



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

25 mars janvier 2025

Examen - Demande d'inscription (LPP) - MAIOREGEN PRIME, Substitut chondral et osteochondral (7282)

M. Le Président.- Dernier dossier de la journée, l'examen de la demande d'inscription de substitut chondral et ostéochondral de MAIOREGEN PRIME.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, je vais vous présenter la demande d'inscription avec actes associés concernant MAIOREGEN PRIME, un substitut ostéochondral.

Commençons par parler de la pathologie. Pour rappel, la structure d'un cartilage se compose de quatre couches, comme vous pouvez le voir sur le schéma : superficielle, transitionnelle, profonde et calcifiée. Les lésions ostéochondrales ou des ostéochondrites peuvent survenir dans n'importe quelle articulation, mais elles sont plus fréquentes au niveau du genou et de la cheville. Il s'agit d'une déchirure ou d'une fracture du cartilage recouvrant l'un des os d'une articulation. Le cartilage peut être déchiré, écrasé ou endommagé et, dans des rares cas, un kyste peut se former dans le cartilage. Ici, nous allons nous intéresser au genou.

Les lésions cartilagineuses d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante, sont difficiles à diagnostiquer en l'absence de corrélation entre la symptomatologie clinique et l'état du cartilage. Le cartilage étant dépourvu d'innervation, il n'y a pas de sensibilité aux lésions précoces.

Des lésions symptomatiques, profondes, en zone portante, peuvent provoquer des douleurs du genou, un gonflement et une perte de fonction articulaire, entraînant un handicap et une altération marquée de la qualité de vie. Sur le long terme, les lésions du cartilage peuvent évoluer vers l'arthrose, une affection articulaire dégénérative chronique pouvant être invalidante. La cicatrisation spontanée de ces lésions est difficile, voire impossible, la capacité de réparation du cartilage articulaire étant très limitée.

Ainsi, la classification ICRS hiérarchise les lésions du cartilage en fonction de leur profondeur en quatre grades, avec notamment l'ICR I qui est presque normal, allant jusqu'au grade IV, qui est la perte de substance concernant l'os sous-chondral avec une lésion ostéochondrale. Selon l'ICRS, seules les lésions de grade III et IV symptomatiques méritent un traitement spécifique, avec notamment une stimulation de l'os sous-chondral, des greffes ostéochondrales multiples ou des greffes de chondrocyte.

Ensuite, une autre classification des lésions existe, celle Outerbridge, qui est basée sur la visualisation directe de l'articulation sur arthroscopie ou à ciel ouvert. Le système de classification Outerbridge a été développé pour être un système de classification simple, facile à utiliser et reproductible des lésions du cartilage articulaire. C'est le système de classification le plus utilisé. Ce système attribue un grade du niveau 0 au niveau IV à la zone chondrale concernée. Ainsi, comme vous pouvez le voir sur la diapositive, le grade I représente un ramollissement et gonflement du cartilage et le grade IV, l'érosion du cartilage exposant l'os sous-chondral.

Ici, le dispositif MAIOREGEN PRIME concerne, selon la firme, les lésions profondes, c'est-à-dire le grade le plus sévère d'atteinte du cartilage Outerbridge de stade IV.

Sur cette diapositive, on voit qu'il existe deux types de lésions ostéochondrales. À gauche, comme vous pouvez le voir, il s'agit d'une fracture ostéochondrale, due à un traumatisme qui emporte la totalité du cartilage jusqu'à voir l'os sous-chondral, comme on peut le voir sur le schéma. À contrario, à droite, on peut observer une ostéochondrite disséquante, qui est un fragment ostéochondral assez volumineux avec os et cartilage hyalin.

Ainsi, plusieurs techniques chirurgicales peuvent être proposées, selon la nature et la taille de la lésion et les attentes du patient. Il existe la chirurgie conservatrice ou palliative, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques, avec le lavage arthroscopique et le débridement.

