9$ sphéroïdes/cm².

La durée moyenne de suivi était de 52,2 mois (intervalle de 12,5 à 94,1 mois) (soit à 1-8 ans).

Au total, 26 événements indésirables ont été rapportés chez 15 patients. Parmi eux, 5 (4,8 %) patients ont eu des événements indésirables graves (EIG). La majorité des EI sont survenus durant la période post-implantation.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs (n = 13, 12,4 %), dont 3 arthralgies (2,9 %) survenues après l'implantation des chondrocytes autologues.

Aucun décès n'a été rapporté et les EIG ont été considérés comme non liés à la chondrosphère par le médecin traitant.

Dans l'étude cod **HS 16**, 29 adolescents ont été traités par SPHEROX (entre 2004 et 2011) dans le cadre d'une implantation de chondrocytes autologues.

Durant la période post-implantation, au total, 11 EI ont été rapportés chez 6 patients. L'un de ces patients a eu 6 EI, les 5 autres patients ont eu chacun 1 EI :

- une infection (de 13 à < 26 semaines),
- une entorse (156 à < 234 semaines),
- une chirurgie articulaire (52 à < 78 semaines),
- et 2 cas d'atrophie musculaire (1 événement à 13 à < 26 semaines et 1 événement à 7 à < 13 semaines).

Deux EI chez un patient ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur, les 9 autres EI n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Concernant les résultats par sous-groupe, il est à noter un nombre légèrement plus élevé de patients ayant signalé des douleurs chez les patients atteints d'OCD par rapport à ceux ayant subi un traumatisme, mais ces différences n'ont pas pu être clairement établies en raison du petit nombre de patients par intervalle de temps et du caractère observationnel de l'étude.

Le PGR est inchangé par rapport à la dernière version examinée par la Commission de la Transparence en 2020, à l'exception de l'ajout de « Infection du site implantatoire » dans les risques importants identifiés (précédemment dans les risques importants potentiels sous le nom « Infection locale [liée à l'intervention chirurgicale] »). Les risques importants identifiés sont donc désormais les suivants :

- une délamination du greffon
- une hypertrophie du greffon/cartilage
- une efficacité insuffisante/ échec de la greffe (résultat de la délamination, retrait ou perte du greffon, échec de la greffe)
- une infection du site implantatoire

Par ailleurs le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du 7^e PSUR de SPHEROX couvrant la période du 10 juillet 2020 au 9 juillet 2021. Pour rappel SPHEROX, durant cette période, disposait d'une indication chez l'adulte dans la « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm². »

Au total, 3 286 patients ont été traités par SPHEROX en post-commercialisation dont 1 215 durant la période de ce PSUR et aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

4.5.3 Plan de développement

Concernant SPHEROX, dans l'indication concernée par la demande d'accès précoce, aucune étude clinique n'est en cours ou prévue.

Le laboratoire CODON propose un suivi exhaustif et prospectif des patients traités avec SPHEROX pour une OCD, en France, afin de collecter de manière prospective les résultats de qualité de vie (score KOOS et échelle EVA douleur) ainsi que les résultats de l'IRM (score MOCART) et de taux de succès/échec du traitement.

4.5.4 Conclusion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles purement descriptives issues de deux études observationnelles ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme et l'efficacité chez des patients adolescents entre 15 ans et 18 ans (au moment de l'implantation) ayant reçu une implantation de chondrocytes autologues (ACI) avec SPHEROX, avec un faible niveau de preuve faible au regard des limites méthodologiques suivantes :
 - évaluation subjective par le médecin du critère de jugement principal dans un étude réalisée en ouvert,
 - faible effectif des patients atteints d'OCD ayant un cartilage de croissance épiphysaire fermé (faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce) dans ces deux études,
 - caractère non interventionnel, ouvert, multicentrique et avec une seule visite sans groupe de contrôle ou de visite de référence et l'absence de mesures répétées (notamment pour les critères de jugement principaux) rendant l'interprétation des résultats difficiles ;
- des limites des analyses post-hoc ayant comparé l'effet du traitement dans la population pédiatrique (issue de l'étude cod 16 HS 17) à celui observé dans la population adulte âgés de 18 à 35 ans (issue des études cod 16 HS 14 et cod 16 HS 13), population dans laquelle la CT avait considéré que le rapport efficacité/effets indésirables était mal établi (cf avis SPHEROX du 30 juin 2020) ;
- de l'absence :
 - de données comparatives par rapport à la technique de microfracture « plus » (AMIC), technique de référence pour les lésions entre 2 et 4 cm², alors même que la taille moyenne des lésions des patients dans l'étude cod 16 HS 17 était de 4,07 cm²,
 - de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de références en France pour les lésions > 4 cm² (allogreffes, méga-OATS), ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
 - de l'absence de données de qualité de vie exploitable au regard des méthodologies des études
 - d'un plan de développement non adapté

