

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****MAIOREGEN PRIME**

Substitut chondral et ostéocondral

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 6 mai 2025

Faisant suite à l'examen du 25 mars 2025, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 8 avril 2025.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 6 mai 2025. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 6 mai 2025.

Demandeur / Fabricant : FINCERAMICA (Italie)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications revendiquées	« Lésions ostéocondrales profondes, uniques/multiples avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral, Outerbridge Grade IV. Les lésions peuvent être d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante (OCD). »
Service Attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques Aucune donnée non spécifique n'a été analysée. Données spécifiques – Etude de Kon et al. (2018) : étude multicentrique contrôlée randomisée en simple aveugle comparant le traitement de lésions ostéocondrales avec la matrice MAIOREGEN PRIME (n=51) et le traitement des lésions par stimulation de la moëlle osseuse (n=49) avec un suivi d'1 à 2 an(s) ; – Une revue systématique d'Ambrosi et al. évaluant l'efficacité clinique et radiologique de matrices tridimensionnelles acellulaires (MAIOREGEN PRIME) pour la réparation de lésions ostéocondrales du genou de 2011 à 2018 ; – Cinq études observationnelles étudiant MAIOREGEN PRIME en termes d'efficacité et de sécurité.

Sommaire

1.	Objet de la demande	3
1.1	Qualification de la demande	3
1.2	Modèles et références	3
1.3	Conditionnement	3
1.4	Revendications du demandeur	3
2.	Historique du remboursement	4
3.	Caractéristiques du produit	4
3.1	Marquage CE	4
3.2	Description	4
3.3	Fonctions assurées	4
3.4	Actes associés	4
4.	Service Attendu (SA)	7
4.1	Intérêt du produit	7
4.2	Intérêt de santé publique	17
4.3	Conclusion sur le Service Attendu (SA)	18
	Annexes	19

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références
MAIOREGEN PRIME	3,0 x 4,0 x 0,6 cm	01600286
	2,0 x 3,0 x 0,6 cm	01600288
	Diamètre = 1,5 cm H = 0,6 cm	01600275
	Diamètre = 1,2 cm H = 0,6 cm	01600285
	Diamètre = 1,8cm H = 0,6 cm	01600291
	Ovale 1,8 x 3,6 x 0,6 cm	01600295
	Ovale 1,8 x 2,7 x 0,6 cm	01600296
	Ovale 1,5 x 3,0 x 0,6 cm	01600297
	Ovale 1,5 x 2,25 x 0,6 cm	01600298
	Ovale 1,2 x 2,4 x 0,6 cm	01600299
	Ovale 1,2 x 1,8 x 0,6 cm	01600300

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Lésions ostéochondrales profondes, uniques/multiples avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral, Outerbridge Grade IV¹. Les lésions peuvent être d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante (OCD).

1.4.2 Comparateur revendiqué

Absence de comparateur.

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau II (amélioration du service attendu importante) est revendiquée.

¹ Système de classification Outerbridge est basé sur la visualisation directe de l'articulation, sous arthroscopie ou à ciel ouvert, le système attribue un grade de 0 à IV à la zone chondrale concernée avec grade 0 « cartilage normal » et IV « érosion du cartilage exposant l'os souschondral ». C'est le système de classification le plus utilisé.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de MAIOREGEN PRIME.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par Istituto Superiore di Sanità (n°0373), Italie.

3.2 Description

Les substituts ostéocondraux MAIOREGEN PRIME sont des matrices implantables avec une structure multicouche composée d'une couche de fibres de collagène (type I, d'origine équine) et deux couches composites de fibres de collagène (type I, d'origine équine) et de cristaux d'hydroxyapatite enrichis en magnésium. Ce sont des matériaux biomimétiques (physiologiquement présents dans l'organisme). Le dispositif n'incorpore pas de produits issus de génie génétique, ni de produits dérivés du sang ou de tissus d'origine humaine, ni de substances médicales.

La matrice MAIOREGEN PRIME se présente sous la forme de matrice composite multicouches, tridimensionnelles, d'une épaisseur de 6 mm. Sa composition est la suivante :

- 1^{ère} couche : 100% de collagène équin de type I, destinée à imiter la matrice extracellulaire du cartilage articulaire ;
- 2^{ème} couche : collagène équin de type I et hydroxyapatite enrichie en magnésium (Mg-HA), dans un rapport nominal de 60% / 40% respectivement. Cette couche minéralisée est destinée à imiter la matrice extracellulaire du cartilage calcifié et de la zone de la plaque souschondrale de l'unité articulaire souschondrale (la zone dite "tidemark") ;
- 3^{ème} couche : collagène équin de type I et hydroxyapatite enrichie en magnésium (Mg-HA) dans un rapport nominal de 30% / 70% respectivement. Cette couche hautement minéralisée est destinée à imiter la matrice extracellulaire de l'os souschondral.

3.3 Fonctions assurées

Les dispositifs MAIOREGEN PRIME sont destinés, à favoriser la migration, le logement et la différenciation des cellules progénitrices provenant de la moelle osseuse souschondrale, afin d'améliorer la réparation des tissus.

La capacité des cellules à pénétrer, adhérer et proliférer à l'intérieur des matrices est favorisée par la composition et l'architecture intrinsèques de la matrice. Les trois couches sont destinées à imiter :

- Couche 1 : la matrice extracellulaire du cartilage articulaire ;
- Couche 2 : la matrice extracellulaire du cartilage calcifié et de la zone de la plaque souschondrale de l'unité articulaire souschondrale (la zone dite "tidemark") ;
- Couche 3 : la matrice extracellulaire de l'os souschondral.

3.4 Actes associés

Aucun acte permettant l'utilisation de ce dispositif n'est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Les libellés des actes proposés par le demandeur sont :

- Curetage d'une lésion chondrale ou ostéochondrale du genou avec le placement par pressfit de substituts chondraux et ostéochondraux sous forme d'une matrice tridimensionnelle, par arthrotomie ;
- Curetage d'une lésion chondrale ou ostéochondrale du genou avec le placement par pressfit de substituts chondraux et ostéochondraux sous forme d'une matrice tridimensionnelle, par mini-arthrotomie.

Les actes sont décrits ci-dessous :

Libellés des actes d'implantation proposés	– Curetage d'une lésion chondrale ou ostéochondrale du genou avec le placement par pressfit de substituts chondraux et ostéochondraux sous forme d'une matrice tridimensionnelle, par arthrotomie ; – Curetage d'une lésion chondrale ou ostéochondrale du genou avec le placement par pressfit de substituts chondraux et ostéochondraux sous forme d'une matrice tridimensionnelle, par mini-arthrotomie.
Description de l'acte	Un garrot est placé sur la partie supérieure de la cuisse et une approche par arthrotomie ou mini-arthrotomie est effectuée. Pour assurer la stabilité mécanique et l'efficacité du dispositif, les tissus endommagés sont retirés et la zone de placement de la matrice est préparée à l'aide d'un instrument chirurgical approprié tel que la curette chirurgicale, un ostéotome ou des instruments de mini-arthrotomie. La lésion est curetée pour retirer l'os scléreux souschondral, et une zone avec une base et des bords stables est créée pour accueillir la matrice. Les bords de la zone doivent être perpendiculaires au fond de la lésion ou légèrement en queue d'aronde. La zone doit avoir un fond plat qui reproduit pour autant que possible la courbe anatomique du site de lésion. La profondeur du site d'implantation doit être préparée avec une profondeur d'environ 7,0 mm de la surface intacte de l'articulation. Une empreinte de la lésion est réalisée à l'aide d'un gabarit, puis la matrice est découpée avec un scalpel et implantée avec une technique de press-fit dans la zone. Une pression manuelle légère est appliquée pour s'assurer que l'implant soit en contact avec le fond du site d'implantation. Si deux ou plusieurs dispositifs (ou parties d'un dispositif) sont utilisés dans la même articulation, sur plusieurs sites d'implantation, ils doivent être placés à une distance minimale de 3 mm. Si le dispositif est retiré en per-opératoire, il ne peut pas être repositionné dans le site d'implantation mais un nouveau dispositif doit être utilisé. A la fin de la procédure, le garrot est relâché et le chirurgien vérifie que le dispositif est entièrement irrigué par le sang de la moelle du patient. La stabilisation du dispositif est facilitée par le saignement de l'os sous-chondral (entraînant un effet press-fit sur les parois de la malformation) et le processus de coagulation qui s'ensuit. La position stable de la matrice est vérifiée en pliant et étendant l'articulation (le genou) avant et après avoir relâché le garrot. Si nécessaire, l'implant peut être stabilisé davantage en utilisant de la colle de fibrine chirurgicale appliquée autour du périmètre supérieur du dispositif après le placement. Le site chirurgical est fermé selon les procédures standard.
Description du plateau technique	Dans un bloc opératoire.

