



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE  
ET  
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS  
MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**  
réunies en application de l'article L. 161-41  
du code de la sécurité sociale

**AVIS**

**30 JUIN 2020**

*sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice*  
**SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>, suspension pour implantation**

**Première évaluation**

► **L'essentiel**

Avis défavorable au remboursement dans la réparation des lésions symptomatiques cartilagineuses du genou (stade III et IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society) de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte (pour plus de précisions, cf. AMM).

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Les objectifs thérapeutiques sont la réparation du cartilage endommagé, l'amélioration des performances fonctionnelles et de la qualité de vie du patient ainsi que la prévention de l'arthrose du genou.

Le traitement médical comporte dans un premier temps l'adaptation des activités physiques, une perte de poids si nécessaire, l'immobilisation des articulations, un traitement de la douleur et la rééducation.

Un traitement chirurgical n'est envisagé que pour les lésions cartilagineuses du genou du patient jeune, de grades III et IV, symptomatiques, sans lésion des ligaments et sans défaut de l'axe du genou.

Le choix de la technique dépend de la taille de la lésion, de l'état du cartilage et du patient (âge, poids, antécédents, demande fonctionnelle).

En France, les techniques chirurgicales les plus utilisées sont la mosaïcoplastie, les microfractures (seules ou avec recouvrement de membrane) et l'allogreffe ostéochondrale. La mosaïcoplastie est la technique de référence pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup>. Pour ces lésions peu étendues, les microfractures seules peuvent également être utilisées. La technique de microfractures « plus » (associée à la pose d'une membrane) est utilisée pour les lésions > 2 cm<sup>2</sup> alors que l'allogreffe ostéochondrale est réservée aux lésions très étendues (> 4 cm<sup>2</sup>) et profondes.

### **Place du médicament**

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<sup>2</sup> chez l'adulte.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	« 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 cm <sup>2</sup> chez l'adulte ». <sup>1</sup>
<b>SMR</b>	L'inter-Commission considère que le service médical rendu par SPHEROX est <u>insuffisant</u> au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>ISP</b>	SPHEROX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la non-infériorité de SPHEROX par rapport à la technique de microfractures, comparateur considéré comme cliniquement pertinent mais non optimal pour les lésions &lt; 2 cm<sup>2</sup> et non pertinent pour les lésions de 2 à 4 cm<sup>2</sup>,</li> <li>- les limites méthodologiques de cette démonstration, notamment son caractère subjectif qui repose sur un score fonctionnel autoévalué par le patient à 2 ans dans une étude ouverte, et l'absence de supériorité démontrée alors que celle-ci était prévue au protocole,</li> <li>- les résultats histologiques exploratoires portant sur un faible nombre de patient et qui ne permettent pas de conclure quant à la capacité de cette technique, dont l'objectif est la restauration cartilagineuse, à produire du cartilage hyalin,</li> <li>- l'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions &gt; 2 cm<sup>2</sup> (microfractures « plus », allogreffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),</li> <li>- le recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose d'autant que cette spécialité est utilisée en Allemagne depuis 2004,</li> <li>- l'absence de données chez les patients &gt; 50 ans et pour les lésions &lt; 1 cm<sup>2</sup>,</li> <li>- le profil de toxicité marqué par des épanchements et des gonflements articulaires, des entorses des ligaments ainsi que la délamination ou l'hypertrophie du greffon pouvant entraîner l'échec de la greffe,</li> </ul> <p>l'inter-Commission considère que SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>, suspension pour implantation, n'a pas de place dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte.</p>
<b>Population cible</b>	Sans objet

<sup>1</sup> Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir les patients âgés de 18 à 50 ans.

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), suspension pour implantation**, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, relative à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue en juillet 2017 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])<sup>2</sup> de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir chez les patients de 18 à 50 ans. Le RCP<sup>3</sup> de SPHEROX précise en effet qu'il n'existe pas de données chez les patients ayant moins de 18 ans et plus de 50 ans.

SPHEROX est un médicament de thérapie innovante (MTI) issu de l'ingénierie tissulaire. Il contient des sphéroïdes (agrégats sphériques) composés de chondrocytes humains autologues (prélevés chez le patient), cultivés *ex vivo* et associés à une matrice extracellulaire auto-synthétisée. Les sphéroïdes sont greffés par la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA)<sup>4</sup>.

A noter que les sphéroïdes de chondrocytes autologues sont disponibles depuis 2004 dans plusieurs pays européens (Allemagne, Belgique, Italie, Grèce, Espagne et Autriche) sous la dénomination de CHONDROSPHERE. À la suite de l'entrée en vigueur du règlement européen sur les thérapies innovantes<sup>5</sup>, cette spécialité devait être enregistrée via une procédure d'AMM centralisée au plus tard le 30 décembre 2012. A partir de 2013, CHONDROSPHERE a cependant été commercialisé uniquement en Allemagne conformément aux dispositions de l'article 28 du règlement et, le 10 juillet 2017, la Commission européenne a délivré une AMM centralisée pour le produit sous le nom commercial de SPHEROX.

