

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice

SPHEROX 10-70

sphéroïdes/cm²,

suspension pour implantation

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS, symptomatiques, unipolaires (c'est à dire sur une seule face, ce qui exclut les lésions en miroir de l'arthrose) sans lésion ligamentaire associée et sans défaut d'axe (valgus, varus) défavorable, survenant chez le sujet jeune à l'obésité absente ou maîtrisée.

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

En France, les techniques les plus utilisées sont les techniques de microfractures et la greffe ostéochondrale (mosaïcoplastie). La mosaïcoplastie est la technique de référence pour les lésions < 2 cm². Pour ces lésions peu étendues, les microfractures seules peuvent également être utilisées. La technique de microfractures « plus » ou « AMIC » (associée à la pose d'une membrane) ou la greffe de chondrocytes autologues sont envisagées pour les lésions de 2 à 4 cm².

Quant aux pertes de substance très étendues > 4 cm², elles sont rares et peuvent également être traitées par microfractures « plus ». Cependant, en cas de lésions très profondes touchant l'os sous chondral, elles doivent relever d'une procédure de sauvetage par allogreffe, bien que comportant des risques immunologiques et de transmission d'agents pathogènes, ou encore par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff) mais peu utilisée en France, car c'est la seule possibilité de restituer la convexité du condyle fémoral.

Place de SPHEROX dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données disponibles purement descriptives issues de deux études observationnelles, avec un faible niveau de preuve au regard des limites méthodologiques suivantes :
 - évaluation subjective par le médecin du critère de jugement principal dans un étude réalisée en ouvert,

- faible effectif des patients atteints d'ostéochondrite disséquante (OCD) ayant un cartilage de croissance épiphysaire fermé (faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce) dans ces deux études,
- de l'absence de donnée comparative par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions $\leq 10 \text{ cm}^2$ (moisaïcoplastie, microfractures « plus », allogreffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
- de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable au regard des méthodologies des études,
- du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose,
- du faible niveau de preuve de l'intérêt clinique chez l'adulte.

la Commission considère que la place de SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm², suspension pour implantation, ne peut être établie dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Indication de l'AMM ¹ : « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l' <i>International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society</i> [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm ² chez l'adulte et chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée »
SMR	SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM (incluant l'indication revendiquée)
ASMR	Sans objet.
ISP	SPHEROX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu : – des données disponibles purement descriptives issues de deux études observationnelles, avec un faible niveau de preuve au regard des limites méthodologiques suivantes : • évaluation subjective par le médecin du critère de jugement principal dans un étude réalisée en ouvert, • faible effectif des patients atteints d'OCD ayant un cartilage de croissance épiphysaire fermé (faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce) dans ces deux études, – de l'absence de donnée comparative par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions ≤ 10 cm² (moissicoplastie, microfractures « plus », allogreffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation), – de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable au regard des méthodologies des études, – du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose, – du faible niveau de preuve de l'intérêt clinique chez l'adulte. la Commission considère que la place de SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm², suspension pour implantation, ne peut être établie dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.
Population cible	Sans objet.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale :

- instable,
- et étendue (surface > 3 cm² et ≤ 10 cm²),
- et en recours (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) » ;
la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	11
8. Analyse des données disponibles	11
8.1 Efficacité	12
8.2 Qualité de vie	16
8.3 Tolérance	16
8.4 Données d'utilisation	20
8.5 Résumé & discussion	20
8.6 Programme d'études	23
9. Place dans la stratégie thérapeutique	23
10. Conclusions de la Commission	25
10.1 Service Médical Rendu	25
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	26
10.3 Population cible	26
11. Informations administratives et réglementaires	27
12. Annexe	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de **SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), suspension pour implantation** sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint dans une des indications de l'AMM, à savoir dans les « Réparation des lésions, du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule, symptomatiques profondes (stade III ou IV de l'ICRS) chez **l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale** :

- instable,
- et **étendue** (surface > 3 cm² et ≤ 10 cm²),
- et **en recours** (après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables) ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

SPHEROX a obtenu l'AMM chez les adolescents en date du 28 juin 2021.

Pour rappel, SPHEROX a précédemment été évalué dans l'indication « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III et IV de la classification de l'*International Cartilage Repair Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² **chez l'adulte** » par l'inter-Commission (CT-CNEDIMTS) le 9 juillet 2020, qui a rendu un **avis défavorable au remboursement** de cette spécialité.

Parallèlement à cette demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, il convient de noter qu'une demande d'accès précoce post-AMM a été refusée par la Haute autorité de santé le 31 août 2022 dans la même indication que celle revendiquée par le laboratoire².

2. Indications

« Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte et chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée ».

3. Posologie

Cf. RCP

² [Haute Autorité de Santé - SPHEROX - réparation cartilagineuse \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-sante-publique/medicaments/avis-de-la-commission-nationale-de-la-recherche-medicamentieuse/avis-de-la-commission-nationale-de-la-recherche-medicamentieuse-2022/avis-de-la-commission-nationale-de-la-recherche-medicamentieuse-2022-08-31)

4. Besoin médical

Le cartilage hyalin est un tissu conjonctif dense et élastique dont la fonction consiste essentiellement à transmettre et répartir les charges lorsque les articulations sont sollicitées. Ses cellules, appelées chondrocytes, sont enchâssées dans une abondante matrice extracellulaire essentiellement composée de fibres de collagène et de protéoglycannes. Contrairement à l'os qui possède des propriétés de cicatrisation importante, le cartilage a pour caractéristique de n'être ni innervé, ni vascularisé, et donc de se réparer difficilement³.

Les lésions chondrales (du cartilage articulaire) et ostéochondrales, focalisées, en zone portante sont le plus souvent d'origine traumatique mais peuvent également survenir dans le cadre d'une ostéochondrite disséquante. Il existe plusieurs classifications des lésions focales cartilagineuses dont celle de l'ICRS (*International Cartilage Repair Society*)⁴ (cf. Annexe 1) qui hiérarchise les lésions en fonction de leur profondeur et a pour avantage de permettre l'évaluation pronostique et d'adapter la prise en charge. Une grande partie d'entre elles semblent pouvoir cicatriser spontanément et/ou n'induire aucune gêne fonctionnelle⁵. Seules les lésions cartilagineuses profondes, étendues et donc symptomatiques, font par principe l'objet d'une prise en charge médicale⁵. Ces lésions sont la plupart du temps irréversibles et constituent un problème thérapeutique, notamment chez le sujet jeune. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose⁶.

L'examen de référence pour réaliser diagnostic et l'évaluation d'une perte de substance chondrale est l'IRM.⁵ Il permet d'obtenir des informations sur la taille de la lésion, sa profondeur, sa localisation et sur la réaction de l'os sous-chondral. Il s'agit de l'examen préconisé par l'ICRS qui permettra également l'évaluation morphologique de la réparation cartilagineuse via le score MOCART (Magnetic resonance Observation of CArtilage Repair). En cas d'indication chirurgicale, les caractéristiques de la lésion seront ensuite quantifiées par arthroscopie diagnostique qui peut, dans un même temps, en permettre le traitement⁷.

