

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****CELLULAR MATRIX
A-CP-HA KIT**

Kit de préparation de plasma riche en plaquettes autologue associé à un acide hyaluronique non réticulé pour injection intra-articulaire

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 22 octobre 2024

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 8 octobre 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 22 octobre 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 22 octobre 2024.

Demandeur : REGEN LAB (France)

Fabricant : REGEN LAB SA (Suisse)

Modèle et référence proposés par le demandeur : CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (1 injection), référence A-CP-HA-1

L'essentiel

Indications revendiquées	« Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. »
Service attendu (SA)	Insuffisant

Données analysées**Données non spécifiques**

- Avis de la CNEDiMTS sur 10 solutions d'acide hyaluronique en 2015 et arrêté du 24 mars 2017 portant radiation de ces produits.
- Recommandations de la SFR (Société Française de Rhumatologie) de 2020.
- Revue systématique canadienne de recommandations cliniques sur les injections intra-articulaires de corticoïdes, d'acide hyaluronique ou de PRP dans la prise en charge de la gonarthrose de 2021.
- Recommandations de l'ESSKA (European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy) de 2024 sur l'utilisation des orthobiologiques injectables dans la gonarthrose.
- Étude pilote Renevier *et al.* (2018), non contrôlée, multicentrique, incluant 77 patients (83 genoux), visant à évaluer l'efficacité et le profil

de sécurité de l'association CELLULAR MATRIX PRP-AH (dosage 2+2 ml – protocole à 3 injections) dans la prise en charge de l'arthrose tibio-fémorale du genou, avec un suivi de 270 jours pour le critère de jugement principal.

- Méta-analyse en réseau d'essais contrôlés randomisés (ECR) de Li *et al.* (2020), incluant 19 études (soit 2395 patients) dont 2 études (129 patients) avec des patients traités par PRP-AH, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de 5 traitements différents pour les patients souffrant d'arthrose, comprenant les corticoïdes, l'AH, le PRP, le placebo et l'association PRP-AH.
- Méta-analyse de Karasavvidis *et al.* (2021), incluant 3 ECR et 1 étude observationnelle pour un total de 377 patients (193 patients PRP-AH versus 184 patients AH seul), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du PRP-AH par rapport à l'AH seul pour la prise en charge de l'arthrose du genou.

Données spécifiques

- Étude Barac *et al.* (2018), contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité des injections intra-articulaires de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=19 patients soit 30 genoux) à des injections intra-articulaires réalisées avec 2 types d'AH différents (ARTHROVISC [n=19 patients soit 30 genoux] et OSTENIL PLUS [n=15 patients soit 30 genoux]) dans le traitement de l'arthrose du genou de grade $\leq$ III selon la classification de Kellgren-Lawrence, avec un suivi de 12 mois.
- Étude Ciapini *et al.* (2023), contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, qui avait pour objectif d'évaluer si le PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=20 patients) peut être plus efficace que le PRP ou l'AH seuls (n=20 patients par groupe) en termes de récupération fonctionnelle et de contrôle de la douleur, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi.
- Étude Adam *et al.* (non publiée), de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, qui avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité d'une unique injection de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=81 patients) comparativement à une unique injection d'AH seul (SYNVISC-ONE, n=75 patients) sur la réduction de la douleur à la marche, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi.

Avis 2 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	4
1.1	Qualification de la demande	4
1.2	Modèles et références	4
1.3	Conditionnement	4
1.4	Revendications du demandeur	4
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	5
3.1	Marquage CE	5
3.2	Description	5
3.3	Fonctions assurées	6
3.4	Acte associé	6
3.5	Intérêt du produit	8
3.6	Intérêt de santé publique	22
3.7	Conclusion sur le Service attendu (SA)	23
	Annexes	24

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

Modèle	Descriptif	Référence
CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (1 injection)	Kit de préparation de plasma riche en plaquettes autologue associé à un acide hyaluronique non réticulé (préparation pour 1 injection)	A-CP-HA-1

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications (notice) :

- Dispositif utilisé pour préparer l'injection intra-articulaire dans le genou, pour le traitement symptomatique des douleurs articulaires et l'amélioration de la mobilité.
- Dispositif utilisé pour préparer l'injection intradermale pour l'hydratation de la peau déshydratée et ridée.

Contre-indications (notice) :

- Contre-indications absolues :
 - Ne pas administrer la préparation de PRP/AH aux patients ayant une certaine hypersensibilité à un des composants, y compris à l'acide hyaluronique.
 - Ne pas utiliser chez les patients souffrant de troubles hématologiques / de la coagulation héréditaires ou acquis, comme un syndrome de dysfonction plaquettaire, une thrombocytopénie critique ou un trouble de la coagulation, ni chez les patients souffrant d'un trouble métabolique ou systémique sévère non contrôlé.
 - Ne pas traiter les patients présentant une septicémie ou une infection aiguë dans la zone de traitement.
 - Il est recommandé de ne pas utiliser une préparation de PRP/AH chez les patients porteurs d'une prothèse partielle ou totale du genou.
- Contre-indications relatives :
 - Il est recommandé de ne pas utiliser une préparation de PRP/AH chez les patients présentant un cancer, en particulier une atteinte hématologique ou osseuse et une métastase, au cours des 5 années précédentes ; des maladies auto-immunes avec présence d'anticorps et progressive (Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, lupus, etc.) ; une fièvre ou une maladie récente ; et une numération plaquettaire inférieure à 100 000 000 / ml.

- La prise d'un médicament ou d'un complément alimentaire altérant la fonction plaquettaire, dans les 3 jours précédant, peut affecter l'efficacité du traitement.
- La sécurité et la performance n'ont pas été évaluées chez les enfants et chez les femmes enceintes ou allaitantes.
- Il est recommandé de ne pas utiliser une préparation de PRP/AH chez les patients présentant une maladie dermatologique locale au niveau du site d'injection.

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Indication	Comparateurs	ASA/ASR
Gonarthrose, en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements médicamenteux	Viscosupplémentation d'acide hyaluronique (AH)	III
	Injections de plasma enrichi en plaquettes (PRP)	IV

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays Bas.

3.2 Description

CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT est un kit de préparation de plasma riche en plaquettes (PRP) autologue associé à du gel d'acide hyaluronique (AH) non réticulé à 2% (PRP-AH), à usage unique. Il est composé d'un tube de verre cérium, stérile, apyrogène, sous vide, permettant le prélèvement de 6 ml de sang. Le tube est fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert d'un capuchon de sécurité en polypropylène. Ce tube contient :

- 2 ml de solution d'acide hyaluronique non réticulé à 2% (20 mg/ml, 40 mg par tube) dans du tampon phosphate.
- 3 g de gel thixotrope, utilisé pour la séparation des cellules sanguines, situé sur le gel d'acide hyaluronique.
- 0,6 ml d'anticoagulant (solution de citrate de sodium à 4% (p/v)), situé au-dessus du gel thixotrope.

Le tube A-CP-HA permet la préparation d'environ 5 ml de mélange PRP/AH (environ 3 ml de PRP combiné avec 2 ml d'AH). Il est conçu pour être utilisé avec un matériel de phlébotomie stérile à usage unique non fourni. Le CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT a une date de péremption fixée à 24 mois post-fabrication. Il existe également un kit CELLULAR MATRIX A-CP-HA contenant 3 tubes identiques pour injections intra-articulaires mais celui-ci ne fait pas l'objet de la présente demande.

Accessoires

Prélèvement sanguin

CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT peut être utilisé en combinaison avec un kit d'accessoires (BCA-SET3) contenant 3 sets de prélèvement sanguin (comprenant 3 dispositifs de collecte de sang et 3 dispositifs de transfert de sang) destinés à l'utilisation de 3 injections de PRP associé à de l'acide

hyaluronique. Le kit d'accessoires BCA-SET3 ne fait pas l'objet de la présente demande d'inscription sur la LPPR.

Centrifugeuse

CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT est utilisé en combinaison avec une centrifugeuse standard garantissant le respect des paramètres de centrifugation spécifiques à la préparation du PRP mentionnés dans le mode d'emploi.

Stockage

Les tubes doivent être stockés entre +5°C et +30°C et conservés à l'abri de l'humidité

3.3 Fonctions assurées

CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT permet la préparation extemporanée d'une injection intra-articulaire de plasma riche en plaquettes autologue associé à un acide hyaluronique non réticulé pour le traitement symptomatique de la gonarthrose.

3.4 Acte associé

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

Le libellé de l'acte proposé par le demandeur est : « *Préparation d'une association de PRP et d'acide hyaluronique extemporanée en circuit fermé pour injection intra-articulaire dans le genou* ».

L'acte est décrit ci-dessous :

L'acte associé à CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT correspond à 3 étapes réalisées successivement par le même opérateur (médecin) :

- 1. Prélèvement sanguin en vue de la préparation du PRP autologue.
→ Il existe un acte de prélèvement sanguin veineux à la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) : Prélèvement par ponction veineuse directe.
- 2. Préparation de l'association PRP-AH reposant sur l'utilisation combinée de CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT et d'une centrifugeuse.
- 3. Injection intra-articulaire dans le genou de l'association PRP-AH (avec ou sans guidage par imagerie).
→ Il existe 2 actes sur la CCAM qui pourraient s'en rapprocher :

NZLB001	Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée sans guidage
NZLH002	Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée avec guidage radiologique

Cependant, il n'existe pas d'acte décrivant la préparation de la solution combinée de PRP et d'acide hyaluronique, ni d'acte regroupant les 3 étapes de la procédure.

Le kit de préparation CELLULAR MATRIX A-CP-HA vise à garantir la reproductibilité de la procédure.

Description du geste technique

La prise en charge du patient peut être envisagée sur 15-20 minutes de temps.

