

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

6 octobre 2015

CONCLUSIONS**BST-CARGEL**, matrice à base de Chitosan

Demandeur : PIRAMAL HEALTHCARE (Canada) LIMITED

Fabricant : PIRAMAL HEALTHCARE (Canada) LIMITED

Référence PH004EU

Indications revendiquées :	Réparation des lésions chondrales et ostéochondrales des condyles fémoraux du genou, symptomatiques, de pleine épaisseur grade 3 ou 4 (de la classification Outerbridge – ICRS).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de BST-CARGEL dans les indications revendiquées.

Données analysées :	- Une étude contrôlée randomisée à 12 mois, comparative, multicentrique, chez des patients ayant des lésions chondrales et ostéochondrales des condyles fémoraux du genou, symptomatiques, de pleine épaisseur grade 3 ou 4 (de la classification Outerbridge – ICRS), comparant l'addition de BST-CARGEL à la technique de microfractures par rapport à la technique de microfractures seule. Cette étude a inclus 80 patients, 41 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL et 39 dans le groupe microfractures seules. Les deux critères principaux, mesurés à 12 mois par IRM, sont le pourcentage de remplissage de la lésion, et le temps de relaxation T2. - Un suivi de cette étude à 5 ans.
---------------------	---

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELE ET REFERENCE

Une référence : PH004EU

01.2. CONDITIONNEMENT

Un conditionnement contient un flacon de chaque composant.

Composant	Description
[MIX] Flacon mélangeur	Un flacon identifié par un capuchon rouge, contenant une solution stérile de polymère de D-glucosamine et N-acétyl-D-glucosamine (1,2 ml)
[ADD] Flacon d'additif	Un flacon identifié par un capuchon bleu contenant une solution stérile de β -glycérophosphate disodique (1,9 ml)

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Réparation des lésions chondrales et ostéochondrales des condyles fémoraux du genou, symptomatiques, de pleine épaisseur grade 3 ou 4 (de la classification Outerbridge – ICRS).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la technique de microfractures.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de BST-CARGEL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI N°0086 (Royaume-Uni).

03.2. DESCRIPTION

BST-CARGEL est une matrice à base de CHITOSAN, qui est un polymère de D-glucosamine et N-acétyl-D-glucosamine, et d'une solution stérile de β -glycérophosphate disodique.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le polymère de D-glucosamine et N-acétyl-D-glucosamine possède des propriétés cationiques qui offrent une adhérence aux parois de la lésion.

Le mélange de BST-CARGEL avec du sang total autologue inhiberait la contraction du caillot sanguin et améliorerait la résidence des facteurs de cicatrisation dans toute l'épaisseur des lésions chondrales durant la phase aiguë de guérison.

BST-CARGEL a pour objectif d'offrir une matrice structurellement stable et efficace pour la régénération du cartilage par les cellules pluripotentes issues de la moelle osseuse. Ce polymère est biodégradable par l'entremise d'enzymes et cellules de dégradation endogènes, ce qui entraîne sa résorption complète du site d'implantation. Une fois implanté, le produit a vocation à se résorber spontanément en 1 à 3 mois.

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM.

L'acte médical spécifique à la technique de microfractures n'est également pas décrit.

Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Procédure chirurgicale :

- Réalisation des microfractures

La technique de microfracture a été décrite par Steadman en 2003 et par Mithoefer en 2006. Elle consiste en la réalisation de microfractures par perforation de l'os sous-chondral pour permettre l'afflux de moelle osseuse qui comporte des cellules souches et des facteurs de croissance dont l'objectif est d'entraîner une stimulation du cartilage articulaire.

Sous arthroscopie, la lésion est préparée pour obtenir des bords lésionnels sains, perpendiculaires au cratère. Des perforations sont ensuite réalisées dans la plaque sous chondrale.

- Addition du BST-CARGEL

Une petite quantité de sang veineux (5 ml) est prélevée et mélangée avec le BST-CARGEL. Immédiatement avant l'implantation du mélange. Le maximum de liquide présent dans le genou est retiré par aspiration et les surfaces sont séchées avec une compresse. Le mélange de sang et BST-CARGEL est implanté dans la lésion à l'aide d'une seringue ; puis le genou est maintenu immobile dans cette position pendant 15 minutes pour permettre au caillot de se solidifier complètement. Le genou est alors refermé.

Protocole de suivi post-opératoire :

Le patient ne doit pas faire porter le poids de son corps sur son genou pendant 6 semaines (pas d'appui sur le membre opéré).

Durant les deux semaines suivantes, l'appui est repris progressivement pour atteindre un appui total au bout de 8 semaines post-opératoires.

