



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 22 octobre 2024

1. Audition - Demande d'inscription (LPP) CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT, Kit de préparation de plasma riche en plaquettes autologue associé à un acide hyaluronique non réticulé (AH) (7418) et acte associé (TECHNO-915) REGEN LAB France

M. GRALL, Président.- Bonjour Messieurs, merci d'être venu pour cette audition que vous avez souhaitée. Après vous être présentés, nous allons faire une présentation de l'avis prodigué que la chef de projet va nous faire. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour nous faire part de vos observations et nous aurons une discussion par la suite. Je vous laisse vous présenter l'un après l'autre et on passe au dossier.

M. DE PONTBRIAND.- Bonjour à tous. Monsieur de Pontbriand, Hubert, je suis le directeur général de Regen Lab. Ma présence est là ce matin au vu de l'importance du dossier pour la société.

M. BOEZENNEC.- Bonjour à tous. Bruno Boezennec, directeur de la recherche médicale des laboratoires Regen Lab.

M. MAES.- Bonjour, François Maes, consultant pour Regen Lab.

M. GRALL, Président.- Très bien, merci. Madame la chef de projet, je vous passe la parole.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous voyons aujourd'hui la société Regen Lab présente ici pour une audition relative au produit CELLULAR MATRIX, kit de préparation de plasma riche en plaquettes autologue associé à un acide hyaluronique non réticulé. C'est un dossier que nous avons vu en commission le 24 septembre 2024. Je vais faire un bref rappel du dossier et des conclusions, puis je passerai la main à la société Regen Lab.

CELLULAR MATRIX, c'est un kit qui comprend un tube en verre contenant 2 ml de solution d'acide hyaluronique non réticulée à 2 %, avec par-dessus un gel thixotrope de 3 gr et un anticoagulant au-dessus. Ce kit est utilisé pour préparer un mélange acide hyaluronique et plasma riche en plaquettes. Les étapes de préparation sont les suivantes. On collecte le sang du patient, jusqu'à 6 ml de sang. Le médecin sur site va centrifuger le mélange, ce qui va faire que les cellules rouges du sang vont descendre en dessous du gel séparateur avec le PRP qui sera séparé et au-dessus, et l'acide hyaluronique sur une couche au-dessus. Après remise en suspension, il y aura mélange

du plasma riche en plaquettes et de l'acide hyaluronique. Le médecin pourra prélever à peu près 5 ml d'association PRP-AAH et l'injecter au patient. Le kit est utilisé avec un matériel de phlébotomie stérile à usage unique qui n'est pas fourni. Il a une date de péremption de 24 mois post-fabrication et doit être stocké entre 5 et 30 degrés. La fonction de ce kit, c'est la préparation extemporanée en une étape d'une injection intra-articulaire de PRP-AAH pour le traitement symptomatique de la gonarthrose.

C'est un acte qui se réalise en trois étapes toutes réalisées par le médecin : le prélèvement, la préparation de l'association PRP-AH et l'injection intra-articulaire de cette combinaison, avec ou sans guidage par imagerie. Il n'existe pas d'actes à la CPAM qui décrivent ces trois étapes. Le demandeur a proposé un libellé qui est « *préparation d'une association de PRP et d'acide hyaluronique extemporanée en circuit fermé pour injection intra-articulaire dans le genou* ». Nous avons également consulté la CNAM qui a proposé un libellé différent : « *Injection thérapeutique de produits sanguins autologues dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur par voie transcutanée qui comprend le prélèvement sanguin et sa préparation, ainsi qu'un éventuel guidage échographique* ».

La procédure dure à peu près 15 à 20 minutes. Cela peut être un protocole à deux ou à trois injections. La deuxième injection sera réalisée 15 jours à 2 mois après la première avec un suivi à 6 mois. Dans le cas où il n'y a pas d'amélioration significative à 6 mois, une troisième injection est proposée avec un suivi de 6 à 9 mois après la dernière injection.

C'est une première demande d'inscription avec création d'acte associé dans l'indication du traitement symptomatique de la gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le demandeur revendique deux ASA, une ASA III par rapport à l'acide hyaluronique seul sur des critères de douleur, de qualité de vie des patients et d'épaississement du cartilage et une ASA IV par rapport à l'injection PRP seule sur des critères de douleur et d'incidence d'effets indésirables. Au niveau de l'encadrement, ces injections doivent être réalisées par des praticiens habitués à réaliser les injections intra-articulaires et équipées d'une centrifugeuse. La prescription couvre une durée d'un an qui peut être renouvelée si besoin tous les ans.

Au niveau de l'avis du 8 octobre 2024, vous avez ici la liste des éléments de preuve fournis par Regen Lab pour soutenir la démonstration du service attendu de CELLULAR MATRIX, ainsi que les données retenues dans le projet d'avis. On a des données non spécifiques et des données spécifiques.

Au niveau des données non spécifiques, l'avis de la CNEDiMTS paru en 2015 sur la solution d'acide hyaluronique avait conduit à des services rendus insuffisants et la radiation de ces solutions d'acide hyaluronique.

Ont été retenues les recommandations de la SFR (Société Française de Rhumatologie), une revue systématique canadienne de recommandations cliniques et des recommandations de l'ESCA. La SFR et la revue systématique canadienne n'ont pas pu donner de conclusion sur l'efficacité du PRP seule car les données cliniques étaient insuffisantes lors de la publication de ces recommandations.