Ensuite, il y a la chirurgie réparatrice, dont l'objectif est la formation de fibrocartilages par stimulation des cellules souches de l'os sous-chondral, avec notamment le forage de l'os sous-chondral ou l'abrasion arthroplastique, les micro-fractures seules, les micro-fractures plus avec implantation de membranes en 2D, aussi appelées chondrogenèses autologues induites par la matrice.

Il existe également la chirurgie restauratrice ou régénératrice, dont l'objectif est la reconstruction de la micro-architecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques.

Il y a également la chirurgie prothétique, dont l'objectif est le remplacement de la partie d'articulation lésée, avec notamment les prothèses unicompartmentales du genou, etc.

Ainsi, le choix de la technique dépend de l'âge du patient, de la taille de la lésion, de l'état du cartilage et des facteurs liés aux patients, comme les antécédents de réparation du cartilage, de l'âge, de l'IMC et la demande fonctionnelle.

Parlons maintenant du dispositif MAIOREGEN PRIME. C'est un substitut ostéochondral qui est une forme de matrice composite en multicouches. Elle se compose de trois couches. La première couche est 100 % composée de collagène équin de type 1, qui est destiné à imiter la matrice extracellulaire du cartilage articulaire.

Ensuite, il y a la deuxième couche qui est composée de collagène équin de type 1 et d'hydroxyapatite enrichie en magnésium, avec un rapport nominal de 60 % et 40 % respectivement. Cette couche est destinée à imiter la matrice extracellulaire du cartilage calcifié et de la zone de la plaque sous-chondrale de l'unité articulaire sous-chondrale.

Enfin, il y a la troisième couche, comme on peut le voir sur le schéma, qui est également composé de collagène équin de type 1 et d'hydroxyapatite enrichie en magnésium, avec un rapport nominal de 30 % et 70 %. Cette couche, hautement minéralisée, est destinée à imiter la matrice extracellulaire de l'os sous-chondral.

Cette couche tri-dimensionnelle a une épaisseur de 6 millimètres.

Les fonctions assurées selon le demandeur de MAIOREGEN seraient de favoriser la migration, le logement et la différenciation des cellules progénitrices provenant de la moelle osseuse sous-chondrale.

Comme je vous l'ai dit au début, il y a une demande de création de deux actes. Ces deux demandes d'actes sont détaillées dans la fiche de synthèse, si vous souhaitez avoir plus d'informations.

La demande pour MAIOREGEN PRIME. L'indication revendiquée est les lésions ostéochondrales profondes, uniques/multiples, avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral selon Outerbridge de grade IV. Les lésions peuvent être d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante.

Une ASA de niveau II est revendiquée et les critères d'ASA revendiqués par le demandeur sont notamment que les résultats des études démontrent une amélioration cliniquement et statistiquement significative et s'adressent à un besoin thérapeutique non couvert chez les patients jeunes en France. Une absence de comparateur est revendiquée.

Concernant les modalités de prescription et d'utilisation, selon le demandeur, la matrice est réservée à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologique et son utilisation sera réservée aux centres hospitaliers, proposant un programme de rééducation individuelle du patient et effectuant une sélection des patients selon la population cible définie.

Parlons maintenant des éléments de preuve concernant les données spécifiques, il y a 17 études observationnelles qui n'ont pas été retenues. Concernant les éléments retenus, il y avait une étude contrôlée randomisée multicentrique que nous allons voir juste après, une revue d'Ambrosi de 2019 et cinq études observationnelles.

Concernant tout d'abord l'étude contrôlée randomisée à simple aveugle, l'étude de Kon de 2018. L'objectif était d'évaluer les bénéfices apportés par MAIOREGEN PRIME où l'hypothèse était de démontrer la sécurité et un bénéfice clinique supérieur de MAIOREGEN par rapport aux techniques de stimulation de la moelle osseuse. Le comparateur était la stimulation de la moelle osseuse avec l'utilisation du forage ou de micro-fractures en fonction de la taille de la lésion.