- de l'absence traitements appropriés,
- des avantages de cette technique, par rapport aux techniques d'ICA (implantation des chondrocytes autologues) de 1^{ère} et 2^e génération, ne nécessitant ni membrane, ni fixation à l'aide d'une colle de fibrine, ni facteur de croissance (ce qui est susceptible de réduire le temps opératoire, les complications post-chirurgicales et d'améliorer le profil de sécurité), mais alors que les mécanismes de prolifération et de différenciation des chondrocytes ainsi que les processus de formation et de fixation des sphéroïdes à la lésion ne semblent pas bien établis,
- de l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins de SPHEROX (comme des autres techniques d'ICA) réalisées en 2 temps opératoires par rapport aux techniques de microfractures et mosaïcoplastie ne nécessitant qu'une seule hospitalisation.
- du besoin médical insuffisamment couvert.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance ou de qualité de vie.
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les techniques chirurgicales de références en France utilisées chez l'adulte pour les lésions > 3 cm² (AMIC, ICA 3^e G, allogreffe ou mégaOATS) n'ont pas démontrées leur intérêt chez l'adolescent.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard du faible niveau de preuve d'efficacité de SPHEROX et du fait de l'histoire naturelle de la pathologie dont le délai d'apparition d'arthrose précoce est de plusieurs années voire dizaine d'années.
- ➔ SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car le plan de développement clinique n'est pas adapté. Aucune étude clinique n'a été réalisée ou n'est prévue dans la sous-population particulière de patients atteints d'OCD visée par la demande.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) dans l'indication « Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- instable,
- et étendue (surface > 3 cm² et ≤ 10 cm²),
- et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

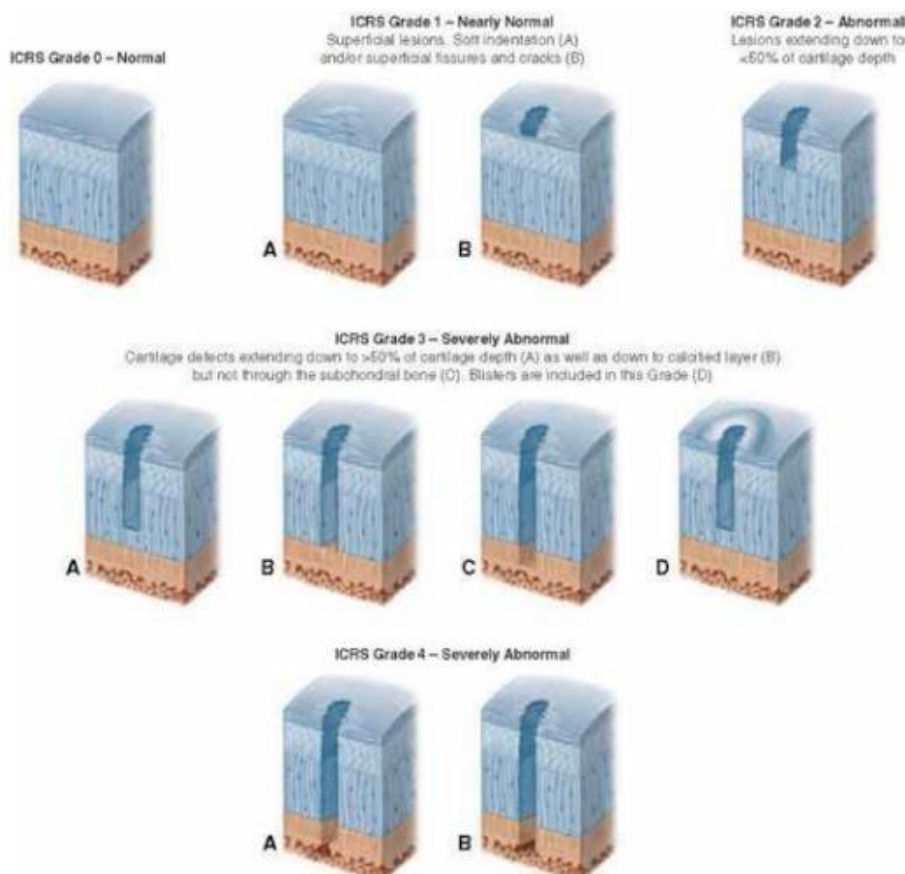
Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/05/2022 Date d'examen et d'adoption : 31/08/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : Fédération Nationale des associations de Malades drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI (FMDT SOS GLOBI)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm², suspension pour implantation Boîte de 1 à 10 tubes stériles avec 2 applicateurs et 1 seringue de 200 µl contenant 1 à 60 sphéroïdes par tube (CIP : 34009 550 661 5 6) Boîte de 1 à 10 tubes stériles avec 1 seringue préremplie de 1000µL contenant 1 à 100 sphéroïdes et 1 canule à demeure ou 1 tige de filtre par tube (CIP : 34009 550 661 6 3)
Demandeur	CODON AG
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 28 juin 2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie Médicament de thérapie innovante (MTI)
Classification ATC	M09AX02

Annexe 1. Classification des niveaux de sévérité des lésions du cartilage

Classification ICRS

L'International Cartilage Repair Society (ICRS) hiérarchise les lésions chondrales en fonction de leur profondeur en 4 grades (analyse descriptive à l'arthroscopie) :

- Grade I (« nearly normal ») :
 - Ramollissement chondral ou présence de fibrillations (grade Ia) ;
 - Si présence de lacérations ou de fissures superficielles (grade Ib) ;
- Grade II (« abnormal ») : pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale ;
- Grade III (« severely abnormal ») : lésions de plus de 50% de l'épaisseur et pouvant atteindre l'os sous chondral. On distingue :
 - Les lésions respectant la couche calcifiée (grade IIIa)
 - Les lésions traversant la couche calcifiée (grade IIIb),
 - Les lésions affectant la lame sous chondrale (grade IIIc)
 - Les lésions qualifiées de profondes et soufflantes (grade IIId) ;
- Grade IV : lésions ostéochondrales (atteignant l'os sous-chondral avec atteinte de la plaque superficielle et altération de la surface osseuse).



SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm², 31 août 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social