Post opératoire immédiat	Prise en charge post-opératoire de la douleur. Après l'intervention, une antibiothérapie postopératoire appropriée doit être prescrite. Chez les patients allergiques à certains antibiotiques, une autre prophylaxie doit être envisagée. Le patient doit être informé au sujet des traitements et thérapies de réadaptation nécessaires à une récupération postopératoire correcte préservant l'implant et favorisant la cicatrisation des tissus.
Modalité de suivi des patients	La matrice ostéochondrale (MAIOREGEN PRIME) ne fournit pas de soutien mécanique au cours des premières semaines suivant l'implantation. Le médecin doit prescrire et recommander l'utilisation d'aides à la marche appropriées pour éviter de charger le site traité. Il est recommandé de commencer la mobilisation passive des articulations le troisième jour. Une surveillance radiographique périodique du site traité est recommandée. Les contrôles du site de l'implant par arthroscopie doivent être évités dans les trois mois suivant l'intervention. Les examens cliniques et radiologiques préopératoires (en particulier l'IRM) sont recommandés pour une évaluation correcte des caractéristiques de la lésion (site, taille, qualité de l'os souschondral et du cartilage) et de l'articulation affectée, éventuellement étayée par une investigation arthroscopique. La nécessité d'une prophylaxie antibiotique avant la chirurgie doit être évaluée, conformément à la pratique chirurgicale standard.
Durée de l'intervention	40 min.
Contre-indications	– Allergie avérée au collagène équin et aux sels de phosphate de calcium ; – Âge inférieur à 15 ans et supérieur à 60 ans ; – Obésité (indice de masse corporelle : IMC > 30) ; – Lésions chondrales ou ostéochondrales dont la surface totale est supérieure à 10 cm² par articulation traitée ; – Lésions en miroir ; – Arthrose avancée ; – Infection systémique ou localisée ; – Maladies inflammatoires systémiques (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde) ou locales (par exemple, la synovite) ; – Hypercalcémie ; – Maladie osseuse dégénérative systémique ou vasculaire (par exemple, ostéonécrose) ; – Troubles de la coagulation ou affections empêchant la guérison ; – Troubles métaboliques susceptibles d'altérer la réparation du tissu squelettique ; – Troubles du système immunitaire susceptibles de compromettre la réparation du tissu squelettique ; – Traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie en cours.
Niveau de formation nécessaire	Chirurgien orthopédique

4. Service Attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique n'a été fournie.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve retenus s'appuient sur :

- Une étude multicentrique randomisée contrôlée en simple aveugle de Kon et al.² comparant le traitement de lésions ostéochondrales avec la matrice MAIOREGEN PRIME (n=51) et le traitement des lésions par stimulation de la moëlle osseuse (n=49) ;
- Une revue systématique d'Ambrosi et al.³ évaluant l'efficacité clinique et radiologique de matrices tridimensionnelles acellulaires (MAIOREGEN PRIME) pour la réparation de lésions ostéochondrales du genou de 2011 à 2018 ;
- Cinq études observationnelles^{4,5,6,7,8} étudiant MAIOREGEN PRIME en termes d'efficacité et de sécurité.

Cas des éléments non retenus

Le tableau ci-dessous donne la liste des publications non retenues pour l'analyse ainsi que le motif de rejet de l'étude.

Publications non retenues	Motif de rejet de l'étude
Berruto et al., 2014 ⁹	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Berruto et al. (SPONK), 2016 ¹⁰	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Botond et al. , 2021 ¹¹	Etude de faible méthodologie (faible effectif et monocentrique) par rapport à d'autres études retenues.

² Kon, Filardo, Brittberg, Busacca, Condello, Engebretsen et al ; A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years ; Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018; 26(9):2704-2715.

³ D'Ambrosi, R., Valli, F., De Luca, P., Ursino, N., & Uselli, F. G. (2019). MaioRegen Osteochondral Substitute for the Treatment of Knee Defects: A Systematic Review of the Literature. Journal of clinical medicine, 8(6), 783. <https://doi.org/10.3390/jcm8060783>

⁴ Condello, Filardo, Madonna, Andriolo, Screpis, Bonomo, Ziappa et al ; Use of a Biomimetic Scaffold for the Treatment of Osteochondral Lesions in Early Osteoarthritis ; BioMed Research Int. Volume 2018, Article ID 7937089, 7 pages.

⁵ Delcogliano, de Caro, Scaravella, Ziveri, De Biase, Marotta et al ; Use of innovative biomimetic scaffold in the treatment for large osteochondral lesions of the knee ; Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 22 ; pages 1260-69.

⁶ Di Martino, Kon, Perdisa, Filardo, Busacca, Kon et al ; Cell-Free Biomimetic Osteochondral Scaffold for the Treatment of Knee Lesions Clinical and Imaging Results at 10-Year Follow-up ; The American Journal of Sports Medicine 2021;49(10):2645–2650.

⁷ Sessa, Andriolo, Di Martino, Romandini, De Filippis, Zaffagnini et al ; Cell-Free Osteochondral Scaffold for the Treatment of Focal Articular Cartilage Defects in Early Knee OA: 5 Years' Follow-Up Results ; J. Clin. Med. 2019, 8, 1978; doi:10.3390/jcm8111978

⁸ Sessa, Romandini, Andriolo, Di martino, Busacca, Zaffagnini et al ; Treatment of Juvenile Knee Osteochondritis Dissecans with a Cell-Free Biomimetic Osteochondral Scaffold: Clinical and MRI Results at Mid-Term Follow-up ; Cartilage 2021;.

⁹ Berruto, Delcogliano, de Caro, Carimati, Uboldi, Ferrua et al ; Treatment of Large Knee Osteochondral Lesions With a Biomimetic Scaffold: Results of a Multicenter Study of 49 Patients at 2-Year Follow-up ; Am J Sports Med published online, 2014.

¹⁰ Berruto, Ferrua, Uboldi, Pasqualotto, Ferrara, Carimati et al ; Can a biomimetic osteochondral scaffold be a reliable alternative to prosthetic surgery in treating late-stage SPONK ; Knee 2016.