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 gonarthrose⁸.

Le traitement médical comporte dans un premier temps l'adaptation des activités physiques, une perte de poids si nécessaire, l'immobilisation des articulations ainsi qu'un traitement médicamenteux de la douleur par antalgiques, AINS ou encore injections intra-articulaires de corticoïdes. Un traitement conservateur, en particulier la rééducation, peut également être proposé aux patients. Celui-ci peut être efficace sur le plan fonctionnel dans la prise en charge de la gonarthrose.

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS, symptomatiques, unipolaires (c'est à dire sur une seule face, ce qui exclut les lésions en miroir de l'arthrose) sans lésion ligamentaire associée et sans défaut d'axe (valgus, varus) défavorable, survenant chez le sujet jeune à l'obésité absente ou maîtrisée. La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer

³ INSERM. Dossier d'information. Réparer le cartilage. Novembre 2016. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/reparer-cartilage>

⁴ 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

⁵ Versier G., Barbier O. Techniques de reconstruction cartilagineuse. EMC - Techniques chirurgicales – Orthopédie - Traumatologie. 2015 ; 9 : 1-16.

⁶ HAS. Service d'Évaluation en Santé Publique. Évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Rapport d'étape. Février 2005

⁷ Cavaignac E. et al. Le point sur la prise en charge des lésions du cartilage articulaire du genou. Rev Méd Suisse. 2016; 12: 2178-84

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 29 mai 2013 pour CHONDROCELECT 10 000 cellules/microlitre. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12555_CHONDROCELECT_Ins_AvisPostAud_CT12555.pdf

le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec⁹.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques chirurgicales^{9,6,10} :

- **Chirurgie conservatrice ou palliative**, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement cartilagineux),
- **Chirurgie réparatrice**, dont l'objectif est la formation d'un caillot de fibrine puis de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral (forage de l'os sous-chondral ou perforation de Pridie, abrasion arthroplastique, microfractures seules, microfractures « plus » avec implantation de membrane 2D aussi appelée « chondrogénèse autologue induite par matrice » [AMIC] et microfractures avec implantation de matrice acellulaire 3D),
- **Chirurgie restauratrice ou régénératrice**, dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques avec si possible l'obtention de cartilage hyalin ou hyaline like (greffe de périoste, mosaïcoplastie ou greffe ostéochondrale autologue [OATS], allogreffe ostéochondrale, autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse, autogreffe de chondrocytes ou implantation de chondrocytes autologues [ICA])
- **Chirurgie prothétique**, dont l'objectif est le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartimentale de genou envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéochondrales, très étendue et profondes, en dernier recours), néanmoins cette technique n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent,

Le choix de la technique dépend de l'âge du patient, de la taille de la lésion, l'état du cartilage et de facteurs liés au patient comme les antécédents de réparation du cartilage, l'âge, l'IMC et la demande fonctionnelle⁹.

Pour les lésions < 2 cm² :

- la mosaïcoplastie est la technique de référence (avis d'expert). Celle-ci est limitée aux petites lésions en raison de la morbidité liée aux prélèvements des greffons, au risque d'hémarthrose et à la quantité limitée de cartilage disponible.
- Les techniques réparatrices de microfractures et de forage (Perforation de Pridie) peuvent également être utilisées, généralement lors de découvertes fortuites ou en l'absence de demande fonctionnelle par le patient en raison du risque d'échec précoce.

Pour les lésions plus étendues de 2 à 4 cm² :

- la technique de microfractures « plus » (AMIC), la plus récente, est la seule à être utilisée en France.
- La technique de microfractures avec recouvrement par une matrice acellulaire 3D et la greffe de chondrocytes autologues pourraient également être envisagées pour les lésions étendues mais aucun produit n'est disponible à l'heure actuelle en France.

Quant aux pertes de substance très étendues > 4 cm² (rares) :

- La technique de microfractures « plus » peut également être utilisée, néanmoins cette technique ne permet pas de combler complètement la lésion (pour les lésions de plus de 1 cm de profondeur) et de restituer la convexité du condyle.

⁹ HAS. Avis de la CNEDIMTS du 4 octobre 2016 pour CHONDRO-GIDE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_\(4991\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_(4991)_avis.pdf)

¹⁰ Niemeyer P et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (GGOU). The Knee. 2016; 23:426-435.

- En cas de lésion très profonde touchant l'os sous chondral, afin de pouvoir restituer la convexité du condyle fémoral réaliser, il est possible de réaliser une procédure de sauvetage par allogreffe, bien que comportant des risques immunologiques et de transmission d'agents pathogènes, ou encore de réaliser une procédure par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff) mais peu utilisée en France.

En France, les techniques les plus utilisées sont les techniques de microfractures et la greffe ostéochondrale (mosaïcoplastie).

A noter qu'aucune des techniques chirurgicales n'a clairement 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.

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles (microfractures, mosaïcoplastie, AMIC, ICA de 3^e génération, l'allogreffe ostéochondrale ou méga-OATS). Il persiste un besoin médical à disposer de traitements plus efficaces et avec un meilleur de niveau de preuves notamment pour la prévention de la gonarthrose.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de SPHEROX sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]*) de surface **inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents** présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée. ».

5.1 Médicaments

SPHEROX est le seul médicament à disposer d'une AMM dans la technique de l'implantation de chondrocytes autologues.

A noter que ChondroCelect (chondrocyte autologue), avait une AMM dans la « Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (*International Cartilage Repair Society [ICRS]* grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. 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. »

ChondroCelect (chondrocyte autologue) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 29/05/2013¹¹). De plus l'AMM de Chondrocelect a été retirée à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

¹¹ Avis CT de ChondroCelect du 29/05/2013 : [CHONDROCELECT_Ins_AvisPostAud_CT12555 \(has-sante.fr\)](#)

5.2 Comparateurs non médicamenteux

5.2.1 Techniques chirurgicales

Les techniques utilisées dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification ICRS) de surface **inférieure ou égale à 10 cm²** dépendent essentiellement de l'étendue de la lésion et de la demande fonctionnelle du patient :

- pour les lésions < 1 cm² et en cas de demande fonctionnelle le traitement de référence est la mosaïcoplastie sous arthroscopie,
- pour les lésions de 1 à 2 cm², ce sont les techniques de microfractures et de mosaïcoplastie qui sont utilisées,
- pour les lésions de 2 à 4 cm², les techniques de microfractures « plus » et la culture de chondrocytes autologues (± associée à une matrice 3D)
- pour les lésions > 4 cm², les techniques de microfractures « plus », la culture de chondrocytes autologues, l'allogreffe ou méga-OATS.

5.2.2 Dispositifs médicaux

Le dispositif médical CHONDRO-GIDE du laboratoire Geistlich Pharma est une membrane de collagène I/III d'origine porcine pouvant être utilisée chez l'adulte avec la technique de microfractures « plus » (AMIC) ou avec la technique d'autogreffe chondrocytaire (ICA 2G).