Pour rappel, une spécialité similaire à base de chondrocytes, CHONDROCELECT 10 000 cellules/microlitre, suspension pour implantation, a été évaluée à deux reprises par la commission de la Transparence (CT) dans la réparation des lésions cartilagineuses symptomatiques des condyles fémoraux du genou chez l'adulte (AMM centralisée du 5 octobre 2009)<sup>6</sup>. Lors d'un premier examen en octobre 2010<sup>7</sup>, la CT n'étant pas en mesure d'évaluer son intérêt thérapeutique, en particulier pour prévenir la survenue d'une arthrose à long terme, a rendu un avis défavorable provisoire au remboursement. A la suite d'une nouvelle demande d'inscription en 2013, la CT a confirmé que le Service Médical Rendu (SMR) de cette spécialité était insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale compte tenu notamment d'un rapport efficacité/effet indésirable

<sup>2</sup> La classification ICRS hiérarchise les lésions chondrales en fonction de leur profondeur à l'arthroscopie (cf. [Annexe I](#)). Les lésions de grade III et IV correspondent à des lésions allant de plus de 50 % de l'épaisseur du cartilage jusqu'au lésions ostéochondrales (atteignant et altérant l'os sous chondral).

<sup>3</sup> Résumé des caractéristiques des Produits (RCP) mis à jour le 16/10/2019 pour SPHEROX. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spherex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spherex-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>4</sup> La greffe chondrocytaire autologue (ou ACT pour *Autologous Chondrocytes Transplantation*) est une technique récente de réparation tissulaire (1994) dont la 1<sup>ère</sup> génération reposait sur la dynamique biologique du complexe chondrocyte-périoste (la greffe chondrocytaire était recouverte d'une membrane périostée prélevée localement, suturée et étanchéifiée). Le périoste a ensuite été remplacé par des membranes de collagène I/III dans l'ICA de 2<sup>ème</sup> génération. SPHEROX appartient quant à lui à la 3<sup>ème</sup> génération puisque les chondrocytes sont cultivés directement dans une matrice biologique artificielle tridimensionnelle (*matrix associated autologous chondrocytes transplantation* [MACT]) et sont implantés sous forme de sphéroïdes permettant une greffe en 3 dimensions sans recouvrement ni fixation exogène au moyen d'une colle de fibrine.

<sup>5</sup> Règlement CE N°1394/2007 du Parlement Européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004.

<sup>6</sup> CHONDROCELECT 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'ICA de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération (le RCP précise que les études ont été réalisées avec un lambeau périosté mais que des membranes biologiques collagéniques doivent être préférées pour des raisons de sécurité).

<sup>7</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 6 octobre 2010 pour CHONDROCELECT 10 000 cellules/microlitre. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/chondrocelect\\_-\\_ct\\_-\\_8020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/chondrocelect_-_ct_-_8020.pdf)

mal établi et de l'existence d'alternatives chirurgicales<sup>8</sup>. L'AMM de CHONDROCELECT a été retirée par l'EMA à la demande du laboratoire en novembre 2016 pour des raisons commerciales.

En décembre 2010, parallèlement à la demande d'inscription initiale de la spécialité CHONDROCELECT, un avis sur l'acte professionnel « Autogreffe de chondrocytes des condyles fémoraux » a également été rendu par la HAS<sup>9</sup>. Le Service Attendu (SA) a été considéré comme insuffisant mais considérant le caractère innovant et évolutif de cette technique, la HAS avait alors proposé la mise en œuvre de l'article L.165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale, autorisant une prise en charge dérogatoire conditionnée à la réalisation d'une étude clinique. Cependant aucune étude n'a été réalisée dans ce cadre n'autorisant pas la prise en charge dérogatoire.

## 02 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 Repair Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte. »

## 03 PROCESSUS DE PRODUCTION ET D'IMPLANTATION

---

Les étapes de production, de la biopsie à la fabrication du produit fini, et de transplantation de SPHEROX, sont présentées en Annexe 2.

## 04 POSOLOGIE

---

« SPHEROX est uniquement réservé à un usage autologue. Il doit être administré par un chirurgien orthopédique spécialisé, dans un établissement médical.

### Posologie

10 à 70 sphéroïdes sont appliqués par centimètre carré de lésion.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de SPHEROX chez les enfants âgés de 15 à 18 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité de SPHEROX chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Personnes âgées*

La sécurité et l'efficacité de SPHEROX chez les patients âgés de plus de 50 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

*Administration par voie intra-articulaire.*

SPHEROX est administré aux patients par implantation intra-articulaire.

L'implantation doit être réalisée lors d'une intervention chirurgicale (de préférence une arthroscopie ou une mini-arthrotomie). Un débridement de la zone lésée est requis. La plaque sous-chondrale ne

---

<sup>8</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12555_CHONDROCELECT_Ins_AvisPostAud_CT12555.pdf)

<sup>9</sup> HAS. Avis sur les actes. Autogreffe de chondrocytes au niveau des condyles fémoraux. Décembre 2010. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/avis\\_autogreffe\\_chondrocytes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/avis_autogreffe_chondrocytes.pdf)

doit pas être endommagée. Les sphéroïdes sont fournis dans une seringue préremplie ou dans un applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)]. Les sphéroïdes doivent être appliqués de manière uniforme sur la surface lésée et, si besoin, répartis sur l'ensemble de la zone lésée à l'aide d'instruments chirurgicaux. Les sphéroïdes adhèrent d'eux-mêmes à la surface lésée en l'espace de 20 minutes. Ensuite, la plaie chirurgicale peut être refermée sans recouvrement supplémentaire de la zone traitée (par ex. par un lambeau périosté), ni fixation des sphéroïdes au moyen d'une colle de fibrine. Les lésions de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> éligibles au traitement sont les lésions uniques ainsi que les lésions multiples adjacentes (surface combinée).

