

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 mai 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 février 2013
a fait l'objet d'une audition le 29 mai 2013*

ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre, suspension pour implantation

Boîte de 1 tube Falcon avec 1, 2 ou 3 microtubes + 1 seringue + cathéter veineux 18G + 2 sutures vicryl 6.0 (CIP : 34009 577 381 8 1)

Laboratoire TIGENIX NV

DCI	Chondrocyte autologue
Code ATC (année)	M09AX02 (autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Des lésions cartilagineuses asymptomatiques concomitantes (ICRS grade I ou II) peuvent exister. La démonstration de l'efficacité est basée sur les résultats d'un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de ChondroCelect chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm ² »

SMR	SMR insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
Recommandations	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	<p><u>Date initiale</u> : 5/10/2009</p> <p>Ce médicament fait l'objet d'un plan de gestion des risques contenant le plan de minimisation de risque avec notamment un suivi des risques suivants (cf. annexe I):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risques important potentiels : Délamination partielle ou complète du lambeau périosté, synovite, atteinte de l'os sous-chondral, - Risques important identifiés : Hypertrophie symptomatique du cartilage, gonflement de l'articulation du genou, crépitation de l'articulation du genou, épanchement de liquide dans l'articulation, arthrofibrose, inefficacité du traitement (échec au traitement), - Informations manquantes : Durabilité de la réparation à long terme ; données cliniques chez les patients présentant des lésions plus grandes (> 4cm²) ; confirmation des données cliniques chez les patients ayant des lésions plus petites
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée à certains spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie.</p> <p>L'utilisation du ChondroCelect sera réservée exclusivement aux centres hospitaliers répondant aux critères décrits dans le PGR et aux exigences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une formation pointue au préalable pour l'équipe chirurgicale et auxiliaire ; - l'obtention du consentement éclairé de chaque patient ; - une procédure logistique stricte ; - un programme de rééducation individuelle du patient ; - la sélection des patients selon la population cible définie.
Classification ATC	<p>2010</p> <p>M Système musculo-squelettique</p> <p>M09AX Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique</p> <p>M09AX02 Chondrocyte autologue</p>

02 CONTEXTE

ChondroCelect (chondrocyte autologue) est le premier produit de thérapie cellulaire approuvé comme médicament de thérapie innovante par l'EMA mis à disposition en France et utilisable pour l'implantation autologue de chondrocytes (ICA). Cette spécialité a fait l'objet d'un premier examen par la Commission de la transparence en 2010 en vue de son inscription qui a rendu un avis défavorable au remboursement en date du 6 octobre 2010 dans la même indication ; elle précisait que *"Bien que la Commission considère qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, le service médical rendu par ChondroCelect doit être provisoirement considéré comme insuffisant en l'état actuel des données, pour justifier sa prise en charge. La Commission n'est pas en mesure d'évaluer son intérêt thérapeutique, en particulier pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme"*.

Le présent avis concerne une nouvelle demande d'inscription déposée par le laboratoire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS]¹ grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Des lésions cartilagineuses asymptomatiques concomitantes (ICRS grade I ou II) peuvent exister. La démonstration de l'efficacité est basée sur les résultats d'un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de ChondroCelect chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm²».

04 POSOLOGIE

« Posologie

- La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille de la lésion cartilagineuse (surface exprimée en cm²). Chaque flacon correspond à une dose de traitement individuel contenant suffisamment de cellules, obtenues par le biais d'une biopsie, pour permettre de traiter la lésion en fonction de sa taille. La dose recommandée est de 0,8 à 1 million de cellules par cm², ce qui correspond à l'utilisation de 80 à 100 microlitres de suspension pour chaque cm² de lésion cartilagineuse.
- Les données concernant les patients adultes de plus de 50 ans sont limitées.
- La sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Par conséquent, l'utilisation de ChondroCelect n'est pas recommandée pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Conditions d'utilisation

- ChondroCelect ne doit être utilisé que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier.
- ChondroCelect est exclusivement destiné à la réparation autologue du cartilage et doit être implanté chez les patients selon la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA). Il doit être utilisé de façon conjointe avec un débridement chirurgical (préparation de la zone lésée), la suture physique de la lésion (mise en place d'une membrane biologique, de préférence membrane collagénique) et un programme de rééducation.
- Les chondrocytes provenant du patient peuvent ne pas être amplifiables ou les critères de libération peuvent ne pas être satisfaits en raison de la qualité médiocre de la biopsie, des caractéristiques du patient ou d'un défaut de fabrication. Par conséquent, il peut arriver que ChondroCelect ne puisse pas être implanté. Le chirurgien sera informé dès le début de la procédure et devra alors choisir un traitement alternatif pour le patient concerné.
- Des problèmes intercurrents du genou tels qu'une arthrose précoce, une ostéochondrite disséquante, une instabilité du genou, des lésions cartilagineuses impliquant d'autres zones que les condyles fémoraux, des lésions des ligaments du genou ou du ménisque, un défaut de l'alignement varus-valgus (distribution anormale dans le genou) et une maladie inflammatoire

¹ Les lésions du cartilage ont été hiérarchisées par l'International Cartilage Repair Society (ICRS) en fonction de leur profondeur en 4 grades (analyse descriptive à l'arthroscopie) :

- grade I « nearly normal » : ramollissement chondral ou présence de fibrillations (grade Ia) ; si présence de lacérations ou de fissures superficielles (grade Ib) ;
- grade II « abnormal » : pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale ;
- grade III « severely abnormal » : lésions de plus de 50% de l'épaisseur et pouvant atteindre l'os sous-chondral. On distingue les lésions respectant la couche calcifiée (grade IIIa) ou la traversant (grade IIIb), celles affectant la lame sous chondrale (grade IIIc) et celles qualifiées de profondes et soufflantes (grade IIId) ;
- grade IV : lésions ostéochondrales (elles atteignent l'os sous-chondral avec atteinte de la plaque superficielle et altération de la surface osseuse).

Seules les lésions ICRS III et IV symptomatiques relèvent d'un traitement spécifique (stimulation de l'os sous chondral, greffes ostéochondrales multiples ou greffes de chondrocytes) selon l'ICRS.

articulaire sont des facteurs potentiels de complication. Dans l'étude pivot, les patients ayant ces facteurs de co-morbidité du genou ont été exclus du traitement. Les problèmes intercurrents du genou doivent, si possible, être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de ChondroCelect.

Modalités d'administration

- L'implantation locale doit être réalisée en conditions stériles sous arthrotomie et nécessite à la fois la préparation de la zone de lésion cartilagineuse et l'utilisation d'une membrane biologique permettant de maintenir en place les cellules implantées. L'hémostase complète de l'articulation doit être réalisée avant la pose de la membrane et l'implantation des cellules. Dans les études cliniques avec ChondroCelect, un lambeau périosté a été utilisé comme membrane biologique.

Des publications scientifiques ont montré que les membranes collagéniques actuellement commercialisées peuvent être utilisées en alternative au lambeau périosté dans les techniques d'ICA.

Cependant, ChondroCelect n'a pas été évalué en association avec ce type de membranes collagénique dans les études cliniques, bien que, lors d'une utilisation compassionnelle, elle ait été utilisée chez des patients traités avec ChondroCelect. Les données de sécurité obtenues chez ces patients n'indiquent pas de problème particulier et confirment une plus faible incidence de l'hypertrophie, telle que mentionnée dans la littérature scientifique comparant l'utilisation de membranes de collagène par rapport au lambeau périosté.