L'ESSKA (société européenne de traumatologie du sport, de chirurgie du genou et d'arthroscopie) a produit des recommandations sur l'utilisation des ortho-biologies injectables dans la gonarthrose. Ils ont fait des travaux qui ont couvert 28 questions sur le PRP. Ce sont des recommandations qui ont été formulées en utilisant la méthode par consensus formalisé inspiré par la méthode AFI. Sur ces 28 questions traitées, 19 sur 28 ont été soutenues par une littérature scientifique jugée de qualité moyenne à faible. Néanmoins, ils ont conclu que sur le PRP seul est une option de traitement acceptable pour la gonarthrose et une possible première ligne de traitement dans la gonarthrose légère à modérée. Sur l'association PRP acide hyaluronique versus PRP, ils ont conclu que le niveau de preuve était faible et n'ont pas donné de conclusion.

Au niveau des données non spécifiques, des méta-analyses ont été réalisées versus l'acide hyaluronique, dont des méta-analyses qui n'ont pas été sélectionnées. Les méta-analyses versus PRP seul n'ont pas été sélectionnées. La méta-analyse en réseau de Li et la méta-analyse de Karasavvidis ont montré une très forte hétérogénéité des études avec des protocoles d'injection qui varient, des produits non standardisés et des populations de patients avec des grades d'arthrose qui varient aussi. Il n'est donc pas possible d'avoir une conclusion par rapport à ces méta-analyses. Du coup, c'est le même cas de figure que pour les acides hyaluroniques. Il est

préférable de privilégier l'évaluation spécifique par produit.

Au niveau des études non spécifiques, on avait une étude pilote de Renevier de 2018. C'est une étude non contrôlée sur l'association PRP-AH réalisée avec du PRP à 2 ml plutôt que 3 ml dans le kit actuel. Cette étude non contrôlée donne des résultats exploratoires en faveur de l'association PRP-AH.

Au niveau des données spécifiques, on a cinq études, donc trois études sélectionnées par la commission. L'étude Place n'a pas été sélectionnée parce que c'est une étude comparative avec recueil rétrospectif des données et surtout une sélection de patients avec un fort biais méthodologique. L'étude Legosz est sur une durée trop faible et mono-bras.

Les trois études Barac, Ciapini et Adam sont toutes des études contrôlées et randomisées. Les deux premières études en supériorité sont faites versus acide hyaluronique seul. Les deux premières ont de très nombreuses limites méthodologiques : elles sont monocentriques avec un nombre limité de patients, une absence d'hypothèses statistiques et une absence de précision sur les méthodes de randomisation et/ou d'insu. Pour l'étude Adam, c'est une étude de non-infériorité versus acide hyaluronique. Cette étude montre la non-infériorité de CELLULAR MATRIX versus l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est finalement jugé comme non-efficace. C'est une étude de non-infériorité versus quelque chose qui n'est pas efficace. Il n'y a pas eu d'analyse de supériorité au protocole.

Sur la sécurité, il n'y a pas d'éléments à souligner, que ce soit dans les études cliniques analysées ou dans la matériovigilance fourni par l'industriel.

Les conclusions formulées par la CNEDiMTS : *« Compte tenu de l'absence de recommandation sur l'intérêt de l'association PRP-AH, des incertitudes relatives à la pertinence de l'approche méta-analytique conduisant à privilégier l'évaluation spécifique par produit et des limites méthodologiques des études spécifiques à CELLULAR MATRIX, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de CELLULAR MATRIX dans le traitement de la gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».*

Il a été octroyé un service attendu insuffisant.

M. GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je vous passe la parole pour 15 minutes pour nous faire prendre des observations sur cet avis.

M. DE PONTBRIAND.- Merci de nous recevoir aujourd'hui. Mesdames, Messieurs, à la lecture de l'avis et des transcriptions, un fait nous paraît aujourd'hui pleinement établi, c'est qu'il y a eu une mauvaise compréhension du dossier CELLULAR MATRIX, en témoigne la place importante accordée à l'acide hyaluronique, je dirai même prépondérante, dans l'évaluation du dispositif ou les discussions qui ont eu lieu juste après. Pourquoi cette place est hors propos ? Elle est hors propos parce que nous avons adopté le même postulat de base dans notre dossier que la position de la Haute Autorité de Santé, à savoir l'évidence clinique aujourd'hui a pleinement remis en cause la pertinence des acides hyaluroniques. À ce propos, nous avons cité la méta-analyse de référence du BMJ de 2022 qui conclut à la non-efficacité de ce type de dispositif et qui confirme la pertinence de l'avis de la HAS de 2013.

Voici les sujets que nous souhaitons aborder dans cette audition. Les points principaux, puisqu'il y a eu une mauvaise compréhension du dispositif, c'est le rappel de la nature du produit CELLULAR MATRIX. Le deuxième point qui nous paraît le plus important, c'est la sélection des données retenues pour évaluer le produit, notamment l'occultation de 25 méta-analyses publiées entre 2020 et 2023 mentionnées et clairement précisées dans le dossier. La prise en compte de ces données aurait permis d'aborder d'après nous les sujets de fond, qui n'étaient pas l'acide hyaluronique ou le PRP-AH, mais ce que sont le bon PRP et la bonne préparation de PRP-AH. En points secondaires, on souhaite aborder d'autres sujets : la place de CELLULAR MATRIX dans l'arsenal thérapeutique et quelques commentaires sur les études cliniques versées au dossier.

C'est quoi CELLULAR MATRIX ? C'est une solution de plasma enrichi en plaquettes et d'acide hyaluronique. L'efficacité et le mode d'action du dispositif, c'est le PRP. Le PRP permet la libération de facteur de croissance qui, via des cascades biologiques, permet de stimuler la régénération tissulaire et offre l'avantage validé d'avoir des effets anti-inflammatoires et antalgiques.