Cette étude, comme je vous l'ai dit, était multicentrique, randomisée et contrôlée à simple aveugle avec 15 centres dans 9 pays différents. Le critère de jugement principal était le score IKDC, subjectif à 24 mois. Ce score obtenu IKDC correspond à une évaluation subjective fonctionnelle entre 0 et 100 afin que sa valeur maximale représente le niveau maximal d'activité ou le niveau minimal des symptômes. C'est-à-dire qu'un score IKDC égal à 100 équivaut à un niveau d'activité journalière et sportive sans aucune limite et en l'absence de tous symptômes. Il y avait différents critères de jugement secondaire, notamment l'IKDC à 6 mois et un an, les scores de KOOS, les scores d'activité Tegner.

De 2011 à 2013, 145 patients ont été sélectionnés et 124 ont été randomisés. Néanmoins, en raison d'une période de recrutement prolongée, 118 patients ont été traités et seuls 100 patients ont été analysés, avec 51 pour MAIOREGEN PRIME et 49 pour le groupe de BMS. La durée de suivi était entre un et deux ans.

Concernant les résultats du critère de jugement principal, l'IKDC subjectif, la différence entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative, néanmoins, les deux groupes ne sont pas complètement homogènes puisqu'on voyait que, par exemple, il y avait plus de lésions rotuliennes pour le groupe de stimulation de moelle osseuse. Par ailleurs, d'autres interventions sont effectuées dans le même temps dans le groupe de la matrice MAIOREGEN.

Concernant cette fois-ci les analyses en sous-groupe, il y avait notamment le sous-groupe des patients souffrant de lésions ostéochondrales profondes, qui est l'indication revendiquée par le demandeur. Une différence moyenne ajustée statistiquement significative de 12,4 points en faveur du traitement avec MAIOREGEN PRIME dans ce sous-groupe était constatée. Dans le sous-groupe de patients sportifs, on notait des résultats supérieurs qui avaient été constatés, avec notamment une différence moyenne ajustée statistiquement et cliniquement plus élevée, avec 15,9 points.

Néanmoins, concernant ces sous-groupes, il n'y avait pas d'information sur la méthodologie de ces analyses en sous-groupe, et on peut s'interroger si ces analyses en sous-groupe étaient ou pas prévues au protocole.

Concernant les critères de jugement secondaires, pour l'ensemble des patients, aucune différence significative entre les groupes de traitement pour ces différents scores n'a été constatée.

Concernant la sécurité, les événements indésirables graves liés au traitement ont été documentés chez trois patients du groupe MAIOREGEN PRIME, et chez un seul pour le groupe de BMS.

Concernant cette étude contrôlée randomisée, d'un point de vue méthodologique, cette étude présente différentes limites. Notamment, cette étude était contrôlée randomisée en simple aveugle. Le critère de jugement principal, IKDC, était purement subjectif. Les deux groupes n'étaient pas totalement homogènes, comme je vous l'ai dit précédemment. De plus, les nombreux critères de jugement secondaire n'étant pas hiérarchisés, les résultats correspondants sont de nature exploratoire. Le recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme ne peut pas permettre d'interpréter, notamment sur la prévention de gonarthrose. En raison d'une période de recrutement prolongée, il a été décidé d'interrompre l'étude une fois que 118 patients traités avaient été atteints.

Maintenant, je vais vous parler de la revue systématique d'Ambrosi de 2019. La revue systématique de la littérature avait comme critère de jugement l'efficacité à 12 et 24 mois et des critères de sécurité. 16 articles ont été analysés, dont 15 séries de cas et une étude comparative.

En efficacité, on notait une amélioration significative et, en sécurité, des faibles taux de complication avaient été relatés.

Il est à noter que toutes les études qui ont été analysées étaient de nature observationnelle et de faible niveau de preuve.