Un programme de rééducation adapté doit être réalisé.

Le retour aux activités sportives avec impact fort ou avec rotation en charge requiert au minimum 12 mois.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES

La demande repose sur une étude pivot contrôlée randomisée (CG-CIP01-P), ainsi qu'une étude de suivi (CG-CIP04-P).

- Etude CG-CIP01-P contrôlée randomisée à 12 mois¹ (protocole, rapport d'étude et publication fournie)

¹ Stanish WD, McCormack R, Forriol F et al Novel Scaffold-Based BST-CARGEL Treatment Results in Superior Cartilage Repair Compared with Microfractures in a Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am 95(18): 1640-1650.

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée, comparative, multicentrique, chez des patients ayant des lésions chondrales et ostéochondrales des condyles fémoraux du genou, symptomatiques, de pleine épaisseur grade 3 ou 4 (de la classification Outerbridge – ICRS), comparant l'addition de BST-CARGEL à la technique de microfractures par rapport à la technique de microfractures seule. L'évaluation des données des critères principaux était en simple aveugle car réalisée dans un centre indépendant. Les autres critères étaient évalués en ouvert par les investigateurs et/ou les patients. Cette étude a inclus 80 patients, 41 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL et 39 dans le groupe microfractures seules. Les deux critères principaux, mesurés à l'IRM, sont le pourcentage de remplissage de la lésion à 12 mois, et le temps de relaxation T2² à 12 mois (comme marqueur de la qualité du tissu). L'analyse a été réalisée sans gestion des données manquantes.

A 12 mois	Microfractures + BST-CARGEL N=41	Microfractures seules N=39	p
Pourcentage de remplissage de la lésion	92,81 +/- 1,98 n = 41	85,22 +/- 2,08 n = 37	0,011
Temps de relaxation T2 sans les données > 200 ms	70,46 +/- 4,49 n = 39	85,04 +/- 4,89 n = 33	0,033

Les patients du groupe microfractures + BST-CARGEL ont un taux de remplissage de la lésion significativement plus important que ceux du groupe microfractures seules : 92,81 ± 1,98% vs 85,22 ± 2,08%, respectivement.

Lorsque les valeurs de temps de relaxation T2 > 200 ms ne sont pas prises en compte, le temps de relaxation T2 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL est de 70,46 ± 4,49 ms (n=39 sur 41) et celui des sujets microfractures seules de 85,04 ± 4,89 ms (n=33 sur 39). Le choix post-hoc de retirer les résultats >200 ms (indiquées comme non compatibles avec un tissu de cartilage) n'était pas prévu au protocole ni au plan d'analyse statistique.

Les critères principaux de cette étude pivot ne sont pas cliniques. Les éléments apportés^{3,4,5} ne permettent pas d'établir la corrélation entre les critères primaires de l'étude (pourcentage de remplissage et temps de relaxation T2, mesurés à l'IRM) et l'évaluation fonctionnelle clinique.

Concernant les critères secondaires, outre les critères histologiques,

- o Les trois échelles du WOMAC (douleur, raideur et fonction) ne montrent pas d'amélioration entre les deux groupes à 12 mois.

Evolution du WOMAC A 12 mois	Microfractures + BST-CARGEL (n = 40)	Microfractures seules (n = 37)
• Douleur	-16,16 (+/-1,16)	-16,91 (+/-1,21)
• Raideur	-5.97 (+/-0,68)	-6,56 (+/-0,71)
• Fonction	-55.96 (+/-4,24)	-60,59 (+/-4,41)

² En IRM, constante de temps propre à chaque tissu, caractérisant la relaxation transversale des protons de ce tissu, placés dans un champ magnétique uniforme (vecteur B₀) après qu'ils aient été excités par une impulsion électromagnétique de fréquence appropriée (fréquence de Larmor). <http://dictionnaire.academie-medecine.fr> (consulté le 16/06/2015).

³ Domayer SE, Kutscha-Lissberg F, Welsch G, Dorotka R, Nehrer S, Gabler C, Mamisch TC, Trattnig S. T2 mapping in the knee after microfractures at 3.0 T: correlation of global T2 values and clinical outcome - preliminary results. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Aug;16(8):903-8

⁴ Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. J Bone Joint Surg Am. Volume 87-A – Number 9 – September 2005:1911-20.

⁵ Tommy S. de Windt, Goetz H. Welsch, Mats Brittberg, Lucienne A. Vonk, Stefan Marlovits, Siegfried Trattnig, and Daniel B.F. Saris, The American Journal of Sports Medicine, Vol. 41, No. 7 DOI: 10.1177/0363546512473258

- o A 12 mois, il n'y avait pas de différence concernant le score SF-36 entre les deux groupes (et ceci dans aucunes des sous-échelles).