¹¹ Botond, Arpad, Tiberiu, pal ; Three-dimensional acellular scaffolds (MAIOREGEN) in isolated chondral defect ; Proc. Rom. Acad., Series B, 2021, 23(1), p. 76-81

Delcogliano et al, 2014¹²	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Di Martino et al., 2015¹³	Les patients inclus sont pris en compte dans la cohorte de l'étude de Sessa et al. à 5 ans.
Filardo et al., 2013¹⁴	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Filardo et al. , 2013¹⁵	Les patients inclus sont pris en compte dans la cohorte de l'étude Perdissas et al. ¹⁶ à 5 ans.
Guérin et al., 2020¹⁷	Etude de faible méthodologie (faible effectif et collecte de données rétrospective) par rapport à d'autres études retenues.
Kon et al. , 2010¹⁸	Etude de faible méthodologie (faible effectif, faible durée de suivi) par rapport à d'autres études retenues
Kon et al., 2011¹⁹	Les patients inclus sont pris en compte dans la cohorte de l'étude de Di Martino et al. à 10 ans et étude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Kon et al., 2014²⁰	Les patients inclus sont pris en compte dans la cohorte de l'étude de Di Martino et al. à 10 ans et étude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Kon et al., 2014²¹	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Kon et al., 2014²²	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Perdissas et al. , 2017¹⁶	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Perdissas et al. , 2017²³	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³
Ricci et al., 2021²⁴	Etude de faible méthodologie (collecte de données rétrospective) par rapport à d'autres études retenues.
Verdonk et al., 2015²⁵	Etude incluse dans la revue systématique d'Ambrosi et al. ³

¹² Delcogliano, Menghi, Placella, Speziali, Cerulli et al ; Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with a biomimetic scaffold. A prospective multicenter study ; Joints :2(3) : 102-108

¹³ Di Martino, Kon, Perdissas, Sessa, Filardo, Pia Neri et al ; Surgical treatment of early knee osteoarthritis with a cell-free osteochondral scaffold: results at 24 months of follow-up ; Injury, Int. J. Care Injured 46 S8 (2015) S33–S38.

¹⁴ Filardo, Kon, Perdissas, Di Matteo, Di Martino, Iacono et al ; Osteochondral scaffold reconstruction for complex knee lesions: a comparative evaluation ; The Knee (2013).

¹⁵ Filardo, Kon, Di Martino, Busacca, Altadonna, Marcacci ; Treatment of Knee Osteochondritis Dissecans with a Cell-Free Biomimetic Osteochondral Scaffold - Clinical and Imaging Evaluation at 2-Year Follow-up; Am J Sports Med 2013 Aug;41(8):1786-93.

¹⁶ Perdissas, Kon, Sessa, Andriolo, Busacca, Marcacci et al ; Treatment of Knee Osteochondritis Dissecans With a Cell-Free Biomimetic Osteochondral Scaffold ; Am J Sports Med 2018 Feb;46(2):314-321

¹⁷ Guérin, Pujol ; Repair of large condylar osteochondral defects of the knee by collagen scaffold. Minimum two-year outcomes ; Orthop Traumatol Surg Res, 2020.

¹⁸ Kon, Delcogliano, Filardo, Pressato, Busacca, Grigolo et al ; A novel nano-composite multi-layered biomaterial for treatment of osteochondral lesions: Technique note and an early stability pilot clinical trial ; Injury 2010.

¹⁹ Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Di Martino A, Marcacci M. Novel nanocomposite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial. Am J Sports Med. 2011.

²⁰ Kon E, Filardo G, Di Martino A, et al. Clinical results and MRI evolution of a nano composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration at 5 years. Am J Sports Med. 2014.

²¹ Kon, Filardo, Perdissas, Di Martino, Busacca et al ; A one-step treatment for chondral and osteochondral knee defects: clinical results of a biomimetic scaffold implantation at 2 years of follow-up ; J Mater Sci Mater Med 2014

²² Kon, Filardo, Venieri, Perdissas, Marcacci ; Tibial plateau lesions. Surface reconstruction with a biomimetic osteochondral scaffold: Results at 2 years of follow-up ; Injury, Int. J. Care Injured 45S (2014).

²³ Perdissas, Filardo, Sessa, Busacca, Zaffagnini, Marcacci et al ; One-Step Treatment for Patellar Cartilage Defects With a Cell-Free Osteochondral Scaffold - A Prospective Clinical and MRI Evaluation ; Am J Sports Med. 2017 Jun;45(7):1581-1588.

²⁴ Ricci, Tradati, Maione, Uboldi, Usellini, Berruto ; Cell-free osteochondral scaffolds provide a substantial clinical benefit in the treatment of osteochondral defects at a minimum follow-up of 5 years ; J Exp Orthop 2021 Aug 16;8(1):62.

²⁵ Verdonk, d'Hollander, Almqvist, Verdonk, Victor ; Treatment of osteochondral lesions in the knee using a cell-free scaffold ; Bone Joint J. 2015 ;

Publication de l'étude Kon et al.², 2018

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude multicentrique (15 centres dans 9 pays : Autriche, Belgique, Allemagne, Italie, Norvège, Pologne, Suède et la Suisse et en Afrique du Sud) randomisée contrôlée en simple aveugle (patient en aveugle du traitement) comparant le traitement de lésions ostéocondrales avec la matrice MAIOREGEN PRIME (n=51) à un traitement des lésions par des techniques de stimulation de la moëlle osseuse (BMS) (n=49). Les patients ont été suivis jusqu'à 2 ans.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 60 ans ;
- Lésion chondrale symptomatique du genou de grade III/IV (selon la classification d'Outerbridge¹) ou lésion ostéocondrale ;
- Lésions OCD (ostéocondrite disséquante) non rattachables ;
- Lésion entre 2 et 9 cm² ;
- Lésion unique.

Méthode

De 2011 à 2013, 145 patients ont été sélectionnés et 124 ont été randomisés (1:1). 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 (population ITT).

En excluant les contrevenants majeurs au protocole et les abandons, la population PP était composée de 100 patients qui ont été traités et évalués pendant une période de suivi allant jusqu'à 2 ans (51 dans le groupe MAIOREGEN PRIME et 49 dans le groupe BMS).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les bénéfices apportés par MAIOREGEN PRIME. L'hypothèse est que cette évaluation comparative démontrera la sécurité et un bénéfice clinique supérieur de cette matrice ostéocondrale par rapport à la stimulation de la moëlle osseuse.

Le critère de jugement principal était l'IKDC subjectif²⁶ à 24 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient des auto-évaluations par le patient avec le score KOOS²⁷ à 6 et 12 et 24 mois, score IKDC à 6 et 12 mois, score d'activité de Tegner²⁸ à 6,12 et 24 mois, VAS pain²⁹ à 6 et 12 et 24 mois, examen IRM et score MOCART³⁰ à 6 et 12 et 24 mois.

²⁶ Le score obtenu d'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 de symptômes présents. Cet auto-questionnaire comprend 18 items divisés en 3 parties (symptômes, activités sportives, fonction) et donne un score entre 0 et 100. Un score IKDC égal à 100 équivaut à un niveau d'activité journalière et sportive sans aucune limite en l'absence de tout symptôme.

²⁷ Le score KOOS a été validé pour les patients souffrant de lésions du cartilage et comprend un questionnaire autodéclaré de 42 questions, dont les sous-échelles comprennent la douleur (9 questions), les autres symptômes (7 questions), la fonction dans la vie quotidienne (17 questions), la fonction dans le sport et les loisirs (5 questions) et la qualité de vie liée au genou (4 questions), qui sont notées individuellement de 0 (problèmes de genou extrêmes) à 100 (pas de problèmes de genou).

²⁸ L'échelle d'activité de Tegner est une échelle numérique allant de 0 à 10 dont chaque valeur indique la capacité à réaliser des activités spécifiques. Des scores plus élevés représentent la participation à des activités de plus haut niveau. Chaque valeur indique la capacité à réaliser des activités spécifiques. Un niveau d'activité de 10 correspond à la participation à des sports de compétition, notamment le football et le rugby au niveau élite ; et un niveau d'activité de 0 est attribué si une personne est en congé de maladie ou reçoit une pension d'invalidité en raison de problèmes de genoux.

²⁹ VAS Pain (*Visual Analogic Score for Pain*) : évaluation de la douleur sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100. Un score élevé indique une grande douleur.