- La colle de fibrine est souvent utilisée dans les procédures d'ICA pour suturer les marges extérieures et améliorer l'étanchéité du compartiment de la membrane biologique utilisée pour couvrir la lésion cartilagineuse. Les produits adhésifs de fibrine diffèrent de manière significative quant à leur composition quantitative et qualitative. Des études d'interactions ont été menées in vitro avec une colle de fibrine actuellement commercialisée et contenant de l'aprotinine (un inhibiteur de la fibrinolyse d'origine bovine). Aucune étude d'interactions avec tout autre type de colle de fibrine n'a été réalisée. Cependant, il n'a pas été observé de problème de sécurité dans l'étude pivot quant à l'utilisation concomitante d'une colle de fibrine avec un inhibiteur synthétique de la fibrinolyse (acide tranexamique).
- L'implantation doit être suivie d'un programme approprié de rééducation d'une durée d'un an environ. Il a pour objectif notamment d'éviter des dommages précoces pouvant conduire à l'échec de la greffe. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

Les pertes de substance chondrale du genou, isolées, unipolaire et sans lésion ligamentaire associée en zone portante, chez le sujet jeune posent un problème thérapeutique. Ces lésions du cartilage, le plus souvent d'origine traumatique, sont la plupart du temps irréversibles du fait de la faible capacité de réparation spontanée du cartilage vers un cartilage hyalin. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose à long terme.

La prévalence et l'incidence des pertes de substance chondrale isolées ne sont pas connues. Un traitement conservateur peut être proposé aux patients ; ces traitements, et en particulier la rééducation, sont efficaces sur le plan fonctionnel dans la prise en charge de la gonarthrose.

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

- la chirurgie conservatrice ou palliative (lavage arthroscopique, débridement),
- la chirurgie réparatrice (forage de l'os sous-chondral, abrasion, implantation de membrane ou de matrice (AMIC), microfractures),
- la chirurgie prothétique (prothèse unicompartmentale de genou), envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéochondrales,
- la chirurgie restauratrice (mosaïcplastie, allogreffe ostéochondrale, autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes),

Aucune des techniques chirurgicales actuelles n'a démontré son efficacité sur des critères cliniques ni sa supériorité par rapport aux autres techniques chirurgicales disponibles.

La greffe de chondrocytes autologues est l'option thérapeutique la plus récente, puisque les premières publications cliniques datent de 1994. ChondroCelect (chondrocyte autologue) est le premier médicament de thérapie cellulaire disposant d'une AMM mis à disposition en France et utilisable dans ce contexte pour l'ICA.

² Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou - rapport d'étape- HAS 2005

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ChondroCelect est le seul médicament indiqué dans la « réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (ICRS grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte ». ChondroCelect, suspension de cellules autologues est destiné à être utilisé dans le cadre d'une chirurgie restauratrice avec ICA.

06.2 Autres technologies de santé

Les autres techniques de greffe utilisées dans le cadre de la chirurgie restauratrice sont :

- autogreffes ostéocondrales multiples en mosaïque : mosaïcplastie,
- allogreffe ostéocondrale,
- autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes ou de cellules souches.

Les autres techniques chirurgicales qui peuvent être envisagées pour traiter les lésions cartilagineuses sont :

Type de chirurgie	Objectif	Interventions
Chirurgie conservatrice ou palliative	Elimination des débris microscopiques	- Lavage arthroscopique - Débridement
Chirurgie réparatrice	formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral	- Forage de l'os sous-chondral - Abrasion - Implantation de membrane ou de matrice (AMIC) - Microfractures

Enfin à terme, une prothèse unicompartmentale de genou pourra être proposée à certains patients.

Les seules techniques prises en charge par l'assurance maladie sont :

- le "nettoyage de l'articulation du genou, par arthroscopie" (NFJC001),
- le "nettoyage de l'articulation du genou, par arthrotomie" (NFJA001),
- la pose d'une prothèse de genou (NFKA006 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse unicompartmentaire fémorotibiale ou fémoropatellaire ; NFKA009 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse à charnière fixe ou rotatoire).

La prescription et l'administration de ChondroCelect nécessite la réalisation d'un acte diagnostique associé à une biopsie suivi d'un acte thérapeutique et l'utilisation d'un dispositif médical (colle de fibrine, sutures, voir membrane de collagène comme le précise le RCP de ChondroCelect) par un professionnel de santé. L'acte d'administration in situ de ChondroCelect n'est pas inscrit à la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). La membrane de collagène destinée au recouvrement des lésions traumatiques cartilagineuses pouvant être utilisée lors de l'administration in situ de ChondroCelect, n'est pas prise en charge.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents à l'exception de la prothèse de genou.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Oui	Mai 2011 : Remboursement par Convention, permettant une utilisation par des centres d'expertise, auprès d'une population de patients cibles, dans un cadre budgétaire strict. Convention couplée à un accord de type 'risk-sharing' en cas d'échec au traitement
Pays-bas	Oui	Juin 2012 : Décision prise par l'autorité néerlandaise (NZa) de rembourser ChondroCelect ; conformément à la liste des médicaments remboursables en milieu hospitalier
Allemagne		Remboursement au « cas par cas » après négociation entre l'hôpital et la mutuelle régionale compétente
Angleterre	Oui/non	Remboursable uniquement par certains assureurs privés
Espagne	En cours	Non pris en charge par le NHS
USA	Non	Après avoir analysé la méthodologie de l'étude pivot du dossier d'AMM, la FDA (15 mars 2010) a demandé qu'une étude supplémentaire dite « de confirmation » soit faite avant que la procédure d'autorisation de type BLA (Biologic License Application) puisse être mise en œuvre. Dans ce contexte, une étude pivot a été proposée par le laboratoire (2012).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	6 octobre 2010 (Inscription collectivités)
Indication	Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS] ¹ grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte.
SMR (libellé)	Bien que la Commission considère qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, le service médical rendu par ChondroCelect doit être provisoirement considéré comme insuffisant en l'état actuel des données, pour justifier sa prise en charge. La Commission n'est pas en mesure d'évaluer son intérêt thérapeutique, en particulier pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme.
ASMR (libellé)	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de ChondroCelect reposent sur une étude de phase III (TIG/ACT/01&EXT/2000) et sa phase d'extension ouverte dont l'objectif était de comparer l'efficacité de ChondroCelect par rapport aux microfractures en termes de réparation structurale à 12 mois. Les données disponibles à 12 (Saris 2008³) et 36 mois (Saris 2009⁴) avaient déjà été déposées lors de la première demande ; le présent dossier contient également les données à 60 mois.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'analyses en sous-groupes définis *a posteriori* (analyses post-hoc) et notamment des sous-groupes de patient définis en fonction de l'ancienneté de leurs lésions (supérieure ou inférieure à 3 ans) (Vanlauwe 2011⁵). Compte tenu de la méthodologie de ces analyses, les résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Lors de son premier dépôt, le laboratoire avait également déposé un programme d'étude compassionnel aujourd'hui publié avec des données mises à jour (Vanlauwe 2012⁶).