Concernant les cinq études observationnelles qui ont été retenues, globalement, une amélioration en termes d'IDKC subjectif et de qualité de vie avait été notée. Néanmoins, étant donné les limites méthodologiques de ces études, ces résultats étaient considérés comme exploratoires.

Concernant les données de sécurité, cette fois-ci, comme je vous l'ai dit pour l'étude contrôlée randomisée de Kon et al., il y a trois complications sévères contre une pour le groupe de stimulation par moelle osseuse. Il y avait également principalement des symptômes précoces mineurs postopératoires.

Concernant la matériovigilance des données entre 2018 et 2023, au niveau mondial, le taux cumulé des événements rapportés au cumul d'unités vendues était de 0,4 %. Ces données mondiales étaient principalement des rigidités articulaires et des enflures. En Europe, le cumul des événements rapportés au cumul d'unités vendues était cette fois-ci de 0,42 %. En France, il n'y a pas d'événement indésirable.

Pour résumer, il s'agit d'une première demande d'inscription avec demande de création d'actes. L'indication revendiquée concerne les lésions ostéochondrales profondes uniques, multiples, avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral selon le grade IV d'Outerbridge. Les lésions peuvent être d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante. Une ASA de niveau II est revendiquée par rapport à une absence de comparateur.

Les données qui ont été retenues sont une étude contrôlée randomisée multicentrique, une revue systématique et cinq études observationnelles. Néanmoins, comme je vous l'ai dit, ces études comportent de nombreuses limites méthodologiques. Notamment, le comparateur dans l'étude contrôlée randomisée paraît peu adapté à la stratégie thérapeutique. Selon l'avis d'experts, un besoin est partiellement couvert pour les pertes de substances de plus de 5 centimètres carrés. Aucune autre solution n'est proposée actuellement. Néanmoins, pour les lésions plus petites, inférieures à 5 centimètres carrés, d'autres solutions de comblement sont possibles, mais n'ont pas été comparées à la matrice MAIOREGEN.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Juste une question pour commencer. J'ai vu qu'il n'y avait pas d'alternative pour les enfants. Précisez-moi ça, parce que je vois besoin partiellement couvert.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La firme a revendiqué qu'il n'y avait pas de besoin couvert pour les enfants, pour les jeunes sportifs.

M. Le Président.- Mais en réalité, il y a ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Selon l'avis d'experts, le professeur Guillon va peut-être pouvoir compléter, il y a un besoin justement partiellement couvert pour les lésions de plus de 5 centimètres carrés justement.

M. GUILLON.- On est dans le problème des pertes de substances ostéochondrales. Elles ont été beaucoup étudiées et pour lesquelles on n'a toujours pas trouvé de solution. On est bien d'accord. Elles intéressent plutôt les pertes de substances assez importantes, de plus de 4 centimètres carrés. En dessous de 4 centimètres carrés, on a tout de même certaines possibilités, notamment d'autogreffe ou de greffe de cellules souches, bref peu importe. Au-dessus de cela, on sait bien que le traitement réparateur ne marche pas forcément.

Effectivement, ils ont proposé ce type de comblements, sauf qu'ils l'ont comparé à une méthode où ils ne font qu'aviver la moelle et ce n'est absolument pas une comparaison tout à fait « honnête », puisqu'on sait très bien que, de toute façon, cette stimulation ne marche pas bien lorsque vous avez des pertes de substances très importantes.

Subjectivement, cela donne des bons résultats. Par contre, la cicatrisation, ils ont fait des évaluations IRM, on sait bien que ce n'est pas du cartilage normal qui se refait. À dix ans, personne ne peut dire exactement ce que cela va donner, même voir à cinq ans. Et revendiquer des lésions dégénératives, si c'est dégénératif, malheureusement, on ne va pas recréer quelque chose qui, on sait très bien, malheureusement, vieillit. C'est un peu hors sujet.