Les patients traités par SPHEROX doivent suivre un programme spécifique de rééducation selon l'avis chirurgical. »

Le programme de rééducation validé au Royaume-Uni est présenté en Annexe 3.

## 05 BESOIN MEDICAL

---

### Contexte médical et épidémiologie

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 difficilement, notamment à l'âge adulte<sup>10</sup>.

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. Les données épidémiologiques de ces lésions ne sont pas connues avec précision mais elles seraient en augmentation, notamment du fait d'un meilleur dépistage par IRM. Une grande partie d'entre elles semblent pouvoir cicatriser spontanément et/ou n'induire aucune gêne fonctionnelle<sup>11</sup>. Seules les lésions cartilagineuses profondes, étendues et donc symptomatiques, font par principe l'objet d'une prise en charge médicale<sup>11</sup>. 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'arthrose<sup>12</sup>.

### Stratégie diagnostique

L'examen de référence pour réaliser le diagnostic et l'évaluation d'une perte de substance chondrale est l'IRM<sup>11</sup>. 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 (*International Cartilage Repair Society*) 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 traitement<sup>13</sup>.

Il existe plusieurs classifications des lésions focales cartilagineuses (cf. Annexe 1) dont celle de l'ICRS<sup>14</sup> 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.

---

<sup>10</sup> INSERM. Dossier d'information. Réparer le cartilage. Novembre 2016. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/reparder-cartilage>

<sup>11</sup> Versier G., Barbier O. Techniques de reconstruction cartilagineuse. EMC - Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie. 2015 ; 9 : 1-16.

<sup>12</sup> HAS. Service d'Évaluation en Santé Publique. Évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Rapport d'étape. Février 2005.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

## 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<sup>8</sup>.

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<sup>13,15</sup>. 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<sup>8</sup>.

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<sup>8,11</sup>. La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec<sup>16</sup>.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques chirurgicales dont <sup>8,11,17</sup> :

- 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 (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, en dernier recours),

Le choix de la technique dépend de la taille de la lésion, l'état du cartilage et de facteurs liés au patient comme les antécédents de réparation du cartilage, l'âge, l'IMC et la demande fonctionnelle<sup>15</sup>.

Les techniques conservatrices utilisées seules ne produisent pas de résultats spectaculaires et ne semblent pas se maintenir dans le temps<sup>11</sup>. Le lavage articulaire, réalisé par arthroscopie est à privilégier en cas de lésions de stade précoce. Le lavage associé au débridement est généralement utilisé en complément d'une technique réparatrice ou restauratrice. Il s'agit également d'une technique palliative en cas de destruction massive. L'abrasion arthroplastique est très agressive et ne produit pas de bons résultats. La greffe de périoste est une technique abandonnée en raison du risque d'ossification tardive alors que l'autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse (greffon ostéochondral autologue morcelé) est une technique de comblement prometteuse mais dont l'évaluation à plus long terme sur des séries plus importantes est nécessaire<sup>11</sup>. La chirurgie prothétique est quant à elle utilisée en cas de lésions en miroir, notamment arthrosiques, ou en derniers recours, en cas de lésion ostéochondrale très étendue<sup>15</sup>.

<sup>15</sup> 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>

<sup>16</sup> 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)

<sup>17</sup> 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 France, les techniques les plus utilisées sont les techniques de microfractures et la greffe ostéochondrale (mosaïcoplastie).

Pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup>, 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 cm<sup>2</sup>, la technique des 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 cm<sup>2</sup>, elles sont rares et peuvent également être traitées par microfracture « plus ». Cependant, les lésions très profondes touchant l'os sous chondral 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) bien que peu utilisée en France.

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.

#### Besoin médical

**Au vu de ces éléments, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par les techniques de mosaïcoplastie, de microfractures (seules ou avec recouvrement de membrane) et d'allogreffe. Il existe néanmoins un besoin médical à disposer de traitements plus efficaces notamment pour la prévention de la gonarthrose.**

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPHEROX sont les médicaments ou toute autre technologie de santé utilisés en France dans la prise en charge des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de stade III et IV de la classification de l'ICRS de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte.

### 06.1 Médicaments

En France, CHONDROCELECT (chondrocytes autologues) du laboratoire Tigenix est le seul médicament à avoir été évalué par la commission de la Transparence dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (grade III ou IV ICRS) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Lors de ses évaluations de 2010 et 2013, la CT lui a cependant octroyé un SMR insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale. En novembre 2016, l'AMM a été retirée par l'EMA à la demande de laboratoire pour des raisons commerciales. Ce médicament ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de SPHEROX.

A noter qu'il existe d'autres médicaments de thérapie innovante destinés à la réparation cartilagineuse par l'ICA de 3<sup>ème</sup> génération (CHONDROSEAL [Theracell], CARTICEL [Genzyme], MACI [Vericel], CARTIPATCH [TBF], HYALOGRAFT [Anika] etc.); ces produits ne sont actuellement pas disponibles en France et ne constituent donc pas des comparateurs cliniquement pertinents de SPHEROX.