³⁰ Le système de scorage MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) est une échelle allant de 0 (pire cas possible) à 100 (cartilage normal) et permettant d'évaluer la réparation cartilagineuse par l'intermédiaire de 9 critères évalués sur IRM : degré de réparation de la lésion et remplissage de la lésion (0–20 points), intégration dans la zone frontalière (0–15 points), surface du tissu de réparation (0–10 points), structure du tissu de réparation (0–5 points), intensité du signal du tissu de réparation (0–15 points chacun), état de la lame sous-chondrale (0–5 points), état de l'os sous-chondral (0–5 points), présence d'adhésions (0–5 points) et présence d'épanchements (0–5 points). Le score MOCART est un outil validé bien que le niveau de corrélation avec les résultats cliniques ne soit pas complètement clarifié.

Résultats

Les principales caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	MAIOREGEN PRIME N=51	Techniques de stimulation de la moelle osseuse (BMS) N=49
Age moyen (ans)	34,0 ± 10,9	35,2 ± 10,2
Sexe – hommes (%)	36 (70,6%)	31 (63,3%)
IMC (kg/m ²) – moyenne ± DS	25,6 ± 3,3	25,2 ± 3,2
Taille moyenne de la lésion (cm ²)	3,4 ± 1,5	3,5 ± 1,6
Localisation de la lésion		
– Condyle	37 (72,6%)	23 (47,0%)
– Trochlée	2 (3,9%)	6 (12,2%)
– Patella (rotule)	12 (23,5%)	20 (40,8%)
Etiologie des lésions		
– Microtrauma / dégénératif	20 (39,2%)	24 (49%)
– Traumatique	13 (25,5%)	12 (24,5%)
– Ostéochondrite disséquante (OCD)	15 (29,4%)	12 (24,5%)
– Autre	3 (5,9%)	1 (2%)
Chirurgie antérieure n (%)	27 (52,9%)	23 (46,9%)
Chirurgie associée n (%)	19 (37,3%)	14 (28,6%)
Niveau d'activité pré-chirurgical		
Non-actif n (%)	35 (68,6%)	38 (77,5%)
Sportif actif	16 (31,4%)	11 (22,5%)

- Critère de jugement principal : l'IKDC subjectif²⁶ à 24 mois.

IKDC subjectif ²⁶	MAIOREGEN PRIME	BMS
Pré-opératoire	43,2 ± 16,6	41,1 ± 15,9
24 mois	66,7 ± 21,0	63,6 ± 18,2

La différence entre les 2 groupes de traitement n'était pas statistiquement significative.

- Évaluation des sous-groupes :
 - Patients souffrant de lésions ostéochondrales profondes (indication revendiquée par le demandeur)

L'évolution du score subjectif IKDC²⁶ a été évaluée pour le sous-groupe de patients souffrant de lésions ostéochondrales profondes (Outerbridge grade IV¹ et les patients souffrant de ostéochondrite disséquante) sans chirurgie associée du ligament croisé antérieur (27 patients traités par MAIOREGEN PRIME et 30 par BMS).

La différence du score IKDC²⁶ entre le début de l'étude et le suivi à 2 ans a montré une différence moyenne ajustée statistiquement significative de +12,4 points en faveur du traitement avec MAIOREGEN PRIME dans ce sous-groupe.

- Patients sportifs

Des résultats en faveur du groupe MAIOREGEN ont également été constatés dans le sous-groupe des patients sportifs (16 patients dans le groupe MAIOREGEN PRIME et 11 dans le groupe BMS), avec une différence moyenne ajustée statistiquement et cliniquement plus élevée : +15,9 points.

– Critères de jugements secondaires

Pour l'ensemble des patients, l'analyse comparative n'a pas montré de différence significative entre les groupes de traitement pour les scores VAS Pain, KOOS, IKDC et Tegner.

Concernant la sécurité, elle a été évaluée en fonction du nombre et du type d'événements indésirables après l'opération chez les 124 patients randomisés et traités.

Des effets indésirables graves liés au traitement ont été documentés chez 3 patients du groupe MAIOREGEN PRIME et chez un patient du groupe BMS.

Deux échecs ont été détectés dans le groupe d'étude.

Tableau 1 : Complications sévères dans la population ITT

Type de complication	MAIOREGEN PRIME	BMS
Population pour la sécurité	62	62
Nombre total de complications sévères	3	1
Adhésions de l'articulation	2	0
Douleur persistante	1	0
Élément libre (loose body)	0	1

Néanmoins, d'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :

- Etude contrôlée randomisée en simple aveugle (patient en aveugle de traitement) ;
- Le caractère subjectif du critère de jugement principal ;
- Recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose ;
- Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint.

Revue systématique de la littérature d'Ambrosi et al.³ (2019)

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant MEDLINE, Scopus, CINAHL, Embase et les bases de données Cochrane de janvier 1990 jusqu'en juin 2018.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : article rapportant des données cliniques, histologiques ou radiologiques chez des patients traités par la matrice MAIOREGEN PRIME pour une lésion ostéo-chondrale du genou, article écrit en anglais, étude de niveau I, II, III ou IV ; article publié entre janvier 1990 et juin 2018.

Les critères d'exclusion :

- Les articles non rédigés en anglais ;
- les séries de cas comportant moins de 5 cas ;
- les rapports de cas ;
- les éditoriaux ;
- les revues systématiques et les méta-analyses.

Caractéristiques

Le nombre moyen de patients par étude était de $29,44 \pm 17,66$. L'âge moyen des patients était de $34,07 \pm 5,28$ ans.

Le traitement a porté sur 500 lésions réparties comme suit :

- 202 (40,4 %) condyles fémoraux médiaux ;
- 107 (21,4 %) condyles fémoraux latéraux ;
- 28 (5,6 %) plateaux tibiaux ;
- 46 (9,2 %) trochlées ;
- 74 (14,8 %) rotules ;
- 43 (8,6 %) condyles fémoraux non spécifiés.

La taille moyenne des lésions était de $3,6 \pm 0,85$ cm². Toutes les lésions étaient de grade III ou IV (classification ICRS³¹), à l'exception de deux études dans lesquelles les patients étaient traités pour une ostéonécrose spontanée du genou (SPONK) ou une arthrose unicompartimentale du genou de grade 3 (classification de Kellgren-Lawrence).

Résultats

Au total, 16 articles ont été inclus comprenant 471 patients et 500 lésions. Cela incluait 15 études observationnelles et une étude comparative.

- Efficacité

Quatre études (25%) ont rapporté un suivi supérieur à 24 mois et deux études (12,5%) ont rapporté une évaluation histologique post-opératoire. La plupart des études a rapporté des données cliniques en utilisant le score de Tegner²⁸ ou le score de l'*International Knee Documentation Committee* (IKDC²⁶).

- Résultats à 12 mois :

Treize études ont montré une amélioration clinique statistiquement significative (avec les critères IKDC²⁶, Lysholm et KOOS²⁷) à 12 mois de suivi par rapport à la valeur préopératoire. Néanmoins, une étude n'a pas rapporté d'amélioration clinique statistiquement significative.

Une amélioration statistiquement significative a également été rapportée en comparant les données à 6 et 12 mois de suivi (mesurées par le score IKDC²⁶) dans une étude.

Onze études ont recueilli les données du score Tegner²⁸ 1 an après l'intervention, dont 7 ont montré une amélioration statistiquement significative tandis que 4 études ont montré un score similaire ou inférieur au suivi par rapport à la valeur préopératoire.

- Résultats à 24 mois :

Treize études ont rapporté une amélioration clinique (IKDC²⁶, Lysholm, et KOOS²⁷) statistiquement significative par rapport aux valeurs préopératoires. Une étude n'a pas rapporté d'amélioration clinique statistiquement significative comme lors du suivi à 12 mois.