La procédure de l'acte associé à CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT se décompose en 6 phases :

Phase 1 : Prélèvement du sang

Phase 2 : Centrifugation à température ambiante

Phase 3 : Résultats de la centrifugation

Phase 4 : Homogénéisation

Phase 5 : Injection

Phase 6 : Élimination

Phase 1 : Prélèvement du sang

Celui-ci est réalisé par ponction veineuse avec un matériel de phlébotomie stérile à usage unique. Le tube inclus dans le kit CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT est rempli avec le sang du patient. Le vide du tube permet de remplir automatiquement le volume nécessaire de sang (environ 6 ml). Le tube doit être retourné plusieurs fois de haut en bas.

Phase 2 : Centrifugation à température ambiante

Les valeurs de centrifugation doivent être ajustées comme suit :

- Temps : 5 minutes
- Force de centrifugation (RCF) : 1500 g (ajuster la vitesse de rotation – RPM – selon les instructions transmises par le fabricant de la centrifugeuse).

Phase 3 : Résultats de la centrifugation

Après centrifugation, le sang est fractionné : les globules rouges sont piégés sous le gel, tandis que les éléments cellulaires sont déposés sur la surface de celui-ci. L'acide hyaluronique est positionné au-dessus du plasma.

Phase 4 : Homogénéisation

- Maintenir le tube la tête en bas jusqu'à ce que l'AH se détache de la paroi des tubes et flotte à la surface du plasma.
- Inverser ensuite délicatement le tube 20 fois pour re-suspendre les plaquettes.
- Tourner le tube à l'horizontale entre ses doigts jusqu'à ce que tout l'AH soit éliminé des parois du tube et que la préparation soit homogène.

Environ 5 ml de préparation de PRP-AH seront obtenus pour chaque tube.

- Collecter le mélange PRP-AH du tube A-CP-HA dans une seringue (non fournie) qui sera utilisée pour l'injection.

Phase 5 : Injection

Injecter le mélange final à l'endroit requis par le médecin. La dose partielle ou entière peut être utilisée selon la décision du médecin. Le mélange final PRP-AH est composé de PRP dilué par deux dans une solution d'acide hyaluronique. Celui-ci contient 40 mg d'acide hyaluronique dans un volume moyen de 5 ml. La quantité de plaquettes est directement corrélée à la concentration en plaquette du sang du patient.

Guidage

L'injection intra-articulaire peut être réalisée sous échoguidage (échographie).

Anesthésie

Pour l'injection intradermique, une peau sensible peut être prétraitée par l'application d'une crème anesthésique.

Phase 6 : Élimination

Jeter le matériel de prélèvement, les aiguilles et les tubes en utilisant une méthode adéquate pour l'élimination des déchets contaminés par du sang.

Description du plateau technique et de l'environnement nécessaire

L'environnement technique nécessaire à la réalisation de l'acte est identique à celui nécessaire aux injections intra-articulaires de corticoïdes, d'acide hyaluronique ou de PRP « seuls » telles qu'elles sont aujourd'hui pratiquées en cabinet de ville.

Matériel nécessaire

- CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT ;
- Une centrifugeuse compatible avec la préparation du PRP REGEN LAB (avec une force de centrifugation (RCF) de 1500 g) ;
- Un échographe si nécessaire ;
- Un matériel de phlébotomie stérile à usage unique. L'utilisation d'une aiguille à ailettes 21 G avec la tubulure et le support de collecte de sang est recommandé. REGEN LAB fournit séparément un kit d'accessoires pour la prise de sang.

Modalités habituelles de suivi du patient après la réalisation de l'acte

La réalisation de l'acte n'implique pas de modalités de suivi particulières. La réalisation d'un protocole à 2 ou 3 injections intra-articulaires induit nécessairement un suivi de la première et/ou deuxième injections.

Selon les études, la deuxième injection peut être réalisée de 15 jours à 2 mois d'intervalle de la première injection.

Lors d'une visite de suivi à 6 mois, dans la situation où :

- le patient serait toujours répondeur au traitement à l'issue de la deuxième injection, seules 2 injections suffisent ;
- le patient ne présenterait pas d'amélioration significative à l'issue de deux injections, une troisième injection sera alors réalisée.

Dans cette dernière situation, une consultation de suivi est généralement planifiée par les praticiens de 6 à 9 mois après la dernière injection.

3.5 Intérêt du produit

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

3.5.1.1 Données non spécifiques

Avis rendus par la CNEDiMTS sur 10 solutions d'acide hyaluronique en 2015 et arrêté du 24 mars 2017¹ portant radiation de ces produits

Sur la base des avis rendus par la CNEDiMTS en 2015 sur 10 solutions d'acide hyaluronique dont le SA ou le SR avait été jugé insuffisant, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont considéré que ces produits ne présentaient pas d'intérêt médical suffisant pour justifier le maintien de leur prise en charge et ont décidé en 2017 de radier des listes de remboursement l'ensemble de ces produits ou spécialités.

¹ Arrêté du 24 mars 2017 portant radiation de produits au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale paru au journal officiel du 28 mars 2017. [\[Lien\]](#)

Ces radiations ont été prononcées notamment sur la base des avis de la Commission rendus après examen des données non spécifiques disponibles sur la viscosupplémentation :

- recommandations internationales nuancées voir défavorables pour certaines en raison des faiblesses méthodologiques des études cliniques et de la faible quantité d'effet rapportée ;
- méta-analyses rapportant une quantité d'effet au mieux faible sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose, et pour lesquelles les études cliniques prises en compte étaient hétérogènes

et des données spécifiques disponibles sur chacune des solutions d'acide hyaluronique évaluées qui ne permettaient pas de déterminer leur intérêt thérapeutique, ainsi qu'après audition du Conseil national de Rhumatologie représentant les professionnels de santé.

La solution viscoélastique d'acide hyaluronique ayant le statut de médicament et antérieurement prise en charge dans la même indication que les DM, HYALGAN des laboratoires EXPANSCIENCE, a également été radiée de la liste des médicaments remboursables à compter du 1^{er} décembre 2017² (dernier avis de la Commission de la Transparence du 19 novembre 2014³).

Recommandations

Recommandations de la SFR (Société Française de Rhumatologie) de 2020⁴

La SFR n'a pu conclure sur le bénéfice des injections articulaires de **PRP** pour le traitement de la gonarthrose compte tenu du manque de suivi et des données insuffisantes au moment de la rédaction.

Recommandations de la SIMTI⁵ (société italienne de médecine transfusionnelle et d'immunohématologie) de 2021 sur les indications thérapeutiques de bon usage des composants sanguins à usage non transfusionnel

Cet élément n'a pas été retenu car ces recommandations sont en italien.

Revue systématique canadienne de recommandations cliniques sur les injections intra-articulaires de corticoïdes, d'acide hyaluronique ou de PRP dans la prise en charge de la gonarthrose de 2021⁶

Sur les 27 recommandations publiées entre 2003 et 2020 prises en compte, 27 incluaient des positions sur l'acide hyaluronique, 24 sur les corticoïdes et 11 sur le PRP. Les conclusions de cette revue de recommandations étaient « *qu'en adoptant une perspective globale, les injections de corticoïdes ou d'acide hyaluronique sont envisagées pour des réponses voulues différentes et peuvent être utilisées dans la gonarthrose alors que pour le **PRP**, du fait de preuves cliniques insuffisantes, il n'était pas possible de faire de recommandation définitive pour ou contre son utilisation* ».

Recommandations du GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP) de 2021⁷

Le GRIP est un groupe d'experts francophones établi en 2018 qui a pour but de développer des recommandations sur l'utilisation du **PRP** dans la gonarthrose, en utilisant une méthode par consensus

² Arrêté du 9 octobre 2017 portant radiation d'une spécialité pharmaceutique de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique paru au journal officiel du 12 octobre 2017. [\[Lien\]](#)

³ Avis de la Commission de la Transparence du 19 novembre 2014 relatif à HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie. HAS ; 2014. [\[Lien\]](#)

⁴ Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P et al. French Society of Rheumatology. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2020;87(6):548-555.

⁵ Società Italiana di Medicina Trasmfusionale e Immunoematologia. Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso nontrasfusionale. Seconda edizione. Giugno 2021: 1-16. [\[Lien\]](#)

⁶ Phillips M, Bhandari M, Grant J, Bedi A, Trojian T, Johnson A, Schemitsch E. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. Orthop J Sports Med. 2021; 9(8): 1-9.

⁷ Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noel É, Adam P, Legré-Boyer V et al. GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP, PRP Injection Research Group). Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc 2021;29(10):3195-3210.

formalisé inspirée par la méthode Delphi. Il est constitué de 15 médecins venant de 5 pays francophones (10 rhumatologues, 4 spécialistes de la rééducation et de la médecine du sport et 1 radiologue).

Cet élément n'a pas été retenu pour les raisons suivantes : ce travail a été financé par REGEN LAB, la moitié des experts impliqués ont déclaré un conflit d'intérêt et il est indiqué dans la publication que la plupart des recommandations ont été formulées sur la base d'avis d'experts à cause du manque de données de littérature.

Recommandations de l'ESSKA (European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy) de 2024⁸ sur l'utilisation des orthobiologiques injectables dans la gonarthrose

Ces travaux ont couvert 28 questions sur l'utilisation du **PRP** dans la gonarthrose (questions divisées en 3 sections : justification du PRP et indications, préparation et caractérisation du PRP, et protocole du PRP). Les recommandations ont été gradées de A à D : grade A (haut niveau de preuve), grade B (présomption scientifique), grade C (faible niveau de preuve) et grade D (avis d'experts). Elles ont été formulées en utilisant une méthode par consensus formalisé inspirée par la méthode Delphi impliquant un total de 75 cliniciens et scientifiques européens. Sur les 28 questions traitées, 9/28 étaient soutenues par de la littérature scientifique avec un haut niveau de qualité alors que pour 19/28, la littérature scientifique était jugée de qualité moyenne à faible.