SF-36 A 12 mois	Microfractures + BST-CARGEL (n = 36)	Microfractures seules (n = 34)
• Composante physique	13,02 (+/-1,50)	14,76 (+/-1,52)
• Composante mentale	3,54 (+/-1,56)	0,84 (+/-1,58)

- Etude de suivi CG-CIP04-P à 5 ans des études contrôlées randomisées CG-CIP01-P & CG-CIP02-P) (protocole et rapport CG-CIP04-P d'étude fournis, documents relatifs à l'étude CIP02-P non fournis)

Cette étude exploratoire a inclus les patients provenant de l'étude pivot CG-CIP01-P, ainsi que de l'étude CG-CIP02-P.

Le taux de remplissage de la lésion est de 93,8+/-1,2 pour les patients du groupe microfractures + BST-CARGEL et de 75,7+/-5,3 pour ceux du groupe microfractures seules à 5 an.

Le temps de relaxation T2 a été observé de 75,7+/-5,3 ms dans le groupe microfractures + BST-CARGEL et de 90,4+/-6,6 dans le groupe microfractures seules, lorsque les patients ayant des temps de relaxation T2 > 200 ms n'ont pas été pris en compte dans les calculs (exclusion non prévue au protocole).

à 5 ans	Microfractures + BST- CARGEL	Microfractures seules
Taux de remplissage	93,8+/-1,2 (n=33)	87,0+/-2,8 (n=26)
Temps de relaxation T2 sans les données > 200 ms	75,7+/-5,3 (n=29)	90,4+/-6,6 (n=22)
WOMAC	(n = 33)	(n = 26)
• Douleur	-15,37 (+/-1,47)	-16,91 (+/-1,21)
• Raideur	-5,63 (+/-0,72)	-6,68 (+/-0,58)
• Fonction	-55,52 (+/-4,57)	-62,10 (+/-3,43)
SF-36	(n = 36)	(n = 34)
• Composante physique	13,12 (+/-1,63)	14,48 (+/-1,42)
• Composante mentale	2,72 (+/-1,30)	-0,17 (+/-1,76)

04.1.1.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Concernant l'étude CG-CIP01-P, 201 EI ont été reportés chez 40 (97,6%) sujets du groupe microfractures + BST-CARGEL versus 153 EI chez 36 (92,3%) sujets du groupe microfractures seules. 95% des EI ont été classés en léger à modéré.

Les effets indésirables reliés à la procédure sont survenus chez 38 patients (92,7%) du groupe microfractures + BST-CARGEL et chez 30 patients du groupe microfractures seules (76,9%).

Dans le groupe microfractures + BST-CARGEL, des effets indésirables inattendus reliés au DM sont survenus chez 5 patients (12,2%) et attendu chez 4 patients (9,8%). Ces effets indésirables étaient d'intensité modérée sauf pour 3 d'entre eux survenus chez 1 seul patient (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et pleurésie) qui ont été qualifiés de sévères.

Des événements indésirables graves ont été reportés chez 5 patients (12,2%) dans le groupe microfractures + BST-CARGEL (4 étaient reliés à la procédure et 1 était relié au DM) et chez 1 patient (2,6%) dans le groupe microfractures seules (et qui n'était pas relié à la procédure). Il n'y a pas eu d'arrêt de l'essai dû à un effet indésirable, ni de décès.

En date du 2 avril 2015, douze (12) événements ont été enregistrés sur 708 unités de BST-CARGEL (PH004EU) vendues.

Sur les 12 événements enregistrés, six (6) sont des plaintes des chirurgiens concernant la coagulation du produit.

Les 6 autres événements sont des incidents classés en 2 groupes :

- Inflammation ou réaction immunitaire dans cinq (5) cas
- Infection dans un (1) cas : une cheville.

Au total, une étude contrôlée randomisée et une étude de suivi ont été fournies. Ces études ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité clinique. En effet, les critères principaux mesurés à l'IRM ne sont pas corrélés à des améliorations cliniques en termes de fonction, douleur et qualité de vie. Les résultats relatifs aux critères secondaires ne montrent pas d'amélioration fonctionnelle des scores WOMAC et SF-36. De plus, certaines complications liées au dispositif BST-CARGEL ont été rapportées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses symptomatiques du genou, de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS.⁶

La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec. Les objectifs thérapeutiques à court et moyen termes sont l'amélioration des performances fonctionnelles, de réduction de la douleur et de la qualité de vie du patient. L'objectif à long terme est la prévention d'une gonarthrose.