CHONDRO-GIDE a été évalué en 2016 par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) dans le recouvrement des lésions traumatiques chondrales et ostéochondrales, symptomatiques, de grade III ou IV ICRS, traitées par la technique de microfractures et a obtenu un Service Attendu (SA) suffisant uniquement pour les lésions articulaires du genou (condyles, trochlée, patella).

Dans la mesure où son utilisation est **à réserver chez l'adulte** il n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

Il est à noter qu'ils existent d'autres matrices synthétiques, protéiques ou polysaccharidiques, cependant elles ne sont pas disponibles en France. Le dispositif BST-CARGEL, une matrice à base de Chitosan, a notamment été évalué par la CNEDiMTS en 2015 mais a obtenu un SA insuffisant¹². À ce jour, ces dispositifs médicaux ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents faute de données.

Conclusion

Les CCP de SPHEROX sont dans l'indication AMM évaluée :

- la mosaïcoplastie,
- la technique de microfracture seule
- la technique de microfracture « plus » (AMIC)
- la culture de chondrocytes autologues (± associée à une matrice 3D)
- l'allogreffe ou la megaOATS.

¹² HAS. Avis de la CNEDiMTS du 6 octobre 2015 pour BST-CARGEL. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4697_BST-CARGEL_06%20octobre%202015_%204697_Avis.pdf

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis à la date d'évaluation de la spécialité par la Commission de la Transparence.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restriction aux adultes uniquement
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui (adulte) En cours (adolescent)	AMM
Belgique	En cours	/
Espagne	Non	/
Italie	En cours	/
Autriche	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	30 juin 2020 (inscription)
Indication	« Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III et IV de la classification de l' <i>International Cartilage Repair Society</i> [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm ² chez l'adulte »
SMR (libellé)	Insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données, SPHEROX n'a pas de place dans la réparation des lésions cartilagineuses du genou de surface inférieure ou égale à 10 cm ² chez l'adulte.

8. Analyse des données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa présente demande sont :

- les résultats de **2 études en vie réelle**,
 - **l'étude cod 16HS17 (non publiée)**, qui était une étude observationnelle prospective et rétrospective, ouverte et multicentrique qui avait pour objectif de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité chez des patients adolescents entre 15 ans et 18 ans (au moment de l'implantation) ayant bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX et ;

- **l'étude cod 16HS16 (non publiée)**, qui est une étude observationnelle rétrospective réalisée en Allemagne dont l'objectif était d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme chez des patients enfants et adolescents ayant bénéficié d'une ICA associée à une matrice avec SPHEROX.
- les résultats de **deux analyses supplémentaires non prévues au protocole à la demande de l'EMA** :
 - une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans (61 patients issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13) à celui observé dans la population pédiatrique (103 patients issus de l'étude cod 16 HS 17) et,
 - une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population pédiatrique selon leur statut de cartilage de croissance épiphysaire (ouvert ou fermé) à celui observé dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13.
- les résultats de l'étude de James et Carey, qui est une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer le maintien de la qualité de vie des patients ayant eu une ICA chez des patients suédois et norvégiens au cours du temps. **Néanmoins les résultats de cette étude ne seront pas présentés car ils ne contiennent pas de données spécifiques au médicament SPHEROX faisant l'objet de l'évaluation.**

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques chez l'adulte précédemment examinées par l'inter Commission (CT-CNEDIMTS)

L'examen initial de la spécialité SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm² (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), suspension pour implantation, chez l'adulte dans « *la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III et IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte* », avait principalement reposé sur les résultats de deux études ayant évalué l'efficacité de SPHEROX sur la réparation des lésions cartilagineuses du genou :

- l'étude CODIS, de phase II, de recherche de dose-réponse, non contrôlée qui a concerné les lésions étendues de 4 à 10 cm² et,
- l'étude COWISI, de phase III de non-infériorité, ouverte, randomisée, qui a comparé SPHEROX à la technique de microfractures sur des lésions de 1 à < 4 cm².

Étude CODIS

Au total, 73 patients ont été inclus et ont reçu SPHEROX, 24 dans le groupe A (3-7 sphéroïdes/cm²), 25 dans le groupe B (10-30 sphéroïdes/cm²) et 24 dans le groupe C (40-70 sphéroïdes/cm²), correspondant à la population ITT. A noter que l'AMM de SPHEROX n'a été validé que pour une posologie de 10 à 70 sphéroïdes/m².

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables à l'inclusion. Il s'agissait en majorité de femmes (71 %), d'âge moyen 34 ans, avec un IMC moyen de 25,2 kg/m². Les lésions cartilagineuses étaient en moyenne de 4,9 cm² (87 % des patients avaient une lésion entre 4 et 7cm²), de localisation patellaire (63 %) et de grade ICRS IV (68 %) pour une majorité des patients. Le critère de jugement principal d'efficacité était la variation moyenne du score global KOOS entre l'inclusion et la visite 4 (soit après 12 mois de suivi). Le score KOOS est une échelle fonctionnelle validée de 0 à 100 (meilleur score) permettant l'autoévaluation par le patient de plusieurs dimensions relatives à son genou dont la douleur, les activités quotidiennes et sportives et la qualité de vie. Une

variation de 10 points est considérée comme cliniquement pertinente. A la date de l'analyse principale, soit 12 mois après l'implantation du dernier patient, la variation moyenne du score global KOOS par rapport à l'inclusion a été de 16,1 ($\pm 17,9$) pour l'ensemble des patients. Cette variation était statistiquement significative (différente de 0) pour chacun des groupes de dose (groupe A : 16,9 ($\pm 18,5$) ; $p = 0,0005$; groupe B : 16,7 ($\pm 17,9$) ; $p < 0,0001$; groupe C : 14,8 ($\pm 18,0$) ; $p = 0,0002$).

Étude COWISI

Au total, 102 patients ont été inclus et randomisés, 52 dans le groupe SPHEROX et 50 dans le groupe microfractures (MF), constituant la population ITT. Les critères de jugement d'efficacité ont été analysés sur une population ITT modifiée constituée de 97 patients (48 patients dans le groupe SPHEROX et 49 patients dans le groupe microfractures).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables. Il s'agissait en majorité d'hommes (60%) d'âge médian 37 ans, avec un IMC moyen de 25,7 kg/m^2 . Les lésions étaient en moyenne de 2,1 cm^2 (plus de patients du groupe microfractures étaient atteints de lésions peu étendues $< 2 \text{ cm}^2$ - 68,0 % vs 48,1 %), de localisation fémorale ou fémoro-patellaire pour la totalité des patients et de grade ICRS IV pour une majorité d'entre eux (62%). Plus de patients dans le groupe microfractures étaient atteints de lésions d'origine traumatique (50 % vs 37 %). Cette étude n'a pas inclus de patient avec des lésions secondaires à une ostéochondrite disséquante. SPHEROX a été administré à la dose de 10-70 sphéroïdes/ cm^2 conformément à la posologie validée par son AMM.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la variation moyenne du score global KOOS entre l'inclusion et la visite 6 (soit après 24 mois de suivi). A la date de l'analyse, la variation du score global moyen KOOS entre l'inclusion et le 24ème mois a été de $24,9 \pm 17,4$ (IC95% [19,8 ; 29,9]) dans le groupe SPHEROX. La variation étant cliniquement pertinente (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la variation supérieure à 10 ; $p < 0,0001$), la non-infériorité a donc pu être testée (analyse hiérarchique). La non-infériorité de SPHEROX par rapport à la technique de microfractures a été démontrée de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 % sur la population ITT modifiée. La différence calculée entre les groupes était de 5,5 avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance de cette différence de -0,8 (supérieure à la limite de non-infériorité de -8,5 pré-spécifiée ; $p < 0,0001$). La supériorité, prévue au protocole, n'a pas été démontrée.

