

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

24 janvier 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	CHONDRO-GIDE , membrane de collagène destinée au recouvrement des lésions traumatiques cartilagineuses
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	GEISTLICH PHARMA AG (Suisse)
Demandeur :	GEISTLICH PHARMA AG (Suisse)
Indications :	Traitement des lésions traumatiques chondrales ou ostéochondrales de stade III ou IV (classification d'Outerbridge) traitées par chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) ou par greffe chondrocytaire autologue (ACT).
Données disponibles :	L'étude Bentley est citée comme élément de preuve de l'intérêt de la membrane CHONDRO-GIDE dans la technique de greffe chondrocytaire autologue. Cette étude contrôlée randomisée compare la mosaïcplastie et la technique de greffe chondrocytaire autologue. Sur les 58 patients traités par greffe de chondrocyte autologue, 46 ont bénéficié d'une membrane CHONDRO-GIDE, et pour 6 patients, le périoste a été utilisé. Aucun élément de preuve n'a pu être retenu pour l'évaluation de l'utilisation de CHONDRO-GIDE dans la technique AMIC.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant étant données : - l'absence d'autorisation à pratiquer la greffe chondrocytaire autologue en routine en France. La Commission estime qu'il est prématuré de se prononcer en faveur de l'inscription de CHONDRO-GIDE, associé à cette technique, sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L165.1 du code de la sécurité sociale, - l'absence de données cliniques suffisantes montrant l'intérêt de CHONDRO-GIDE dans la technique AMIC.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

CHONDRO-GIDE est disponible en trois tailles :

- 20 x 30 mm
- 30 x 40 mm
- 40 x 50 mm

■ Conditionnement

Conditionnement unitaire.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement des lésions traumatiques chondrales ou ostéochondrales de stade III ou IV (classification d'Outerbridge) traitées par chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) ou par greffe chondrocytaire autologue (ACT).

Historique du remboursement

Première demande de remboursement.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV Product Service (n°0123), Allemagne.

■ Description

La membrane de collagène d'origine porcine CHONDRO-GIDE est une matrice bicouche résorbable (en moins de 24 semaines) présentant une face compacte lisse et une face poreuse.

■ Fonctions assurées

Recouvrement des lésions traumatiques cartilagineuses traitées par les techniques de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) ou de greffe chondrocytaire autologue (Autologous Chondrocyte Transplantation = ACT).

La couche compacte de surface lisse joue un rôle de barrière ; elle prévient la diffusion des cellules souches mésenchymateuses dans l'interligne articulaire et les protège des sollicitations mécaniques.

La couche de structure poreuse favorise son invasion par les cellules et la fixation cellulaire.

■ Acte ou prestation associée

Aucun acte correspondant à ces deux nouvelles techniques n'est identifié dans la CCAM.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Les éléments de preuve fournis dans le dossier n'évaluent pas directement CHONDRO-GIDE.

- L'étude Bentley¹ est citée comme élément de preuve de l'intérêt de la membrane CHONDRO-GIDE dans la technique **de greffe chondrocytaire autologue**. Cette étude contrôlée randomisée compare la mosaïcplastie et la technique de greffe chondrocytaire autologue. Sur les 58 patients traités par greffe de chondrocytes autologues ; 46 ont bénéficié d'une membrane CHONDRO-GIDE, et pour 6 patients, le périoste a été utilisé.

Cette étude est résumée en annexe. Elle a également été prise en compte dans le rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé sur l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou². L'analyse proposée dans ce rapport est la suivante :

« Cet essai randomisé monocentrique comparait la greffe autologue de chondrocytes chez 58 patients à l'autogreffe ostéochondrale de type mosaïcplastie chez 42 patients.

88 % des patients traités par autogreffe de chondrocytes avaient un bon à excellent résultat à 1 an de suivi alors qu'ils étaient 69 % dans le groupe mosaïcplastie. Une analyse réalisée a posteriori en fonction de la localisation de la lésion montrait une différence de résultat significative en faveur de l'autogreffe chondrocytaire dans le cas de lésion du condyle fémoral : 88 % de bons à excellents résultats versus 74 % pour le groupe mosaïcplastie.

L'arthroscopie montrait des résultats anatomiques moins bons pour la mosaïcplastie puisque selon la gradation ICRS, 66 % avaient un résultat inchangé ou une aggravation versus 18 % dans le groupe greffe autologue de chondrocytes. La mosaïcplastie était très satisfaisante chez certains patients alors que pour d'autres la cicatrisation entre les greffons était incomplète. Aucun patient ayant eu une mosaïcplastie patellaire n'avait de bon résultat arthroscopique.