- Résultats à > 24 mois

Quatre études ont fait état d'un suivi clinique supérieur à 24 mois. Toutes ont montré une amélioration statistiquement significative des scores IKDC²⁶ et Tegner²⁸ par rapport à la valeur préopératoire avec des résultats stables par rapport au suivi précédent.

³¹ L'International Cartilage Repair Society (ICRS) hiérarchise les lésions du cartilage en fonction de leur profondeur en 4 grades : ICRS I (« presque normal »), ICRS II (« anormal » avec pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale), grade ICRS III (« sévèrement anormal » avec des lésions dépassant 50% de la hauteur) et grade ICRS IV (lésion ostéochondrale).

Une seule étude a rapporté une amélioration statistiquement significative du score IKDC²⁶ 60 mois après l'intervention par rapport au suivi à 24 mois.

- Évaluations radiologiques

Parmi la revue systématique, quatre études n'ont pas rapporté les résultats radiologiques. Onze études (68,75%) ont évalué le traitement à l'aide du score MOCART³⁰ (*Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*).

- Sécurité
 - Complications mineures

Au total, 52 (11,1 %) complications mineures ont été signalées avec 16 douleurs articulaires, 5 avec fièvre et 31 gonflements / saignements du genou.

- Complications majeures

Au total, sept (1,48 %) complications majeures ont été rapportées comprenant deux régularisations/ra-sages arthroscopiques à cause d'un décollement partiel de la matrice, une arthroscopie pour une nouvelle lésion chondrale sur le condyle latéral et une arthroscopie pour retirer un osselet infra-patellaire, une arthroscopie pour descellement du greffon et deux hypertrophies du greffon.

- Échecs

Au total, 16 échecs (3,39 %) ont été signalés.

Publications d'études observationnelles

Les cinq études observationnelles^{4,5,6,7,8}, dont les résultats fonctionnels sont rapportés ci-après, ont toutes évalué MAIOREGEN PRIME.

Au-teur/année	Type d'étude	Nombre et caractéristiques des patients	Durée de suivi et critères de jugement	Résultats
Con-dello et al., 2018⁴	Etude multicentrique (6 centres italiens) à collecte de données prospective de cas consécutifs Objectif : étudier les résultats cliniques et radiographiques d'une matrice biomimétique pour le traitement des lésions ostéo-chondrales du genou chez les patients souffrant d'arthrose précoce.	26 patients inclus avec douleur au genou avec au moins deux épisodes de douleur pendant plus de 10 jours au cours de la dernière année, Gradation de Kellgren-Lawrence inférieure ou égale à 2 degrés, et lésions cartilagineuses de degré III ou IV de l'ICRS avec au moins un ramollissement et un gonflement environnant du cartilage.	Suivi : 35 mois en moyenne Critères de jugement : – CJP : IKDC ; – CJS : score Lysholm, VAS, KOOS, Score Tegner, sécurité.	Lors du suivi moyen de 35 mois, une amélioration statistiquement significative a été démontrée pour le score IKDC, la douleur (VAS), les scores Lysholm et tous les domaines du score KOOS. Le score Tegner était amélioré sans atteindre le niveau d'avant la lésion. Aucune corrélation statistique significative n'a été trouvée entre les résultats cliniques et le sexe, l'âge, l'IMC, la durée de la douleur préopératoire, le tabagisme, l'activité sportive, la localisation de la lésion et la chirurgie combinée.
Del-co-gliano et al. ; 2014⁵	Étude multicentrique (2 centres italiens) à collecte de données prospective de cas consécutifs Objectif : Évaluer le résultat clinique de patients traités avec une matrice ostéo-chondrale biomimétique avec	21 patients inclus avec lésion ostéochondrale importante des condyles fémoraux ou du plateau tibial (considère comme "grande", lésion de taille minimale de 4 cm ² et d'une profondeur minimale de 6 mm impliquant l'os sous-chondral sous-jacent, ostéochondrite disséquante de grade III-IV) ; âgés de 15 à	Suivi : 12 mois (19 patients), 24 mois (19 patients), 36 mois (10 patients). Critères de jugement : – CJP : IKDC ; – CJS : qualité de vie et score Tegner.	– CJP : IKDC ; – Avant l'opération, plus de 50 % des patients présentaient un genou anormal ou sévèrement anormal en raison d'un épanchement modéré ou sévère (3 A, 6 B, 6 C et 4 D). – Lors du premier suivi, le score objectif IKDC s'est amélioré et lors du second suivi à 2 ans, 9 genoux étaient normaux (A), 7 genoux étaient presque normaux (B), 2 genoux étaient anormaux (C) et 1 genou était sévèrement anormal (D).