Il est notamment indiqué ceci :

- **Le PRP et l'acide hyaluronique (AH) ont-ils un effet synergique ?**

Bien que la littérature préclinique et clinique actuelle suggère certains avantages potentiels de la combinaison de ces deux produits, les preuves de bénéfices clairs de la combinaison de ces traitements manquent encore. Par conséquent, le groupe de consensus reconnaît que davantage de données sont nécessaires avant de recommander la combinaison du PRP et de l'AH par rapport au PRP seul pour l'arthrose du genou. (Grade C, Consensus fort : 7,8/9).

- **Efficacité globale du PRP** : Les données cliniques confirment l'efficacité du PRP dans le traitement de l'arthrose du genou. Des études cliniques de niveau I et II, ainsi que d'autres études prospectives, soutiennent l'innocuité et le bénéfice clinique du PRP dans le traitement de gonarthrose, par rapport au placebo (solution saline) et aux traitements contrôles tels que l'acide hyaluronique (AH) ou les corticoïdes (CS). L'efficacité du PRP dans le traitement de l'arthrose du genou a également été appuyée par des méta-analyses et confirme les résultats de la recherche préclinique. Le groupe de consensus conclut qu'il existe suffisamment de preuves précliniques et cliniques pour recommander l'utilisation du PRP dans l'arthrose du genou (Grade A avec un fort degré de consensus : 8/9).

- **Efficacité versus corticostéroïdes** : Le groupe de consensus considère que les injections de PRP sont une option thérapeutique plus sûre, non toxique pour le cartilage et plus efficace, avec des améliorations cliniques à plus long terme par rapport aux injections de corticoïdes (Grade A avec un fort degré de consensus : 8,7/9).

- **Efficacité versus AH** : Sur la base des preuves actuellement disponibles, le groupe de consensus soutient l'utilisation du PRP par rapport à l'AH pour l'arthrose du genou en raison de l'amélioration clinique globale et des effets durables attendus. Le groupe d'experts reconnaît toutefois qu'il existe différentes formulations des produits pouvant introduire un certain biais dans les conclusions des méta-analyses (Grade B, Consensus fort : 8,1/9).

- **Indication clinique (degré d'arthrose)** : les preuves cliniques ont démontré l'efficacité du PRP chez les patients présentant à la fois des degrés légers et modérés d'arthrose du genou (KL ≤

⁸ Laver L, Filardo G, Sanchez M, Magalon J, Tischer T, Abat F et al. The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2024;1–15.

3). Le groupe de consensus conclut que le PRP peut être indiqué principalement dans les cas légers et modérés d'arthrose du genou. (Grade A, consensus fort : 8,1/9). Le traitement par PRP pourrait être envisagé dans certains cas d'arthrose sévère du genou (KL4), par exemple chez les patients qui refusent ou ne sont pas aptes à subir une intervention chirurgicale en raison de comorbidités bien que l'on puisse s'attendre à des résultats inférieurs et les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils discutent ou suggèrent cette approche. (Grade C Consensus fort : 8,1/9).

- **Nombre d'injections recommandées** : Selon le groupe ESSKA, la littérature n'est pas concluante à ce jour sur le nombre optimal d'injections par cycle de traitement PRP pour l'arthrose du genou. La majorité des articles rapporte que les protocoles supérieurs à une (1) injection apportent une meilleure amélioration clinique, du moins pour l'arthrose précoce.

Le groupe de consensus est conscient que des facteurs tels que le volume d'injection et la concentration plaquettaire peuvent différer largement entre les produits PRP disponibles et peuvent influencer l'effet d'une injection.

Le groupe de consensus recommande une fourchette de 2 à 4 injections (Grade B, consensus fort : 8/9).

Études cliniques

Le demandeur fournit les éléments de preuve **non spécifiques** suivants :

- L'étude pilote Renevier et al. (2018)⁹, non contrôlée, multicentrique, incluant 77 patients (83 genoux), qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de l'association **CELLULAR MATRIX PRP-AH (dosage 2+2 ml – protocole à 3 injections)** dans la prise en charge de l'arthrose tibio-fémorale du genou, avec un suivi de 270 jours pour le critère de jugement principal.
- La méta-analyse en réseau d'essais contrôlés randomisés (ECR) de Li et al. (2020)¹⁰, incluant 19 études (soit 2395 patients), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de 5 traitements différents pour les patients souffrant d'arthrose, comprenant les corticoïdes, l'**AH**, le **PRP**, le placebo et l'association **PRP-AH**.
- La méta-analyse de Karasavvidis et al. (2021)¹¹, incluant 3 ECR et 1 étude observationnelle pour un total de 377 patients (193 patients PRP-AH versus 184 patients AH seul), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du **PRP-AH par rapport à l'AH seul** pour la prise en charge de l'arthrose du genou.
- La méta-analyse de Aw et al. (2021)¹², incluant 10 études (7 ECR et 3 études de cohorte rétrospectives) pour un total de 983 patients (496 PRP-AH vs 487 PRP seul), qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'association **PRP-AH au PRP seul** dans le traitement de la gonarthrose. Cette méta-analyse évaluant l'effet de l'acide hyaluronique est hors du champ de l'évaluation puisque ce n'est pas l'objet de la demande déposée qui porte sur l'association PRP-AH. Elle n'a donc pas été retenue.

⁹ Renevier JL, Marc JF, Adam P, Sans N, Le Coz J, Prothoy Y. "Cellular matrix PRP-HA": A new treatment option with platelet-rich plasma and hyaluronic acid for patients with osteoarthritis having had an unsatisfactory clinical response to hyaluronic acid alone: Results of a pilot, multicenter French study with long-term follow-up. Rheumatology. 2018; 13 (4): 230-8.

¹⁰ Li B, Zhang Y, Bi L. Comparative efficacy of treatments for patients with knee osteoarthritis: a network meta-analysis. Eur J Med Res. 2020; 25(27): 1-11.

¹¹ Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, Cole BJ. Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Improves Pain and Function Compared With Hyaluronic Acid Alone in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Arthroscopy. 2021 ; 37(4): 1277-1287.

¹² Aw AAL, Leeu JJ, Tao X, Rahmatullah H, Razak BA. Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. J Exp Orthop. 2021;12(8): 1-15.

- La méta-analyse de Zhang *et al.* (2022)¹³, incluant 13 études (9 ECR et 4 études de cohorte) pour un total de 1118 patients (558 PRP-AH vs 560 PRP seul), qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité curative et la sécurité de la combinaison **PRP-AH en comparaison au PRP seul** dans le traitement de l'arthrose du genou. *Cette méta-analyse évaluant l'effet de l'acide hyaluronique est hors du champ de l'évaluation puisque ce n'est pas l'objet de la demande déposée qui porte sur l'association PRP-AH. Elle n'a donc pas été retenue.*
- La méta-analyse de Zhao *et al.* (2020)¹⁴, incluant 7 études (5 ECR et 2 études de cohorte) pour un total de 941 patients, qui avait pour objectif d'explorer l'efficacité et la sécurité de l'association **PRP-AH versus PRP seul ou AH seul** dans le traitement de l'arthrose du genou. *Cette étude n'a pas été retenue car d'autres méta-analyses plus récentes et incluant plus d'études comparant l'association PRP-AH à l'AH seul (y compris celles sélectionnées dans cette méta-analyse) ont été retenues. De plus, dans cette méta-analyse les auteurs n'ont pas établi de différence minimale cliniquement pertinente entre les traitements et la comparaison de l'efficacité du PRP-AH versus l'AH seul n'a pas pu être réalisée étant donné le faible nombre d'études comparant ces 2 traitements.*

➔ Dosage PRP 2ml + AH 2ml - Protocole à 3 injections

Étude Renevier *et al.* 2018⁹

Il s'agit d'une étude pilote, non contrôlée, multicentrique (6 centres français) incluant des patients âgés de 40 à 85 ans, avec une gonarthrose de grade II ou III confirmée radiographiquement (échelle de Kellgren et Lawrence¹⁵), avec une douleur à la marche comprise entre 3 et 8 sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points, et n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement antérieur à base d'AH seul (score Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index [WOMAC¹⁶] A1 sans amélioration d'au moins 3 points, 3 mois après la dernière injection).

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de l'association CELLULAR MATRIX PRP-AH dans la prise en charge de l'arthrose tibio-fémorale du genou.

Le protocole de traitement a consisté en une série de 3 injections dans le genou de 4 ml de préparation de PRP-AH CELLULAR MATRIX, à raison d'une première injection à J0, d'une 2^{ème} injection à J60 et d'une 3^{ème} injection à J180.

Le suivi était de 270 jours après la première injection. De plus, pour évaluer l'efficacité à long terme, une enquête a été menée en décembre 2017 (suivi compris entre 3 ans et 8 mois et 4 ans et 3 mois).

Le critère de jugement principal était la variation de la douleur à la marche (score WOMAC A1), mesurée sur une échelle visuelle analogique numérique en 11 points, entre le début de l'étude et J270.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La variation du score WOMAC A1 entre J0 et les autres dates de suivi ;
- La variation du score de tous les autres items du questionnaire WOMAC entre J0 et J270 ;
- Le taux de réponders (critères de jugement de l'OMERACT-OARSI - Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial and Osteoarthritis Research Society International, c'est-à-dire une

¹³ Zhang Q, Liu T, Gu Y, Gao Y, Ni J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus platelet-rich plasma alone for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1): 1-13.