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être proposées selon la nature, la taille de la lésion et les attentes du patient⁷ :

- la chirurgie conservatrice ou palliative, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement),
- la chirurgie réparatrice dont l'objectif est la formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral (forage de l'os sous-chondral, abrasion, implantation de membrane ou de matrice, microfractures),
- le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartimentale de genou),
- la chirurgie restauratrice dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques (mosaïcoplastie, allogreffe ostéocondrale, autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes ou de cellules souches).

⁶ HAS, avis CHONDROCELECT 2013, www.has-sante.fr (consulté le 16/06/2014)

⁷ Versier G, Barbier O, Techniques de reconstruction cartilagineuse, EMC, Techniques chirurgicales Orthopédie Traumatologie, 2014, 9(2) : 1-16

Les données disponibles ne permettant pas de déterminer l'efficacité clinique du dispositif BST-CARGEL, sa place dans la stratégie thérapeutique des réparations des lésions chondrales et ostéochondrales ne peut être déterminée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu des données disponibles, l'intérêt clinique du dispositif BST-CARGEL ne peut être établi dans les indications revendiquées. Des données cliniques spécifiques, issues d'une étude contrôlée randomisée, rapportant l'intérêt clinique de BST-CARGEL par rapport à une technique de référence sont nécessaires. L'étude devra permettre de démontrer une amélioration fonctionnelle avec un suivi minimal de 24 mois. Des données histologiques provenant de biopsies peuvent appuyer les résultats cliniques.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les lésions cartilagineuses sont difficiles à diagnostiquer cliniquement car il n'y a pas 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. La symptomatologie est variée avec douleur, gonflement, troubles de la mobilité associés éventuellement à un impact important sur la qualité de vie.

Des lésions symptomatiques, profondes, en zone portante, peuvent provoquer des douleurs du genou et une perte de la fonction articulaire entraînant handicap et altération marquée de la qualité de vie. Les lésions du cartilage peuvent évoluer vers l'arthrose, 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.

Les pertes ostéochondrales peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et évoluer à terme vers une arthrose surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes, sans que cette évolution soit réellement documentée.

Les lésions cartilagineuses peuvent être associées à un impact important sur la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence et l'incidence des pertes ostéochondrales sont peu connues. Elles sont d'origines multiples et la cause la plus fréquente chez le sujet jeune en est le traumatisme sportif. Une série prospective américaine 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. 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%, et pour l'autre à 5%. Selon le rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé pour l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou^{8,9,10}, 5%

⁸ HAS, évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou - rapport d'étape 2005, www.has-sante.fr (consulté le 16/06/2014)

⁹ HAS, avis CHONDRO-GIDE 2010, www.has-sante.fr (consulté le 16/06/2014)

¹⁰ HAS, avis Autogreffe de chondrocytes au niveau des condyles fémoraux, www.has-sante.fr (consulté le 16/06/2014)

des arthroscopies réalisées annuellement en France objectivent des pertes de substance chondrale, isolées, profondes (stade III et IV) en zone condylienne portante.

04.2.3. IMPACT

Le fardeau de santé publique de ces pathologies peut être qualifié de faible pour la sous-population des patients susceptibles de bénéficier de BST-CARGEL, c'est à dire des patients adultes présentant des lésions localisées et symptomatiques de grade III et IV.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement des lésions chondrales et ostéochondrales des condyles fémoraux du genou, symptomatiques, de pleine épaisseur grade 3 ou 4 (de la classification Outerbridge – ICRS) a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique du dispositif BST-CARGEL pour la santé publique ne peut être établi au vu des données cliniques disponibles.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de BST-CARGEL est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L165.1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Stanish, W. D., R. McCormack, F. Forriol, N. Mohtadi, S. Pelet, J. Desnoyers, A. Restrepo and M. S. Shive (2013). "Novel Scaffold-Based BST-CARGEL Treatment Results in Superior Cartilage Repair Compared with Microfractures in a Randomized Controlled Trial." <i>J Bone Joint Surg Am</i> 95(18): 1640-1650. <i>A randomized comparative multicenter clinical trial evaluating BST-CARGEL and microfractures in repair focal articular cartilage lesions on the femoral condyle</i> (protocole et rapport d'étude fournis) ClinicalTrials.gov : NCT00314236
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé, comparatif, multicentrique. L'étude était en ouvert pour les investigateurs et les patients (taille de l'incision) et les questionnaires auto-administrés n'étaient donc pas remplis et évalués en aveugle. L'évaluation des données des critères primaires était en simple aveugle car réalisée dans un centre indépendant.
Date et durée de l'étude	Recrutement : de mai 2006 à janvier 2009 Fin du suivi : février 2010
Objectif de l'étude	L'objectif est d'évaluer l'efficacité du traitement par BST-CARGEL additionné à la technique de micro-fractures par rapport à la technique des micro-fractures seule dans le traitement des lésions cartilagineuses du genou en termes de quantité et de qualité du cartilage néoformé.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion • Age compris entre 18 et 55 ans • Lésion douloureuse, cotée au minimum à 4 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 • Lésion unique du cartilage articulaire du genou, située sur la face médiale ou latérale du condyle fémoral, de taille inférieure ou égale à 10 cm² (évaluée sur l'IRM pré-opératoire). • Lésion focale, de pleine épaisseur, classée en stade 3 ou 4 selon le score ICRS (lésions aiguës) ou en stade 3 ou 4 sur score Outerbridge (lésions chroniques). • Genou stable sur les critères du test de Lachman, du varus-valgus forcé ou du tiroir antérieur ; bords méniscaux périphériques intacts.
Cadre et lieu de l'étude	Les patients ont été inclus dans 26 centres au Canada, en Espagne et en Corée du Sud.
Produits étudiés	BST-CARGEL additionné à la technique de micro-fractures par rapport à la technique des micro-fractures seule. Tous les patients ont reçu un traitement de réhabilitation après la chirurgie.