A noter que pour les deux études, les critères secondaires d'efficacité ont porté sur différents scores fonctionnels (sous-scores KOOS, IKDC, Lysholm modifié), structurel (MOCART) et histologiques (ICRS I et II, Bern etc.). En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires. Les résultats ont néanmoins suggéré un maintien de l'effet clinique jusqu'à 60 mois (5 ans) pour l'étude de phase II et 48 mois (4 ans) pour l'étude de phase III. Les analyses histologiques menées sur un petit nombre de patients ne permettent pas de conclure bien que les résultats puissent suggérer une réparation cartilagineuse sensiblement meilleure pour SPHEROX vs MF.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande chez l'adolescent

Étant donné le caractère observationnel des 2 études et en l'absence d'hypothèse formulée à tester et de contrôle de l'inflation du risque alpha des critères à évaluer, les données ont été analysées uniquement de manière descriptive et les résultats sont présentés de façon synthétique.

Etude cod 16HS17

L'étude a inclus 105 patients âgés de 15 à 17 ans atteints de lésions cartilagineuses focales au niveau du genou (population ITT). Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX depuis au moins 1 an et jusqu'à 8 ans avant la période d'inclusion. La durée moyenne de suivi était de 52,2 mois (intervalle de 12,5 à 94,1 mois, soit de 1 à 7,8 ans).

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 16,5 ans (min-max : 15-17). Les lésions des patients étaient majoritairement étendues, avec une moyenne de 4,07 cm², et la quasi-totalité (98 %) étaient instables (stade III-IV de la classification ICRS). Les lésions étaient le plus souvent d'origine traumatique (n = 54/105 ; 51,4 %). A noter que les cartilages de croissance épiphysaire étaient fermés chez 58,1 % des patients (n = 61/105 = **population de l'AMM**), ouverts chez 26,7 % des patients (n = 28/105) et non documentés pour 16 patients (15,2 %).

Résultats :

Dans la population ITT, 23,8 % (n = 25/105) des patients ont subi une réintervention chirurgicale après l'implantation de SPHEROX dont 5 patients ayant eu une réintervention correspondant aux critères définissant l'échec au traitement, représentant un taux d'échec au traitement¹³ de 4,8 % (critère de jugement principal).

D'autres données descriptives ont été recueillies par les médecins à partir des dossiers médicaux et après une visite d'examen du genou traité. Ces données étaient disponibles pour 89,5 % (n = 94/105) des patients (sous-groupe défini comme la sous population examen physique, EP, de la population en intention de traiter) ayant accepté la visite de suivi.

Un examen d'IRM optionnel et sur la base du volontariat a été réalisé chez 84,0 % (n = 79/94) des patients de la sous population PE dans les 3 mois suivant la visite de suivi. La réparation de la lésion avec remplissage a été considérée, par le chirurgien, comme « complète » chez 59,5 % des patients (n = 47/79), « incomplète » chez 20,3 % patients (n = 16/79) et 20,3 % des patients avaient une hypertrophie (n = 16/79). Le score MOCART¹⁴ (0 = le plus mauvais résultat ; 100 = le meilleur résultat) moyen a été de 74,4 et variait d'un minimum de 30 à un maximum de 100.

Le score KOOS¹⁵ global moyen (± ET) lors du suivi a été de 78,1. Ce score global correspond à la moyenne de sous scores repartis de la manière suivante : 91,5 (± 12,6) pour la vie quotidienne, 86,2 (± 16,2) pour le suivi de la douleur ; 81,7 (± 16,2) pour les symptômes, 70 (± 24,0) pour le sport et 61,2 (± 24,0) pour la qualité de vie liée au genou.

¹³ défini comme la décision du médecin de procéder à un nouveau traitement chirurgical de la lésion.

¹⁴ Le système de scoring MOCART est une échelle allant de 0 (pire cas possible) à 100 (cartilage normal) et permettant d'évaluer la réparation cartilagineuse par l'intermédiaire de 9 critères évalués sur IRM : degré de réparation de la lésion et remplissage de la lésion (0–20 points), intégration dans la zone frontalière (0-15 points), surface du tissu de réparation (0– 10 points), structure du tissu de réparation (0–5 points), intensité du signal du tissu de réparation (0-15 points chacun), état de la lame sous-chondrale (0– 5 points), état de l'os sous-chondral (0–5 points), présence d'adhésions (0–5 points) et présence d'épanchements (0–5 points). Le score MOCART est un outil validé bien que le niveau de corrélation avec les résultats cliniques ne soit pas complètement clarifié. [Schreiner MM et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. Cartilage. 2019. doi: 10.1177/1947603519865308]

¹⁵ Le score KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) est une échelle validée de 42 items permettant l'autoévaluation par le patient de 5 dimensions relatives à son genou (douleur, autres symptômes, aptitude aux activités quotidiennes, aptitude au sport et loisirs, qualité de vie liée au genou). Chaque question est notée de 0 à 4 pour un score total transformé de chaque dimension allant de 0 à 100. Le score global de KOOS est également rapporté sur une échelle de 0 (beaucoup de problèmes) à 100 (pas de problème). Une variation de 8,5 à 10 points est considérée comme cliniquement pertinente. [Bekkers JE et al. Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. Osteoarthritis Cartilage. 2009 ; 17 (11):1434-9]

A noter, qu'un nombre significatif de patients a reçu des techniques chirurgicales supplémentaires pendant la biopsie (n = 17, 41,5 %). Ces interventions chirurgicales supplémentaires, en plus du traitement par chondrosphère, peuvent avoir eu un impact sur les résultats des différents patients.

A titre informatif, une analyse post hoc a été conduite par le laboratoire sur le sous-groupe de patients atteints d'ostéochondrite disséquante du genou ; cependant au regard du faible nombre de patients inclus (n = 41), et de son caractère post-hoc, les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

Etude cod 16HS16

L'étude cod 16 HS 16 a inclus un total de 29 adolescents, à travers 8 centres en Allemagne. Les données étaient recueillies à partir du dossier médical et tous les patients devaient avoir eu une évaluation initiale (à la date de prélèvement des chondrocytes pré-implantation) rapportée dans le dossier.