Dans ce contexte, quel était l'intérêt de l'acide hyaluronique ? L'acide hyaluronique a été retenu ici du fait de son temps de résidence. Je pense que personne ici ne peut remettre en cause le

temps de résidence de l'acide hyaluronique. Il a été retenu parce qu'il offre un milieu aqueux et que ce milieu est favorable à la survie des plaquettes. Par ailleurs, d'autres études mentionnées dans le dossier montrent que c'est aujourd'hui un biomatériau, un support qui peut être utilisé pour optimiser l'activité d'autres stratégies thérapeutiques. Tout cela a été clairement mentionné dans le dossier.

Voici un copier-coller. Même les termes en gras étaient dans le dossier : « *La présence d'acide hyaluronique améliore les propriétés du PRP en créant un échafaudage bioactif qui augmente le temps de résidence. Le PRP agit comme un principe actif favorisant la cicatrisation cellulaire exerçant un effet antalgique* ». Même en partie une dans la présentation du produit, nous avons dit : « *acide hyaluronique utilisé comme support* ». Pour enlever toute ambiguïté, nous avons clairement mentionné : « *CELLULAR MATRIX ne doit pas être considérée comme une évolution incrémentale des acides hyaluroniques* ».

Le point d'achoppement qui me paraît être le plus important, c'est la sélection des données retenues. Je pense qu'une meilleure compréhension du produit aurait permis d'aborder le vrai sujet, qui était le PRP, et surtout d'intégrer, dans l'évaluation de la HAS, les 25 méta-analyses publiées entre 2020 et 2023 qui étaient présentées dans le dossier, le Docteur Boizennec tient à votre disposition toutes ces informations, soit 23 méta-analyses sur le PRP, dont 6 de niveau 1. Ces 23 méta-analyses n'ont même pas été mentionnées dans l'évaluation du dispositif. La prise en compte de ces données aurait peut-être ou sans doute évité que 2 méta-analyses comparant le PRP acide hyaluronique au PRP seul ne soient pas sélectionnées. La prise en compte de ces informations aurait sans nul doute éclairé la commission sur l'évolution de la connaissance, mais aussi de la prise en charge de l'arthrose depuis 2017.

Vous voyez ici une frise temporelle qui représente, de façon un peu simplifiée, les données qui ont été discutées par la Haute Autorité de Santé pour l'évaluation des dispositifs. N'apparaissent pas ici les recommandations Simti et Grip jugées non indépendantes, plus les quelques études aux méthodologies de faible niveau qui ont été écartées pour CELLULAR MATRIX.

Qu'est-ce qui avait été retenu pour nous évaluer ? L'avis HAS 2015 de l'acide hyaluronique, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie de 2020, une revue canadienne qui a

intégré la revue de 11 guidelines évaluant le PRP de 2021, et les fameuses recommandations ESSKA de 2024. En orange, apparaissent les cinq méta-analyses versées en tant que données non spécifiques. En vert, c'est l'étude Renevier, une étude qui évalue l'acide hyaluronique sous une ancienne présentation. Enfin, les trois essais randomisés contrôlés, dont deux en double aveugle et en simple aveugle, un permis étant joint en tant que données spécifiques au dossier.

D'abord, quelques remarques et l'avis HAS. L'avis HAS dit que l'efficacité des acides hyaluroniques, c'est plus ou moins un placebo. Que disent la SFR et les recommandations canadiennes qui s'appuient en dernière publication sur des données de mars et décembre 2018 : « *Nous n'avons pas assez de données cliniques pour pouvoir nous positionner sur le PRP* ». En revanche, l'ESSKA, qui intégrait des données allant jusqu'à février 2022, conclut de façon positive à l'utilisation de l'acide hyaluronique.

Deux méta-analyses ont été écartées en tant que données non spécifiques au motif que ces méta-analyses évaluant l'effet de l'acide à l'ironique étaient hors du champ d'évaluation puisque ce n'est pas l'objet de la demande déposée qui porte sur l'association PRP-AH. Elles n'ont pas été retenues.

Voici l'ensemble des méta-analyses mentionnées dans notre dossier qui n'ont pas été discutées. 25, au final, sur un (inaudible) de 2019. Vous voyez les noms des premiers auteurs en haut. En dessous, les thématiques abordées dans les méta-analyses. Celles qui sont en rouge gras, correspondent à des méta-analyses de niveau 1, celles avec les sujets apparaissant en bleu sont des sujets connexes aux évaluations de comparaison produit à produit qui s'intéressent à des sujets tels que vaut une injection de PRP par rapport à trois injections de PRP et que vaut le nouveau PRP pauvre en leucocytes par rapport au PRP historique riche en leucocytes. Nous en parlerons un petit peu plus tard.

Au final, toutes ces méta-analyses que vous voyez apparaître en bleu marine n'ont pas été intégrées dans l'évaluation du dispositif. La prise en compte de ces informations aurait permis d'identifier et de voir l'état de la connaissance. Un consensus dure aujourd'hui, placebo égal acide hyaluronique, on est d'accord. Mais depuis 2021, les méta-analyses sont catégoriques, elles ne demandent plus de nouvelles données publiques. Elles disent oui, le PRP est supérieur aux

corticostéroïdes, est supérieur au placebo, est supérieur au (inaudible), mais aussi et surtout est strictement supérieur à l'acide hyaluronique. Depuis 2022, apparaissent de nouvelles méta-analyses qui disent oui, quand on inclut de l'acide hyaluronique au PRP, il y a une tendance qui semble dire que c'est supérieur au PRP. J'ai utilisé le terme supérieur ou égal parce qu'aujourd'hui, on est en attente de données supplémentaires pour pleinement asseoir cette conclusion.