Critère de jugement principal	Les deux critères principaux sont : 1. Le degré de remplissage de la lésion à 12 mois. Le volume de tissu réparé a été mesuré par différence entre deux IRM standardisées réalisées à 12 mois post-opératoire et 1 mois post-opératoire (IRM de base). 2. La qualité du tissu dans la lésion à 12 mois. La qualité du tissu a été mesurée sur IRM en utilisant la mesure du temps de relaxation T2, en tant qu'index du contenu macromoléculaire en collagène II, de son orientation et du degré d'hydratation des tissus. L'analyse des données des critères primaires a été réalisée en aveugle par une compagnie externe spécialisée dans le domaine (Qmetrics Technologies, Rochester, NY, USA).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires : 1. La douleur mesurée sur l'index WOMAC (<i>Western Ontario McMaster Knee and Hip Osteoarthritis Index</i>) (partie A) qui incorpore l'échelle analogique visuelle (VAS) 2. La raideur et la fonction du genou ont été mesurés sur l'index WOMAC (partie B et C) 3. La sécurité déterminée par la fréquence et la sévérité des effets indésirables. Critères de jugement appelés « tertiaires » : 4. La nature macroscopique qualitative du cartilage au 13ème mois post-opératoire (ICRS, ICRS I, ICRS II) 5. La qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36 6. Le score MORMS (<i>Whole-organ MRI-scoring</i>)
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon est fondé sur une étude de la réparation du cartilage chez l'animal¹¹ : Hypothèse de calcul du nombre de sujets nécessaires selon un test bilatéral avec 5% d'erreur alpha ; 10% d'erreur Béta (90% de puissance). • Concernant la qualité du tissu réparé, en anticipant une différence de 15% entre les deux bras et écart-type de 10%, la taille du groupe calculé était de 11 patients par bras. • Concernant la quantité du tissu réparé, en anticipant une différence de 15% entre les deux bras et écart-type de 10%, la taille du groupe calculé était de 23 patients par bras. Ces hypothèses conduisent à un total de 46 patients nécessaires (23 par groupes). Sur la base de 20% de perdus de vue ou de données incomplètes, 80 patients ont été jugés nécessaires au total.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par ordinateur stratifiée - par site (1 :1) - par type de lésion (aigue ou chronique).

¹¹ Hoemann et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfractures defects. J Bone Joint Surg Am 2005 ; 87(12):2671-86

Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire a été réalisée à 6 mois chez 10 patients par groupe. Tous les critères ont été testés. Il n'y a pas eu de réajustement de taille d'échantillon, ni d'analyse d'efficacité pour un arrêt prématuré de l'essai. Il n'y a pas eu d'ajustement du risque alpha. Les analyses ont été menées sans gestion des données manquantes pour les données relatives aux critères primaires. Une méthode de gestion des données manquantes LOCF a été prévue pour les autres critères.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	80 patients ont effectivement été inclus dans l'étude, 41 randomisés dans le groupe microfractures + BST-CARGEL, 39 randomisés dans le groupe technique de microfractures seules. Dans le groupe BST-CARGEL, il n'y a pas eu de perdu de vue ; les 41 sujets analysés à 12 mois, 21 ont accepté la biopsie ; Dans le groupe microfractures seules : les données de 37 patients ont pu être analysés à 12 mois, 2 patients sont sortis de l'étude (1 retrait de consentement et 1 déviation au protocole) ; et 17 ont accepté la biopsie.			
Durée du suivi	Durée du suivi : 12 mois (14 mois si biopsie).			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Microfractures + BST-CARGEL (n=41)	Microfractures seules (n=39)	P
	Age (années)	35,1 +/- 9,6	37,2 +/- 10,6	0,36
	Sexe masculin (n, %)	23 / 56,1%	25 / 64,1%	
	Race (n, %)			NS
	Blancs	38 / 92,7	36 / 92,3	
	Noirs	2 / 4,9	1 / 2,6	
	Autres	1 / 2,4	2 / 5,2	
	Index masse corporelle	27,0 +/- 3.3	25,2 +/- 3.0	0,92
	Tabagisme (n, %)			NS
	Jamais fumeur	22 / 53,7	19 / 48,7	
	Ancien fumeur	8/ 19,5	9 / 23,1	
	Fumeur actuel	11/ 26,8	11 / 28,2	
	Surface des lésions (cm²)	2,32 ± 1,43	1,95 ± 1,14	0,20
	Volume (y compris l'os) (cm³)	0,95 ± 0,82	0,70 ± 0,53	0,12
	Résultats inhérents au critère de jugement principal		Microfractures + BST-CARGEL (N = 41)	Microfractures seules (N = 39)
Pourcentage de remplissage de la lésion		92,81 +/- 1,98 n = 41	85,22 +/- 2,08 n = 37	0,011
Temps de		70,46 +/- 4,49	85,04 +/- 4,89	0,033

	<table><tr><td>relaxation T2 sans les données > 200 ms</td><td>n = 39</td><td>n = 33</td><td></td></tr><tr><td>Temps de relaxation T2 avec les données > 200 ms</td><td>79,58 +/- 7,74 n = 41</td><td>99,55 +/- 8,16 n = 37</td><td>0,082</td></tr></table>	relaxation T2 sans les données > 200 ms	n = 39	n = 33		Temps de relaxation T2 avec les données > 200 ms	79,58 +/- 7,74 n = 41	99,55 +/- 8,16 n = 37	0,082								
relaxation T2 sans les données > 200 ms	n = 39	n = 33															
Temps de relaxation T2 avec les données > 200 ms	79,58 +/- 7,74 n = 41	99,55 +/- 8,16 n = 37	0,082														
	• Pourcentage de remplissage de la lésion Les patients du groupe microfractures + BST-CARGEL présentent un taux de remplissage de la lésion significativement plus important que ceux du groupe microfractures seules: 92,81 ± 1,98% vs 85,22 ± 2,08%, respectivement ; p = 0,011. • Temps de relaxation T2 moyen ajusté Lorsque les valeurs de temps de relaxation T2 > 200 ms ne sont pas prises en compte, le temps de relaxation T2 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL est de 70,46 ± 4,49 ms (n=39 sur 41) et celui des sujets microfractures seules de 85,04 ± 4,89 ms (n=33 sur 39). Le p obtenu est de 0,033. Ces valeurs ont été enlevées du calcul car le rapport final indique que les temps de relaxation T2 > 200 ms ne sont pas compatibles avec des temps de relaxation d'un tissu de cartilage mais plutôt indicateurs d'artéfacts dus à de fluides. D'après le rapport d'étude, lorsque les valeurs de temps de relaxation T2 > 200 ms sont prises en compte, le temps de relaxation T2 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL est de 79,58 ± 7,74 ms (n=39 sur 41) et celui des sujets microfractures seules de 99,55 ± 8,16 ms (n=37 sur 39). Cette différence n'est pas statistiquement significative p = 0,082. L'exclusion des valeurs > 200 ms n'était pas prévue au protocole, ni dans le plan d'analyse statistique.																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1. Index WOMAC (bénéfice clinique) <table><tr><td>WOMAC (différence par rapport à l'inclusion)</td><td>microfractures + BST-CARGEL (n = 40)</td><td>microfractures seules (n = 37 sur 39)</td><td>P</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>-16,16 (+/-1,16)</td><td>-16,91 (+/-1,21)</td><td>0,646</td></tr><tr><td>Raideur</td><td>-5.97 (+/-0,68)</td><td>-6,56 (+/-0,71)</td><td>0,543</td></tr><tr><td>Fonction</td><td>-55.96 (+/-4,24)</td><td>-60,59 (+/-4,41)</td><td>0,443</td></tr></table> Les trois échelles du WOMAC (douleur, raideur et fonction) ne montrent pas améliorations statistiquement significatives entre les deux groupes à 12 mois. 2. La nature macroscopique qualitative du cartilage au 13ème mois post-opératoire sur l'arthroscopie optionnelle Les <u>scores ICRS macroscopiques</u> ont été attribués par 16 praticiens différents sur 12 sites pour les 38 patients examinés (21 dans le groupe microfractures + BST-CARGEL, et 17 dans le groupe microfractures seules). Le score moyen des sujets du groupe microfractures + BST-CARGEL (10,7 +/- 2,0) est significativement supérieur à celui du groupe microfractures seules (7,6	WOMAC (différence par rapport à l'inclusion)	microfractures + BST-CARGEL (n = 40)	microfractures seules (n = 37 sur 39)	P	Douleur	-16,16 (+/-1,16)	-16,91 (+/-1,21)	0,646	Raideur	-5.97 (+/-0,68)	-6,56 (+/-0,71)	0,543	Fonction	-55.96 (+/-4,24)	-60,59 (+/-4,41)	0,443
WOMAC (différence par rapport à l'inclusion)	microfractures + BST-CARGEL (n = 40)	microfractures seules (n = 37 sur 39)	P														
Douleur	-16,16 (+/-1,16)	-16,91 (+/-1,21)	0,646														
Raideur	-5.97 (+/-0,68)	-6,56 (+/-0,71)	0,543														
Fonction	-55.96 (+/-4,24)	-60,59 (+/-4,41)	0,443														