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 15,9 ans (min-max : 14-18), 7 avaient un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (26,2 %), 6 (20,7 %) un cartilage de croissance épiphysaire fermé (**population de l'AMM**) et 16 (55,2 %) dont le statut était indéterminé. Parmi les patients inclus dont l'origine de la lésion est connue, 46,4 % (n= 13/28) étaient atteints d'une ostéochondrite disséquante, et 32,1 % (n= 9/28) avaient une lésion d'origine traumatique. La taille moyenne de la lésion après débridement était de 6,8 cm².

Résultats :

Les données descriptives post implantation ont suggéré que la laxité généralisée du genou et la position de la rotule selon les médecins était normale pour tous les patients avec des données disponibles (n = 25/29 pour le genou et n = 27/29 pour la rotule).

Par ailleurs, le nombre de patients ne présentant aucune restriction de la fonction articulaire telle qu'évaluée par le médecin est passé de n =1/9 patient au cours du 1er intervalle de temps (7 à < 13 semaines) à un maximum de n =9/11 patients au cours du 4e intervalle de temps (52 à < 78 semaines) et a diminué par la suite.

Une fonction articulaire « encore fortement limitée » a été signalée pour n=5/9 patients au cours du 1er intervalle de temps (7 à < 13 semaines), pour n=1/15 au cours du 2e (13 à < 26 semaines) et pour n=1/14 lors du 3e (23 à < 52 semaines) intervalle de temps, et pour aucun patient au cours des intervalles de temps suivants. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'évaluation de l'activité physique du patient par les médecins.

Les résultats concernant le score IKDC¹⁶ après l'implantation décrivent un état "normal" du genou (A) constaté chez n=1/7 patients au cours de la 1ère période postopératoire (7 à < 13 semaines), mais a augmenté à n=8/15 et n=13/13 patients aux 2e et 3e période puis les pourcentages ont légèrement diminués pendant les 4e et 5e périodes avec n=9/10 et n=6/7 patients, respectivement.

Cependant ces résultats restent difficiles à interpréter étant donné le faible effectif de patients disposant de données à chaque intervalle de temps, l'absence de mesures répétées (notamment pour les critères de jugement principaux) et l'absence de groupe contrôle.

Analyses non prévues au protocole (post-hoc)

L'objectif de ces deux analyses était de démontrer la non-infériorité du traitement dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte déjà évaluée. Etant donné les nombreuses limites

¹⁶ Le score IKDC (International Knee Documentation Committee) comporte deux parties : un score global d'évaluation subjective des symptômes du genou par le patient sur les 4 dernières semaines de 8 items (score allant de 0 à 100, 100 signifiant l'absence de symptômes) et un score global évalué par le chirurgien noté de A (bonne note) à D (mauvaise note).

méthodologiques (comparaison indirecte ; absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, absence de spécification d'hypothèses à tester au préalable, aucune donnée disponible à l'initiation pour les critères de jugement principal et secondaires pour pouvoir comparer les groupes de patients) de ces analyses post-hoc, elles seront présentées de manière synthétique. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses purement descriptives.

Concernant les résultats de la première analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée uniquement pour la comparaison de la population pédiatrique 15-17 ans (étude cod 16HS17) par rapport à la population adulte 18-35 ans issue de l'étude cod 16HS14 (marge de non-infériorité fixée à - 8,5). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé pour les autres populations comparées (population adulte issue des 2 études cod 16HS14 et 16HS13 regroupées et population adulte issue de l'étude cod 16HS14).

Concernant les résultats de la deuxième analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée (marge de non-infériorité fixée à - 8,5) dans les différentes comparaisons suivantes :

- population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (population hors AMM) *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14 et *versus* les données cumulées de la population adulte
- population pédiatrique avec un statut indéterminé de l'état du cartilage de croissance épiphysaire *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14

Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé :

- pour la population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé (**population de l'AMM**) par rapport à la population adulte cod 16 HS 13 (ouvert ou fermé).
- pour aucun des sous-groupes de la population pédiatrique (ouvert/fermé/indéterminé) par rapport à la population adulte de l'étude cod 16 HS 13.

Pour rappel, étant donné les nombreuses limites méthodologiques de ces analyses, les résultats ne peuvent être interprétés que de manière descriptive.

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études observationnelles cod 16 HS 17 et cod 16 HS 16, dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte issues des études cliniques précédemment évalué par l'inter Commission (avis du 30 juin 2020)

Les principaux événements indésirables (EI) rapportés dans les études ont été des arthralgies, des épanchements articulaires, des gonflements articulaires et des entorses des ligaments. La proportion de ces EI ne semblait pas différer selon les groupes de dose de l'étude de phase II ni entre le groupe SPHEROX et le groupe microfractures dans l'étude de phase III. La fréquence des événements indésirables graves (EIG) ne semblait pas différer entre les groupes de traitement.

Parmi les EIG possiblement liés au traitement par SPHEROX, on distingue des ostéochondroses et ostéonécroses, une hypertrophie cartilagineuse, des arthralgies et une ossification extra-squelettique

8.3.2 Nouvelles données de tolérance issues des études observationnelles chez l'adolescent

8.3.2.1 Étude cod 16 HS 17

Dans l'**étude cod 16 HS 17**, 105 adolescents ont été traités par SPHEROX dans le cadre d'une implantation de chondrocytes autologues. L'implantation a été réalisée par arthrotomie chez 80 (76,2 %) patients et sous arthroscopie chez les 25 (23,8 %) patients restants.

Le nombre moyen de sphéroïdes utilisés a été de $117,4 \pm 50,9$ et la dose moyenne de $33,5 \pm 18,9$ sphéroïdes/cm².

La durée moyenne de suivi était de 52,2 mois (intervalle de 12,5 à 94,1 mois) (soit à 1 à 8 ans).

Au total, 26 événements indésirables ont été rapportés chez 15 patients. Parmi eux, 5 patients ont eu des événements indésirables graves (EIG). La majorité des EI sont survenus durant la période post-implantation.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs ($n = 13/105$; 12,4 %), dont 3 arthralgies (2,9 %) survenues après l'implantation des chondrocytes autologues.

Aucun décès n'a été rapporté et les EIG ont été considérés comme non liés à la chondrosphère par le médecin traitant.

8.3.2.2 Étude cod 16 HS 16

Dans l'**étude cod HS 16**, 29 adolescents ont été traités par SPHEROX (entre 2004 et 2011) dans le cadre d'une implantation de chondrocytes autologues.

Durant la période post-implantation, au total, 11 EIs ont été rapportés chez 6 patients. L'un de ces patients a eu 6 EIs, les 5 autres patients ont eu chacun 1 EI :

- une infection (de 13 à < 26 semaines),
- une entorse (156 à < 234 semaines),
- une chirurgie articulaire (52 à < 78 semaines),
- et 2 cas d'atrophie musculaire (1 événement à 13 à < 26 semaines et 1 événement à 7 à < 13 semaines).