Le laboratoire a également fourni de nouvelles données reposant sur une revue bibliographique relative aux conséquences cliniques à long termes de l'implantation de chondrocytes utilisée dans le cadre d'une réparation cartilagineuse (10 études) : un essai clinique randomisé (Bentley 2012), 4 suivis de cohorte (Corpus 2012, Moradi 2012, Viste 2012, Bhosale 2009), 4 séries de cas (Peterson 2010, Beris 2012, Moseley 2012, Loken 2009) une étude sur l'intérêt de l'IRM (Vasiladis 2010).

Seuls l'essai clinique randomisé et les suivis de cohorte à long terme seront développés dans cet avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etudes comparatives

ICA versus microfracture : étude TIG/ACT/01&EXT/2000

Objectifs de l'étude :

L'étude a comporté deux phases :

- une première phase comparative ouverte de 12 mois,
- une seconde phase comparative d'extension ouverte de 48 mois.

L'objectif de la première phase d'étude était de démontrer la supériorité de l'ICA avec ChondroCelect par rapport à la microfracture en termes de qualité de la réparation structurale à 12 mois objectivée par IRM.

Si la supériorité était démontrée, le second objectif était de démontrer la non-infériorité des deux techniques sur les signes et symptômes cliniques mesurés par la variation par rapport à la valeur d'inclusion du score global moyen de KOOS à 12 et 18 mois ; la non-infériorité était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% ne dépassait pas -9%. Ce critère de jugement a été ajouté, en cours d'étude, à la demande de l'EMA.

3 Saris D.B. et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Am. J. Sports Med. 2008;36:235-46.

4 Saris D.B. et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee : characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. Am. J. Sports Med 2009; 37; Suppl 1:10S-19S.

⁵ Vanlauwe et al. Five year outcomes characterized Chondrocyte Implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee : early treatment matters. Am J Sports Med. 2011, 39: 2566-79.

⁶ Vanlauwe J, Huylebroek J, Van Der Bauwhede J, et al. Clinical Outcomes of Characterized Chondrocyte Implantation. Cartilage. 2012 ; 3: 173-180.

L'Objectif de la phase d'extension ouverte était d'évaluer à chaque visite la supériorité clinique de ChondroCelect par rapport à la microfracture sur des critères cliniques de l'échelle de KOOS (évaluant la douleur, certains symptômes comme le gonflement et la raideur de l'articulation, les activités de la vie quotidienne, les activités sportives et loisirs et la qualité de vie) et les échecs de traitements (avec deux analyses prévues à 36 et 60 mois).

Méthodologie : Etude de phase III randomisée, en simple-aveugle (les évaluateurs cliniques, histopathologiques et histomorphologiques ignoraient le traitement attribués), comparant l'ICA avec ChondroCelect à la microfracture, réalisée chez 112 patients avec des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (ICRS grade III ou IV) du condyle fémoral avec une surface comprise entre 1 et 5 cm².

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 à 50 ans avec lésion cartilagineuse localisée et symptomatique du condyle fémorale de 1 à 5 cm² et :

- participer activement au programme de réhabilitation dans le programme de suivi ;
- pouvant recevoir uniquement un traitement par paracétamol en monothérapie ou en association avec un AINS (dose maximale de 4 g/jour) et arrêter leur traitement par paracétamol en monothérapie ou en association avec un AINS dans les 2 semaines précédant la visite initiale et les visites de suivi à la 8^e semaine et aux 3^e, 6^e, 9^e, 12^e mois après la chirurgie.

Critères de non-inclusion, notamment :

- présence de lésion cliniquement pertinente du cartilage patellaire,
- présence de lésion du cartilage de l'articulation fémoropatellaire,
- ostéochondrite disséquante ou sclérose subchondrale,
- arthrose avancée,
- instabilité ligamentaire du genou,
- antécédent de transplantation ou de suture méniscale.

Traitements :

- ChondroCelect (0.8 et 1 × 10⁶ cellule/cm²) sous lambeau périosté, n= 51,
- Micro fractures, n= 61.

Dans le groupe ChondroCelect un prélèvement des cellules par arthroscopie et leur développement in vitro a d'abord été effectué. Les patients ont ensuite été hospitalisés 4 semaines plus tard afin que ChondroCelect leur soit administré par arthrotomie.

Les microfractures ont, quant à elles, été réalisées en un seul temps lors de l'évaluation de la lésion au cours d'une arthroscopie.

Critères principaux de jugement :

- variation de somme moyenne des scores d'histomorphométrie de coloration à la safranine-O et H&E et aux anticorps anti-collagène II (somme des 2 ratios) à 12 mois¹.
- variation, par rapport à la valeur d'inclusion, du score global moyen de KOOS (Knee Osteoarthritis Outcome)⁷ ne tenant pas compte des résultats relatifs aux activités sportives et aux loisirs, à 12 et 18 mois.
- variation moyenne du score global d'évaluation histologique ICRS II à 12 mois.

Compte tenu du fait qu'il n'existe pas de corrélation établie à long terme entre les résultats histologiques et un éventuel bénéfice clinique, le critère de jugement principal de l'étude initialement défini (score d'histomorphométrie et d'histologie globale) a été modifié en cours d'étude à la demande des autorités d'enregistrement⁸ ; d'autres échelles de score histologique ont été utilisées (ICRS II) et un critère clinique a été ajouté par la mesure du score global de KOOS.

⁷ L'échelle de KOOS est fondée sur un auto-questionnaire comprenant cinq domaines, chacun étant évaluée à l'aide de l'échelle de Likert graduée de 1 à 5 : la douleur, d'autres symptômes tels que gonflement et raideur de l'articulation, les activités de la vie quotidienne, les activités sportives et loisirs et la qualité de vie.

⁸ CHMP Scientific advice ; EME/1519996/2006

Note : Le calcul du nombre de sujet nécessaire était fondé sur une amélioration de 60 % des paramètres histologiques et histomorphométriques (score MODS) chez les patients traités par ChondroCelect avec une puissance de 90% et un risque unilatéral de 2,5 % et pas sur les nouveaux critères (score histologique ICRS II et le critère clinique) retenus pour la lecture des résultats.

Critères de jugement à long terme (phase de suivi), notamment :

- variation par rapport à la valeur d'inclusion du score global moyen de KOOS à 36 et 60 mois,
- taux de répondeurs (évolution de la VAS) et délai jusqu'à l'échec (défini par le retrait de la greffe ou la non implantation).

RESULTATS : cf. tableau 1 (population FAS)

Les caractéristiques de patients à l'inclusion étaient comparables. La majorité des patients inclus étaient âgés de moins de 40 ans (70%).

Résultats sur les critères principaux de jugement :

Tableau 1 : résultats sur les critères principaux de jugement (population FAS) à 12 mois

	ChondroCelect N=51	Microfracture N=61	Différence IC 95% p
Réparation structurale Somme moyenne des ratios à 12 mois (DS) – scores histomorphométriques	N=47 0,93 (0,41)	N=54 0,67 (0,47)	0,27 [0,09 ; 0,44] P=0,003
Evaluation histologique Variation de l'ICRS II global par rapport à l'inclusion à 12 mois	N=36 48,63 (23,92)	N=46 37,76 (21,85)	12,98 [2,93 ; 23,04] NS
Evaluation clinique (non-infériorité) Variation moyenne du score global de KOOS à 12 mois par rapport à l'inclusion	N=51 16,18 (2,42)	N=58 14,37 (2,35)	1,81 [3,28 ; 6,90]

Après 12 mois, la réparation structurale évaluée sur la base de la somme des scores histomorphométriques (coloration à la safO et H&E et aux coll II) et histologiques (*critère de jugement principal défini initialement*) a été significativement améliorée avec ChondroCelect sous lambeau périosté par rapport aux microfractures : différence 0,27 [0,09 ; 0,44], p=0,003.