Vous comprenez un peu mieux pourquoi l'ESSKA a été positif au PRP et pourquoi la SFR et les guidelines canadiennes étaient en interrogation sur le sujet.

La prise en compte de ces données aurait permis d'aborder des vrais sujets qui n'ont pas été abordés par la commission. Les méta-analyses disent qu'il y a peu de biais d'interprétation. Effectivement, il y a quelques petits soucis sur le blinding. Pour le reste, c'est du vert suivant les barres Cochrane. En revanche, il y a une hétérogénéité significative. Pourquoi une hétérogénéité significative ? Parce qu'il n'y a pas un PRP, il y en a 10, il y en a 50. Ils ont différents modes de préparation, ils ont différents protocoles d'utilisation.

Les conclusions de ces méta-analyses, c'est quoi le bon PRP ? Le bon PRP est autologue, standardisé, reproductible, pauvre en leucocytes. Les méta-analyses, les trois disent aussi également qu'une injection fait peu ou prou aussi bien que trois injections et il n'y a pas de différence cliniquement significative.

Sur la préparation PRP-AH, la question du débat n'était pas sur l'efficacité de l'acide hyaluronique, mais sur la tolérance. L'inclusion de l'acide hyaluronique pose-t-il un problème de tolérance par rapport au PRP seul ? D'après les méta-analyses, non, le profil de tolérance est équivalent, très bonne nouvelle. Par contre, elle souligne un vrai souci. La préparation PRP-AH pose un problème de reproductibilité. La plupart de ces protocoles s'appuient sur des protocoles maison, il y a des risques de contamination.

Par rapport à ce contexte, comment se positionne CELLULAR MATRIX ? CELLULAR MATRIX répond aux cas et des charges du traitement idéal. C'est un PRP autologue, pauvre en leucocytes, mono-injection. La préparation PRP-AH se fait suivant une procédure extemporanée, en étapes et surtout en circuit fermé. Elle fait l'objet du seul procédé breveté dans le monde. C'est la seule

aujourd'hui à bénéficier du marquage CE (MDR). Donc, c'est le bon PRP et c'est la bonne préparation PRP-AH.

Un grand absent des débats, c'est la place de CELLULAR MATRIX dans la prise en charge dans l'arsenal thérapeutique. Nous ne revendiquons l'utilisation du dispositif que dans l'indication du genou, mais dans le cas de la gonarthrose en échec de traitement, qu'est-ce qu'on propose à part le Doliprane et l'Aspégic ? On propose aussi aujourd'hui de l'acide hyaluronique, anti-arthrosique d'action lente, service rendu négatif. Les anti-inflammatoires, suivant une étude présentée au Congrès européen de cardiologie, les deux tiers des incidents cardiovasculaires des patients arthrosiques sont liés à leur consommation d'anti-inflammatoires. Les corticoïdes, on les utilise en phase inflammatoire. Plus de deux ou trois utilisations, c'est délétère pour l'articulation. Les prothèses de genou, c'est en dernier recours. Je pense que le Professeur Sautet sera assez d'accord, même si je sais que son service fait beaucoup mieux. En général, il y a 20 à 30 % de personnes non satisfaites de leur prothèse de genou. On ne fonce pas dans une prothèse de genou comme on le fait avec une prothèse de hanche.

Dans ce contexte, CELLULAR MATRIX répond à un besoin médical aujourd'hui insuffisamment couvert pour les patients qui ont une gonarthrose en échec de traitement, non éligibles à une arthroplastie.

Sur les études cliniques, je n'irai pas sur les débats méthodologiques, les experts de la HAS ont évidemment absolument raison. En revanche, j'attire votre attention sur le fait que trois essais randomisés, dont deux en double aveugle, ont été soumis au dossier. L'étude Adam a un suivi à 12 mois et est très bien conduite. Elle a une faiblesse, c'est d'avoir suivi les recommandations de la CNEDiMTS HAS de 2015 dans l'évaluation des dispositifs dans l'arthrose qui disait pour démontrer son efficacité dans l'arthrose, il faut se montrer soit supérieur au placebo, soit non inférieur à l'acide hyaluronique. Ils avaient joint une étude de supériorité, montrant la supériorité très significative de CELLULAR MATRIX sur l'acide hyaluronique, mais n'étant pas incluse au protocole, donc non recevable.

Maintenant, je fais appel à votre sagacité, au-delà des débats méthodologiques. Je prends ici un extrait de votre avis CNEDiMTS du 8 octobre relatif à l'étude Barac en double aveugle comparant

CELLULAR MATRIX à deux acides hyaluroniques. Que dit votre extrait ? : « *Les scores du groupe CELLULAR MATRIX continuent de s'améliorer, puis se stabilisent à 12 mois. Dans le groupe CELLULAR MATRIX, une amélioration de l'épaisseur du cartilage est observée à 2, 6 et 12 mois de suivi dans le compartiment médial et dans le compartiment latéral* ». Je pose juste une question à l'assemblée et aux personnes qui sont derrière leur ordinateur. Est-ce que vous pouvez avoir en tête ou m'identifier un traitement de l'arthrose aujourd'hui non chirurgical qui peut se targuer d'avoir une efficacité jusqu'à 12 mois et qui peut permettre de revendiquer une recomposition du cartilage ?