Deux EIs chez un patient ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur, les 9 autres EIs n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) (version 7.2 du 24 février 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Délamination du greffon – Hypertrophie du greffon/cartilage – Efficacité insuffisante/échec de la greffe (résultat de la délamination, retrait ou perte du greffon, échec de la greffe) – Infection du site implantaire
Risques importants potentiels	– Erreurs médicamenteuses – Autres événements liés à la chirurgie (ex : douleur, épanchement articulaire, thrombose, embolie) – Interaction de la greffe avec les antibiotiques et les désinfectants – Transmission de pathologies infectieuses – Événements liés à la procédure

- Efficacité et tolérance à long terme
- Interaction avec les médicaments utilisés contre la douleur et corticoïdes

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du 7^e PSUR de SPHEROX couvrant la période du 10 juillet 2020 au 9 juillet 2021.

Pour rappel, SPHEROX, durant cette période, disposait d'une indication chez l'adulte dans la « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Repair Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm². »

Au total, 3 286 patients ont été traités par SPHEROX en post-commercialisation dont 1 215 durant la période de ce PSUR et aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

8.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Des informations sont disponibles concernant les effets indésirables constatés lors des essais cliniques et d'une étude non interventionnelle menée chez des adolescents ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation. Durant le traitement par Spherox, des effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale (implantation de Spherox) ou liés à Spherox peuvent survenir.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables liés à Spherox sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le Tableau 1 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables liés à Spherox

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Rare	Cellulite Ostéomyélite
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Œdème de la moelle osseuse Epanchement articulaire Arthralgie Tuméfaction articulaire
	Peu fréquent	Chondromalacie Bruits articulaires Articulation bloquée Kyste synovial Chondropathie Synovite Corps flottant dans l'articulation
	Rare	Ostéochondrose

		Ostéonécrose Formation d'ostéophyte Arthrite infectieuse
	Fréquence indéterminée	Arthrofibrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur
	Peu fréquent	Troubles de la démarche
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Peu fréquent	Hypertrophie Perte du greffon
	Rare	Délamination d'un greffon Injection au site d'implantation Inflammation du coussinet adipeux infrapatellaire

Description de certains effets indésirables

Délamination d'un greffon

La délamination d'un greffon correspond au détachement partiel ou total du tissu formé à partir de l'os sous-chondral et du cartilage alentour. Une délamination totale du greffon est une complication grave qui peut s'accompagner de douleur. Les facteurs de risque sont liés, en particulier, à l'absence de traitement des pathologies concomitantes, tel qu'une instabilité de l'articulation ou un manque d'observance du protocole de rééducation.

Hypertrophie

Une hypertrophie symptomatique au site d'implantation peut se produire lors du traitement par Spherox et induire des douleurs.

Effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale :

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à l'intervention chirurgicale, ont été rapportés au cours des essais cliniques et/ou à partir de sources spontanées :

- SOC Infections et infestations : pneumonie (fréquence indéterminée) ;
- SOC Affections vasculaires : lymphœdème (peu fréquent), thrombophlébite (rare), thrombose veineuse profonde (peu fréquent), hématome (rare) ;
- SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire (peu fréquent) ;
- SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané : douleur de cicatrice (peu fréquent) ;
- SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : épanchement articulaire (fréquent), arthralgie (fréquent), tuméfaction articulaire (fréquent), tendinite (peu fréquent), faiblesse musculaire (peu fréquent), syndrome douloureux fémoro-patellaire (peu fréquent), ostéonécrose (rare), synovite (peu fréquent), corps flottant dans l'articulation (peu fréquent) ;
- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur (fréquent), troubles de la démarche (peu fréquent), gêne (très rare) ;
- SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions : entorse du ligament (peu fréquent), complication liée à la suture (rare), lâchage de suture (rare).

Dans la plupart des cas, les effets indésirables notés en lien avec le produit et la chirurgie ont été sans gravité.

Population pédiatrique

En règle générale, les effets indésirables constatés chez les patients pédiatriques ont été similaires à ceux observés chez les patients adultes en termes de fréquence et de nature. »

8.4 Données d'utilisation

Sans objet.

8.5 Résumé & discussion

SPHEROX a obtenu une AMM chez **les adolescents (extension d'indication)** dans la « Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte et **chez les adolescents** présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée ».

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande d'inscription dans cette extension d'indication, les résultats de 2 études observationnelles :

- **l'étude cod 16HS17 (non publiée)**, une étude observationnelle prospective et rétrospective, ouverte et multicentrique qui avait pour objectif de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité chez des patients adolescents âgés entre 15 ans et 18 ans (au moment de l'implantation) ayant bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX et ;
- **l'étude cod 16HS16 (non publiée)**, une étude observationnelle rétrospective réalisée en Allemagne dont l'objectif était d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme chez des patients enfants et adolescents ayant bénéficié d'une ICA associée à une matrice avec SPHEROX.

Par ailleurs le laboratoire a également fourni les résultats de **deux analyses supplémentaires non prévues au protocole à la demande de l'EMA** :

- une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans (61 patients issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13) à celui observé dans la population pédiatrique (103 patients issus de l'étude cod 16 HS 17) et,
- une analyse comparant l'effet du traitement par SPHEROX dans la population pédiatrique selon leur statut de cartilage de croissance épiphysaire (ouvert ou fermé) à celui observé dans la population de jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans issus des études de phase II cod 16 HS 14 et III cod 16 HS 13.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Etude cod 16HS17

L'étude a inclus 105 patients âgés de 15 à 17 ans atteints de lésions cartilagineuses focales au niveau du genou (population ITT). Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir bénéficié d'une implantation de chondrocytes autologues (ICA) associée à une matrice avec SPHEROX depuis au moins 1 an et jusqu'à 8 ans avant la période d'inclusion. La durée moyenne de suivi était de 52,2 mois (intervalle de 12,5 à 94,1 mois, soit de 1 à 8 ans).

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 16,5 ans (min-max : 15-17). Les lésions des patients étaient majoritairement étendues, avec une moyenne de 4,07 cm², et

la quasi-totalité (98 %) étaient instables (stade III-IV de la classification ICRS). Les lésions étaient le plus souvent d'origine traumatique (54/105, 51,4 %). A noter que les cartilages de croissance épiphysaire étaient fermés chez 61/105 patients (58,1 %) (**population de l'AMM**), ouvert chez 28/105 patients (26,7 %) et non documenté pour 16 patients (15,2 %).

Dans la population ITT, 23,8 % (n = 25/105) des patients ont subi une réintervention chirurgicale après l'implantation de SPHEROX dont 5 patients ayant eu une réintervention correspondant aux critères définissant l'échec au traitement, représentant un taux d'échec au traitement de 0,048 (critère de jugement principal).

Etude cod 16HS16

L'étude cod 16 HS 16 a inclus un total de 29 adolescents, à travers 8 centres en Allemagne. Les données étaient recueillies à partir du dossier médical et tous les patients devaient avoir eu une évaluation initiale (à la date de prélèvement des chondrocytes pré-implantation) rapportée dans le dossier.