A noter que la spécialité MACI (*matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes*), a obtenu une AMM européenne en Juin 2013 mais celle-ci a été suspendue en 2014 (en l'absence de site de production autorisé) et a expiré en 2018 faute de procédure de renouvellement par le laboratoire. La demande d'AMM pour la spécialité HYALOGRAFT a également été retirée par le

laboratoire en 2013 durant l'échange avec le comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) en l'absence d'essai clinique en cours. Le CARTIPATCH a, quant à lui, été utilisé dans le cadre d'un PHRC mais ne dispose pas d'autorisation et des résultats récents suggèrent l'absence de supériorité par rapport à la mosaïcoplastie<sup>18,19</sup>.

## 06.2 Compareurs non médicamenteux

### 6.2.1 Techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales utilisées spécifiquement dans la réparation ou la restauration des lésions cartilagineuses sont :

Type de chirurgie	Objectif	Interventions
<b>Chirurgie réparatrice</b>	Formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forage de l'os sous-chondral (perforation de Pridie)</li> <li>- Abrasion arthroplastique</li> <li>- Microfractures</li> <li>- Implantation de membrane après microfractures (AMIC ou microfractures « plus ») ou de matrice acellulaire 3D</li> </ul>
<b>Chirurgie restauratrice</b>	Reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Greffe de périoste</li> <li>- Autogreffes ostéocondrales multiples en mosaïque (mosaïcoplastie)</li> <li>- Autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse</li> <li>- Allogreffe ostéocondrale</li> <li>- Autogreffe de chondrocytes ou ICA (implantation de chondrocytes autologues)</li> </ul>

Les autres techniques pouvant être envisagées pour traiter les lésions cartilagineuses sont :

Type de chirurgie	Objectif	Interventions
<b>Chirurgie conservatrice ou palliative</b>	Élimination des débris microscopiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavage arthroscopique</li> <li>- Débridement</li> </ul>
<b>Chirurgie prothétique</b>	Remplacer la partie d'articulation lésée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prothèse unicompartmentale du genou</li> </ul>

Les techniques conservatrices utilisées seules ne produisent pas de résultats spectaculaires et ne semblent pas se maintenir dans le temps<sup>11</sup>. Le lavage articulaire, réalisé par arthroscopie est à privilégier en cas de lésions de stade précoce. Le lavage associé au débridement est généralement utilisé en complément d'une technique réparatrice ou restauratrice. Il s'agit également d'une technique palliative en cas de destruction massive. L'abrasion arthroplastique est très agressive et ne produit pas de bons résultats. La greffe de périoste est une technique abandonnée en raison du risque d'ossification tardive alors que l'autogreffe pâteuse ostéocartilagineuse (greffon ostéocondral autologue morcelé) est une technique de comblement prometteuse mais dont l'évaluation à plus long terme sur des séries plus importantes est nécessaire<sup>11</sup>. La chirurgie prothétique est quant à elle utilisée en cas de lésions en miroir, notamment arthrosiques, ou en derniers recours, en cas de lésion ostéocondrale très étendue<sup>15</sup>.

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

Pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup>, 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 cm<sup>2</sup>, la technique des microfractures « plus » (AMIC), la plus récente, est la seule à être utilisée en France. La technique de microfractures avec recouvrement

<sup>18</sup> Robert H. et al. Autologous chondrocyte graft (Cartipatch®) versus mosaicplasty in chondral lesions of the femoral condyle. Clinical trial stage III. Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique. 2013 ; 99 (8) : e17-e18.

<sup>19</sup> Clavé A. et al. Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation Versus Mosaicplasty for Knee Cartilage Injury: 2-Year Randomized Trial. Journal Of Orthopaedic Research. 2016 ; 658-665.

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 cm<sup>2</sup>, elles sont rares et peuvent également être traitées par microfracture « plus ». Cependant, les lésions très profondes touchant l'os sous chondral doivent relever d'une procédure de sauvetage par allogreffe, bien que comportant des risques immunologiques et de transmission d'agents pathogènes, ou par méga-OATS (greffe ostéochondrale du condyle postérieur selon Imhoff).

A noter enfin que les seules techniques inscrites à la CCAM sont :

- le « nettoyage de l'articulation du genou, par arthroscopie » (NFJC001),
- le « nettoyage de l'articulation du genou, par arthrotomie » (NFJA001),
- le « remplacement de l'articulation du genou par prothèse unicompartmentale fémoro-tibiale ou fémoropatellaire (NFKA006) ou par prothèse à charnière fixe ou rotatoire (NFKA009) ».
- les « microperforations sous-chondrales du genou avec pose de membrane de collagène, par arthroscopie (NFCC408) ou par arthrotomie (NFCA132) » (microfractures-plus).

### 6.2.2 Dispositifs médicaux

Le dispositif médical CHONDRO-GIDE du laboratoire Geistlich Pharma est une membrane de collagène I/III d'origine porcine pouvant être utilisée 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'Évaluation 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)<sup>16</sup>.