¹⁴ Zhao J, Huang H, Liang G, Zeng LF, Ynag W, Liu J. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(224):1-12.

¹⁵ Évaluation du stade de l'arthrose sur une échelle de 0 à V. Les stades II à IV sont considérés comme des arthroses authentiques.

¹⁶ Le score WOMAC se mesure grâce à un questionnaire auto-administré : 24 questions de type échelle de Likert ou échelle visuelle analogique. Il explore trois dimensions : douleur (/20), raideur (/8), fonctionnement physique (/68). Plus le score est haut plus la douleur, la raideur et les limitations fonctionnelles sont importantes (score global /96 = situation la plus péjorative).

amélioration de la douleur ou du fonctionnement $\geq 50\%$ et une réduction $\geq 20\text{mm}$ sur une échelle visuelle analogique de 100 mm pour les « répondeurs strictes », et pour les « répondeurs », une amélioration de la douleur ou du fonctionnement $\geq 20\%$ et une réduction $\geq 10\text{mm}$ sur une échelle visuelle analogique de 100 mm dans au moins 2 des 3 domaines suivants : douleur, fonction et évaluation globale du patient) ;

- L'évaluation de la performance du traitement à long terme (Questionnaire) ;
- Les événements indésirables.

Soixante-dix-sept patients (83 genoux) ont été inclus entre septembre 2013 et avril 2014. Sur ces 77 patients, 10/77 (13%) sont sortis de l'étude pour les raisons suivantes : 6 abandons, 1 perdu de vue, 1 pour des raisons indépendantes de l'étude, 1 en raison d'une ostéonécrose du condyle fémoral latéral et 1 en raison d'une aggravation de l'arthrose à la radiographie.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

Nombre de genoux, n	83
Âge moyen, moyenne $\pm$ SD	62 $\pm$ 11 ans
Hommes	58 % (48/83)
IMC, moyenne $\pm$ SD	27,4 $\pm$ 3,9 kg/m ²
Grades Kelgren and Lawrence	
Grade II	43% (36/83)
Grade III	57% (47/83)

Résultats

Tableau 1. Évaluation de la douleur à la marche (WOMAC A1)

	Score WOMAC A1 (SD)	Amélioration vs J0
J0 (baseline)	5,87 $\pm$ 1,53	-
J60	3,39 $\pm$ 1,88	40%
J180	2,18 $\pm$ 2,03	63%
J270 (CJP)	1,89 $\pm$ 1,76	65%

La douleur à la marche, mesurée par le score WOMAC A1, a diminué de 65% entre le début de l'étude et J270.

Pour cette étude de faisabilité non comparative, les critères secondaires n'ont pas été rapportés car de nature exploratoire.

Les principales limites de cette étude pilote sont son caractère non contrôlé (comparaison avant-après) et la quantité importante de données manquantes due à un remplissage incomplet du questionnaire WOMAC. Même pour le critère de jugement principal, nous ne connaissons pas le nombre de patients pour lesquels les mesures ont été effectuées.

→ Méta-analyses

Méta-analyse de Li et al. 2020¹⁰

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau d'ECR dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de **cinq traitements différents** pour les patients souffrant d'arthrose, comprenant les corticoïdes, l'acide hyaluronique (AH), le plasma riche en plaquettes (PRP), le placebo et l'association PRP-AH.

Ont été inclus uniquement les ECR en double ou triple aveugle, avec un suivi d'au moins 1 mois, incluant des patients avec gonarthrose diagnostiquée selon les critères de l'American College of

Rheumatology, d'Ahlbäck ou de Kellgren-Lawrence, contenant au moins deux des traitements suivants : corticoïdes, AH, PRP et PRP-AH, et avec des résultats portant sur les scores quantitatifs WOMAC douleur, raideur, fonction physique ou total.

Résultats

Une revue systématique des bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library jusqu’à octobre 2018 a permis d’identifier 2 977 références. Finalement, 19 études en double-aveugle ont été sélectionnées, pour un total de 2 395 patients inclus. Selon les études, le suivi allait de 8 semaines à 2 ans. La taille de l’échantillon variait entre 10 et 174 patients. L’âge moyen variait entre 46 et 70 ans. Le nombre moyen de femmes variait de 27% à 100% des patients. Le degré de sévérité de la pathologie était aussi variable selon les patients inclus.

En ce qui concerne les cinq traitements, la comparaison entre l’AH et le placebo était la plus fréquemment rapportée avant la comparaison PRP versus placebo. Des patients ont été traités par l’association PRP-AH (au total 129 patients) dans 2/19 études (Yu *et al.* 2018 et Lana *et al.* 2016). Dans les 19 études, 17 étaient à deux bras, tandis que les 2 restantes étaient à trois ou quatre bras. Le nombre d’injections et le dosage de chaque traitement étaient aussi variables selon les études.

Selon l’analyse SUCRA (surface sous la courbe de classement cumulatif) qui illustre la probabilité de classement de chaque traitement pour les différents critères (plus la valeur de la SUCRA est élevée, plus l’intervention est bien classée), l’association PRP-AH arrive en première position pour les critères de raideur, de fonction physique et sur le score WOMAC total. Sur le critère de douleur, l’association PRP-AH arrive en seconde position après le PRP seul (voir Tableau ci-dessous).

Tableau 2. Probabilités SUCRA de tous les traitements sur les critères de jugement

Traitement	Douleur	Raideur	Fonction physique	Total
AH	0,402	0,386	0,343	0,370
Corticoïdes	0,152	0,172	0,195	0,170
PRP	0,691	0,603	0,608	0,624
Placebo	0,084	0,096	0,083	0,070
PRP-AH	0,670	0,743	0,772	0,765

Les données ont été analysées au moyen d’un modèle bayésien. Il est spécifié dans la publication qu’il n’y a pas de preuve d’incohérence entre les effets estimés de façon directe et indirecte quand on compare les différentes études et qu’il n’a pas été observé de biais de publication. En revanche, la vérification de la plausibilité de l’hypothèse de transitivité n’est pas mentionnée. D’autant plus que les auteurs soulignent la forte hétérogénéité et la faible qualité des études incluses. Il ne semble pas non plus que le risque de biais et la qualité des études incluses aient été évalués. Ce qui pose question pour l’interprétation des résultats fournis.

Méta-analyse de Karasavvidis *et al.* 2021¹¹

Cette méta-analyse avait pour objectif d’évaluer l’efficacité du **PRP-AH par rapport à l’AH seul** pour la prise en charge de l’arthrose du genou.

La revue systématique et la méta-analyse ont été réalisées conformément aux recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La recherche bibliographique a été effectuée à partir des bases de données Medline/PubMed, SCOPUS et Cochrane Central jusqu’au 4 mai 2020. Les critères d’inclusion étaient les suivants : ECR ou études observationnelles comparant l’association de PRP et d’AH à l’AH seul chez des patients souffrant d’arthrose du

genou, études rapportant des données quantitatives sur les critères de jugement et études publiées en anglais. La qualité des études a été évaluée en se basant sur les niveaux de preuve du Center for Evidence-Based Medicine (CEBM). Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil Cochrane pour les ECR et de l'outil ROBINS-I (Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions) pour les études non randomisées. Cependant, le biais de publication n'a pas pu être évalué.

Le critère de jugement principal portait sur le changement de l'intensité de la douleur évaluée par échelle visuelle analogique (EVA, échelle de 0 à 10 mm allant de « aucune douleur » à « douleur maximale ») à six mois. Les critères secondaires incluaient les scores EVA à trois mois et à douze mois, ainsi que les scores de douleur, de raideur et de fonctionnement physique de l'indice WOMAC à douze mois.

Résultats

La recherche bibliographique a permis d'identifier 386 publications, parmi lesquelles 4 études ont été sélectionnées (3 ECR [Yu *et al.* 2018, Lana *et al.* 2016, Papalia *et al.* 2019] et 1 étude observationnelle transversale [Saturveihan *et al.* 2016]) incluant un total de 377 patients (193 patients PRP-AH versus 184 patients AH seul). La durée moyenne du suivi était de $10,5 \pm 2,6$ mois, allant de 6 à 12 mois. L'âge moyen des patients était de 57 ± 7 [22-87] ans et 41 % des patients étaient des hommes. Tous les patients avaient un diagnostic d'arthrose du genou avec une classification Kellgren-Lawrence allant de I à IV. La fréquence des injections, les formulations et les concentrations n'étaient pas standardisées dans les études incluses. Aucune étude n'a été jugée comme présentant un risque de biais élevé. Seule l'étude observationnelle a été jugée comme présentant un faible risque de biais dans tous les domaines examinés.

Les résultats observés sur les critères de jugement sont les suivants :

Score EVA

Une réduction statistiquement significativement plus importante du score de douleur EVA a été démontrée dans le groupe PRP-AH en comparaison au groupe AH seul à 3, 6 et 12 mois de suivi avec néanmoins un degré d'hétérogénéité des études substantiel pour les résultats à 3 et 6 mois :

- Évolution score EVA à 3 mois, différence de moyenne standardisée [DMS] : 1,13 ; IC à 95 % : 0,56-1,70 ; I^2 : 56,7 % ; $p < 0,001$ [2 études],
- Évolution score EVA à 6 mois (CJP), DMS : 1,08 ; IC à 95 % : 0,54-1,62 ; I^2 : 67,9 % ; $p < 0,001$ [3 études],
- Évolution score EVA à 12 mois, DMS : 1,13 ; IC à 95 % : 0,74-1,52 ; I^2 : 0,0 % ; $p < 0,001$ [2 études].