Concernant les caractéristiques des patients à l'implantation, l'âge moyen était de 15,9 ans (min-max : 14-18), 7 avaient un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (26,2 %), 6 (20,7 %) un cartilage de croissance épiphysaire fermé (**population de l'AMM**) et 16 (55,2 %) dont le statut était indéterminé. Parmi les patients inclus dont l'origine de la lésion est connue, 46,4 % (n= 13/28) étaient atteints d'une ostéochondrite disséquante, et 32,1 % (n= 9/28) avaient une lésion d'origine traumatique. La taille moyenne de la lésion après débridement était de 6,8 cm².

Cependant ces résultats restent difficiles à interpréter étant donné le faible effectif de patients disposant de données à chaque intervalle de temps, l'absence de mesures répétées et l'absence de groupe contrôle.

Analyses supplémentaires non prévues au protocole (post hoc)

L'objectif de ces deux analyses était de démontrer la non-infériorité du traitement dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte déjà évaluée. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses purement descriptives.

Concernant les résultats de la première analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée uniquement pour la comparaison de la population pédiatrique 15-18 ans (étude cod 16HS17) par rapport à la population adulte 18-35 ans issue de l'étude cod 16HS14 (marge de non-infériorité fixée à - 8,5). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé pour les autres populations de comparaison (population adulte issue des 2 études cod 16HS14 et 16HS13 regroupées et population adulte issue de l'étude cod 16HS14).

Concernant les résultats de la deuxième analyse, la non-infériorité sur le critère de jugement principal (différence du score global KOOS) a été suggérée (marge de non-infériorité fixée à - 8,5) dans les différentes comparaisons suivantes :

- population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire ouvert (population hors AMM) *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14 et *versus* les données cumulées de la population adulte
- population pédiatrique avec un statut indéterminé de l'état du cartilage de croissance épiphysaire *versus* la population adulte de l'étude cod 16 HS 14

Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé :

- pour la population pédiatrique avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé (**population de l'AMM**) par rapport à la population adulte cod 16 HS 13 (ouvert ou fermé).

- pour aucun des sous-groupes de la population pédiatrique (ouvert/fermé/indéterminé) par rapport à la population adulte de l'étude cod 16 HS 13.

Pour rappel, étant donné les nombreuses limites méthodologiques de ces analyses, les résultats ne peuvent être interprétés que de manière descriptive et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

→ Tolérance

Dans l'étude cod 16 HS 17, au total, 26 événements indésirables ont été rapportés chez 15 patients. Parmi eux, 5 (4,8 %) patients ont eu des événements indésirables graves (EIG). La majorité des EI sont survenus durant la période post-implantation.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs (n = 13, 12,4 %), dont 3 arthralgies (2,9 %) survenues après l'implantation des chondrocytes autologues.

Aucun décès n'a été rapporté et les EIG ont été considérés comme non liés à la chondrosphère par le médecin traitant.

Dans l'étude cod 16 HS 16, durant la période post-implantation, au total, 11 EI ont été rapportés chez 6 patients. L'un de ces patients a eu 6 EI, les 5 autres patients ont eu chacun 1 EI :

- une infection (de 13 à < 26 semaines),
- une entorse (156 à < 234 semaines),
- une chirurgie articulaire (52 à < 78 semaines),
- et 2 cas d'atrophie musculaire (1 événement à 13 à < 26 semaines et 1 événement à 7 à < 13 semaines).

Deux EI chez un patient ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur, les 9 autres EI n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

→ Discussion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles purement descriptives issues de deux études observationnelles ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme et l'efficacité chez des patients adolescents entre 15 ans et 18 ans (au moment de l'implantation) ayant reçu une implantation de chondrocytes autologues (ACI) avec SPHEROX, avec un faible niveau de preuve faible au regard des limites méthodologiques suivantes :
 - évaluation subjective par le médecin du critère de jugement principal dans une étude réalisée en ouvert,
 - faible effectif des patients ayant un cartilage de croissance épiphysaire fermé (faisant l'objet de l'indication d'AMM) dans ces deux études,
 - caractère non interventionnel, ouvert, multicentrique et avec une seule visite, sans groupe contrôle ou de visite de référence et l'absence de mesures répétées rendant l'interprétation des résultats difficiles ;
- des limites des analyses post-hoc ayant comparé l'effet du traitement dans la population pédiatrique (issue de l'étude cod 16 HS 17) à celui observé dans la population adulte âgée de 18 à 35 ans (issue des études cod 16 HS 14 et cod 16 HS 13), population dans laquelle la CT avait considéré que le rapport efficacité/effets indésirables était mal établi (cf avis SPHEROX du 30 juin 2020) ;
- de l'absence :

- de données comparatives par rapport à la technique de microfracture « plus » (AMIC), technique de référence pour les lésions entre 2 et 4 cm², alors même que la taille moyenne des lésions des patients dans l'étude cod 16 HS 17 était de 4,07 cm²,
- de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de références en France pour les lésions > 4 cm² (allogreffes, méga-OATS), ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
- de l'absence de données de qualité de vie exploitable au regard des méthodologies des études.

D'une manière globale, la Commission regrette l'absence d'un plan de développement adapté sans étude comparative avec une méthodologie formalisée et adéquate qui aurait permis d'obtenir une conclusion formelle sur l'efficacité et la tolérance du traitement SPHEROX.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites nombreuses limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de SPHEROX sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie chez l'adolescent n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SPHEROX n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

8.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

8.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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 gonarthrose¹⁷.

Le traitement médical comporte dans un premier temps l'adaptation des activités physiques, une perte de poids si nécessaire, l'immobilisation des articulations ainsi qu'un traitement médicamenteux de la douleur par antalgiques, AINS ou encore injections intra-articulaires de corticoïdes. Un traitement conservateur, en particulier la rééducation, peut également être proposé aux patients. Celui-ci peut être efficace sur le plan fonctionnel dans la prise en charge de la gonarthrose¹⁸.

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS, symptomatiques, unipolaires (c'est à dire sur une seule face, ce qui exclut les lésions en miroir de l'arthrose) sans lésion ligamentaire associée et sans défaut d'axe (valgus, varus) défavorable, survenant chez le sujet jeune à l'obésité absente ou maîtrisée. La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 29 mai 2013 pour CHONDROCELECT 10 000 cellules/microlitre. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12555_CHONDROCELECT_Ins_AvisPostAud_CT12555.pdf

¹⁸ NICE. Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Technology appraisal guidance. 7 march 2018. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/ta508>

par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec¹⁹.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques chirurgicales^{9,6,20} :

- **Chirurgie conservatrice ou palliative**, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement cartilagineux),
- **Chirurgie réparatrice**, dont l'objectif est la formation d'un caillot de fibrine puis de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral (forage de l'os sous-chondral ou perforation de Pridie, abrasion arthroplastique, microfractures seules, microfractures « plus » avec implantation de membrane 2D aussi appelée « chondrogénèse autologue induite par matrice » [AMIC] et microfractures avec implantation de matrice acellulaire 3D),
- **Chirurgie restauratrice ou régénératrice**, dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques avec si possible l'obtention de cartilage hyalin ou hyaline like (greffe de périoste, mosaïcoplastie ou greffe ostéochondrale autologue [OATS], allogreffe ostéochondrale, autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse, autogreffe de chondrocytes ou implantation de chondrocytes autologues [ICA])
- **Chirurgie prothétique**, dont l'objectif est le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartmentale de genou envisagée pour les lésions bipolaires ou ostéochondrales, très étendues et profondes, en dernier recours), néanmoins cette technique n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent,

Le choix de la technique dépend de l'âge du patient, de la taille de la lésion, l'état du cartilage et de facteurs liés au patient comme les antécédents de réparation du cartilage, l'âge, l'IMC et la demande fonctionnelle⁹.