De nombreuses autres matrices synthétiques, protéiques ou polysaccharidiques (BIOSEED-C, CHONDROTISSUE, CARES, CAIS, NEOCART, NOVOCART, MAIOREGEN, BST CARGEL etc.) ont été développées pour l'ICA ou pour le recouvrement de microfractures<sup>20</sup>. Cependant, à ce jour aucun de ces produits n'est disponible en France. Seul le dispositif BST CARGEL, une matrice à base de Chitosan, a été évalué par la CNEDiMTS en 2015 mais a obtenu un SA insuffisant<sup>21</sup>.

#### ► Conclusion

**Les techniques chirurgicales de mosaïcoplastie et de microfractures seules sont des comparateurs cliniquement pertinents pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup>.**

**La technique de microfractures « plus » associée à la pose d'une membrane (type CHONDRO-GIDE) est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent pour les lésions > 2 cm<sup>2</sup> alors que l'allogreffe ostéochondrale est réservée aux lésions très étendues (> 4 cm<sup>2</sup>) et profondes.**

<sup>20</sup> Flanigan DC. et al. Autologous Chondrocyte Implantation: Scaffold-Based Solutions, Cartilage Repair and Regeneration, Alessandro R. Zorzi and Joao Batista de Miranda, IntechOpen, 2017. doi: 10.5772/intechopen.70276.

<sup>21</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4697_BST-CARGEL_06%20octobre%202015_%204697_Avis.pdf)

# 07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL\*

Pays	AMM		Prise en Charge	
	Oui/Non/En cours	Indications et condition(s) particulières	Oui/Non/En cours	Périmètre (AMM ou restreinte)
Allemagne	Oui (10/07/2017)	Idem France	Oui (Juillet 2017)	AMM
Autriche			Oui (Octobre 2018)	AMM
Belgique			-	-
Bulgarie			-	-
Croatie			-	-
Chypre			-	-
Danemark			-	-
Espagne			-	-
Estonie			-	-
Finlande			-	-
Grèce			-	-
Hongrie			-	-
Irlande			-	-
Italie			-	-
Lettonie			-	-
Lituanie			-	-
Luxembourg			-	-
Malte			-	-
Pays-Bas			Oui (Septembre 2018)	AMM
Norvège			-	-
Pologne			-	-
Portugal	-	-		
République Tchèque	-	-		
Roumanie	-	-		
Royaume-Uni	Oui (Juin 2018) Evaluation du NICE <sup>15</sup>	Restreinte aux patients : - Qui n'ont pas subi d'opération antérieure pour réparer des lésions du cartilage articulaire - Dont les lésions arthrosiques du genou sont minimales (évaluées par les cliniciens expérimentés dans la recherche sur les lésions du cartilage du genou à l'aide d'une mesure validée de l'arthrose du genou) et - Dont la lésion est supérieure à 2 cm <sup>2</sup>		
Slovénie	-	-		
Suède	-	-		
Suisse	Oui (27/03/2019)	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 comprise entre 2 cm <sup>2</sup> à 10 cm <sup>2</sup> chez l'adulte qui répond de façon inadéquate au traitement conservateur (non opératoire)	-	

\*Données fournies par le laboratoire, non vérifiées

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de deux études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) chez les patients adultes de 18 à 50 ans atteints de lésions cartilagineuses du genou :

- Une étude de phase II randomisée, non contrôlée, qui a étudié 3 doses de SPHEROX (3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>, 10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> et 40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) chez des patients ayant des lésions étendues (4-10 cm<sup>2</sup>).
- Une étude de phase III en cours, randomisée, contrôlée, en ouvert, qui a comparé SPHEROX à la technique chirurgicale de microfractures chez des patients ayant des lésions de 1 et < 4 cm<sup>2</sup>.