A contrario, après 12 mois de traitement, le score ICRS II d'évaluation histologique (*critère de jugement principal ajouté après amendement*), évalué sur uniquement 82/122 patients (73%), n'a pas été statistiquement différent entre ChondroCelect sous lambeau périosté et les microfractures : différence 12,98 [2,93 ; 23,04], NS.

Enfin, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% ne dépassant pas -9% (différence 1.81, IC 95% [-3,28 ; 6,90]), la non-infériorité de ChondroCelect sous lambeau périosté par rapport aux microfractures a été démontrée (analyse en intention de traiter) en terme d'efficacité clinique évaluée sur l'échelle globale de KOOS (*critère de jugement principal ajouté après amendement*) ; l'analyse en *per-protocole* n'est pas disponible.

Résultats sur les critères de jugement à long terme :

Après 36 mois de traitement, il n'a pas été observé de différence significative en terme d'efficacité clinique évaluée sur l'échelle globale de KOOS entre l'ICA avec ChondroCelect et lambeau périosté et la technique de microfractures : 23,65 (4,24) versus 19,16 (4,35), différence 4,50 [-1,95 ; 10,94], NS.

De même, aucune différence n'a été observée à 60 mois : 24,17 (5,57) versus 19,50 (5,40), différence 4,67 [-1,69 ; 11,03], NS.

Le taux de répondeurs (évolution de la VAS^{9,10}) observé à 36 et 60 mois est résumé dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : taux de répondeurs à 36 et 60 mois (évolution de la VAS)

	ChondroCelect	Microfracture
36 mois		
N	41	50
Aggravation	2 (4.9%)	7 (14%)
Absence de modification clinique	5 (12%)	10 (20%)
Répondeur	34 (83%)	33 (66%)
60 mois		
N	43	50
Aggravation	4 (9.3%)	6 (12%)
Absence de modification clinique	12 (28%)	13 (26%)
Répondeur	27 (63%)	31 (62%)

Le pourcentage de répondeurs n'était pas différent entre les deux groupes à 36 et 60 mois ; ce pourcentage était numériquement plus élevé dans le groupe ChondroCelect que dans le groupe microfractures à 36 mois, mais a progressivement diminué avec le temps (60 mois).

A 60 mois, le nombre d'échec au traitement (défini par le retrait de la greffe ou la non implantation) n'a pas été significativement différent entre les groupes : 7 dans le groupe ChondroCelect versus 10 dans le groupe microfracture, NS.

Analyse post hoc (sous-groupes définis a posteriori) :

- **Sous-groupe de patients définis en fonction de l'ancienneté de leurs lésions (supérieure ou inférieure à 3 ans)⁹**

Cette analyse en sous-groupe a été réalisée chez 93/118 (80%) des patients inclus dans l'étude : 59 avec des lésions datant de moins de 3 ans (50% des patients inclus) et 34 de plus de 3 ans (29% des patients inclus).

A 36 mois, une différence a été observée en termes d'efficacité clinique, évaluée sur l'échelle globale de KOOS entre l'ICA avec ChondroCelect et lambeau périosté et la technique de microfractures, uniquement chez les patients avec lésions de moins de 3 ans: 25,79 (3,70) versus 14,68 (3,40), différence 8,99 [0,01; 17,97], p=0,049.

Cette différence a également été observée après 60 mois : 9,84 [0,96 ; 18,71], p<0,05.

Dans la mesure où l'analyse du critère principal sur la population globale de l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'ICA avec ChondroCelect et lambeau périosté et la technique de microfractures et compte-tenu de la méthodologie de cette analyse (sous-groupe défini a posteriori, réalisée sur un faible nombre de patients) les résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire et devront être confirmés dans des études cliniques randomisées.

- **Dans les autres sous-groupes étudiés (paramètres démographiques, taille de la lésion cartilagineuse, quantité de cellules administrées...) aucune différence n'a été mise en évidence.**

⁹ Aggravation = patients avec une augmentation de la douleur VAS d'au moins 20% et / ou une détérioration de la sévérité du trouble genoux d'au moins une catégorie,

¹⁰ Répondeurs = patients avec une diminution de la douleur VAS d'au moins 20 % et / ou une amélioration de la sévérité de l'atteinte du genou d'au moins une catégorie

ICAC versus mosaïcplastie : Bentley 2012¹¹

Cet essai randomisé a comparé l'efficacité de l'ICA (implantation autologue de chondrocytes) à celle de la mosaïcplastie (autogreffes ostéochondrales multiples en mosaïque) chez 100 patients avec lésion cartilagineuse isolée du genou associée à une douleur persistante et un déficit de stabilité, suivis pendant au moins 10 ans. La taille moyenne des lésions à l'inclusion était de 440,9 mm² [100 ; 1050] dans le groupe ICA et de 399,6 mm² [100 ; 2000] dans le groupe mosaïcplastie.

Les patients ont été randomisés en deux groupes (58 dans le groupe ICA et 42 dans le groupe mosaïcplastie) et ont bénéficié d'une rééducation postopératoire identique dans les deux groupes. L'échec du traitement (critère de jugement principal), défini par un rejet du greffon mis en évidence par arthroscopie ou une reprise chirurgicale a été moins fréquent dans le groupe ICA que dans le groupe mosaïcplastie 17% versus 55% ; p<0,001.

Ces résultats sont difficilement interprétables. En effet, d'une part, la répartition des surfaces des lésions cartilagineuses et de leur étiologie est hétérogène entre les groupes ce qui représente un problème dans la mesure où ces deux éléments peuvent avoir une influence sur l'efficacité des techniques utilisées. En second lieu, deux techniques différentes ont été utilisées pour la greffe de chondrocytes (membrane de collagène et lambeau périosté) et la proportion patients ayant reçu chacune de ces techniques n'est pas connue. Enfin, la quantité de chondrocyte effectivement implantée à chacun des patients n'est pas connue ; ainsi, la conformité avec la posologie validée par l'AMM de ChondroCelect ne peut être assurée.

9.1.2 Suivis de cohorte

Corpus 2012¹² :

Dans cette étude rétrospective avant-après, 29 patients chez lesquels une ICA du genou a été pratiquée ont été suivis pendant au moins 7 ans.

Après un suivi moyen de 8,4 ans [7,14 ; 10,88] une amélioration statistiquement significative des scores de différentes échelles d'évaluation fonctionnelles et symptomatiques (IKDC, KOOS, échelle de Tygner-Lysholm LS, SF-12) a été observée par rapport à l'état des patients avant la prise en charge chirurgicale.

Moradi 2012¹³ :

Dans cette étude rétrospective avant-après, 23 patients chez lesquels une ICA du genou a été pratiquée, ont été suivis pendant au moins 7 ans.