Des biopsies ont été réalisées lors des contrôles arthroscopiques à un an, dans le seul groupe greffe chondrocytaire. Elles montraient du cartilage hyalin chez 7 patients sur 19, un mélange cartilage hyalin et fibrocartilage chez 7 autres patients et uniquement du fibrocartilage chez les 5 derniers.

L'équipe avait utilisé dans un premier temps un lambeau périosté ensuite remplacé par une membrane collagène d'origine porcine. Les auteurs ne soulignaient aucune différence de résultat pour cette modification technique à 1 an de suivi, mais ne citaient aucun chiffre.

Les auteurs ne relevaient aucune complication directement liée à l'une des 2 techniques de greffe : les événements indésirables étaient secondaires à l'arthrotomie.

Les auteurs concluaient à de bons résultats cliniques à 1 an pour les 2 traitements avec des résultats arthroscopiques montrant une meilleure guérison dans le groupe greffe chondrocytaire autologue. »

¹ Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Jt Surg 2003;85(2):223-30.

² Haute Autorité de Santé. Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou – Rapport d'étape, février 2005.

- Un résumé d'étude concernant l'utilisation de CHONDRO-GIDE dans la **technique AMIC** a été fourni par le demandeur. Il n'a pas été retenu pour l'évaluation.

- En 2005, la Haute Autorité de Santé a évalué dans un rapport d'étape² la greffe chondrocytaire autologue du genou.

Ce rapport avait pour objectif de définir le rapport bénéfice / risque et la place de la technique de greffe chondrocytaire autologue dans la prise en charge des pertes de substances chondrales isolées du sujet jeune. Le rapport bénéfice / risque et la place dans la stratégie thérapeutique ont été difficiles à déterminer par manque d'études comparatives d'un bon niveau de preuve et d'un suivi à long terme. Cependant, les indications de cette technique ont fait l'objet de recommandations par les experts du groupe de travail :

- o *patient âgé de 15 à 45-50 ans en tenant compte du niveau d'activité physique.*
- o *avec une perte de substance chondrale traumatique unipolaire symptomatique (score subjectif IKDC ou ICRS inférieur à 55) préférentiellement du condyle fémoral.*
- o *après prise en charge non chirurgicale.*
- o *et selon la taille de la lésion :*
 - *entre 1 et 3 cm² : mettre en balance les microfractures, l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue.*
 - *entre 3 et 8 cm² : mettre en balance l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue*
 - *au-delà de 8 cm² : la greffe de chondrocytes n'est pas recommandée.*
- o *un environnement mécanique correct ou corrigé (ligaments, ménisque, alignement)*
- o *dans le cas d'ostéochondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché) proposer l'autogreffe ostéochondrale ou chondrocytaire.*

L'analyse de la littérature réalisée dans ce rapport met en évidence une efficacité à court terme équivalente avec les techniques alternatives que sont la mosaïcplastie et les microfractures avec une amélioration des scores cliniques de l'ordre de 87% à 1 an de recul, résultats maintenus à 3 ans dans une série prospective.

Les taux d'échec de la greffe chondrocytaire autologue varient entre 5 et 16%.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les techniques chirurgicales existantes pour traiter les lésions cartilagineuses comprennent les chirurgies conservatrices ou palliatives, les chirurgies réparatrices, les chirurgies restauratrices et la chirurgie prothétique.

Type de chirurgie	Objectif	Interventions	Etat d'évaluation de la technique	Place dans la stratégie thérapeutique
Conservatrice ou palliative	Élimination des débris microscopiques	- Lavage arthroscopique - Débridement	Acte CCAM Acte CCAM	Première intention
Réparatrice	Formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral	- Forage de l'os sous-chondral - Abrasion - Microfractures (technique princeps) - Microfractures + membrane ou matrice = technique AMIC	Acte CCAM Actes non inscrits dans la CCAM	
Restauratrice	Reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques	- Autogreffes ostéochondrales multiples en mosaïque : mosaïcplastie - Allogreffe ostéochondrale - Autogreffe de chondrocytes	Acte évalué par la HAS en mai 06 Actes non inscrits dans la CCAM	Seconde intention
Prothétique	Remplacement de la partie d'articulation lésée	Prothèse unicompartmentale de genou	Acte CCAM	Après échec des alternatives précédentes (+ 60 ans)

Le Rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé sur l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou² précise que :