	nanostucture de collagène de type I et d'hydroxyapatite, après un suivi minimum de 2 ans.	60 ans ayant un IMC entre 18-25.		<table><tr><th>Critère</th><th>Préopératoire</th><th>2 ans</th></tr><tr><td>IKDC objectif normal ou presque normal</td><td>47,4%</td><td>84,2%</td></tr><tr><td>IKDC A</td><td>3</td><td>9</td></tr><tr><td>IKDC B</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>IKDC C</td><td>6</td><td>2</td></tr><tr><td>IKDC D</td><td>4</td><td>1</td></tr></table>	Critère	Préopératoire	2 ans	IKDC objectif normal ou presque normal	47,4%	84,2%	IKDC A	3	9	IKDC B	6	7	IKDC C	6	2	IKDC D	4	1
Critère	Préopératoire	2 ans																				
IKDC objectif normal ou presque normal	47,4%	84,2%																				
IKDC A	3	9																				
IKDC B	6	7																				
IKDC C	6	2																				
IKDC D	4	1																				
Di Martino et al., 2021 ⁶	Etude monocentrique (Italie) à collecte de donnée prospective de cas consécutifs Objectif : évaluer les résultats obtenus après l'implantation de la matrice ostéochondrale acellulaire MAIOREGEN PRIME, à la fois en termes de résultats cliniques et de maturation du tissu, lors d'un suivi à long terme.	30 patients inclus et 24 suivis à 10 ans avec des symptômes cliniques, tels une douleur au genou et gonflement, lésions chondrales et ostéochondrales de grade 3 et 4 ICRS selon l'évaluation IRM et confirmé pendant l'intervention.	Suivi à 2, 5 et 10 ans – CJP : IKDC subjectif ; – CJS : IKDC objectif, score Tegner, MOCART.	– CJP : IKDC subjectif <table><tr><th>Critère</th><th>Base-line (n=24)</th><th>24 mois (n=24)</th><th>5 ans (n=24)</th><th>10 ans (n=24)</th></tr><tr><td>IKDC subj</td><td>41 ± 13,2</td><td>77,1 ± 14,6 P < 0,0005</td><td>78,4 ± 17,7 NS</td><td>77,4 ± 19,4 NS</td></tr></table> Le score subjectif IKDC est amélioré de façon significative (cliniquement et statistiquement) entre le niveau préopératoire et le suivi à 2 ans. Cette amélioration a été maintenue jusqu'au suivi à 5 et à 10 ans.	Critère	Base-line (n=24)	24 mois (n=24)	5 ans (n=24)	10 ans (n=24)	IKDC subj	41 ± 13,2	77,1 ± 14,6 P < 0,0005	78,4 ± 17,7 NS	77,4 ± 19,4 NS								
Critère	Base-line (n=24)	24 mois (n=24)	5 ans (n=24)	10 ans (n=24)																		
IKDC subj	41 ± 13,2	77,1 ± 14,6 P < 0,0005	78,4 ± 17,7 NS	77,4 ± 19,4 NS																		
Sessa et al., 2019 ⁷	Etude monocentrique (Italie) à collecte de donnée prospective de cas consécutifs Objectif : Déterminer les résultats cliniques et fonctionnels d'une matrice acellulaire ostéochondrale en termes de résultats et de stabilité du développement jusqu'à un suivi de 5 ans.	24 patients inclus présentant des défauts articulaires du genou situés au niveau des condyles fémoraux ou de la trochlée, répondant aux critères d'arthrose précoce.	Suivi : 24 patients inclus, 2 perdus de vue ; 22 suivis jusqu'à 5 ans. Critères de jugement : – CJP : IKDC subjectif ; – CJS : IKDC objectif.	– CJP : IKDC subjectif <table><tr><th>Critère</th><th>Préopératoire (n=22)</th><th>12 mois (n=22)</th><th>24 mois (n=22)</th><th>60 mois (n=22)</th></tr><tr><td>IKDC subjectif</td><td>42,8 ± 13,8</td><td>74,3 ± 17,4 P< 0,0005</td><td>74,9 ± 20,4 NS</td><td>72,4 ± 22,1 NS</td></tr></table>	Critère	Préopératoire (n=22)	12 mois (n=22)	24 mois (n=22)	60 mois (n=22)	IKDC subjectif	42,8 ± 13,8	74,3 ± 17,4 P< 0,0005	74,9 ± 20,4 NS	72,4 ± 22,1 NS								
Critère	Préopératoire (n=22)	12 mois (n=22)	24 mois (n=22)	60 mois (n=22)																		
IKDC subjectif	42,8 ± 13,8	74,3 ± 17,4 P< 0,0005	74,9 ± 20,4 NS	72,4 ± 22,1 NS																		
Sessa et al., 2021 ⁸	Etude monocentrique (Italie) à collecte de donnée prospective de cas consécutifs Objectif : Évaluer les résultats à 6 ans de suivi d'une prothèse ostéochondrale biomimétique acellulaire pour le traitement	20 patients inclus atteints d'une lésion d'ostéochondrite disséquante symptomatique du genou, classée III ou IV sur l'échelle de l'ICRS), impliquant les condyles fémoraux et la trochlée, et ne se prêtant pas à une refixation du fragment.	Suivi : 6 ans. Critères de jugement : – CJP : IKDC subjectif ; – CJS : qualité de vie ; Tegner, IKDC objectif.	– CJP : IKDC subjectif <table><tr><th>Critère</th><th>Base-line (n=20)</th><th>12 mois (n=20)</th><th>24 mois (n=20)</th><th>6 ans (n=20)</th></tr><tr><td>IKDC subj.</td><td>50,3 ± 17,4</td><td>75,3 ± 14,6</td><td>80,8 ± 14,6</td><td>85,0 ± 9,3</td></tr><tr><td>Valeur P vs évaluation</td><td></td><td>P< 0,002</td><td>NS</td><td>NS</td></tr></table>	Critère	Base-line (n=20)	12 mois (n=20)	24 mois (n=20)	6 ans (n=20)	IKDC subj.	50,3 ± 17,4	75,3 ± 14,6	80,8 ± 14,6	85,0 ± 9,3	Valeur P vs évaluation		P< 0,002	NS	NS			
Critère	Base-line (n=20)	12 mois (n=20)	24 mois (n=20)	6 ans (n=20)																		
IKDC subj.	50,3 ± 17,4	75,3 ± 14,6	80,8 ± 14,6	85,0 ± 9,3																		
Valeur P vs évaluation		P< 0,002	NS	NS																		

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude Kon et al.², la revue systématique d'Ambrosi et al.³ et dans les études observationnelles, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur portent sur la période entre 2018 et 2023.

Durant cette période, les données rapportent que :

- Au niveau mondial, le taux cumulé des événements rapportés au cumul d'unités vendues est de 0,4 %. Les causes sont des rigidités articulaires (n=2) et des enflures (n=1) ;
- En Europe, le cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues est de 0,42 % ;
- En France, aucun événement n'a été rapporté car le dispositif n'est pas commercialisé.

4.1.1.4 Bilan des données

Concernant l'efficacité clinique :

Au total, une étude contrôlée randomisée multicentrique, une revue systématique de la littérature et cinq études observationnelles ont été retenues.

- L'étude contrôlée randomisée Kon et al.² comparant le traitement de lésions ostéochondrales avec MAIOREGEN PRIME aux traitements des lésions par stimulation de la moëlle osseuse ne montre pas de différence statistiquement significative en termes d'IKDC subjectif à 24 mois entre les deux groupes. Concernant le sous-groupe des patients souffrant de lésions ostéochondrales profondes (indication revendiquée par le demandeur) la différence de l'évolution du score d'évaluation subjective du genou IKDC entre le début de l'étude et le suivi à 2 ans a montré une différence de 12,4 points en faveur du traitement avec MAIOREGEN PRIME dans ce sous-groupe. Ces données sont à interpréter avec précaution compte tenu du fait que la méthodologie de ces analyses en sous-groupe n'est pas précisée, notamment si cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole. De plus, les deux groupes ne sont pas complètement homogènes (plus de lésions rotuliennes pour le groupe BMS) et d'autres interventions chirurgicales sont effectuées dans le même temps dans le groupe matrice. Par ailleurs, le recul est limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose.
- La revue systématique d'Ambrosi et al.³ rapporte des résultats jusqu'à 5 ans de suivi. Un faible taux de complications et d'échecs a été relaté. Néanmoins, les études étaient de nature observationnelle.
- Cinq études observationnelles^{4,5,6,7, 8} concernaient MAIOREGEN PRIME. Elles rapportent globalement une amélioration en termes d'IKDC subjectif et de qualité de vie (VAS, notamment). Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques de ces études, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

Concernant la sécurité de MAIOREGEN PRIME :

- L'étude contrôlée randomisée de Kon et al.² relate trois complications sévères pour le groupe de MAIOREGEN PRIME contre deux pour le groupe de stimulation par moëlle osseuse. Concernant les pourcentages de patients avec des événements indésirables, cela concernait 21% pour le groupe MAIOREGEN PRIME et 6% pour les techniques de stimulation par moëlle osseuse, principalement des symptômes précoces mineurs post-opératoires ;
- De plus, la matériovigilance mondiale répertorie de faible nombre d'évènement indésirable, principalement des cas de rigidité musculaire.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les lésions chondrales (du cartilage articulaire) et ostéochondrales, focalisées, en zone portante sont le plus souvent d'origine traumatique mais peuvent également survenir dans le cadre d'une ostéochondrite disséquante. Il existe plusieurs classifications des lésions focales cartilagineuses dont celle de l'ICRS³¹ (*International Cartilage Repair Society*) qui hiérarchise les lésions en fonction de leur profondeur et a pour avantage de permettre l'évaluation pronostique et d'adapter la prise en charge. Une grande partie d'entre elles semblent pouvoir cicatriser spontanément et/ou n'induire aucune gêne fonctionnelle. Seules les lésions cartilagineuses profondes, étendues et donc symptomatiques (grades III et IV selon ICRS), font par principe l'objet d'une prise en charge médicale³². Ces lésions sont la plupart du temps irréversibles et constituent un problème thérapeutique, notamment chez le sujet jeune. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose³³.

Ces lésions peuvent être aussi classifiées selon le système de classification d'Outerbridge¹. Basé sur la visualisation directe de l'articulation, sous arthroscopie ou à ciel ouvert, ce système 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. Il attribue un grade de 0 à IV à la zone chondrale concernée.

L'examen de référence pour réaliser diagnostic et l'évaluation d'une perte de substance chondrale est l'IRM³⁴. Il permet d'obtenir des informations sur la taille de la lésion, sa profondeur, sa localisation et sur la réaction de l'os sous-chondral. Il s'agit de l'examen préconisé par l'ICRS qui permettra également l'évaluation morphologique de la réparation cartilagineuse via le score MOCART (*Magnetic resonance Observation of CA*rtilage *R*epair). En cas d'indication chirurgicale, les caractéristiques de la lésion seront ensuite quantifiées par arthroscopie diagnostique qui peut, dans un même temps, en permettre le traitement.