	+/- 2,7) (P = 0,0002). <u>Evaluation histologique visuelle ICRS I</u> Les sujets du groupe microfractures + BST-CARGEL obtiennent des résultats significativement supérieurs aux sujets du groupe microfractures seules sur les paramètres suivants : distribution cellulaire (p=0,032) et viabilité cellulaire (p=0,0056). Les différences ne sont pas significatives pour les paramètres surface lisse, caractère de la matrice, os subchondral, minéralisation du cartilage. <u>Evaluation histologique ICRS II</u> Le score ICRS II est constitué de 14 paramètres. Une différence significative est observée sur 2 de ces 14 paramètres : architecture de surface (p=0,007), évaluation de la surface (p=0,04). <u>Score qualitatif en lumière polarisée</u> Cette évaluation fournit une évaluation globale de l'organisation du collagène de type II, de son épaisseur et de son orientation. Le score moyen a été significativement supérieur dans le groupe microfractures + BST-CARGEL comparé au groupe microfractures seules (p=0,0003). 3. La qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36 A 12 mois, il n'y avait pas de différence significative concernant le score SF-36 entre les deux groupes (et ceci dans aucunes des sous-échelles). <table><tr><th>SF-36</th><th>microfractures + BST-CARGEL (n = 36)</th><th>Microfractures seules (n = 34)</th><th>P</th></tr><tr><td>Composante physique</td><td>13,02 (+/-1,50)</td><td>14,76 (+/-1,52)</td><td>0,416</td></tr><tr><td>Composante mentale</td><td>3,54 (+/-1,56)</td><td>0,84 (+/-1,58)</td><td>0,229</td></tr></table> 4. Le score MORMS (<i>Whole-organ MRI-scoring</i>) A 12 mois, des différences significatives ont été observées en faveur du groupe microfractures seules pour les items : réduction de l'œdème de la moelle osseuse au niveau latéral et médium du fémur, réduction de l'inflammation péri-articulaire au niveau latéral et médium du tibia, réduction de l'inflammation de la synovie au niveau du fémur et de la patella. Alors que des différences significatives ont été observées en faveur du groupe microfractures + BST-CARGEL pour les items : défaut de surface au niveau médium du fémur, et du liquide articulaire au niveau médium du tibia.	SF-36	microfractures + BST-CARGEL (n = 36)	Microfractures seules (n = 34)	P	Composante physique	13,02 (+/-1,50)	14,76 (+/-1,52)	0,416	Composante mentale	3,54 (+/-1,56)	0,84 (+/-1,58)	0,229
SF-36	microfractures + BST-CARGEL (n = 36)	Microfractures seules (n = 34)	P										
Composante physique	13,02 (+/-1,50)	14,76 (+/-1,52)	0,416										
Composante mentale	3,54 (+/-1,56)	0,84 (+/-1,58)	0,229										
Evénements indésirables	201 EI ont été reportés chez 40 (97.6%) sujets du groupe microfractures + BST-CARGEL versus 153 EI chez 36 (92.3%) sujets du groupe microfractures seules. 95% des EI ont été classés en léger à modéré. <table><tr><th>EI fréquent (>10%)</th><th>microfractures + BST-CARGEL (N = 41)</th><th>microfractures seules (N = 39)</th></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>28 (68.3)</td><td>25 (64.1)</td></tr></table>	EI fréquent (>10%)	microfractures + BST-CARGEL (N = 41)	microfractures seules (N = 39)	Arthralgie	28 (68.3)	25 (64.1)						
EI fréquent (>10%)	microfractures + BST-CARGEL (N = 41)	microfractures seules (N = 39)											
Arthralgie	28 (68.3)	25 (64.1)											