En conclusion, j'espère que cette audition aura permis à la commission d'avoir une meilleure compréhension du produit CELLULAR MATRIX. Elle aura aussi permis à la commission de prendre pleinement connaissance de l'évidence clinique sur la prise en charge de l'arthrose du genou. La question demeure sur la non prise en charge de 27 méta-analyses, 25 sur le PRP seul entre 2019 et 2023, dont 23 méta-analyses entre 2020 et 2023, et 2 méta-analyses comparant de façon pertinente le PRP acide hyaluronique au PRP. J'espère aussi que cette audition aura permis de mieux positionner CELLULAR MATRIX dans l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose qui est aussi une pathologie au besoin médical non pleinement couvert. Enfin et surtout, avoir un nouvel éclairage sur l'intérêt thérapeutique de CELLULAR MATRIX.

J'espère que l'ensemble des informations partagées dans cette audition vous aura permis d'avoir une meilleure compréhension du produit de son intérêt thérapeutique et, pour certains d'entre vous, de revoir votre position ou avis sur le service rendu de ce dispositif dans la gonarthrose.

Je vous remercie pour votre attention.

M. GRALL, Président.- Merci beaucoup de votre présentation et d'avoir tenu des délais. C'est très bien, c'est très clair. Je passe la parole à Madame Le Manessier et au Docteur Hajjaji ensuite.

M^{me} LE MANISSIER.- Bonjour. Véronique Le Manissier de l'ANSM avec voix consultative. Le fait que l'action principale soit portée par le PRP remet en question pour moi le statut de dispositif médical sur le plan réglementaire. C'est un commentaire pour les membres.

M. GRALL, Président.- Très bien.

M. DE PONTBRIAND.- J'avais bien noté les débats réglementaires acide hyaluronique/dispositif

médical, médicaments. Je crois que vous connaissez bien le milieu du dispositif médical, vous avez tous en tête les contraintes demandées aujourd'hui dans le cadre des enregistrements marquage CE. Je voulais poser une question. Compte tenu des contraintes du travail et de la lourdeur des dossiers soumis aux autorités compétentes pour savoir si un dossier est recevable ou pas, je pense que quand on a obtenu une reconnaissance de statut MDR, on devrait clore tout débat parce que ce n'est pas le sujet. Aujourd'hui, c'est comme si on pointait la lune avec son doigt et qu'on dise regardez le doigt et pas la lune. Ce qui est important, c'est qu'aujourd'hui, le dispositif a eu sa reconnaissance MDR, c'est pleinement établi. C'est un travail énorme, et c'est vrai pour l'ensemble des industriels qui sont dans le secteur. Une fois qu'on a eu cette reconnaissance, on devrait aborder les vrais sujets qui ne sont pas les sujets réglementaires, à savoir est-ce qu'on répond à un besoin médical non couvert, est-ce que le produit est efficace et comment il se situe aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique.

M. GRALL, Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour le coup, vous soulevez des questions cliniques intéressantes. Vous avez compris qu'il y a un questionnement fort sur le positionnement de ce produit en pratique par les sociétés savantes qui n'est pas clair. Clairement, il n'y a pas de consensus sur cette histoire de PRP. Il y en a un sur l'acide hyaluronique que vous avez concédé, qui est qu'on ne peut pas l'utiliser comme comparateur parce que ce n'est pas recommandé. On a trois sociétés savantes, deux qui disent ne pas avoir suffisamment de données et ne se positionne pas, et une troisième qui ouvre un petit peu la porte sur la base de données insuffisante qu'elle reconnaît elle-même. On est dans une situation où on a beaucoup de questionnements sur comment, en pratique clinique, positionner le PRP sur des données.

Ensuite, j'avais une deuxième réflexion, les données spécifiques des différentes études se comparent à l'acide hyaluronique. Malheureusement, ça ne répond toujours pas à la question. Comment on le positionne par rapport à un comparateur, vous en avez nommé et cité un certain nombre, qu'on considère aujourd'hui dans la pratique comme valide ? Je vous remercie.

M. DE PONTBRIAND.- Je pense que les recommandations n'ont de sens que si elles s'appuient sur une revue de la littérature actualisée. Les recommandations SFR que vous mentionnez de

2020, les dernières informations qu'elles ont intégrées étaient de mars 2018, les canadiennes d'août 2018. Au vu du slide partagé avec vous, vous voyez bien le trou dans la raquette en termes d'intégration des informations. Par ailleurs, on a, à notre disposition, un courrier du Professeur Ornetti qui aurait dû se trouver à la place du Docteur Boezennec, qui se permet de s'exprimer en tant que représentant de la section arthrose du genou de la SFR sur le fait que la SFR n'intégrait pas dans ses recommandations, qui dit que ces recommandations n'étaient pas comme on dit *up to date*. Par ailleurs, ironie du sort, ces mêmes recommandations soutenaient l'usage de l'acide hyaluronique. Aujourd'hui, parmi ces trois recommandations, il y en avait une qui date de 2024 qui a posé 28 questions sur le sujet spécifique et qui allait quand même jusqu'à 2022 en termes de revue de la littérature. Si on travaille sur l'*evidence-based medicine*, il faut intégrer les données les plus récentes et les derniers états de la connaissance. C'est le premier élément.

Ensuite, sur les études et les comparateurs, il y avait une étude qui comparait CELLULAR MATRIX à du PRP. Elles n'étaient pas uniquement versus acide hyaluronique. Elles ont aussi montré que dans cette étude, CELLULAR MATRIX était supérieur au PRP seul. Cela veut dire qu'il y avait des données spécifiques qu'on venait d'ajouter, mais que la question que vous avez sur l'usage des comparateurs, dans les études, c'était avec des limites certes petites, mais le comparateur dans une étude, c'était effectivement le PRP et l'acide hyaluronique.