Score WOMAC

Une réduction statistiquement significativement plus importante des scores WOMAC de fonction physique et de raideur a été démontrée dans le groupe PRP-AH en comparaison au groupe AH seul à 12 mois de suivi. En revanche, sur le score WOMAC douleur, aucune différence statistiquement significative n'a été établie entre les groupes à 12 mois :

- Évolution score WOMAC fonction physique à 12 mois, DMS : 0,91 ; IC à 95 % : 0,65-1,17 ; I^2 : 0,0 % ; $p < 0,001$ [2 études],
- Évolution score raideur à 12 mois, DMS : 1,09 ; IC à 95 % : 0,80-1,38 ; I^2 : 0,0 % ; $p < 0,001$ [2 études],
- Évolution score douleur à 12 mois, DMS : 0,36 ; IC à 95 % : -0,19-0,91 ; I^2 : 74,1 % ; $p = \text{NS}$ [2 études].

Les principales limites de cette étude sont l'inclusion d'études de cohorte dont la robustesse méthodologique n'est pas assurée, le degré substantiel d'hétérogénéité des études, dû principalement à la non-

standardisation des protocoles d'injection et des formulations ainsi que le nombre relativement faible d'études incluses et utilisées pour les analyses de chaque critère de jugement (en général 2).

3.5.1.2 Données spécifiques

Le demandeur a fourni les données **spécifiques** suivantes :

- L'étude Barac *et al.* (2018)¹⁷, contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, avec un recueil prospectif des données, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité des injections intra-articulaires de **PRP-AH** préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=19 patients soit 30 genoux) à des injections intra-articulaires réalisées avec **2 types d'AH** différents (ARTHROVISC [n=19 patients soit 30 genoux] et OSTENIL PLUS [n=15 patients soit 30 genoux]) dans le traitement de l'arthrose du genou de grade $\leq$ III selon la classification de Kellgren-Lawrence, avec un suivi de 12 mois.
- L'étude Ciapini *et al.* (2023)¹⁸, contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, avec un recueil prospectif des données, qui avait pour objectif d'évaluer si le **PRP-AH** préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=20 patients) peut être plus efficace que le **PRP ou l'AH seuls** (n=20 patients par groupe) en termes de récupération fonctionnelle et de contrôle de la douleur, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi.
- L'étude Adam *et al.* (non publiée)¹⁹, de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, avec un recueil prospectif des données, qui avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité d'une unique injection de **PRP-AH** préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=81 patients) comparativement à une unique injection d'**AH seul** (SYNVISC-ONE, n=75 patients) sur la réduction de la douleur à la marche, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi.
- L'étude Palco *et al.* (2021)²⁰, comparative, monocentrique, avec un recueil rétrospectif des données visant à comparer l'efficacité du **PRP-AH** (n=28 patients) préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT au **L-PRP** (plasma à forte concentration de plaquettes et de leucocytes, n=23) préparé avec REGENKIT-THT-3/REGENCELL chez des patients souffrant d'arthrose légère à modérée (grade II-III de l'échelle de Kellgren-Lawrence), après 1 an de suivi. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique (étude monocentrique, recueil rétrospectif des données avec évaluation des résultats pour seulement 51 patients sur les 101 patients traités pendant la période considérée), cette étude n'a pas été retenue par la Commission.*
- L'étude Legosz *et al.* (2017)²¹, étude simple bras, monocentrique (Pologne), avec un recueil prospectif des données, dont l'objectif était l'évaluation des résultats à court terme (6 semaines)

¹⁷ Barac B, Damjanov N, Zekovic A. The new treatment approach in knee osteoarthritis: Efficacy of cellular matrix combination of platelet rich plasma with hyaluronic acid versus two different types of hyaluronic acid (HA). Int. J. Clin. Rheumatol. 2018; 13(5): 289-295.

¹⁸ Ciapini G, Simonetti M, Giuntoli M, Varchetta G, De Franco S, Ipponi E et al. Is the Combination of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid the Best Injective Treatment for Grade II-III Knee Osteoarthritis? A Prospective Study. Advances in Orthopedics. 2023; 2: 1-6.

¹⁹ Adam P, Ornetti P, Cyteval C, Benguella L, Ferreira-Lopez R, Morel H, et al. Étude multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée visant à comparer la sécurité et la performance du dispositif Cellular MatrixTM (association de concentré plaquettaire autologue (A-PRP) et d'acide hyaluronique non réticulé) à celles de Synvisc-One (acide hyaluronique réticulé) dans le traitement de l'arthrose légère à modérée du genou. Protocole (n° ID RCB : 2015-A01740-49, Rev16 du 05/10/2020) et rapport d'étude (n°2015-OA-003, v1 du 24/03/2022) fournis. Étude non publiée.

²⁰ Palco M, Fenga D, Basile GC, Rizzo P, Cavalieri B, Leonetti D et al. Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus leucocyte and platelet-rich plasma in the conservative treatment of knee osteoarthritis. A retrospective study. Medicina (Kaunas). 2021; 57(3): 1-13.

²¹ Legosz P, Sarynska S, Stepinski P, Pulik L, Niewczas P, Kotela A et al. Early term results of usage combined hyaluronic acid and platelet rich plasma in knee osteoarthritis. Chir. Narzadow Ruchu Ortop. Pol. 2017; 82(5): 151-159.

du PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT²² dans la prise en charge de l'arthrose du genou (grades I-IV de l'échelle de Kellgren-Lawrence) chez 52 patients. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique (non-comparative, monocentrique, critères non hiérarchisés, suivi court...), cette étude n'a pas été retenue par la Commission.*

Étude Barac et al., 2018

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, avec un recueil prospectif des données visant à comparer l'efficacité des injections intra-articulaires de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=19 patients soit 30 genoux) à des injections intra-articulaires réalisées avec 2 types d'AH différents (ARTHROVISC [n=19 patients soit 30 genoux] et OSTENIL PLUS [n=15 patients soit 30 genoux]) dans le traitement de l'arthrose du genou de grade $\leq$ III selon la classification de Kellgren-Lawrence, avec un suivi de 12 mois. Les critères de jugement non hiérarchisés étaient la douleur mesurée avec l'EVA, les scores WOMAC, KOOS et IKDC ainsi que l'épaisseur du cartilage à l'échographie sur les compartiments latéral, trochléaire et médian. À l'inclusion, les groupes étaient comparables sur les critères démographiques, les grades Kellgren-Lawrence ainsi que sur les scores EVA, WOMAC, KOOS et IKDC.

De meilleurs scores EVA, WOMAC, KOOS et IKDC ont été observés dans le groupe CELLULAR MATRIX en comparaison aux 2 groupes AH à 2, 6 et 12 mois. Par ailleurs, pour tous les scores, il est observé une amélioration par rapport à l'inclusion dans les 3 groupes de traitement à 2 mois de suivi. À partir de 6 mois de suivi, il est observé dans les 2 groupes AH une détérioration pour tous les scores alors que les scores du groupe CELLULAR MATRIX continuent de s'améliorer puis se stabilisent à 12 mois.

Sur le critère d'épaississement du cartilage, il n'a pas été observé d'amélioration dans les 2 groupes d'AH à 2, 6 et 12 mois de suivi. Dans le groupe CELLULAR MATRIX, une amélioration de l'épaisseur du cartilage est observée à 2, 6 et 12 mois de suivi dans le compartiment médial et dans le compartiment latéral. Aucune amélioration de l'épaisseur du cartilage n'a été observée dans le compartiment trochléaire.

Les résultats décrits vont dans le sens d'une supériorité de l'efficacité du PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT par rapport aux 2 AH ARTROVISC et OSTENIL PLUS. Toutefois, cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques dont les principales sont son caractère monocentrique, le nombre limité de patients, l'absence d'hypothèse statistique définie a priori et de calcul du nombre de sujets nécessaires, l'absence de précision sur la méthode de randomisation, et la réalisation de l'insu.

Étude Ciapini et al., 2023

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, monocentrique, avec un recueil prospectif des données visant à évaluer si le PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=20 patients) peut être plus efficace que le PRP ou l'AH seuls (n=20 patients par groupe) en termes de récupération fonctionnelle et de contrôle de la douleur, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi. Les critères de jugement non hiérarchisés étaient la douleur mesurée avec l'EVA et le score WOMAC. À l'inclusion, les groupes semblaient comparables sur les scores EVA et WOMAC.

Pour la douleur, une différence entre les groupes en faveur du PRP-AH est observée sur la variation de score EVA entre l'inclusion et le suivi à 6 mois (2,8 versus 1,6 pour la comparaison avec l'AH et 2,8

²² Précision non trouvée dans la publication mais donnée par le fabricant qui écrit l'avoir obtenue auprès des auteurs de l'étude.

versus 2,6 pour la comparaison avec le PRP). Pour le score WOMAC, une plus grande amélioration est observée dans les groupes avec PRP par rapport au groupe avec AH seul alors qu'aucune différence n'est observée entre les groupes PRP-AH et PRP seul à 6 mois.

Les résultats décrits suggèrent une supériorité de l'efficacité sur la douleur et sur la récupération fonctionnelle du PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT par rapport à l'AH. Toutefois, cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques dont les principales sont son caractère monocentrique, l'absence d'hypothèse statistique définie à priori et de calcul du nombre de sujets nécessaires ainsi que l'absence de précision sur les méthodes de randomisation et de l'insu.

Étude Adam *et al.*, non publiée

La méthodologie et les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (uniquement médecin-observateur indépendant en aveugle des traitements utilisés), multicentrique (France), avec un recueil prospectif des données visant à démontrer la non-infériorité d'une unique injection de **PRP-AH** préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=81) comparativement à une unique injection d'**AH seul** (SYNVISC-ONE, n=75) sur la réduction de la douleur à la marche, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi.