Après un an de suivi, une amélioration significative statistiquement des scores de différentes échelles d'évaluation fonctionnelles et symptomatiques (IKDC, LS, SF-36, TAS –Tegner activity score) a été observée par rapport à l'état des patients avant la prise en charge chirurgicale. Cette amélioration a été observée après un suivi moyen à 9,9 ans même si une légère détérioration est observée au fil du temps.

Un suivi clinique par IRM a également été mis en place afin d'évaluer la réparation des tissus en postopératoire ; un défaut complet de remplissage a été observé chez 52,3% des patients suivis.

Viste 2012¹⁴ :

Dans cette étude avant après 14 patients ont été inclus de manière prospective dans un suivi de 6 ans après qu'une ICA du genou ait été pratiquée.

Après 6 ans de suivi, une amélioration statistiquement significative du score d'évaluation fonctionnelle et symptomatique (IKDC) et une réduction du score de VAS sur la douleur a été observée chez 12/14 patients. Chez 2 patients, aucune amélioration n'a été observée.

¹¹ Bentley et al. Minimum ten-years results of prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular lesions of knee. J Bone Joint Surg Br 2012;504-9.

¹² Corpus et al. Long-term evaluation of autologous chondrocyte implantation : minimum 7-year follow-up. Cartilage 2012;342-50.

¹³ Moradi et al. First generation autologous chondrocyte implantation in patients with cartilage defects of the knee: 7 to 14 years clinical and magnetic resonance imaging follow-up evaluation. The journal of arthroscopic and related surgery 2012;28:1851-61

¹⁴ Viste et al. Autologous chondrocyte implantation for traumatic full-thickness cartilage defects of knee in 14 patients: 6-year functional outcomes. Orthopaedics 1 traumatology 2012; 98 :737-43.

Bhosale 2009¹⁵ :

Un total de 80 patients chez lesquels une ICA du genou a été pratiquée a été évalué dans le cadre d'une étude rétrospective avant-après.

Après un suivi moyen de 5 ans [2,7; 9,3] une amélioration statistiquement significative du score d'évaluation fonctionnelle et symptomatique (Tygner-Lysholm) a été observée chez 81% patients par rapport à leur état avant la prise en charge chirurgicale. Chez les autres patients une détérioration a été observée.

Compte-tenu de la méthodologie de ces études (suivis de cohorte) et du fait que l'implantation de chondrocytes n'a pas fait appel à ChondroCelect, ces résultats sont peu transposables.

9.1.3 Programme d'usage compassionnel

Un programme d'usage compassionnel a été conduit dans le cadre de l'AMM. Il s'agit d'une étude non-interventionnelle, multicentrique, ouverte conduite entre 2004 et 2008 dans 43 centres européens ; les données sont disponibles pour 370 patients.

Caractéristiques des patients inclus : patients avec lésions cartilagineuses du genou, pour lesquels d'autres traitements n'avaient pas été efficaces et/ou pour lesquels il n'y avait pas d'autres options thérapeutiques.

Dès avril 2007, suite aux discussions avec l'EMA, l'inclusion de patients a été précisée :

- patients de plus de 18 ans,
- exclusion de sujets présentant une ostéoarthrite ou ostéochondrite disséquante évoluée.
- En plus, les chirurgiens ont été informés que ChondroCelect était destiné à traiter des lésions simples, symptomatiques du condyle fémoral du grade III ou IV selon l'ICRS.

Caractéristiques des lésions :

- Localisation : condyloire (65,8 %), patellaire (19,2 %), trochléaire (8,9 %), tibiale (3,0 %).
- Taille : 0,25 à 20,0 cm², médiane 3,0 cm².
- Type : simple (85,4 %), 2 lésions (11,4 %), 3 lésions (2,7 %), 4 lésions chez 4 patients.

L'efficacité a été évaluée sur la base d'une échelle Clinical Global Impression (CGI)ⁱ en termes d'effet observé (CGI-effet)¹⁶ et d'amélioration (CGI-amélioration)¹⁷ et seule une analyse statistique descriptive a été effectuée.

L'effet a été important chez 39,2% des patients (n=107), modéré chez 37,4% (102), minime chez 12,1% (33) et nul ou aggravé chez 11,3% (31).

Une amélioration » a été observée dans 86,5 % des patients (138), aucun changement n'a été observé chez 7,3% des patients (20) et une aggravation e été observée chez 6,2% (17).

¹⁵ Bhosale et al. Midterm to long-term longitudinal outcome of autologous chondrocyte implantation in the knee joint. The american journal of sport medicine 2009 ;37 supplement 1 :131S-8S.

¹⁶ CGI-Effet : Effet thérapeutique : 4 niveaux important, modéré, minime, nul ou aggravation.

¹⁷ CGI-Amélioration : 8 niveaux 0 – Non évaluée, 1 – Très fortement améliorée, 2 – Fortement améliorée, 3 – Légèrement améliorée, 4 – Pas de changement, 5 – Légèrement aggravée, 6 – Fortement aggravée, 7 – Très fortement aggravée.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude TIG/ACT/01&EXT/2000, des effets indésirables ont été observés chez 42/51 patients (82%) du groupe ChondroCelect et 38/61 patients du groupe microfractures. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	ChondroCelect	Microfractures
Arthralgie	25 (49%)	25 (41%)
Hypertrophie du cartilage	14 (27%)	7 (11%)
Crépitation articulaire	10 (20%)	2 (3.3%)
Gonflement articulaire	7 (14%)	3 (4.9%)
Epanchement articulaire	6 (12%)	3 (4.9%)

9.2.2 Données issues du programme d'étude compassionnel

Dans ce programme, les données de tolérance sont disponibles pour 370 patients traités par ChondroCelect. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été : douleur au genou (23,8%), épanchement articulaire (8,5%), gonflement articulaire (8,2%), crépitation articulaire (6,1%), atrophie musculaire (6,1%) et limitation des mouvements (5,7%).

9.2.3 Issues des PSUR

Depuis, le 5 octobre 2009, ChondroCelect a été utilisé chez 241 patients dans les 5 pays où il est commercialisé.

Cinq rapports de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période entre le 5/10/2009 et le 4/05/2012, sont disponibles. Au cours de cette période, aucun effet indésirable grave ou inattendu n'a été observé.

9.2.4 Issues du RCP

Selon le RCP, « des effets indésirables se sont produits chez 78,4 % des patients sur une période de suivi postopératoire de 36 mois. Les effets indésirables les plus courants étaient l'arthralgie (47,1 %), l'hypertrophie du cartilage (27,4 %), la crépitation articulaire (17,6 %) et le gonflement de l'articulation (13,7 %). Les effets indésirables recueillis auprès de 370 patients inclus dans un programme d'utilisation compassionnelle sont semblables à ceux signalés dans la population cible. La plupart des effets indésirables signalés étaient attendus comme étant liés à la procédure chirurgicale à genou ouvert. Les effets les plus fréquents signalés immédiatement après l'opération sont un gonflement de l'articulation, une arthralgie et de la fièvre. Ces effets étaient généralement modérés et s'estompaient dans les semaines suivant l'opération. »

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de ChondroCelect reposent principalement sur une étude randomisée, en simple-aveugle de 12 mois (TIG/ACT/01&EXT/2000) et sa phase d'extension ouverte de 48 mois dont l'objectif était de comparer l'ICA avec ChondroCelect sous lambeau périosté à celle des microfractures en termes de réparation structurale à 12 mois et d'efficacité clinique à 12, 36 et 60 mois.