M. BOEZENNEC.- Dans nos études, on a comparé pour certaines études avec du PRP et bien évidemment de l'acide hyaluronique. Il ne faut pas oublier qu'on a un traitement injectable. De fait, aujourd'hui, quand on regarde les solutions thérapeutiques face à l'arthrose en termes de traitement, corticoïdes par voie orale, éventuellement injectables, en sachant que l'effet des corticoïdes est un effet très efficace sur la douleur sur le très court terme, mais sur le moyen long terme est quand même beaucoup moins efficace et on sait qu'on ne peut pas le répéter. En termes de comparateur, même si on considère que l'acide hyaluronique équivaut à un placebo, il prend toute sa place en termes de comparateur dans la prise en charge quand on veut faire une étude en aveugle.

M. GRALL, Président.- Merci. Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Merci, Messieurs, pour cette présentation qui éclaire le débat. Je

partage avec vous l'idée que la gonarthrose est un besoin peu couvert. Je n'ai pas de données aujourd'hui en France. Est-ce que votre technique PRP est disponible hors remboursement ?

M. MAES.- Absolument, Madame.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Combien de ventes faites-vous par an pour nous donner une idée de l'appétence des gens là-dessus ? Combien ça coûte aujourd'hui pour quelqu'un qui se fournit ? Par exemple, pour l'acide hyaluronique, il y a beaucoup de patients qui se l'achètent et qui le fournissent. Je voulais avoir une petite idée de savoir si c'était marginal et le coût. Est-ce que vous le savez ?

Ma seconde question, c'est toujours du même ordre. En Europe, le PRP actuellement, de quelle prise en charge il bénéficie s'il y en a une, au vu des recommandations ? Deuxième point, est-ce que vous en vendez beaucoup ? Merci.

M. MAES.- Je peux éclairer sur la partie économique. C'est un traitement disponible en France et en Europe. Aujourd'hui, la société fait un peu plus de 5 millions de chiffre d'affaires en France et en Europe, un peu plus de 15 millions. Effectivement, ce sont les traitements qui sont disponibles auprès des patients et le traitement coûte entre 100 et 150 euros pour le patient.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Par an, ça représente combien de ventes par pays ? Vous avez une idée ?

M. MAES.- Je suis désolé, je n'ai pas de détails, mais je dirais qu'en Allemagne, il y a une forte prédominance, en Italie et en Espagne. Voilà pour les trois plus gros marchés pour Regen Lab.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Est-ce qu'en Europe, vous êtes remboursé dans un autre pays ?

M. MAES.- Non, nous n'avons pas de remboursement dans les autres pays européens.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Il y a une raison. Vous êtes déjà passé en commission dans les autres pays ? Il y a eu des retours aussi ?

M. MAES.- Non, parce que le premier pays, c'est la France dans laquelle nous avons fait une demande de remboursement.

M. GRALL, Président.- Je n'ai pas compris. En France, c'est combien d'unités vendues par an ?

M. DE PONTBRIAND.- Je suis désolé, je n'ai pas les données du dossier économique.

M. MAES.- Je confirme, on n'a pas donné exact, je ne voudrais pas vous donner un chiffre approximatif.

M. DE PONTBRIAND.- Je tiens à préciser que stratégiquement, Regen Lab a investi massivement en France puisque leur nouveau centre de production européen se trouve en France. Ce qui est vrai, stratégiquement, y compris en termes de *market access*, pour en avoir discuté avec Monsieur Turzi, le président de la société, c'est aujourd'hui le fer de lance de la société au niveau européen sur les stratégies prises en charge de l'arthrose ou pathologies, puisqu'il y a aussi une part du PRP et des produits dérivés qui concernent des domaines totalement hors remboursement, type esthétique.

M. GRALL, Président.- Béatrice, Philippe ensuite.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Une deuxième question. Dans la transcription, vous avez dû voir qu'il y avait eu une discussion entre l'arthrose de niveau 1, de niveau 4, qu'il fallait encore du cartilage pour que ce soit efficace. Pouvez-vous nous en dire un peu plus là-dessus ? Est-ce qu'il y a une restriction ?

M. DE PONTBRIAND.- C'est très intéressant, je laisse le Docteur Bruno Boezennec en parler.

M. BOEZENNEC.- Vous avez probablement remarqué que l'ensemble des travaux présentés avec nos produits concerne des patients arthrosiques avec un grade de sévérité selon la classification de Kellgren et Lawrence, légère à modéré, c'est-à-dire grade 2-3. Il faut être conscient d'une chose, ce qui drive la prise en charge d'un patient arthrosique, c'est sa douleur. On a établi qu'il n'y a pas de corrélation directe entre le stade de gravité et la douleur. Il y a des patients qui, de façon radiologique, ont une arthrose qui peut paraître plutôt légère, de grade 2, mais très algiques et demandeurs de traitement antalgique pour les soulager. À l'inverse, on peut avoir des patients qui ont une articulation très dégradée radiologiquement, grade 4, mais qui, en termes de douleur, le supportent bien et ne seront peut-être jamais candidats à l'arthroplastie, à la chirurgie. Les patients les plus répondeurs sont des patients qui ont des grades 2-3 sur ce type de thérapeutique, mais du fait du mécanisme d'action du PRP qui a une action antalgique et une action légèrement anti-inflammatoire, on a un certain effet symptomatique sur les grades 4.