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, la réduction de la douleur et l'amélioration 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 et la taille de la lésion, et les attentes du patient :

- la chirurgie conservatrice ou palliative, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement) ;

³² HAS. Service d'Évaluation en Santé Publique. Évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Rapport d'étape. 2005.

³³ HAS. SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm². 2022.

- 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 ou perforation de Pridie, abrasion arthroplastique, microfractures seules, microfractures « plus » avec implantation de membrane 2D aussi appelée « chondrogénèse autologue induite par matrice » [AMIC] et microfractures avec implantation de matrice acellulaire 3D) ;
- la chirurgie restauratrice ou régénératrice dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques avec si possible l'obtention de cartilage hyalin ou *hyaline like* (greffe de périoste, mosaïcoplastie ou greffe ostéochondrale autologue [OATS], allogreffe ostéochondrale, autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse, autogreffe de chondrocytes ou implantation de chondrocytes autologues [ICA]) ;
- La chirurgie prothétique, dont l'objectif est le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartmentale de genou envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéochondrales, très étendue et profondes, en dernier recours).

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission constate que les données fournies ne permettent pas de positionner MAIOREGEN PRIME dans la stratégie de prise en charge notamment en termes de taille de lésions. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et la sécurité de MAIOREGEN PRIME par rapport à d'autres systèmes de comblement.

La Commission regrette également le recul limité des données disponibles en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose.

Compte tenu de ces éléments et des alternatives thérapeutiques déjà existantes, la Commission considère que l'intérêt de MAIOREGEN PRIME, substitut ostéochondral, ne peut être établi dans l'indication revendiquée.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les lésions cartilagineuses d'origine traumatique, post-traumatique ou dégénérative, ainsi que causées par une ostéochondrite disséquante (OCD) 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 la fonction articulaire entraînant un handicap et altération marquée de la qualité de vie. Sur le long terme, 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. MAIOREGEN PRIME est indiqué pour le traitement des lésions ostéochondrales profondes uniques/multiples avec une atteinte sévère du tissu souschondral. Il s'agit du grade Outerbridge IV, grade le plus sévère pour ce type de lésion. Il est défini comme une érosion du cartilage exposant l'os souschondral.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les lésions du cartilage du genou qui relèvent d'un traitement avec MAIOREGEN PRIME sont celles de grade IV (ICRS ou Outerbridge¹) avec une atteinte sévère du tissu souschondral.

Des données publiées sur la prévalence et l'incidence de ce type de lésions n'ont pas été identifiées. Aucune donnée épidémiologique française spécifique n'a été publiée.

4.2.3 Impact

Le fardeau de santé publique de ces pathologies peut être qualifié de faible compte-tenu de la sous-population des patients susceptibles de bénéficier de MAIOREGEN PRIME, c'est-à-dire des patients souffrant de lésions ostéochondrales profondes, uniques/multiples avec une atteinte sévère du tissu sous-chondral, Outerbridge¹ Grade IV au niveau du genou.

La matrice MAIOREGEN PRIME répond à un besoin partiellement couvert par d'autres techniques chirurgicales de comblement notamment la mosaïcoplastie.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de MAIOREGEN PRIME ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de MAIOREGEN PRIME sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Kon et al. Kon, Filardo, Brittberg, Busacca, Condello, Engebretsen et al ; A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years ; Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018 Sep; 26(9):2704-2715. doi: 10.1007/s00167-017-4707-3. Epub 2017 Sep 14. NCT01282034
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en simple aveugle (patient en aveugle du traitement)
Date et durée de l'étude	Inclusion de patients de janvier 2011 à 2013 Suivi à 1 an et à 2 ans
Objectif de l'étude	Evaluer les bénéfices apportés par une matrice multicouche collagène-hydroxyapatite (coll-HA) nano-structurée. L'hypothèse est que cette évaluation comparative démontrera la sécurité et un bénéfice clinique supérieur de cette matrice ostéocondrale.

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Consentement éclairé par écrit des patients ; - Patients âgés de 18 à 60 ans ; - Lésion chondrale symptomatique du genou de grade III/IV (selon la classification d'Outerbridge) ou lésion ostéocondrale ; - Lésions OCD (ostéocondrite disséquante) non rattachables ; - Lésion entre 2 et 9 cm² ; - Lésion unique ; - Les patients ont accepté de participer activement au protocole de rééducation et au programme de suivi ; - Patients de sexe masculin ou féminin ; - Les femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode éprouvée de prévention de la grossesse avant le traitement chirurgical. Critères d'exclusion : - Patients incapables de comprendre et de faire preuve de volonté ; - Patients participant à des essais antérieurs, concomitants ou non (en cours ou terminés dans les 3 mois) ; - Patients traités chirurgicalement pour le même défaut dans l'année ; - Allergie connue au collagène ou aux phosphates de calcium ; - Patients atteints de tumeurs malignes ; - Patients souffrant de troubles du métabolisme ou de la thyroïde - Patients ayant abusé de l'alcool ou de drogues (médicaments) ; - Patients souffrant d'arthrose avancée (grade Kellgren-Lawrence ≥3) ; - Patients atteints de synovite ; - Mauvais alignement fémoro-patellaire non traité ; - Désalignement en varus ou en valgus supérieur à 5° ; - Indice de masse corporelle > 30 ; - Patients précédemment traités pour une ménisectomie totale ou partielle (>50% de la dimension du ménisque) ; - Lésions multiples ; - Lésions en miroir ; - Défauts chondraux/ostéocondraux de la plaque tibiale ; - Défauts de ménisques et chondraux/ostéocondraux concomitants à traiter ;
-----------------------	--

	– Instabilité ligamentaire du genou non traitée.
Cadre et lieu de l'étude	15 centres en Allemagne, Autriche, Belgique, Allemagne, Italie, Norvège, Pologne, Suède et la Suisse et en Afrique du Sud. Patients hospitalisés.
Produits étudiés	– Une matrice ostéochondrale : MAIOREGEN PRIME ; – Techniques de stimulation de la moelle osseuse (BMS) : Forage ou microfractures : • Le forage sous-chondral consiste à pénétrer dans la plaque osseuse sous-chondrale et à créer des trous. Il est principalement indiqué pour le traitement des lésions ostéochondrales. • Les microfractures (MF), selon la technique de Steadman, sont l'un des traitements de première intention les plus utilisés pour les lésions du cartilage et sont généralement considérées comme sûres et efficaces. La MF a été utilisée pour les petites lésions, conformément aux indications de la littérature et avec des alènes de Steadman standard, tandis que pour les lésions de plus de 4 cm² ou avec un endommagement plus important de l'os sous-chondral, comme l'ostéochondrite disséquante, le forage sous-chondral avec une broche de Kirschner (1,0-1,2 mm de diamètre, la pénétration étant laissée à l'appréciation du chirurgien afin d'atteindre la profondeur appropriée et d'assurer un saignement suffisant et l'accès aux cellules progénitrices) a été utilisé pour assurer les meilleures chances de succès aux patients randomisés au groupe de contrôle BMS.
Critère de jugement principal	Score IKDC (<i>International Knee Documentation Committee</i>) subjectif à 24 mois.
Critères de jugement secondaires	– IKDC Knee Examination à 6 mois et 1 an ; – KOOS à 6 mois, 12 et 24 mois ; – Score d'activité Tegner à 6, 12 et 24 mois ; – VAS (Visual Analogue Scale) pour l'évaluation de la douleur à 6, 12 et 24 mois ; – Examen IRM et score MOCART score à 6, 12 et 24 mois. La sécurité a été évaluée en fonction du nombre et du type d'événements indésirables après l'opération (douleur, restriction des mouvements, infection, inflammation, expulsion ou mobilisation du dispositif, etc.). L'échec a été défini comme la nécessité d'une réintervention sur le même défaut en raison de la persistance ou de la récurrence des symptômes.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon pour chaque groupe de l'étude a été estimée à 67 patients, afin d'assurer une puissance égale à 90 % et une erreur de première espèce alpha de 5 %.
Méthode de randomisation	Randomisation avec un rapport 1:1.
Méthode d'analyse des résultats	Un statisticien a effectué l'analyse en aveugle. Afin de minimiser l'influence des contrevenants au protocole sur les résultats et le biais possible lié à la focalisation sur les populations ITT dans les études chirurgicales, en ignorant la non-conformité des patients à l'assignation initiale, il a été jugé opportun de focaliser l'analyse sur la population PP. Cette population, exempte d'effets de report (abandons) et de violations majeures du protocole (pré-spécifiés avant de démasquer) plus fiable car elle est constituée de patients qui ont parfaitement suivi les instructions de l'étude clinique telles qu'elles sont stipulées dans le protocole. Par conséquent, les résultats obtenus sur la population PP sont plus susceptibles d'illustrer les effets du traitement conformément au modèle scientifique sous-jacent. L'analyse comparative est basée sur un modèle ANCOVA avec comme variable dépendante le changement du score de l'évaluation subjective du genou IKDC entre la ligne de base et le suivi à 2 ans, le traitement, le centre et le lieu comme effets fixes et la ligne de base comme covariable. Les résultats de l'analyse primaire sont présentés sous la forme d'une estimation ponctuelle, d'un intervalle de confiance à 95 % et d'une valeur p associée pour la différence moyenne ajustée entre les groupes MAIOREGEN PRIME et BMS, pour la population PP.