Le dossier comporte également des données issues d'un programme d'étude compassionnel et une revue bibliographique relative aux conséquences cliniques à long termes de l'implantation de chondrocytes utilisée dans le cadre d'une réparation cartilagineuse (9 études).

Principaux résultats d'efficacité

Etude randomisée versus microfractures TIG/ACT/01&EXT/2000 :

Après 12 mois, les résultats sont contradictoires en termes d'évolution des réparations structurales :

- ChondroCelect est supérieur aux microfractures sur la somme des scores histomorphométriques (coloration à la safO et H&E et aux coll II) et histologiques (*critère de jugement principal défini initialement*) : différence 0,27 [0,09 ; 0,44], p=0,003.
- ChondroCelect n'est pas différent des microfractures sur le score ICRS II d'évaluation histologique (*critère de jugement principal ajouté après amendement*) : différence 12,98 [2,93 ; 23,04], NS.

D'un point de vue clinique,

- Après 12 mois, seule la non-infériorité de ChondroCelect par rapport aux microfractures a été démontrée (analyse en intention de traiter) sur l'échelle globale de KOOS (*critère de jugement principal ajouté après amendement*) ; l'analyse en *per-protocole* n'est pas disponible.
- Après 36 et 60 mois de traitement, ChondroCelect n'est pas différent des microfractures en terme d'efficacité clinique évaluée sur l'échelle globale de KOOS. De même, le pourcentage de répondeurs (absence de récurrence) n'était pas différent entre les deux groupes ni après 36 mois de traitement (83% vs 66%) ni après 60 mois (63% vs 62%).

Des analyses en sous-groupes définis *a posteriori* ont été effectuées. Dans la mesure où l'analyse du critère principal sur la population globale de l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'ICA avec ChondroCelect et lambeau périosté et la technique de microfractures et compte-tenu de la méthodologie de ces analyses (sous-groupes définis *a posteriori*, réalisées sur de faible effectif) les résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire et devront être confirmés dans des études cliniques randomisées.

Essai randomisé (Bentley 2012) comparant l'ICA (implantation autologue de chondrocyte) à la mosaïcplastie (autogreffes ostéochondrales multiples en mosaïque) réalisé chez 100 patients

Les échecs au traitement (rejet du greffon mis en évidence par arthroscopie ou une reprise chirurgicale) a été moins fréquent après ICA qu'après mosaïcplastie : 17% versus 55%, p<0,001.

Ces résultats sont difficilement interprétables. En effet, d'une part, la répartition des surfaces des lésions cartilagineuses et de leur étiologie est hétérogène entre les groupes ce qui représente un problème dans la mesure où ces deux éléments peuvent avoir une influence sur l'efficacité des techniques utilisées. En second lieu, deux techniques différentes ont été utilisées pour la greffe de chondrocytes (membrane de collagène et lambeau périosté) et la proportion patients ayant reçu chacune de ces techniques n'est pas connue. Enfin, la quantité de chondrocyte effectivement implantée à chacun des patients n'est pas connue ; ainsi, la conformité avec la posologie validée par l'AMM de ChondroCelect ne peut être assurée.

Suivis de cohorte :

Les 4 études disponibles montrent une amélioration de différents scores d'évaluation fonctionnelle et symptomatique chez des patients traités par implantation de chondrocyte. Cependant compte-

tenu du caractère non comparatif de ces études et du fait que les techniques d'implantation utilisées n'ont pas fait appel à ChondroCelect, ces résultats sont peu transposables.

Programme d'étude compassionnel :

Chez les 370 patients traités dans 43 centres européens, l'effet a été important chez 39,2% des patients, modéré chez 37,4%, minime chez 12,1% et nul ou aggravé chez 11,3%. Une amélioration a été observée chez 86,5 % des patients, aucun changement n'a été observé chez 7,3% et des aggravations ont été observées chez 6,2%.

Principaux résultats de tolérance

Dans l'essai versus microfractures les effets locaux ont été plus fréquents après ChondroCelect qu'après microfractures : arthralgies (49%vs 41 %), hypertrophie du cartilage (27% vs 11%), crépitation articulaire (20 % vs 3.3%), gonflement de l'articulation (14 % vs 4.9%), épanchement articulaire (12% vs 4.9%).

Selon le RCP, « des effets indésirables se sont produits chez 78,4 % des patients sur une période de suivi postopératoire de 36 mois. Les effets indésirables les plus courants étaient l'arthralgie (47,1 %), l'hypertrophie du cartilage (27,4 %), la crépitation articulaire (17,6 %) et le gonflement de l'articulation (13,7 %). La plupart des effets indésirables signalés étaient attendus comme étant liés à la procédure chirurgicale à genou ouvert. Les effets les plus fréquents signalés immédiatement après l'opération sont un gonflement de l'articulation, une arthralgie et de la fièvre. Ces effets étaient généralement modérés et s'estompaient dans les semaines suivant l'opération.

Principaux points de discussion et données manquantes

L'objectif principal initial de l'étude TIG/ACT/001/2000 était de démontrer une supériorité de ChondroCelect sur la réparation structurale à 12 mois comparativement à la technique de microfractures. Le choix d'un critère de jugement « histologique » sans critère clinique est très discutable dans la mesure où il n'existe pas de corrélation à long terme entre les résultats histologiques et un éventuel bénéfice clinique. En conséquence, le critère de jugement principal de l'étude a été modifié en cours d'étude à la demande des autorités d'enregistrement⁸ ; d'autres échelles de score histologique ont été utilisées (ICRS II) et un critère clinique a été ajouté par la mesure du score global de KOOS

A 12 mois les résultats histologiques sont contradictoires selon le score utilisé (score d'histomorphométrie ou ICRS II) et la traduction clinique des résultats histologiques est hypothétique dans la mesure où les données cliniques concluent à une non-infériorité des deux techniques, sur une analyse disponible uniquement en intention de traiter.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de ChondroCelect avec des membranes collagéniques actuellement commercialisées qui peuvent être utilisées en alternative au lambeau périosté dans les techniques d'ICA.

En termes de tolérance, des données comparatives sont disponibles uniquement versus microfractures ; aucune donnée de tolérance comparative versus les autres techniques chirurgicales n'est à ce jour disponible.

L'intérêt thérapeutique de ChondroCelect pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme n'est pas établi en l'absence de donnée

Synthèse

La robustesse des résultats d'efficacité présentés est discutable^{18,19,20} : une seule étude pivot de non infériorité avec un effectif limité et une absence de démonstration d'une supériorité clinique vis-à-vis de la microfracture avec des contraintes supplémentaires en termes d'organisation des soins qui sont plus lourds avec ChondroCelect. En effet, la mise en œuvre de la greffe de chondrocytes autologues implique au minimum deux hospitalisations, l'une pour la réalisation des biopsies sous arthroscopie et l'autre pour l'implantation des cellules sous arthrotomie. La fixation du lambeau périosté doit être effectuée par des chirurgiens expérimentés, par suture à la périphérie du cartilage dont la réalisation est difficile et la tenue incertaine. L'utilisation d'une membrane de collagène devrait simplifier le geste en évitant la suture du lambeau périosté mais aucune donnée d'implantation de chondrocytes n'est fournie sur la base de l'utilisation de cette membrane.