Par contre, pour les pertes de substances traumatiques ou d'ostéochondrites qui ont une surface de plus de cinq centimètres carrés, cela peut être une solution, même si on ne sait pas forcément ce que cela donnera à l'avenir.

M. Le Président.- D'accord. Merci. Hubert Galmiche.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Merci pour la présentation claire et les explications de Monsieur Guillon. Je me posais juste la question de ce que vous dites et de l'adéquation entre la revendication de la firme dans son dossier et les données dont on dispose. Parce que quand on regarde les études fournies, finalement, on n'a que des études sur des patients avec des lésions dont la taille moyenne est de 3,5 à 3,6 centimètres carrés au maximum. On ne dépasse jamais quatre, avec l'écart-type, cela peut monter peut-être à quatre au maximum. Les données qu'on a permettent juste de se dire, au vu de ce que vous dites, qu'on a une nouvelle solution peut-être par rapport à ce qui était déjà disponible, mais la démonstration de la réponse à un besoin non couvert sur les lésions de grande taille, on se pose la question d'avoir des données à disposition pour montrer l'intérêt du produit.

M. GUILLON.- Avec les données, on ne sait pas. On sait que les autres ne marchent pas. Par contre, c'est quelque chose qui méritera peut-être d'être travaillé. Il y avait tout de même quelques lésions qui faisaient plus de 5 centimètres carrés, on en voyait. Mais effectivement, ils disent bien moins de 10 centimètres carrés, c'est sûr, entre 5 et 10, c'est une solution, mais effectivement, ils ne sont pas forcément très convaincants.

M. Le Président.- Très bien. Madame Hajjaji.

M^{me} HAJJAJI.- Oui, Françoise Lucet avait la même réflexion sur l'absence de données sur ces grandes lésions, pour le coup.

J'en avais une autre sur le fait que finalement, l'étude a un critère de jugement principal négatif et que c'est une analyse de sous-groupe parce que la population initiale inclut les grades III et les grades IV, mais quand on revient aux grades IV, il n'y a que 27 cas. C'est vrai qu'on est un peu mal à l'aise pour essayer de trancher sur l'intérêt du produit.

J'étais aussi intéressée sur le côté du suivi à deux ans qui était, comme vous l'avez dit Monsieur Guillon, un peu court tout de même, parce qu'à dix ans, finalement, on ne sait pas comment ça va évoluer. Ma question, c'était : peut-on extrapoler éventuellement ce qu'on a à un an sur dix ans, ou pas du tout ?

M. GUILLON.- Je ne crois pas du tout.

M. Le Président.- Des remarques à distance, d'autres éléments ? S'il n'y a pas d'autres remarques la cheffe de projet veut-elle rajouter quelque chose ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je suis d'accord avec ce que le professeur Guillon disait. Effectivement, les critères d'inclusion pour l'étude contrôlée randomisée étaient entre 2 et 9 centimètres carrés, mais la taille moyenne était plus des lésions inférieures à 4 centimètres carrés. C'est la question de l'indication. Distingue-t-on ou pas les tailles de lésions ou pas, vu qu'on n'a pas de données ?

M. Le Président.- D'accord. L'étude, comme dit Hubert, n'est pas particulièrement conclusive. Je vous propose qu'on passe au vote pour la base de ce qu'on vient de dire. Monsieur Dervaux a un remord.

M. DERVAUX.- Juste pour revenir sur la question des pertes de substances dégénératives, l'indication revendiquée, on l'a modifiée ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, l'indication, on peut la revoter et la changer.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Effectivement, si vous souhaitez limiter l'indication ou la restreindre.

M. DERVAUX.- Je faisais juste écho de ce qui était dit sur les dégénératives. Discute-t-on de l'indication d'abord et de le SA après ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- C'est mieux souvent de discuter de l'indication d'abord, même si cela ne préempte pas le vote sur le SA après. Il faut mieux discuter éventuellement de l'indication maintenant.