M. DE PONTBRIAND.- Je voulais rebondir sur les discussions que j'ai constatées dans la

transcription. La différence entre les études cliniques, c'est qu'on va s'appuyer sur des choses indiscutables qui sont la définition d'un stade en fonction d'une radio et les recommandations des sociétés savantes, comme l'a mentionné Bruno, où on va s'intéresser aux symptômes. On vous donne un traitement pour votre arthrose si vous avez mal du fait de cette arthrose.

M. GRALL, Président.- Philippe.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'avais une question sur la mesure du cartilage parce que vous aviez l'air de penser que c'était un point très important. Dans l'étude Barac 2018, le cartilage est mesuré par échographie. De ce que j'ai vu sur l'échographie dans la mesure du cartilage dans la gonarthrose, ce n'est pas très pertinent pour la mesure de l'épaisseur au niveau du conduit fémoral, mais ça explore bien la trochlée. Assez bizarrement, dans votre étude, il n'y a pas de différence au niveau de l'épaisseur du cartilage de la trochlée qui potentiellement a bien pu être mesurée par l'échographie. Pour moi, il y a un doute sur la validité de cette mesure de l'épaisseur du cartilage en échographie, en sachant que ce n'est pas la mesure de référence. Je voulais savoir comment vous pouviez répondre à cette question. La deuxième, c'est un truc auquel je suis extrêmement sensible, ce sont les revues prédatrices. Le journal dans lequel vous avez publié cet article a été racheté par un groupe qui s'appelle Open Access, qui est un groupe de revues prédatrices pour lequel j'ai toujours des toutes sur la validité de la *peer review*.

M. BOEZENNEC.- L'étude a été publiée en 2018, je n'ai pas plus de détails concernant la mesure échographique faite par le docteur Barac au-delà de ce qui a été publié. Je n'étais pas dans l'entreprise à l'époque.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Ça ne vous empêche pas d'avoir un avis sur la validité de la mesure ?

M. DE PONTBRIAND.- Très sincèrement, vous êtes plus expert que nous ne le sommes. Le seul argument de défense que je pourrais avoir, c'est que c'était une étude en double aveugle sur l'évaluation et que s'il y avait un biais sur la mesure et la pertinence, normalement, ça aurait dû être équiprobable. S'il y avait eu erreur, elle aurait été constatée dans les deux autres groupes puisqu'il y avait deux autres comparateurs. J'entends tout à fait, je ne suis pas expert, je ne vais pas discuter, mais je me cache pour une fois derrière un argument méthodologique. S'il y a eu

évaluation en aveugle des résultats et que tous sont dans le bon sens pour un groupe et non pour les autres, ce serait curieux que même un outil imparfait de mesure confirme que tout se passe dans un sens et pas pour les autres. Concernant la *peer review*, je suis désolé, je n'étais pas au courant, je n'ai pas ce genre d'avis.

M. GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- Merci pour votre présentation. J'aurais voulu revenir sur l'étude de non-infériorité spécifique, l'étude Adam, et que vous nous en disiez plus. J'ai du mal à comprendre la stratégie de faire cette étude de non-infériorité par rapport à l'acide hyaluronique au vu de ce que vous expliquez sur le fait que le produit est vraiment différent, n'a rien à voir avec l'acide hyaluronique. Dans la même indication, où est l'intérêt de faire cela, surtout au vu, quand on sait la remise en cause de l'intérêt de l'acide hyaluronique dans cette indication ? J'ai du mal à comprendre et je pense que la commission a eu la même idée que moi sur la perception de la stratégie de l'intérêt de cette étude, sans analyse de supériorité prévue à côté, sans critère de jugement secondaire avec une supériorité. On se demande à quoi cela sert.

M. BOEZENNEC.- Il ne faut pas oublier que le protocole de l'étude Adam a été conçu en 2015. En 2015, l'acide hyaluronique faisait partie des thérapeutiques reconnues dans la prise en charge de la gonarthrose. Il s'est avéré qu'il y a eu un changement sur la période, mais le protocole avait été conçu avant et l'étude a été poursuivie comme cela. Concernant cette analyse, c'est vrai qu'une analyse de supériorité n'était pas prévue au protocole. Il a été fait l'analyse de non-infériorité qui a montré qu'il y avait une différence en faveur du CELLULAR MATRIX. C'est parce qu'on avait ces résultats qu'on s'est permis de faire une analyse de supériorité qui a montré clairement, sur les mêmes datas, que CELLULAR MATRIX était supérieur au Synvisc One. Ça a été fait dans ce sens-là. Cette analyse de supériorité n'a pas été faite sur l'ensemble des autres critères. On est resté sur le critère principal. C'est écrit dans le rapport très clairement. Ce n'était pas prévu au protocole, mais puisqu'on a trouvé cette première différence sur l'analyse de non-infériorité, nous avons fait une analyse de supériorité. Ce qui n'aurait pas été le cas si on n'avait pas eu cette différence.

M. GRALL, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres remarques à distance ? Alain Sautet n'est

pas là, je crois. S'il n'y a plus de remarques, je vous propose d'arrêter cette audition en vous remerciant. Au revoir.

M. DE PONTBRIAND.- Merci beaucoup. Au revoir.

M. GRALL, Président.- On passe à la discussion. Votre remarque, Madame Le Manissier, je voulais que vous nous l'explicitiez.

M^{me} LE MANISSIER.- Le produit a deux composants. L'acide hyaluronique seul est bien considéré comme un dispositif médical. Dans ce cas-là, je comprends qu'il se présente comme dispositif médical. Par contre, si l'action principale du produit est liée à la présence de PRP, l'acide hyaluronique devient secondaire, donc on n'est plus devant un dispositif médical. Cela ne change pas les résultats des études, c'est juste une considération réglementaire.

M. GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- De ce que je comprends, ce que l'ANSM nous dit, ce qu'ils ont pu raconter dans le cadre de l'obtention du marquage CE, ce n'est pas la même chose que ce qu'ils viennent raconter ici. Ils positionnent le produit aujourd'hui dans la commission de façon différente de ce qu'ils ont pu positionner dans un argumentaire de marquage CE. Si je comprends bien ce que tu dis, Véronique.

M^{me} LE MANISSIER.- Sans doute oui que ça s'est passé comme ça. Sinon, il n'aurait pas eu le marquage CE. Dans son dossier, s'il avait déjà développé l'action du PRP comme étant principal, il n'aurait pas été accepté pour le marquage CE.

M. GRALL, Président.- Merci de cet éclairage, je pense que c'est important. Ensuite, sur cette présentation tonique, est-ce qu'on a d'autres remarques à faire sur le sujet ? Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Oui, s'il y a quelques méta-analyses qu'on n'a pas vues, c'est ça qui me laisse un peu sur ma faim.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ces méta-analyses sont sur le PRP seul, évaluent le PRP seul. Vous avez accès au dossier de l'industriel. Clairement, dans la sélection des études pour le dossier, ces méta-analyses ne sont pas listées. Il y a les données qui ont été listées sur le diaporama. Après, ils les ont mentionnées, on est d'accord, ils ont mentionné des méta-analyses qui ont été faites

par rapport au PRP seul, mais ils n'ont pas détaillé ces données dans des résumés tabulés comme on le leur demande quand ils veulent argumenter sur la démonstration du service attendu, comme dans tous les dossiers.

M. GRALL, Président.- Ils ne les ont pas mis en exergue, c'est ça ? Ils les ont juste citées sans extraire des données.

M. GALMICHE.- Ils les ont citées comme éléments de contexte, sans les développer, sans faire de résumés tabulés, comme toutes les données qu'on vous présente d'habitude. Les méta-analyses que l'on vous a proposées et que la commission n'a pas retenues, qui comparaît PRP-AH versus PRP seul, on ne les a pas retenues parce qu'elles n'évaluent pas le produit qui est intéressant. Finalement, ce qui les intéresse, c'est d'évaluer le PRP associé à l'acide hyaluronique et non pas l'un des deux composants. C'est un total que vous évaluez, on est d'accord.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sachant que dans ces méta-analyses, toutes les méta-analyses non spécifiques du PRP-AH, ce sont des injections, comme il le disait, à la maison, ou une injection de l'un après une injection de l'autre, etc. Au final, cela revient à analyser l'effet de l'AH.

M. GRALL, Président.- Oui puisque le produit tel que présenté trouve son intérêt, selon eux, dans l'adjonction des deux produits ensemble qui se potentialiseraient pour obtenir des résultats, notamment sur la douleur.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce que l'on avait vu avec les analyses sur les acides hyaluroniques, ce qui est important, ce sont les données spécifiques produites. Les données spécifiques produites y sont toutes. On n'arrive pas à avoir une conclusion nette.

M. GRALL, Président.- Nawale.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Je reste encore sur ma faim sur comment on positionne le produit en pratique. Si on considère que c'est après échec de toutes les bonnes prises en charge pratiques, j'aurais aimé voir ce groupe contrôle-là. L'argument de dire que l'acide hyaluronique ne sert à rien, cela peut être un placebo, n'est pas méthodologiquement correct. Deux sociétés savantes ne positionnent pas ce produit, l'une ouvre un peu la porte et aucun comparateur ne correspond à la pratique d'aujourd'hui puisque le produit n'est pas utilisé.

M. GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- Malheureusement, je ne pourrais pas parler à la place de Dominique Costagliola qui n'est pas là aujourd'hui, mais la réponse qu'il a faite sur l'étude de l'infériorité ne me satisfait pas parce que les inclusions de l'étude d'infériorité se sont faites en 2017 avec un protocole de 2015. En 2015, on pouvait se poser des questions, mais en 2017, on ne se posait plus la question de l'intérêt de l'acide hyaluronique. Depuis longtemps, les choses étaient faites. Le suivi, il y a des modifications du protocole jusqu'en 2020. J'ai du mal à comprendre de l'intérêt de cette étude-là quand même.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour rebondir, cela veut dire qu'ils connaissaient le non-positionnement ou l'absence de positionnement de l'acide hyaluronique dans les recommandations. Il n'y a pas eu d'amendement pour ajouter éventuellement un autre bras contrôle, l'arrêter ou le remplacer, etc., ce qu'ils auraient pu faire, visiblement, puisque jusqu'en 2020, ils ont fait des modifications au protocole.

M. GALMICHE.- Je vois dans le résumé à l'issue du dossier, le protocole, il y a une révision 16 du 5/10/2020.

M. GRALL, Président.- D'autres remarques ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous aviez des questions sur les données de vente. Elles sont dans le dossier. Au niveau mondial, en 2023, 80 000, entre 2019 et 2024, 330 000. En France, en 2023, 15 000, en 2022, 11 000. De 2019 à 2024, 56 000.

M. GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions, d'autres remarques ? Non, je n'en vois pas en place au vote.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter pour le maintien de l'avis, non-maintien ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 10 pour le maintien et 8 abstentions, c'est un maintien de l'avis.

M. GRALL, Président.- Parfait, merci beaucoup.