### 08.1 Efficacité clinique

#### 8.1.1 Etude de phase II CODIS (cod 16 HS 14)

##### 8.1.1.1 Méthode

Étude CODIS (cod 16 HS 14)	
<b>Références</b>	<p><i>Niemeyer P et al. The Effect of Cell Dose on the Early Magnetic Resonance Morphological Outcomes of Autologous Cell Implantation for Articular Cartilage Defects in the Knee: A Randomized Clinical Trial. Am J Sports Med. 2016; 44(8): 2005-14.</i></p> <p><i>Niemeyer P et al. Clinical outcome and success rates of ACI for cartilage defects of the patella: a subgroup analysis from a controlled randomized clinical phase II trial (CODIS study). Arch Orthop Trauma Surg. 2019. doi: 10.1007/s00402-019-03264-x.</i></p>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01225575
<b>Type d'étude</b>	Etude de phase II de dose-réponse, prospective, ouverte, randomisée, non contrôlée, multicentrique et nationale.
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité à court et long terme de 3 doses différentes du produit de greffe de chondrocytes autologues en 3 dimensions SPHEROX (ACT3D-CS) pour la réparation de lésions cartilagineuses du genou de 4 à 10 cm <sup>2</sup> .
<b>Dates et durée de l'étude</b>	<p><u>Début de l'étude</u> (1<sup>er</sup> patient inclus) : 21 novembre 2010</p> <p><u>Date de l'analyse principale</u> : 12 mois après l'implantation du dernier patient</p> <p><u>Durée du suivi</u> : 5 ans (60 mois) de l'implantation à la dernière visite de suivi</p> <p><u>Fin de l'étude</u> (fermeture de la base et extraction finale des données) : 31 mars 2018</p>
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite en Allemagne (10 cliniques orthopédiques).
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>The flowchart illustrates the study protocol. It begins with a 'Screening' phase (max. 1 mo) leading to 'Day 0 Hospitalisation'. This is followed by 'Arthroscopy Randomisation to Group A, Group B, Group C'. An '8 wk ± 2 wk' interval leads to 'Implantation'. Subsequent visits are 'V1 (6 wk after IP)', 'V2 (3 mo after IP)', 'V3 (6 mo after IP)', and 'V4 (FA) (12 mo after IP)'. 'Scores (ePRO)' are recorded at each visit. 'Hospitalisation' events are noted at Day 0, Day 0', and V4. A final 'Arthroscopy' is performed at V4, leading to 'FA' (final analysis) and 'FU' (follow-up). 'FU' visits occur at 18, 24, 36, 48, and 60 months after IP. 'Day 0 Baseline' and 'Day 0'' are also marked on the timeline.</p> <p>ePRO résultat enregistré par le patient électroniquement, day 0 (D0) : jour précédent la randomisation, day 0' (D0') : jour présent la transplantation, wk : semaine, mo : mois, V : visite, IP : implantation, FA : analyse finale, FU : suivi. Groupe A / B / C : Dose faible / moyenne / élevée.</p> <p>Les patients recrutés qui remplissaient les critères d'inclusion ci-dessous ont eu une arthroscopie pour être randomisés dans un des 3 groupes de traitement (1 mois maximum après le recrutement) et ont subi une chirurgie d'implantation de SPHEROX (environ 2-3 mois après le recrutement). Les résultats des critères de jugement ont été enregistrés par le patient électroniquement et relevés lors des hospitalisations avant l'arthroscopie de randomisation et la chirurgie d'implantation.</p>

	Après la chirurgie d'implantation, les patients ont été contactés par téléphone pour des évaluations après 6 semaines, 13 semaines (3 mois) et 26 semaines (6 mois). Les patients ont été hospitalisés pour une arthroscopie et l'évaluation finale après 12 mois de suivi. Des évaluations de suivi supplémentaires ont eu lieu après 18 mois, 24 mois et 36 mois, 48 mois et 60 mois.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans,</li> <li>- Ayant une seule lésion cartilagineuse isolée de grade ICRS III ou IV, du condyle fémoral médial ou latéral, de la trochlée, du tibia ou une lésion rétropatellaire ainsi que des lésions ayant pour origine une ostéochondrite disséquante,</li> <li>- Ayant une lésion de 4 à 10 cm<sup>2</sup> après débridement du cartilage sain, jusqu'à 6 mm de profondeur (évaluation par IRM lors du dépistage et par arthroscopie avant la randomisation)</li> <li>- Avec une structure chondrale environnante de la lésion et une zone articulaire quasi intactes,</li> <li>- Acceptant de suivre un protocole de suivi et de rééducation bien défini et d'utiliser uniquement du paracétamol et/ou des AINS en cas de douleur.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions concomitantes des deux genoux,</li> <li>- Signes radiologiques d'arthrose,</li> <li>- Signes d'instabilité du genou,</li> <li>- Seconde lésion cartilagineuse cliniquement pertinente du même genou,</li> <li>- Résection incomplète ou de plus de 50 % du ménisque, implant méniscal ou suture méniscale du même genou,</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde et arthrite infectieuse ou para infectieuse,</li> <li>- Patient précédemment traité par greffe de chondrocyte autologues ou mosaïcoplastie ;</li> <li>- Chirurgie par microfractures du même genou dans l'année précédant le recrutement</li> <li>- Patient ayant reçu des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédents le recrutement et de corticoïdes dans le mois précédents le recrutement</li> <li>- Patient ayant reçu des corticoïdes par voie systémique dans les deux mois précédents le recrutement,</li> <li>- Utilisation chronique d'anticoagulants,</li> <li>- Toute autre pathologie concomitante du même genou ou pouvant interférer avec l'évaluation du genou affecté.</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	Les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir une des 3 doses de SPHEROX ci-dessous. La randomisation était centralisée et stratifiée sur l'étendue de la lésion ( $\geq 4$ - $< 7$ cm <sup>2</sup> versus $\geq 7$ - $10$ cm <sup>2</sup> ).
<b>Traitement étudié</b>	<p><b>SPHEROX</b> ou ACT3D-CS (<b>sphéroïdes de chondrocytes autologues associés à une matrice</b>), administré à l'une des 3 doses suivantes* :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe A</u> : 3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion ;</li> <li>- <u>Groupe B</u> : 10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion ;</li> <li>- <u>Groupe C</u> : 40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion.</li> </ul> <p>Les chondrocytes ont été récoltés au niveau de l'échancrure inter-condylienne par arthroscopie du genou. Au total, 3 cylindres ostéochondraux ont été récoltés chez chaque patient en vue d'une expansion cellulaire ultérieure. Les cellules ont d'abord été propagées dans une culture monocouche avant d'être cultivées sous la forme de sphéroïdes de chondrocytes. Des sphéroïdes ont été générés par ensemencement de <math>2 \times 10^5</math> chondrocytes dans le système de culture cellulaire tridimensionnel (3D) et la culture a été poursuivie. SPHEROX a ensuite été implanté au niveau du site de la lésion par la technique de greffe de chondrocytes autologues réalisée en 3 dimensions (ACT3D).</p> <p>Les patients étaient en aveugle concernant la dose reçue durant la phase de traitement et de suivi.</p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>En cas de douleur, le patient ne pouvait utiliser que du paracétamol (maximum 4 g / jour) seul ou en association à des AINS oraux et/ou topiques.</p> <p>L'utilisation d'AINS oraux et/ou topiques devait être arrêtée 1 semaine avant chaque visite (seule l'utilisation du paracétamol était autorisée dans cet intervalle). Le matin de la visite, aucun médicament contre la douleur n'était autorisé.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Variation du score global KOOS</b> ( <i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i> ) <sup>22</sup> évalué par le patient électroniquement et défini comme la différence du score entre l'inclusion (D0) et la visite 4 (12 mois après l'implantation) <b>pour chaque groupe de dose et entre les groupes.</b>