En France, les techniques les plus utilisées sont les techniques de microfractures et la greffe ostéochondrale (mosaïcoplastie).

Pour les lésions < 2 cm², la mosaïcoplastie est la technique de référence (avis d'expert). Celle-ci est limitée aux petites lésions en raison de la morbidité liée aux prélèvements des greffons, au risque d'hémarthrose et à la quantité limitée de cartilage disponible. Les techniques réparatrices de microfractures et de forage (Perforation de Pridie) peuvent également être utilisées, généralement lors de découvertes fortuites ou en l'absence de demande fonctionnelle par le patient en raison du risque d'échec précoce.

Pour les lésions plus étendues de 2 à 4 cm², la technique de microfractures « plus » (AMIC), la plus récente, est la seule à être utilisée en France. La technique de microfractures avec recouvrement par une matrice acellulaire 3D et la greffe de chondrocytes autologues pourraient également être envisagées pour les lésions étendues mais aucun produit n'est disponible à l'heure actuelle en France.

Quant aux pertes de substance très étendues > 4 cm², elles sont rares et peuvent également être traitées par microfractures « plus ». Cependant, en cas de lésion très profonde touchant l'os sous chondral, ces lésions doivent relever d'une procédure de sauvetage par allogreffe, bien que comportant des risques immunologiques et de transmission d'agents pathogènes, ou encore par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff) mais peu utilisée en France, car c'est la seule possibilité de restituer la convexité du condyle fémoral.

¹⁹ HAS. Avis de la CNEDiMITS du 4 octobre 2016 pour CHONDRO-GIDE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_\(4991\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4991_CHONDRO-GIDE_4_octobre_2016_(4991)_avis.pdf)

²⁰ Niemeyer P et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (GGOU). The Knee. 2016; 23:426-435.

A noter qu'aucune des techniques chirurgicales n'a clairement 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 SPHEROX dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données disponibles purement descriptives issues de deux études observationnelles, avec un faible niveau de preuve au regard des limites méthodologiques suivantes :
 - évaluation subjective par le médecin du critère de jugement principal dans un étude réalisée en ouvert,
 - faible effectif des patients atteints d'OCD ayant un cartilage de croissance épiphysaire fermé (faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce) dans ces deux études,
- de l'absence de donnée comparative par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions $\leq 10 \text{ cm}^2$ (moisaïcoplastie, microfractures « plus », allo-greffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
- de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable au regard des méthodologies des études,
- du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose,
- du faible niveau de preuve de l'intérêt clinique chez l'adulte.

la Commission considère que la place de SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm², suspension pour implantation, ne peut être établie dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les lésions cartilagineuses symptomatiques et profondes du genou (grade III et IV de la classification ICRS) peuvent provoquer des douleurs et une perte de la fonction articulaire entraînant un handicap et une altération marquée de la qualité de vie. A plus long terme, ces lésions peuvent évoluer vers l'arthrose.
- ➔ La spécialité SPHEROX est un médicament à visée curative de la douleur et pour améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients. SPHEROX pourrait représenter un traitement à visée préventive en évitant la survenue de la gonarthrose.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPHEROX est mal établi compte tenu de l'absence de donnée comparative robuste (2 études observationnelles rétrospectives ouvertes et non comparatives) et du faible niveau de preuve de l'intérêt clinique chez l'adulte.
- ➔ Il existe des alternatives chirurgicales pour les lésions inférieures ou égales à 10 cm². Les techniques les plus utilisées en France sont les techniques de microfractures (avec ou sans recouvrement par membrane), la greffe ostéochondrale (mosaïcoplastie) et l'allogreffe ostéochondrale.

- La place de SPHEROX ne peut être établie dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surfaces inférieures ou égales à 10 cm² chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de l'impact des lésions cartilagineuses symptomatiques et profondes sur la qualité de vie des patients,
- du besoin médical insuffisamment couvert et de la nécessité de disposer d'alternatives chirurgicales avec des preuves d'efficacité suffisantes, notamment sur la survenue de la gonarthrose,
- de l'absence de réponse de SPHEROX au besoin identifié en raison de :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients
 - des avantages de cette technique, par rapport aux techniques d'ICA (implantation des chondrocytes autologues) de 1^{ère} et 2^e génération, ne nécessitant ni membrane, ni fixation à l'aide d'une colle de fibrine, ni facteur de croissance (ce qui est susceptible de réduire le temps opératoire, les complications post-chirurgicales et d'améliorer le profil de sécurité), mais alors que les mécanismes de prolifération et de différenciation des chondrocytes ainsi que les processus de formation et de fixation des sphéroïdes à la lésion ne semblent pas bien établis, mais de l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins de la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA) réalisée en 2 temps opératoires, par rapport aux techniques de microfractures et mosaïcoplastie nécessitant une seule hospitalisation,

SPHEROX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPHEROX est insuffisant dans l'indication de l'AMM (incluant l'indication revendiquée).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM (incluant l'indication revendiquée) et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

10.3 Population cible

Sans objet.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 mai 2022. Date d'examen : 19 octobre 2022. Date d'adoption : 9 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Fédération Nationale des associations de Malades drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI (FMDT SOS GLOBI)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SPHEROX, 10-70 sphéroïdes/cm², suspension pour implantation – Boîte de 1 à 10 tubes stériles avec 2 applicateurs et 1 seringue de 200µL contenant 1 à 60 sphéroïdes par tube (CIP : 34009 550 661 5 6) – Boîte de 1 à 10 tubes stériles avec 1 seringue préremplie de 1000µL contenant 1 à 100 sphéroïdes et 1 canule à demeure ou 1 tige de filtre par tube (CIP : 34009 550 661 6 3)
Demandeur	CO.DON AG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28 juin 2021 Plan de Gestion des risques (PGR) et mesures additionnelles de réduction du risque.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie
Code ATC	M09AX02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe

Annexe 1 : Classification des niveaux de sévérité des lésions du cartilage

Classification ICRS

L'International Cartilage Repair Society (ICRS) hiérarchise les lésions chondrales 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)
 - Les lésions traversant la couche calcifiée (grade IIIb),
 - Les lésions affectant la lame sous chondrale (grade IIIc)
 - Les lésions qualifiées de profondes et soufflantes (grade IIId) ;
- Grade IV : lésions ostéochondrales (atteignant l'os sous-chondral avec atteinte de la plaque superficielle et altération de la surface osseuse).