Cette technique de greffe de chondrocytes est marquée par un plus grand nombre d'effets indésirables qu'avec la microfracture, pouvant grever ou retarder la rééducation des patients.

Les nouvelles données disponibles depuis le premier examen par la Commission (données à 60 mois de l'étude pivot et recherche bibliographique) apportent des informations à plus long terme mais ne sont pas plus démonstratives de l'efficacité de ChondroCelect versus microfractures. Par ailleurs, les résultats issus des analyses en sous-groupes définis *a posteriori* ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire et devront être confirmés dans des études cliniques randomisées.

Enfin, la commission regrette l'absence de donnée clinique démonstrative sur l'évolution de la lésion et de ses conséquences fonctionnelles à long terme.

Dans l'essai versus microfractures, ces effets indésirables ont été plus fréquents après ChondroCelect qu'après microfractures : arthralgies (49%vs 41 %), hypertrophie du cartilage (27% vs 11%), crépitation articulaire (20 % vs 3.3%), gonflement de l'articulation (14 % vs 4.9%), épanchement articulaire (12% vs 4.9%) ; on ne dispose pas de donnée ayant comparé la tolérance de ChondroCelect à d'autres techniques chirurgicales. Si les effets indésirables observés n'ont pas de caractère de gravité, ils sont très fréquents et, peuvent potentiellement remettre en cause l'intérêt de cette chirurgie plus lourde qu'avec la technique de comparaison, compte tenu de leur type et de leur localisation et de leur impact potentiel sur la rééducation des patients.

Aussi, une étude confirmatoire de bon niveau de preuve paraît indispensable.

09.4 Programme d'études

TiGenix s'est engagé auprès de l'EMA à suivre les patients traités dans le cadre de la commercialisation de ChondroCelect au travers d'une étude observationnelle dès à présent en cours en Belgique et aux Pays-Bas, pendant 36 mois.

En fonction de la situation de remboursement dans d'autres pays, le protocole pourra être adapté à chaque pays.

¹⁸ Macmul S et al. Treating articular cartilage injuries of the knee in young people. BMJ 2010 ;340 :c998 doi :10.1136/bmj.c998.

¹⁹ Autologous chondrocyte implantation. Systematic review. Ludwig Boltzmann Institut, health technology assessment, Vienna, December 2009.

²⁰ Hulet C et al. Greffes et transferts de cartilage. Travaux de la société française d'orthopédie de l'Ouest. Réunion du havre, juin 2008. Communications. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique 2009;95S :S60-S66.

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses symptomatiques du genou, de grades III et IV²¹ selon la classification arthroscopique ICRS²².

La technique chirurgicale choisie devrait 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 la réparation du cartilage endommagé avec obtention d'un tissu néoformé fonctionnel, l'amélioration des performances fonctionnelles et de la qualité de vie du patient. L'objectif à long terme, est la prévention d'une gonarthrose.

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

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

Aucune des techniques chirurgicales actuelles n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

De même, l'intérêt des techniques chirurgicales par rapport au traitement médicamenteux associé à la rééducation n'est pas connu.

Place de l'implantation autologue de chondrocytes

Le RCP de ChondroCelect précise que la greffe autologue de chondrocytes (implantation autologue de chondrocytes ; ICA) ne doit être envisagée que pour des lésions traumatiques.

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

- en cas d'atteinte de l'os sous-chondral : microfractures si lésions < 2 cm² ; autogreffe en mosaïcplasties pour des lésions de 2 à 4 cm² ; autogreffe chondrocytaire si lésions > 4 cm².
- en cas d'atteinte en zone portante d'au moins 2 cm² : autogreffe en mosaïcplasties ou greffes de chondrocytes en cas de perte de substance importante (> 4 cm²).

Selon le groupe d'experts sollicité par la HAS en 2005, les indications de l'ICA sont :

- « patient âgé de 15 à 45-50 ans en tenant compte du niveau d'activité physique
- avec une perte de substance chondrale traumatique unipolaire symptomatique (score subjectif IKDC ou ICRS < 55) préférentiellement du condyle fémoral ;
- après prise en charge non chirurgicale ;
- et selon la taille de la lésion

²¹ - grade III « severely abnormal » : lésions de plus de 50% de l'épaisseur et pouvant atteindre l'os sous-chondral. On distingue les lésions respectant la couche calcifiée (grade IIIa) ou la traversant (grade IIIb), celles affectant la lame sous chondrale (grade IIIc) et celles qualifiées de profondes et soufflantes (grade IIId) ;

- grade IV : lésions ostéochondrales (elles atteignent l'os sous-chondral avec atteinte de la plaque superficielle et altération de la surface osseuse).

²² Pierre Mainil-Varlet. A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human Cartilage Repair: ICRS II . Am J Sports Med May 2010 : 880-90

- entre 1 et 3 cm² : microfractures, ,autogreffe ostéocondrale, ou greffe autologue de chondrocytes,
- entre 3 et 8 cm² : autogreffe ostéocondrale ou greffe autologue de chondrocytes
- au-delà de 8 cm² la greffe autologue de chondrocytes n'est pas recommandée.
- et un environnement mécanique correct ou corrigé (ligaments, ménisque, alignement du membre).
- dans les cas d'ostéocondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché) proposer l'autogreffe ostéocondrale ou chondrocytaire ».

Selon les experts alors consultés, l'ICA est contre-indiquée en cas de pathologies inflammatoires et synoviales, d'arthrose, de lésions en miroir, de lésions ≤ 1 cm², de méniscectomie totale. Le surpoids, le tabagisme et une mauvaise observance attendue à la rééducation ont été considérées comme des contre-indications relatives. En l'absence de donnée clinique disponible, des incertitudes demeurent en ce qui concerne les femmes enceintes et les patients de moins de 18 ans.

Dans les cas d'ostéocondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché), l'autogreffe ostéocondrale ou chondrocytaire sont préconisées par ces experts.

Un programme de rééducation approprié pour éviter des dommages précoces pouvant conduire à l'échec de la greffe après l'implantation doit être entrepris. Une activité trop précoce et trop intense peut en effet compromettre la greffe.

Place de l'ICA avec ChondroCelect (avec ou sans lambeau périosté)^{23, 24,25}

Compte-tenu de :

- l'absence d'efficacité démontrée sur des critères cliniques,
- la fréquence des effets indésirables, plus élevée qu'avec la technique de microfractures qui, bien que sans de caractère de gravité, sont très fréquents et, peuvent potentiellement remettre en cause l'intérêt de cette chirurgie lourde et avoir un impact potentiellement négatif sur la rééducation des patients,
- la nécessité de deux hospitalisations, l'une sous arthroscopie pour le prélèvement des chondrocytes, l'autre sous arthrotomie pour leur implantation et leur maintien par un lambeau périosté dont la suture à la périphérie du cartilage est difficile et la tenue incertaine,

la place de ChondroCelect dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.

²³ Macmul S et al. Treating articular cartilage injuries of the knee in young people. BMJ 2010 ;340 :c998 doi :10.1136/bmj.c998.

²⁴ Autologous chondrocyte implantation. Systematic review. Ludwig Boltzmann Institute, health technology assessment, Vienna, December 2009.