Résultats

Nombre de sujets analysés	111 patients (ITT) 110 patients (n=51 MAIOREGEN PRIME et n=49 BMS)
Durée du suivi	6, 12 et 24 mois.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	

	Caractéristiques	MAOREGEN PRIME N=51	Techniques de stimulation de la moelle os- seuse N=49						
	Age moyen (ans)	34,0 ± 10,9	35,2 ± 10,2						
	Sexe – hommes (%)	36 (70,6%)	31 (63,3%)						
	IMC (kg/m2) – moyenne ± DS	25,6 ± 3,3	25,2 ± 3,2						
	Taille moyenne de la lésion (cm2)	3,4± 1,5	3,5 ± 1,6						
	Localisation de la lésion								
	– Condyle	37 (72,6%)	23 (47,0%)						
	– Trochlée	2 (3,9%)	6 (12,2%)						
	– Patella	12 (23,5%)	20 (40,8%)						
	Etiologie des lésions								
	– Microtrauma / dégénératif	20 (39,2%)	24 (49%)						
	– Traumatique	13 (25,5%)	12 (24,5%)						
	– Ostéochondritis dissecans (OCD)	15 (29,4%)	12 (24,5%)						
	– Autre	3 (5,9%)	1 (2%)						
	Chirurgie antérieure n (%)	27 (52,9%)	23 (46,9%)						
	Chirurgie associée n (%)	19 (37,3%)	14 (28,6%)						
	Niveau d’activité pré-chirurgical								
	Non-actif n (%)	35 (68,6%)	38 (77,5%)						
	Sportif actif	16 (31,4%)	11 (22,5%)						
	Résultats inhérents au cri- tère de jugement principal	Score total subjectif de l'IKDC :							
IKDC subjectif		MAIOREGEN	BMS	Valeur p					
Baseline		43,2 ± 16,6	41,1 ± 15,9						
24 mois		66,7 ± 21,0	63,6 ± 18,2	N.S.					
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement se- condaire(s)		MAIOREGEN			Contrôle : BMS		Diffé- rence moyenne ajustée	Va- leur p	
		Base- line	1 an	2 ans	Base- line	1 an			2 ans
	IKDC subjectif								
	Total	43,2 ± 16,6	60,7 ± 17,3	66,7 ± 21,0	41,1 ± 15,9	61,8 ± 18,0	63,6 ± 18,2	-0,482	n.s.
	Lé- sions ostéo- chon- drales pro- fondes	42,4 ± 17,5	66,8 ± 15,3	77,8 ± 15,6	38,9 ± 12,9	60,0 ± 16,6	64,3 ± 18,1	12,437	0,036
	Pa- tients sportifs actifs	50,1 ± 15,4	68,2 ± 19,0	76,3 ± 20,4	44,5 ± 20,5	63,1 ± 16,4	64,2 ± 15,9	15,946	0,027
	OCD	50,3 ± 18,8	71,3 ± 16,3	76,7 ± 18,8	36,4 ± 9,7	59,5 ± 14,7	61,9 ± 18,0	11,946	n.s.

	<table><tr><td>VAS douleur</td><td>50,1 ± 26,7</td><td>23.8 ± 20.8</td><td>26,5 ± 27,5</td><td>53,1 ± 22,7</td><td>29,2 ± 23,2</td><td>23,2 ± 20,9</td><td>6,553</td><td>n.s</td></tr><tr><td>Tegner</td><td>3,0 (0,0; 7,0)</td><td>4,0 (2,0; 7,0)</td><td>4,0 (1,0; 9,0)</td><td>3,0 (0,0; 9,0)</td><td>4,0 (1,0; 9,0)</td><td>4,0 (2,0; 8,0)</td><td>0,139</td><td>n.s.</td></tr></table>	VAS douleur	50,1 ± 26,7	23.8 ± 20.8	26,5 ± 27,5	53,1 ± 22,7	29,2 ± 23,2	23,2 ± 20,9	6,553	n.s	Tegner	3,0 (0,0; 7,0)	4,0 (2,0; 7,0)	4,0 (1,0; 9,0)	3,0 (0,0; 9,0)	4,0 (1,0; 9,0)	4,0 (2,0; 8,0)	0,139	n.s.
VAS douleur	50,1 ± 26,7	23.8 ± 20.8	26,5 ± 27,5	53,1 ± 22,7	29,2 ± 23,2	23,2 ± 20,9	6,553	n.s											
Tegner	3,0 (0,0; 7,0)	4,0 (2,0; 7,0)	4,0 (1,0; 9,0)	3,0 (0,0; 9,0)	4,0 (1,0; 9,0)	4,0 (2,0; 8,0)	0,139	n.s.											
Effets indésirables	Des effets indésirables graves liés au traitement ont été documentés chez 3 patients du groupe MAIOREGEN et chez 1 patient du groupe BMS. Deux échecs ont été détectés dans le groupe d'étude. <table><tr><td>Type de complications</td><td>MAIOREGEN PRIME</td><td>BMS</td></tr><tr><td>Population pour la sécurité</td><td>62</td><td>62</td></tr><tr><td>Nombre total de complications sévères</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>Adhésions de l'articulation</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Douleur persistante</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Élément libre (loose body)</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>	Type de complications	MAIOREGEN PRIME	BMS	Population pour la sécurité	62	62	Nombre total de complications sévères	3	1	Adhésions de l'articulation	2	0	Douleur persistante	1	0	Élément libre (loose body)	0	1
Type de complications	MAIOREGEN PRIME	BMS																	
Population pour la sécurité	62	62																	
Nombre total de complications sévères	3	1																	
Adhésions de l'articulation	2	0																	
Douleur persistante	1	0																	
Élément libre (loose body)	0	1																	
Commentaires	— Etude contrôlée randomisée en simple aveugle : — Le critère de jugement principal est purement subjectif ; — Les deux groupes ne sont pas complètement homogènes (plus de lésions rotuliennes pour les avivements) ; — Par ailleurs, d'autres interventions sont effectuées dans le même temps dans le groupe matrice ; — Recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la 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 (population ITT).																		