<sup>22</sup> 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]

<p><b>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Variation du score global KOOS, évalué par le patient électroniquement, entre l'inclusion (D0)</b> et les visites des 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Variation du score global KOOS, évalué par le patient électroniquement, entre l'implantation (D0')</b> et les visites des 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Variation des 5 sous scores du score KOOS évalués par le patient électroniquement entre l'inclusion (D0)</b> et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Variation des 5 sous scores du score KOOS évalués par le patient électroniquement entre l'implantation (D0')</b> et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Score MOCART<sup>23</sup></b> (<i>Magnetic résonance Observation of Cartilage Repair Tissue</i>), évalué par IRM par un radiologue indépendant en aveugle, aux 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après l'implantation comparé entre les groupes de dose.</li> <li>- <b>Score IKDC<sup>24</sup> partie patient et partie chirurgien</b> évalué entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Scores visuels histologiques ICRS I<sup>25</sup> et II<sup>26</sup></b> (<i>International Cartilage Repair Society</i>) évalués au 12<sup>ème</sup> mois après l'implantation pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Score de Bern<sup>27</sup></b> évalué au 12<sup>ème</sup> mois après l'implantation pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> <li>- <b>Variation du score de Lysholm modifié<sup>28</sup></b> évalué entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes</li> <li>- <b>Variation du score de Lysholm modifié</b> évalué entre l'implantation (D0') et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois pour chaque groupe de dose et comparé entre les groupes.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>En prenant l'hypothèse d'une variation du score global KOOS de 12,5 points entre l'évaluation finale (12 mois) et la valeur de référence, avec une puissance de 90% et un risque alpha de première espèce bilatéral de 0,05, un nombre de 18 patients par groupe de dose a été calculé. Afin de prendre en compte les abandons, la taille cible par groupe de traitement a été fixée à 25 patients (soit 75 patients au total). Il était donc prévu qu'environ 100 patients soient sélectionnés pour recruter 75 patients.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyses des données</u> L'analyse principale, correspondant à l'analyse finale du critère de jugement principal (variation du score global de KOOS) devait être conduite après le 12<sup>ème</sup> mois suivant l'implantation du dernier patient. Des analyses exploratoires ont ensuite été effectuées tous les ans aux 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois suivant l'implantation.</p>

<sup>23</sup> Le système de scorage 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*]

<sup>24</sup> 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). [Irrgang JJ et al. *Development and validation of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form. Am J Sports Med. 2001; 29(5):600-13*]

<sup>25</sup> L'échelle histologique ICRS I permet l'évaluation histologique visuelle de la qualité du tissu régénéré et de sa ressemblance au cartilage hyalin natif. L'échelle ICRS évalue 6 composantes de la réparation (architecture de surface, matrice, distribution cellulaire, viabilité de la population cellulaire, os sous-chondral et minéralisation anormale du cartilage) dont chacune est notée de 0 (score le plus bas) à 3 (réparation idéale). Les scores ne sont pas additionnés pour faire un score global [Mainil-Varlet et al. *Histological assessment of cartilage repair. A report by the histology endpoint committee of the International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS). The Journal of Bone and Joint Surgery. 2003 ; 85 : 45–57*]

<sup>26</sup> Le score histologique ICRS II évalue quant à lui 14 composantes similaires au score ICRS I dont chacune est notée de 0 % à 100 % (cartilage normal). [Mainil-Varlet et al., *A new histology scoring system for the assessment of the quality of human cartilage repair: ICRS II. The American Journal of Sports Medicine. 2010 ; 38 : 880–890*]

<sup>27</sup> Le score de Bern a initialement été développé pour l'évaluation de la formation in vitro de néo-cartilage II évalue 3 critères : l'uniformité et l'intensité de la coloration de la matrice extracellulaire par Safranin O, la quantité de matrice présente entre les cellules et la morphologie cellulaire. Chaque critère est noté de 0 à 3 (score maximal de régénération) pour un score total maximal de 9. [Grogan et al., *Visual histological grading system for the evaluation of in vitro-generated neocartilage. Tissue Engineering. 2010 ; 12 : 2141–2149*]

<sup>28</sup> Le score de Lysholm, calculé à partir d'un questionnaire comportant 8 items, a initialement été développé comme critère de jugement dans la reconstruction ligamenteuse. Le score de Lysholm modifié a été créé en supprimant l'item concernant l'œdème et en utilisant un score non pondéré afin de l'utiliser comme critère de jugement pour les lésions cartilagineuses ; Le score total varie de 0 (score le plus bas) à 24 (cartilage en bon état) [Smith et al. *Modification and validation of the Lysholm Knee Scale to assess articular cartilage damage. Osteoarthritis and Cartilage. 2009 ; 17 : 53-58*].