M. Le Président.- On revient à la diapositive. Quelles sont les indications ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Vous avez l'indication revendiquée par le demandeur au-dessus. Il y avait l'indication proposée par le professeur Guillon qui était : « les lésions ostéochondrales profondes, uniques, multiples, avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral, Outerbridge de grade IV, dont la surface est inférieure à 10 centimètres carrés, non dégénérative, d'origine traumatique, post-traumatique, ainsi que causée par une ostéochondrite disséquante ». On a enlevé la notion de dégénérative et on a précisé avec la surface, inférieure à 10 centimètres carrés.

M. Le Président.- Merci. Madame Hajjaji ?

M^{me} HAJJAJI.- Juste pour bien reclarifier les choses, même avec cette modification d'indication et de population, on n'a pas de données, on est d'accord ? Même en restreignant, je n'ai rien loupé, on n'a pas plus de données ? Merci.

M. Le Président.- Ça permet de restituer le sujet, mais ça ne change pas globalement l'esprit des études. Très bien. Merci à la cheffe de projet. Si tout le monde est d'accord, on retient cette indication. Françoise n'est pas d'accord, qu'elle nous le dise.

M^{me} HIDEN-LUCET.- Je n'étais pas d'accord pour qu'on change des indications sur un besoin alors qu'on n'a pas de données.

M. Le Président.- Hubert.

M. GALMICHE, pour la HAS.- On verra après sur le service attendu suffisant. Si c'est insuffisant, dans l'avis, c'est mentionner l'indication qui a été revendiquée, pas l'indication qui a été discutée par la commission. C'est un principe qu'on se donne. Avant tout, la commission discute et vote vis-à-vis d'une demande. Elle peut l'adapter si elle considère qu'elle la juge positivement, mais si elle la refuse, c'est le refus de la demande telle qu'elle est formulée.

M. Le Président.- Madame Guillodo ?

M^{me} GUILLODO.- Ne faut-il pas mettre une surface minimale ?

M. GUILLON.- La surface minimale, c'est entre 0 et 4, au-delà, on ne peut pas.

M^{me} GUILLODO.- Pour préciser la question, n'y a-t-il pas des lésions qui peuvent guérir quand elles sont petites ?

M. GUILLON.- Si, mais on le sait depuis très longtemps.

M^{me} GUILLODO.- Justement, alors on ne va pas les mettre.

M. GUILLON.- Entre 0 et 4, on a le moyen de faire autrement, et ça marche.

M^{me} GUILLODO.- Il faut mettre entre 4 et 10.

M. GUILLON.- Oui, ce qui va un peu éliminer tout intérêt de ce produit.

M^{me} GUILLODO.- Je crois qu'il n'a pas tellement d'intérêt.

M. GUILLON.- Oui, je suis d'accord.

Un intervenant.- J'ai juste une remarque pour répondre. Il me semble tout de même que sur la question de la surface, on peut tout de même se caler sur les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai qui étaient de 2 à 9. On n'a pas de données, mais c'était ce qui était revendiqué dans l'essai, donc à la limite, cela me va bien. Après dégénératif ou pas, je n'en sais rien.

M. GALMICHE, pour la HAS.- La difficulté, c'est que, comme on le disait, quand on arrive dans la taille moyenne des patients réellement inclus, c'est 3 à 5 pour MAIOREGEN et 3 à 5 pour BMS en moyenne.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, entre 2 et 4 centimètres carrés, il y a des techniques qui fonctionnent bien, notamment la micro-fracture. Alors qu'entre 4 et 10, il n'y a rien qui fonctionne pour le moment, exactement.

M. Le Président.- Je vous propose qu'on passe au vote sur le service attendu.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste une question : l'indication proposée, on laisse comme ça, on est d'accord ?

M. Le Président.- Oui, on laisse comme ça pour l'instant.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour un service attendu suffisant, insuffisant ou abstention.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- C'est un service attendu insuffisant à l'unanimité.

M. Le Président.- Merci beaucoup.