²⁵ Hulet C et al. Greffes et transferts de cartilage. Travaux de la société française d'orthopédie de l'Ouest. Réunion du havre, juin 2008. Communications. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique 2009;95S :S60-S66.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► « Les lésions cartilagineuses sont difficiles à diagnostiquer cliniquement car il n'y a pas de corrélation entre la symptomatologie clinique et l'état du cartilage. Le cartilage étant dépourvu d'innervation, il n'y a pas de sensibilité aux lésions précoces. La symptomatologie est variée avec douleur, gonflement, troubles de la mobilité associés éventuellement à un impact important sur la qualité de vie. » (HAS, 2005).

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

La cicatrisation spontanée de ces lésions est difficile voire impossible, la capacité de réparation du cartilage articulaire étant très limitée. Il existe un consensus pour qu'un traitement chirurgical ne soit envisageable que pour les lésions cartilagineuses du genou symptomatiques de grades III et IV selon la classification arthroscopique.

► CHONDOCELECT représente un traitement à visée curative qui peut s'avérer préventive de la survenue d'une arthrose en cas d'efficacité sur la réparation précoce des lésions cartilagineuses.

► Compte-tenu de :

- l'absence d'efficacité démontrée sur des critères cliniques,
- des effets indésirables observés, qui, bien que sans de caractère de gravité, sont très fréquents (47,1 % d'arthralgie, 27,4% d'hypertrophie du cartilage, 17,6% de crépitations articulaires 13,7% de gonflement de l'articulation), sont plus fréquents qu'avec la technique de microfractures, et peuvent potentiellement remettre en cause l'intérêt de cette chirurgie lourde, et avoir un impact potentiellement négatif sur la rééducation des patients,
- la difficulté de la technique qui impose deux hospitalisations, l'une sous arthroscopie pour le prélèvement des chondrocytes, l'autre sous arthrotomie pour leur implantation et leur maintien par un lambeau périosté dont la suture à la périphérie du cartilage est difficile et la tenue incertaine,

Le rapport efficacité/effets indésirables de ChondroCelect est mal établi.

► Il existe des alternatives chirurgicales. En dehors des traitements à visée palliative éliminant les débris microscopiques (lavage arthroscopique et débridement), plusieurs moyens thérapeutiques sont envisageables : stimulation ostéochondrale conduisant au développement de fibrocartilage (microfractures, perforations de l'os sous-chondral selon Pridie, abrasion) en cas de lésions peu étendues ; réparation cartilagineuse par remplacement : allogreffes ostéochondrales et autogreffes ostéocartilagineuses (mosaïcplasties) en alternative à l'implantation autologue de chondrocytes. Un traitement antalgique associé à la rééducation peut être nécessaire.

► Intérêt de santé publique :

La prévalence et l'incidence des pertes ostéochondrales sont peu connues. Elles sont d'origines multiples et la cause la plus fréquente chez le sujet jeune en est le traumatisme sportif. Elles peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et évoluer à terme vers une arthrose surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes, sans que cette évolution soit réellement documentée. Le fardeau de santé publique de ces pathologies peut donc être qualifié de faible pour la sous-population des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe autologue de chondrocytes, c'est à dire des patients adultes présentant des lésions localisées et symptomatiques de grade III et IV.

La prévention de l'arthrose à laquelle pourrait contribuer ChondroCelect peut relever d'un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies, en participant à la réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose et à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes (Loi de santé publique 2004, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques). Toutefois, en l'absence d'éléments sur la prévention à long terme de l'arthrose, la spécialité ChondroCelect ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles portant sur un nombre limité de patients, l'impact du traitement par ChondroCelect sur les limitations fonctionnelles et la qualité de vie ne peut être établi, en dépit de l'obtention de cartilage hyalin en histologie.

De plus, une majoration des effets indésirables par rapport à la technique de microfracture et des complications à court terme liées à la greffe ont été constatées.

La transposabilité des résultats de l'essai pivot à la pratique courante n'est pas assurée (critères exclusion notamment en cas d'autres atteintes articulaires, nécessité de compliance des patients au programme de rééducation).

De plus, la mise en œuvre de la greffe implique au minimum deux hospitalisations (réalisation d'une arthroscopie et des biopsies pour l'une puis implantation des cellules sous arthrotomie pour l'autre) alors que la technique des microfractures ne nécessite qu'une seule hospitalisation. Il peut donc être attendu de ChondroCelect un impact potentiellement négatif sur le système de santé.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de ChondroCelect.

Compte tenu de ces éléments, bien que la Commission considère qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, la Commission considère, au regard de ses critères d'évaluation, que le service médical rendu par ChondroCelect est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

011.3 Population cible

Sans objet

Annexe 1 : PGR

Événement	Actions de pharmacovigilance proposées	Actions de minimisation du risque proposées
Risque important potentiel		
Délamination partielle ou complète du lambeau périosté, synovite, atteinte de l'os sous-chondral	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacovigilance de routine. • Programme de formation proactif des chirurgiens orthopédistes et de leurs équipes sur l'utilisation du produit et des procédures associées. • Sollicitation des rapports des événements indésirables et interaction avec le chirurgien à partir du dossier médicale du patient. • Information médicale et rétroaction au chirurgien. 	<ul style="list-style-type: none"> • Information dans la rubrique 5.3 du RCP sur la découverte de synovite et d'atteinte de l'os sous-chondral. • Programme de formation proactif dans le cadre d'un système de distribution contrôlée.
Risque important identifié		
Hypertrophie symptomatique du cartilage, gonflement de l'articulation du genou, crépitation de l'articulation du genou, épanchement de liquide dans l'articulation, arthrofibrose, inefficacité du traitement (échec au traitement)	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacovigilance de routine. • Programme de formation proactif des chirurgiens orthopédistes et de leurs équipes sur l'utilisation du produit et des procédures associées. • Sollicitation des rapports des événements indésirables et interaction avec le chirurgien à partir du dossier médical du patient. • Information médicale et rétroaction au chirurgien. 	<ul style="list-style-type: none"> • Information dans la rubrique 4.8 du RCP sur l'incidence de la survenue des événements. • Information dans la rubrique 4.8 du RCP précisant que la survenue d'hypertrophie du cartilage peut être associée à l'utilisation d'un lambeau périosté au lieu d'une membrane biologique. • Information dans la rubrique 4.4 du RCP sur le risque d'arthrofibrose ou d'inefficacité chez les patients présentant une pathologie concomitante du genou ou sur l'administration de ChondroCelect chez des patients pour lesquels il n'est pas indiqué. • Programme de formation proactif dans le cadre d'un système de distribution contrôlée.
Information importante manquante		
Durabilité de la réparation à long terme ; données cliniques chez les patients présentant des lésions plus grandes (> 4cm ²) ; confirmation des données cliniques chez les patients ayant des lésions plus petites	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacovigilance de routine. • Programme de formation proactif des chirurgiens orthopédistes et de leurs équipes sur l'utilisation du produit et des procédures associées. • Sollicitation des rapports des événements indésirables et interaction avec le chirurgien à partir du dossier médical du patient. • Information médicale et rétroaction au chirurgien. 	<ul style="list-style-type: none"> • Données supplémentaires de tolérance et d'efficacité post-AMM.

ⁱ Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 2007:29-37