« La technique chirurgicale de greffe chondrocytaire autologue avec lambeau périosté évolue vers l'utilisation de matrice ou membrane. Les techniques utilisant des matrices ont fait l'objet d'évaluation ou sont en cours d'évaluation. Les matrices apporteraient des avantages techniques : absence de prélèvement et de suture du périoste, possibilité d'implantation sous arthroscopie et un avantage biologique par une meilleure répartition spatiale des chondrocytes. La recherche avec utilisation de cellules souches en est actuellement à un stade expérimental. »

Actuellement, quelques essais cliniques de greffe chondrocytaire autologue avec utilisation de lambeau périosté sont autorisés par l'Afssaps. Une demande d'essai clinique associant une matrice à cette technique est en cours d'examen. A ce jour, aucune banque de cellule n'est autorisée pour pratiquer en routine la préparation des chondrocytes autologues.

La chondrogénèse autologue induite par matrice (technique AMIC) associe microfractures et utilisation d'une membrane ou d'une matrice pour assurer le recouvrement de la zone traitée. A ce jour, cette nouvelle technique qui est une évolution de la technique de microfractures, a fait l'objet de présentations lors de congrès uniquement.

Au total, l'intérêt thérapeutique de CHONDRO-GIDE semble être établi dans la technique de greffe chondrocytaire autologue ; il ne peut être établi dans la technique AMIC.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Lorsque le cartilage est lésé, sa capacité de réparation est faible et la plupart du temps les lésions sont irréversibles. Les pertes de substance chondrale profondes peuvent être naturellement remplacées par du tissu fibrocartilagineux à partir des cellules souches médullaires, mais ce néo-tissu n'est pas fonctionnel.

L'évolution des lésions cartilagineuses vers l'arthrose est probable surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes^{Erreur ! Signet non défini.}.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence et l'incidence des pertes de substance chondrale ne sont pas connues. Les lésions du cartilage qui relèvent éventuellement d'une greffe de chondrocytes sont celles qui surviennent chez des patients atteints d'ostéochondrite disséquante ou qui sont secondaires à une instabilité du genou due à une lésion ligamentaire ou encore à un problème de ménisque. Chez le sujet jeune, la cause la plus fréquente est le traumatisme sportif.

Aucune donnée épidémiologique française n'a été publiée.

Une série prospective américaine³ de 1000 arthroscopies consécutives a montré chez 606 d'entre elles (61%) des lésions cartilagineuses ou ostéocartilagineuses. Une perte de substance chondrale ou ostéochondrale existait pour 193 arthroscopies (19%) avec dans 80 % des cas des lésions uniques. Des lésions uniques de grade ICRS III ou IV, d'1 cm² minimum, étaient retrouvées chez 5,3 % des patients de moins de 40 ans, chez 6,1% des moins de 45 ans et chez 7,1% des moins de 50 ans.

³ Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. Arthroscopy 2002;18(7):730-4.

Selon 2 rapports d'évaluation, la prévalence des lésions chondrales lors d'arthroscopies chez les sujets de moins de 40 ans était estimée pour l'un à 4%⁴, et pour l'autre à 5%⁵.

Selon le rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé pour l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou², 5% des arthroscopies réalisées annuellement en France, objectivent des pertes de substance chondrale, isolées, profondes (stade III et IV) en zone condylienne portante.

2.3 Impact

CHONDRO-GIDE répond à un besoin thérapeutique couvert (cf. § 1.2).

Attendu que la greffe chondrocytaire autologue n'est actuellement pas autorisée en routine en France, la Commission estime qu'il est prématuré de se prononcer en faveur de l'inscription de CHONDRO-GIDE, associé à cette technique, sur la liste des produits et prestations.

Néanmoins, les techniques de greffe chondrocytaire autologue et de chondrogénèse autologue induite par matrice sont des alternatives thérapeutiques indispensables à la stratégie thérapeutique. Leur évaluation doit se poursuivre.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu par CHONDRO-GIDE est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L165.1 du code de la sécurité sociale.

⁴ Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Autologous chondrocyte transplantation in treating cartilage damage in the knee. SBU Alert 1999;15(Versión 1).

⁵ Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, Burls A. Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. Health Technol Assess 2001;5(11).