Le critère de jugement principal était la réduction de la douleur à la marche du genou traité entre J0 et M6, évaluée par le score WOMAC A1 mesuré sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm. De nombreux critères secondaires sans analyse hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha prévue au protocole ont été listés mais sont considérés comme exploratoires et rapportés uniquement à titre indicatif dans le résumé tabulé en Annexe. À l'inclusion, les groupes semblaient homogènes sauf pour le grade Kellgren-Lawrence avec plus de patients de Grade III dans le groupe PRP-AH (70%) comparativement au groupe AH (53%).

Concernant le critère de jugement principal de douleur à la marche évalué par le score WOMAC A1 (0-100 mm) à l'inclusion et à 6 mois, la non-infériorité du groupe PRP-AH par rapport au groupe AH est vérifiée puisque la borne supérieure de l'IC 95% est inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (6,8 mm) pour la population analysée ITT (identique à la population en per protocole), différence des moyennes des moindres carrés (mm) : $-6,341 \pm 3,121$ (IC 95% [-12,506 ; -0,176]).

Les résultats décrits démontrent la non-infériorité d'une unique injection de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT comparativement à une unique injection d'AH seul à 6 mois de suivi. Toutefois, il faut souligner que les patients n'étaient pas en aveugle du traitement, ce qui a pu influencer leur réponse au questionnaire WOMAC et finalement biaiser les résultats de l'étude.

Il est également à noter qu'aucune analyse en supériorité sur un critère de jugement secondaire n'a été prévue dans cette étude de non-infériorité, ce qui aurait permis d'avoir une quantification d'un potentiel apport du traitement à l'étude pour contrebalancer la perte d'efficacité consentie.

Études en cours

CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT fait actuellement l'objet d'évaluations dans le cadre de deux essais contrôlés randomisés respectivement à Singapour (étude Zhang *et al.*) et aux États-Unis (2015-OA-003).

Ces deux études évaluent l'efficacité de deux injections de PRP-AH à deux injections d'AH ou de soluté salin :

- L'étude Zhang *et al.* est une étude monocentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle comparant le PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT à l'acide hyaluronique ORTHOVISC sur le critère principal douleur à la marche à 12 mois de suivi. Cette étude évalue également en critères secondaires la présence d'un œdème de la moelle osseuse et d'un

épanchement articulaire (à l'inclusion et à 12 mois) définie à l'aide d'une technique d'imagerie par résonance magnétique.

- L'étude 2015 OA-003 est une étude multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle avec recueil prospectif des données, visant à déterminer si un traitement par PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT est statistiquement supérieur à un placebo salin ou à l'acide hyaluronique ARTHROVISC40 seul en termes :
 - D'amélioration des symptômes liés à l'arthrose entre J0 et M6 ;
 - De réduction de la douleur à la marche entre J0 et M6.

Les critères secondaires d'évaluation portent sur la mesure à 1, 3, 4 et 12 mois des scores WOMAC A1, A, B, C et Total, du taux de réponders OMERACT-OARSI, de l'appréciation globale du traitement par le patient, de la qualité de vie (SF-36) et de la consommation d'antalgiques.

3.5.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Études non spécifiques

Étude Renevier *et al.*, 2018 [dosage PRP 2ml + AH 2ml]

- Événements indésirables graves : aucun événement indésirable grave n'a été signalé.
- Événements indésirables liés au traitement : un ou plusieurs effets indésirables liés au traitement ont été rapportés pour 13% (11/83) des genoux. Il s'agissait pour la plupart de réactions inflammatoires légères à modérées sur le site traité ; un seul patient a souffert d'une douleur aigue durant 6 heures.

Études spécifiques

Étude Barac *et al.*, 2018

- Aucun événement indésirable grave n'a été signalé chez les patients du groupe CELLULAR MATRIX.
- Dans les groupes AH, des réactions inflammatoires légères, avec rougeur sur la zone traitée d'une durée maximale de 12 heures ont été rapportées chez 2/19 patients dans le groupe ARTHROVISC et chez 3/15 patients dans le groupe OSTENIL PLUS.

Étude Ciapini *et al.*, 2023

Aucun événement indésirable documenté dans les 3 groupes traités.

Étude Adam *et al.*, non publiée

Événements indésirables (EI) locaux et systémiques au cours de l'étude : pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.

- EI post-injection à J0 : 16 EI dans le groupe PRP-AH vs 19 EI dans le groupe AH.
- EI de J1 à M12 : 54 EI dans le groupe PRP-AH vs 58 EI dans le groupe AH
- EI liés au traitement : 6 EI dans le groupe PRP-AH vs 4 EI dans le groupe AH

Événements indésirables graves (EIG)

- 7 EIG dans le groupe PRP-AH et 5 EIG dans le groupe AH.
- EIG lié au traitement : un malaise vagal après l'injection dans le groupe PRP-AH.

Tolérance globale mesurée par EVA de 100 mm à J0, M1, M3 et M6

- Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.

Matéiovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'évènements indésirables de 0,016% au niveau national, de 0,014% au niveau européen et de 0,012% au niveau mondial sur la période allant de janvier 2019 à début juillet 2024. Les 41 évènements déclarés concernaient des réactions inflammatoires (30), la formation de papules suite à des injections intradermiques (4), des réactions au produit après une ou plusieurs injections (3), une douleur musculaire (1), un gonflement/ érythème (1), une réactivation du virus herpès simplex (HSV) (1) et une éruption cutanée (1).

3.5.1.4 Bilan des données

Au total, les données suivantes ont été retenues :

- **Données non spécifiques :** les avis rendus par la CNEDiMTS en 2015 sur 10 solutions d'acide hyaluronique dont le SA ou le SR avait été jugé insuffisant, les recommandations de la SFR, de l'ESSKA, une revue systématique canadienne de recommandations cliniques sur les injections intra-articulaires de corticoïdes, d'acide hyaluronique ou de PRP dans la prise en charge de la gonarthrose ainsi que 2 méta-analyses et une étude pilote non contrôlée multicentrique étudiant le dosage PRP-AH 2+2ml.
- **Données spécifiques :** 3 études contrôlées randomisées, 1 étude comparative monocentrique et une étude simple bras monocentrique.

Acide hyaluronique

Depuis 2017, tous les produits à base d'acide hyaluronique ont été déremboursés en France pour cause d'intérêt médical insuffisant.

PRP

- La SFR et la revue systématique canadienne de recommandations cliniques n'ont pu conclure sur le bénéfice des injections articulaires de PRP pour le traitement de la gonarthrose compte tenu du manque de suivi et des preuves cliniques insuffisantes au moment de la rédaction.
- Les principales conclusions du consensus d'experts de l'ESSKA principalement basées sur une littérature scientifique jugée de qualité moyenne à faible et sur des avis d'experts, sont que le PRP peut être considéré comme une option de traitement acceptable pour la gonarthrose et comme une possible 1^{ère} ligne de traitement dans la gonarthrose légère à modérée.

Association PRP-AH

- La position de l'ESSKA sur l'association PRP-AH est que les preuves de bénéfices clairs de la combinaison de ces traitements manquent encore. Par conséquent, le groupe de consensus reconnaît que davantage de données sont nécessaires avant de recommander la combinaison du PRP et de l'AH par rapport au PRP seul pour l'arthrose du genou.
- Les 2 méta-analyses non spécifiques ont été réalisées sur un nombre variable d'études (allant de 4 à 19 études, soit 377 à 2395 patients) de qualité méthodologique majoritairement faible pour des durées de suivi variables allant de 8 semaines à 24 mois. Les études incluses comprenaient des études de cohorte, étaient réalisées à différentes périodes, sur des populations avec une sévérité d'arthrose variable et avec des protocoles d'injections et des formulations de produits non standardisés. Ceci explique la forte

hétérogénéité mise en évidence. En faisant abstraction de ces limites méthodologiques, ces méta-analyses suggèrent au mieux un effet symptomatique faible des injections de PRP-AH sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose. La forte hétérogénéité des effets des traitements à base de PRP-AH mise en évidence par ces analyses remet en question la pertinence de l'approche méta-analytique et conduit à privilégier une évaluation par produit.

- L'étude pilote *Renewier et al.* 2018, étudiant le dosage PRP-AH 2+2ml (non spécifique), conclut à une diminution de la douleur à la marche, mesurée par le score WOMAC A1, de 65% entre le début de l'étude et J270. Cependant cette étude a de nombreuses limites qui rendent son interprétation délicate : son caractère non contrôlé (comparaison avant-après) et une quantité importante de données manquantes due à un remplissage incomplet du questionnaire WOMAC.
- Données spécifiques : PRP-AH versus AH
 - L'étude *Adam et al.* montre une non-infériorité d'une unique injection de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT (n=81 patients) comparative-ment à une unique injection d'AH seul (SYNVISC-ONE, n=75 patients) sur la réduction de la douleur à la marche, chez des patients avec une gonarthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, à 6 mois de suivi. Toutefois, il faut souligner que le comparateur de cette étude n'est pas reconnu par la commission comme un traitement efficace de référence. Les patients n'étaient d'ailleurs pas en aveugle du traitement, ce qui a pu influencer leur réponse au questionnaire WOMAC et finalement biaiser les résultats de l'étude.
 - Les résultats des 2 études contrôlées, randomisées *Barac et al.* (2018, n=53 patients) et *Ciapini et al.* (2023, n=60 patients) ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité de l'association PRP-AH préparée avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT, car ces études ont de très nombreuses limites méthodologiques dont les principales sont leur caractère monocentrique, le nombre limité de patients, l'absence d'hypothèses statistiques et de calcul du nombre de sujets nécessaires ainsi que l'absence de précision sur la méthode de randomisation et/ou de l'insu.
- En matière de sécurité, les événements de matériovigilance font état principalement de réactions inflammatoires.