	<table><tr><td>Douleur liée à l'intervention</td><td>13 (31.7)</td><td>12 (30.8)</td></tr><tr><td>Nausées</td><td>7 (17.1)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td>Gonflement articulaire</td><td>6 (14.6)</td><td>3 (7.7)</td></tr><tr><td>Maux de tête</td><td>5 (12.2)</td><td>5 (12.8)</td></tr><tr><td>Rhino-pharyngite</td><td>1 (2.4)</td><td>5 (12.8)</td></tr><tr><td>Raideur articulaire</td><td>5 (12.2)</td><td>4 (10.3)</td></tr><tr><td>Inflammation articulaire</td><td>5 (12.2)</td><td>2 (5.1)</td></tr><tr><td>Nausées post-intervention</td><td>5 (12.2)</td><td>2 (5.1)</td></tr><tr><td>Vomissements</td><td>5 (12.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr></table>	Douleur liée à l'intervention	13 (31.7)	12 (30.8)	Nausées	7 (17.1)	0 (0.0)	Gonflement articulaire	6 (14.6)	3 (7.7)	Maux de tête	5 (12.2)	5 (12.8)	Rhino-pharyngite	1 (2.4)	5 (12.8)	Raideur articulaire	5 (12.2)	4 (10.3)	Inflammation articulaire	5 (12.2)	2 (5.1)	Nausées post-intervention	5 (12.2)	2 (5.1)	Vomissements	5 (12.2)	0 (0.0)
Douleur liée à l'intervention	13 (31.7)	12 (30.8)																										
Nausées	7 (17.1)	0 (0.0)																										
Gonflement articulaire	6 (14.6)	3 (7.7)																										
Maux de tête	5 (12.2)	5 (12.8)																										
Rhino-pharyngite	1 (2.4)	5 (12.8)																										
Raideur articulaire	5 (12.2)	4 (10.3)																										
Inflammation articulaire	5 (12.2)	2 (5.1)																										
Nausées post-intervention	5 (12.2)	2 (5.1)																										
Vomissements	5 (12.2)	0 (0.0)																										
	Les effets indésirables reliés à la procédure sont survenus chez 38 patients (92,7%) du groupe microfractures + BST-CARGEL et chez 30 patients du groupe microfractures seules (76,9%). Dans le groupe microfractures + BST-CARGEL, des effets indésirables inattendus reliés au DM sont survenus chez 5 patients (12,2%) et attendu chez 4 patients (9,8%). Ces effets indésirables étaient d'intensité modérée sauf pour 3 d'entre eux survenus chez 1 seul patient (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et pleurésie) qui ont été qualifié de sévères. Des évènements indésirables graves ont été reportés chez 5 patients (12,2%) dans le groupe microfractures + BST-CARGEL (4 étaient reliés à la procédure et 1 était relié au DM) et chez 1 patients (2,6%) dans le groupe microfractures seules (et qui n'était pas relié à la procédure). Il n'y a pas eu d'arrêt de l'essai dû à un effet indésirable, ni de décès.																											
Discussion	L'étude est sponsorisée par BioSyntech Canada Inc./ PIRAMAL Life Science qui produit le produit BST-CARGEL. Le choix d'un critère de jugement « histologique » sans critère clinique est très discutable dans la mesure où il n'existe pas de corrélation à long terme entre les résultats histologiques et un éventuel bénéfice clinique. Il n'y a pas de données cliniques démonstratives sur l'évolution de la lésion et de ses conséquences fonctionnelles à court et long terme. Le choix de retirer les résultats >200 ms n'était pas prévu au protocole ni au plan d'analyse statistique. L'exclusion des données pour ces 6 patients concernant le deuxième critère de jugement principal a été réalisée a posteriori. L'analyse relative aux critères principaux n'a pas été réalisée avec une méthode de gestion des données manquantes. L'analyse intermédiaire réalisée à 6 mois n'a pas bénéficié de méthode de																											

	protection appropriée contre les comparaisons multiples et aucun test n'a été formellement réalisé. Le suivi à 12 mois est un suivi à court/moyen terme. Cet essai n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration significative des critères cliniques et fonctionnels.
--	---