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Jt Surg 2003;85(2):223-30						
Type de l'étude	Etude comparative contrôlée randomisée monocentrique						
Date et durée de l'étude	Non précisées						
Objectif de l'étude	Comparaison de la mosaïcplastie et de l'implantation de chondrocytes autologues (ACI) dans la réparation de défauts articulaires des condyles fémoraux et tibiaux et de la rotule. + rapport sur l'utilisation de la membrane de collagène porcine chondro-gide comme alternative au périoste pour recouvrir le défaut de cartilage dans la technique ACI.						
METHODE							
Critères d'inclusion	Défaut ostéocondral ou chondral > 1 cm de diamètre dans une articulation biomécaniquement normale (ce défaut mis à part) et non inflammatoire.						
Cadre et lieu de l'étude	Royal National Orthopaedic Hospital, Brockley Hill, Stanmore, Middlesex, Grande-Bretagne						
Produits étudiés	Membrane de collagène porcine CHONDRO-GIDE pour 46 patients traités selon la technique ACI. Pour 6 patients traités par cette technique, utilisation de périoste.						
Critère de jugement principal	Evaluation clinique à l'aide du score fonctionnel de Cincinatti sur 100 points. Les auteurs ont classé les résultats selon les catégories suivantes : Excellent : > 80, bon : 55 à 79, moyen : 30 à 45 et mauvais < 30. Scores « Excellent + bon » : état clinique amélioré ; « Moyen » : état clinique inchangé ; « Mauvais » : état clinique aggravé						
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluation arthroscopique de la réparation selon les grades ICRS (International Cartilage Research Society)						
Taille de l'échantillon	100 patients - Mosaïcplastie : 42 patients - Implantation de chondrocytes autologues : 58 patients						
Méthode de randomisation	Par enveloppes scellées						
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison des scores de résultat avec le test Mann-Whitney U pour données non paramétriques						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	100 patients consécutifs randomisés						
Durée du suivi	12 mois (12 à 26 mois – durée moyenne de suivi 19 mois)						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques		n = 100				
	Sexe						
	- homme		57				
	- femme		43				
	Age moyen lors de la randomisation		31,3 ans (16 à 49 ans)				
	Effectif des deux groupes		- Mosaïcplastie : 42 patients - Implantation de chondrocytes autologues (ACI) : 58 patients				
	Age moyen lors de l'intervention		- Mosaïcplastie : 31,6 ans (20 à 48 ans) - ACI : 30,9 ans (16 à 49 ans)				
	Taille moyenne du défaut en cm ²		4,66 (1 à 12,2)				
	Localisation		Genou droit : 61 Genou gauche : 39				
	Etiologie des défauts		Total ACI Mosaicplastie				
	- Traumatique		46 (46%) 24 (41%) 22 (52%)				
	- Ostéocondrite disséquante		19 (19) 14 (24) 5 (12)				
- Rotule chondromalacique		14 (14) 12 (21) 2 (5)					
- Autre		21 (21) 8 (14) 13 (31)					
Distribution anatomique		Total ACI Mosaicplastie					
- Condyle fémoral médian		53 (53%) 24 (45%) 29 (69%)					
- Rotule		25 (25) 20 (38) 5 (12)					
- Condyle fémoral latéral		18 (18) 13 (25) 5 (12)					
- Trochlée		3 (3) 1 (2) 2 (5)					
- Condyle tibial latéral		1 (1) 0 (0) 1 (2)					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats au dernier recul pour l'ensemble des patients						
			Excellent > 80	Bon 55 à 79	Moyen 30 à 45	Mauvais < 30	Valeur de p
	ACI 46 CHONDRO-GIDE + 6 périoste	n = 58	23 (40%)	28 (48)	7 (12)	0	Non donnée
	Mosaïcplastie	n = 42	9 (21)	20 (48)	6 (14)	7 (17)	

	Résultats à 12 mois – patients du sous-groupe Condyle fémoral médian						
			Excellent > 80	Bon 55 à 79	Moyen 30 à 45	Mauvais < 30	Valeur de p
	ACI	n = 24	11 (46%)	10 (42)	3 (12)	0 (0)	p = 0,032
	Mosaïcplastie	n = 29	6 (21)	15 (52)	4 (14)	4 (14)	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)							
	Grade ICRS	1. Excellent	2. Bon	3. Moyen	4. Mauvais	Total	
	ACI	6 (6%)	24 (66)	6 (16)	1 (2)	37 (100)	
		30 (82%)					
	Mosaïcplastie	0 (0%)	8 (34)	10 (44)	5 (22)	23 (100)	
		8 (34%)					
	Valeur de p	p < 0,01					
	Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence dans le processus de réparation entre les patients chez lesquels le périoste a été utilisé et ceux qui ont bénéficié de membrane CHONDRO-GIDE. (Données non fournies)						
Effets secondaires	Evènements indésirables : - 1 thrombose veineuse profonde - 1 infection superficielle - 3 mobilisations sous anesthésie						
	Aucune réintervention						