3.5.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'ESCEO²³ et l'OARSI²⁴, Les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique) et des facteurs de risque généraux (âge, polymédication...), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (épanchements), et du degré d'atteinte structurelle.

²³ Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-350.

²⁴ Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-1589.

Le traitement pharmacologique de la douleur comporte initialement du paracétamol et des antalgiques locaux (AINS topiques). En cas d'échec, la prise orale d'AINS peut être prescrite. Les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent aussi être utilisés notamment pendant les phases congestives.

Les recommandations internationales sont divergentes quant à la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose. En effet, les injections d'acide hyaluronique sont soit non recommandées dans la prise en charge de la gonarthrose, soit proposées après échec ou intolérance au paracétamol et aux AINS, ou encore proposées après échec des injections de corticoïdes. En France, depuis 2017, tous les produits à base d'acide hyaluronique ont été déremboursés pour cause d'intérêt médical insuffisant. Une méta-analyse publiée en 2022 dans le British Medical Journal (BMJ)²⁵ sur la viscosupplémentation dans la gonarthrose conforte cette décision.

Les injections de PRP seul ou associé à l'acide hyaluronique ne sont à ce jour pas recommandées en pratique courante.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

Le PRP associé à l'acide hyaluronique (PRP-AH) préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT pourrait constituer une alternative dans le traitement de la gonarthrose. Toutefois, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'objectiver son efficacité. Dès lors, la place de CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT dans la stratégie thérapeutique de la gonarthrose ne peut être déterminée.

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

3.6 Intérêt de santé publique

3.6.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise principalement par les symptômes suivants : douleur, craquement et raideur. Les lésions du cartilage ne régressent pas, mais leur progression n'est pas linéaire. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

²⁵ Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022 Jul 6;378:e069722.

3.6.2 Épidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes. Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose²⁶ a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ans ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. Le tableau suivant rapporte la prévalence de la gonarthrose, en adaptant les pourcentages aux données INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2024. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2023 près de 2,7 millions de personnes.

	Homme			Femmes			Ensemble
	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre gonarthrose
40-49 ans	4 155 921	2,1	87 274	4 318 119	1,6	69 090	156 364
50-59 ans	4 400 575	4,7	206 827	4 565 115	5,9	269 342	476 169
60-69 ans	3 888 850	6,8	264 442	4 304 299	10,5	451 951	716 393
+70 ans	4 546 975	10,1	459 244	6 247 189	15,0	937 078	1 396 323
TOTAL	16 992 321		1 017 788	19 434 722		1 727 461	2 745 249

3.6.3 Impact

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la gonarthrose ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes est un besoin de santé publique. Dans ce contexte, CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT pourrait répondre à un besoin mal couvert par les traitements antalgiques ou les injections intra-articulaires de corticoïdes. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de démontrer que CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT entraîne une diminution de la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

La prise en charge de la gonarthrose, en raison de sa prévalence et de son impact sur la qualité de vie, a un intérêt de santé publique. Néanmoins, l'intérêt thérapeutique de CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT n'étant pas établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

3.7 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 CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁶ Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L et al. ; 3000 Osteoarthritis group. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(11):1314-22.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Adam <i>et al.</i> , non publiée Protocole (n° ID RCB : 2015-A01740-49, Rev16 du 05/10/2020) et rapport d'étude (n°2015-OA-003, v1 du 24/03/2022) fournis
Type de l'étude	Étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (uniquement médecin-observateur indépendant en aveugle des traitements utilisés), multicentrique (France), avec un recueil prospectif des données.
Date et durée de l'étude	– Début inclusion : 17 juillet 2017 – Dernière inclusion : 12 février 2020 – Dernier suivi : 19 février 2021
Objectif de l'étude	Objectif principal Démontrer la non-infériorité d'une unique injection de PRP-AH préparé avec le dispositif CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT comparativement à une unique injection d'AH seul (SYNVISC-ONE) sur la réduction de la douleur à la marche à 6 mois. Objectifs secondaires Évaluer l'efficacité du PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT sur les symptômes d'arthrose totaux et décomposés (douleur, raideur et fonction physique) à différents moments après l'administration du traitement.

Méthode

Critères de sélection	<i>Critères d'inclusion</i> – Âge compris entre 40 et 80 ans – Gonarthrose fémoro-tibiale (critères de l'American College of Rheumatology) – Gonarthrose bilatérale, si douleur au genou contro-latéral $\leq$ à 30 mm sur une échelle de 0 à 100 mm et ne nécessitant pas de traitement antalgique systémique, à l'exception du paracétamol jusqu'à la dose maximale de 4 g / jour – Gonarthrose symptomatique ($50 \leq$ score WOMAC Question A1 ou C $\leq$ 90 pour la douleur à la marche ou pour la fonction articulaire, au cours des dernières 24h) – Gonarthrose radiologique de grade II-III (classification de Kellgren-Lawrence) sur une radiographie < 3 mois <i>Critères d'exclusion</i> – Injection d'AH ou de corticoïdes datant de moins de 3 mois – Injection de PRP ou de PRP-AH au cours des 12 derniers mois – Consommation de glucostéroïdes (sauf inhalés) et d'antalgiques de niveau III au cours des 3 derniers mois, et d'AINS au cours des 2 dernières semaines – Traitement par AAAL (diacérhéine, insaponifiables d'avocat et de soja, sulfate de glucosamine, chondroïtine sulfate) initié au cours des 6 derniers mois – Antécédents d'allergie à l'AH – Maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus, maladie de Hashimoto, syndrome de Bechterew) – Chirurgie du genou au cours des 3 derniers mois ou prévue dans les 6 prochains mois – Infection du genou au cours des 6 derniers mois – Troubles rhumatologiques autres que l'arthrose – Symptômes cliniques d'inflammation locale du genou – Trouble hématologique, ou coagulopathie héréditaire ou acquise – Anémie (Hb < 10g/dl) – Traitement anticoagulant – Infection aiguë – Stase veineuse ou lymphatique dans le membre du genou affecté – Maladies malignes (notamment avec une atteinte osseuse ou hématologique) – Troubles graves (cardiovasculaires, ulcère gastroduodénal actif, hémorragie digestive) – Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 45 ml/min) – Insuffisance hépatique, ou transplantation hépatique récente – Grossesse ou allaitement – Patient immunodéprimé – Diabète insulino-dépendant – Participation à un autre essai clinique au cours des 3 derniers mois (en cours ou terminé) – Participation à un autre essai clinique sur la gonarthrose au cours de l'année écoulée
-----------------------	--

	– Incapacité à se conformer aux exigences de l'étude – Toute autre raison qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec le bon déroulement de l'étude
Cadre et lieu de l'étude	– 3 centres en France : – CHU Lapeyronie – Montpellier (112 patients) – CHU de Dijon (26 patients) – Clinique Médipôle Garonne – Toulouse (18 patients)
Produits étudiés	– PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT. Dosage PRP 3,5ml + AH 2ml. Injection unique. – AH réticulé, SYNVISCO-ONE. Solution visco-élastique contenant 48 mg de dérivés de l'AH (80% Hylan A avec un poids moléculaire de 6000kDa et 20% Hylan B gel hydraté) tamponnée dans une solution physiologique de chlorure de sodium. Injection unique.
Critère de jugement principal	Réduction de la douleur à la marche du genou traité entre J0 et M6, évaluée par le score WOMAC A1 mesuré sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm.
Critères de jugement secondaires	Non hiérarchisés. – Variation du score WOMAC A total entre J0 et M1, M3 et M6 – Variation du score WOMAC B total entre J0 et M1, M3, et M6 – Variation du score WOMAC C total entre J0 et M1, M3 et M6 – Variation du score WOMAC total entre J0 et M1, M3 et M6 – Variation de la douleur à la marche (score WOMAC A1), mesuré sur une échelle Visuelle Analogique (EVA) entre J0 et M1, M3 et M6 – Qualité de vie du patient, évaluée par le questionnaire SF-36 entre J0 et M1, M3 et M6 – Évaluation globale du traitement par le patient à M1, M3 et M6 sur une échelle numérique de 1 à 5 – Évaluation globale du traitement par le clinicien à M1, M3 et M6 sur une échelle numérique de 1 à 5 – Pourcentage de répondants selon les critères OMERACT-OARSI²⁷ à M1, M3 et M6 – Pourcentage de patients nécessitant d'une injection supplémentaire de PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT à 6 mois – Consommation de traitements concomitants (antalgiques de niveau 1 et 2, AINS, corticoïdes) à M1, M3 et M6 – Effets secondaires locaux et systémiques au cours de l'étude – Tolérance globale mesurée par EVA de 100 mm à J0, M1, M3 et M6 – Tolérance locale à l'injection évaluée sur la base de l'incidence des effets secondaires et retardés apparus pendant la période d'étude – Structure du cartilage (IRM) sur une partie des patients
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires calculé sur la base de l'analyse de non-infériorité du critère de jugement principal : – Sur la base des résultats des études Kanasuk <i>et al.</i> (2012)²⁸ et Renevier <i>et al.</i> (2018)⁹ – Écart-type commun de 16 mm – Limite de non-infériorité de 6,8 mm – Risque α (bilatéral ?) de 5% et puissance de 80%. En retenant une hypothèse de 10% de sorties d'essai, données manquantes ou non exploitables, il était prévu d'inclure 190 patients (95 par groupe). Au final, 156 patients ont été inclus (81 PRP-AH vs 75 AH).
Méthode de randomisation	– Randomisation : utilisation d'un logiciel de randomisation (Access). – Insu : seulement un examinateur indépendant n'ayant pas connaissance du traitement alloué pour enregistrer les données cliniques et symptomatologiques et aussi impliqué dans la sélection des patients. Les patients avaient connaissance des traitements administrés.
Méthode d'analyse des résultats	Visites de suivi à 1, 3 et 6 mois après l'injection. Mesures effectuées par un examinateur indépendant. Visites optionnelles à 9 et à 12 mois pour les patients participant à la phase ouverte d'extension (injection supplémentaire de PRP-AH à M6).

²⁷ Les critères OMERACT-OARSI classent les patients comme répondants ou non répondants sur la base d'une combinaison de changements absolus et relatifs de la douleur, de la fonction et de l'état global.

²⁸ Kanasuk, Yutthana, Teerayut Dechmaneemin, and Aree Tanavalee. "Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan GF 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: preliminary study." J Med Assoc Thai 95. Suppl 10 (2012): S92-97.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, sur le critère principal d'efficacité, comparant deux groupes de traitements (groupe PRP-AH vs AH) complétée par une analyse de supériorité non prévue au protocole.

Limite de non-infériorité fixée à 6,8 mm.

Les analyses ont été effectuées en intention de traiter (ITT) mais il semble que l'ensemble des patients ait réalisé les visites de suivi à 6 mois et qu'il n'y ait pas eu de perdus de vue, ni de patients exclus de l'analyse.

Analyse descriptive

- Variables qualitatives et ordinales : effectif et fréquence de chaque modalité
- Variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes
- Historique médical et chirurgical, pathologies concomitantes, traitements antérieurs : présentés sous forme de listings

Comparabilité des valeurs à J0 entre les 2 traitements :

- Pour les variables quantitatives : test de Student
- Pour les variables qualitatives : test du χ^2 privilégié

Critère principal :

- Analyse de variance pour mesures répétées

Critères secondaires :

- Pour ceux relatifs aux variations des différents scores WOMAC, à la qualité de vie du patient, (SF-36) ou à l'évaluation globale du traitement par le patient et le clinicien (échelle numérique de 1 à 5) : analyses selon un modèle linéaire à mesures répétées.
- Analyse des pourcentages de réponders positifs : modélisation par régression logistique et modélisation au moyen d'équations d'estimation généralisée (GEE). Le test d'hypothèse est un test de Wald basé sur le paramètre de régression estimé pour l'affectation du groupe de traitement. Les différences de pourcentages de réponders positifs sur 6 mois dans chaque groupe ont été analysées en utilisant les GEE.
- Analyses de tolérance : pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable comparé à l'aide du test du χ^2 .
- Analyse des résultats de l'investigation exploratoire par IRM sur un sous-groupe de patients, sur le plan statistique, les différences de T1 entre les différents temps de mesures peuvent donner des premiers indices d'une analyse « fonctionnelle » du cartilage sachant qu'un delta de 95 ms a été proposé comme cliniquement pertinent.
- Données des patients inclus dans la phase d'extension présentées à part dans l'analyse statistique sur la base de statistiques descriptives.

Résultats

Nombre de sujets analysés	156 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT (81 PRP-AH vs 75 AH).										
Durée du suivi	6 mois avec possibilité d'extension à 1 an en ouvert pour les patients PRP-AH satisfaits à 6 mois (seuil de satisfaction de 30/100-mm du score WOMAC A (douleur)). Aucun perdu de vue à 6 mois.										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence statistiquement significative observée entre les deux groupes pour les critères suivants : âge, sexe, poids, taille, IMC, utilisation de contraceptifs, traitements concomitants (analgésiques de niveau 1 et 2, AINS et corticoïdes), antécédents médicaux et chirurgicaux. Parmi les 156 patients inclus : – 60% de femmes et 40% d'hommes. – Age médian : 61 ans. – IMC médian : 27,3 kg/m² Concernant l'évaluation de l'arthrose du genou, les deux groupes étaient homogènes à l'inclusion, sauf pour le grade Kellgren-Lawrence (plus de patients Grade III dans le groupe PRP-AH) : Grades Kellgren-Lawrence à l'inclusion <table> <tr> <th></th><th>Groupe PRP-AH</th><th>Groupe AH</th><th>Total</th></tr> <tr> <td>Grade II</td><td>30% (24/81)</td><td>47% (35/75)</td><td>38% (59/156)</td></tr> </table>				Groupe PRP-AH	Groupe AH	Total	Grade II	30% (24/81)	47% (35/75)	38% (59/156)
	Groupe PRP-AH	Groupe AH	Total								
Grade II	30% (24/81)	47% (35/75)	38% (59/156)								

Grade III	70% (57/81)	53% (40/75)	62% (97/156)
Résultats de base du score WOMAC A1 (douleur à la marche), du score WOMAC A (douleur), du score WOMAC B (raideur), du score WOMAC C (fonction), du score WOMAC Total (symptômes généraux), des sous-scores du questionnaire SF-36 et de l'existence de traitements concomitants (30% vs 45%) : pas de différence statistiquement significative entre les groupes.			
Douleur à la marche évaluée par le score WOMAC A1 (0-100 mm) à l'inclusion et 6 mois			
	Groupe PRP-AH (n=81)	Groupe AH (n=75)	
Score moyen WOMAC A1 ± SD à M0 (mm) [Min ;Max] Médiane	51,0 ± 19,2 [3 ;86] 51,0	54,2 ± 19,7 [8 ;94] 55,0	
Score moyen WOMAC A1 ± SD à M6 (mm) [Min ;Max] Médiane	34,5 ± 25,9 [0 ;94] 32,0	44,0 ± 28,0 [0 ;100] 45,0	
Différence moyenne WOMAC A1 M6/M0 ± SD (mm) [Min ;Max] Médiane	-16,5 ± 25,0 [-77 ;41] -13,0	-10,1 ± 27,5 [-69 ;52] -7,0	
% changement moyen WOMAC A1 M6/M0 ± SD [Min ;Max] Médiane	-35,2 ± 40,6 [-100 ;100] -37,0	-16,6 ± 50,8 [-100 ;162,5] -21,2	
Différence des moyennes des moindres carrés (mm) (Test de non-infériorité, analyse en ITT)	-6,341 ± 3,121 IC 95% : [-12,506 ; -0,176]		
La non-infériorité du groupe PRP-AH par rapport au groupe AH est vérifiée puisque la borne supérieure de l'IC 95% est inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (6,8 mm) pour la population analysée ITT (qui semble être identique à la population PP).			
À titre exploratoire (car non pré-spécifié au protocole), les résultats du test de supériorité montrent la supériorité du PRP-AH par rapport au AH sur le critère de jugement principal : -6,34 IC 95% [-12,45 ; -0,23], p = 0,042.			
Rapportés à titre indicatif car aucune analyse hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole. Ces critères sont considérés comme exploratoires.			
Variation de la douleur à la marche (score WOMAC A1), mesuré sur une échelle Visuelle Analogique (EVA) entre J0 et M1 et M3			
– M1 vs J0 : différence de moyennes PRP-AH – AH : -6,9 ± 3,4 (IC 95% [-13,6 ; -0,2])			
– M3 vs J0 : pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
Variation du score WOMAC A total entre J0 et M1, M3 et M6			
– M1 vs J0 : différence de moyennes PRP-AH – AH : -8,4 ± 3,3 (IC 95% [-14,8 ; -2])			
– M3 vs J0 : pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
– M6 vs J0 : pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
Variation du score WOMAC B total et WOMAC C total entre J0 et M1, M3, et M6			
Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
Variation du score WOMAC C total entre J0 et M1, M3 et M6			
Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
Variation du score WOMAC total entre J0 et M1, M3 et M6			
Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.			
Qualité de vie du patient, évaluée par le questionnaire SF-36 entre J0 et M1, M3 et M6			

	Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes. Pourcentage de répondeurs selon les critères OMERACT-OARSI à M1, M3 et M6 Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes. Évaluations globales du traitement par le patient / par le clinicien à M1, M3 et M6 sur une échelle numérique de 1 à 5 Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes. Pourcentage de patients nécessitant d'une injection supplémentaire de PRP-AH préparé avec CELLULAR MATRIX A-CP-HA KIT à 6 mois 71 patients ont participé à la phase d'extension de l'étude (40% [32/81] de patients PRP-AH et 52% [39/75] du groupe AH) sans différence significative entre les groupes. Consommation de traitements concomitants (antalgiques de niveau 1 et 2, AINS, corticoïdes) à M1, M3 et M6 Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes. Structure du cartilage (IRM) sur une partie des patients Pas de différence significative observée entre les groupes.
Effets indésirables	Événements indésirables locaux et systémiques au cours de l'étude : pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes. – EI post-injection à J0 : 16 EI dans le groupe PRP-AH vs 19 EI dans le groupe AH. – EI de J1 à M12 : 54 EI dans le groupe PRP-AH vs 58 EI dans le groupe AH – EI liés au traitement : 6 EI dans le groupe PRP-AH vs 4 EI dans le groupe AH Événements indésirables graves – Au total, 12 EIG ont été signalés pendant toute la durée de l'étude : 7 EIG dans le groupe PRP-AH et 5 EIG dans le groupe AH. – Un seul EIG lié au traitement a été signalé pendant toute la durée de l'étude, dans le groupe PRP-AH : un malaise vagal après l'injection. Tolérance globale mesurée par EVA de 100 mm à J0, M1, M3 et M6 – Pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes.
Commentaires	– Étude financée par le laboratoire REGENLAB. – Les patients n'étaient pas en aveugle du traitement. – Le seuil de non-infériorité n'est pas cliniquement justifié. – L'analyse de supériorité n'était pas prévue au protocole. – Seulement 156 patients ont été inclus alors qu'il était prévu d'en inclure 190, ce qui a pu se traduire en un manque de puissance de l'étude. – Les critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés. – La population per protocole était la même que la population en ITT.