Une analyse intermédiaire a été conduite en décembre 2011 lorsqu'environ la moitié des patients (n = 39) avaient reçu l'implantation de chondrocytes autologues.

#### Populations d'analyses

- L'analyse de supériorité du critère de jugement principal d'efficacité a été conduite sur la **population en intention de traiter (ITT)** définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit la dose reçue).
- Une analyse de sensibilité sur le critère de jugement principal a été effectuée sur la **population per protocole (PP)** définie comme l'ensemble des patients randomisés sans violation majeure au protocole (visite manquante, arrêt précoce de l'étude avant 6 semaines, échec du traitement, non-conformité avec les critères de sélection, mauvais traitement reçu, retrait du consentement etc.) et qui ont terminé l'étude.
- Les analyses de tolérance ont été menées sur la **population de tolérance** définie comme l'ensemble des patientes ayant reçu le traitement selon la dose effectivement reçu.

#### Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal a été testé selon une procédure hiérarchique. La variation du score KOOS à 12 mois par rapport à l'inclusion a été calculée pour chaque groupe ainsi que son intervalle de confiance à 95 %. La différence moyenne a été comparée à 0 (ce qui revient à comparer la valeur du score lors de l'analyse finale à la valeur à l'inclusion) en utilisant un test de Student avec un risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %. Le test a été effectué dans un premier temps pour le groupe de dose C, puis, en cas de différence statistiquement significative, pour le groupe de dose B puis, si statistiquement significatif pour le groupe de dose A.

Une analyse exploratoire a par la suite été réalisée en comparant les groupes de doses entre eux.

Les critères de jugements secondaires ont également été testés de manière descriptive selon la même procédure.

Une seconde analyse du critère de jugement principal a été effectuée sur la population PP.

Des analyses en sous-groupes exploratoires ont également été réalisées pour le critère de jugement principal et le critère d'évaluation secondaire MOCART concernant la localisation et l'origine de la lésion, l'âge (18-34 ans vs 35-50 ans), le sexe et la taille de la lésion (4-7 cm<sup>2</sup> vs 7-10 cm<sup>2</sup>) définie comme facteur de stratification à la randomisation.

#### Contrôle du risque alpha

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée selon un schéma hiérarchique défini ci-dessus. Aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été effectué concernant les critères de jugements secondaires. Ceux-ci sont donc considérés comme exploratoires.

#### Principaux amendements au protocole

Au total, le protocole initial du 8 juillet 2010 a été amendé 4 fois. Parmi les principales modifications on note l'autorisation de la consommation de médicaments contre la douleur pour refléter la pratique clinique (amendement n°1 du 7 mars 2012), l'introduction d'analyses en sous-groupes selon l'acceptation de la rééducation postopératoire, l'âge du patient et la clinique orthopédique (amendement n°2 du 12 octobre 2012), introduction d'une seconde analyse intermédiaire au 24<sup>ème</sup> mois de suivi (amendement n°3 du 18 novembre 2013) annulée lors du dernier amendement (amendement n°4 du 1<sup>er</sup> juin 2015).

### 8.1.1.2 Résultats

#### ► Effectifs

Au total, 75 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés, 25 dans le groupe A (3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>), 25 dans le groupe B (10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) et 25 dans le groupe C (40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>). A noter que pour 2 patients les chondrocytes ne se sont pas développés rendant l'implantation impossible. Ces deux patients ayant subi un prélèvement de tissu cartilagineux, ont été inclus dans la population de tolérance mais pas dans la population ITT qui était donc composée de 73 patients (24 dans le groupe A, 25 dans le groupe B et 24 dans le groupe C), correspondant à une ITT modifiée.

La population PP était quant à elle constituée de 33 patients (13 patients dans le groupe A, 15 patients dans le groupe B et 5 patients dans le groupe C) en raison de 42 violations majeures au protocole. Ces déviations majeures portaient principalement sur le retrait prématuré de l'étude (n = 27).

#### ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables. Il s'agissait en majorité de femmes (71%) d'âge moyen 34 ans, avec un IMC moyen de 25,2 kg/m<sup>2</sup>. Le statut

tabagique variait entre les groupes entre 16 % pour le groupe B et 32 % pour le groupe A. La moitié des patients (51%) étaient consommateurs d'alcool.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables à l'inclusion. Les lésions étaient en moyenne de 4,9 cm<sup>2</sup> (87 % des patients avaient une lésion de 4 à 7 cm<sup>2</sup>), de localisation patellaire (63 %) et de grade ICRS IV (68%) pour une majorité d'entre eux. Il semble que les patients du groupe C étaient un peu moins atteints de lésions d'origine traumatique (36 % vs 56 %). A noter que contrairement aux critères de sélection, 7 patients (9 %) étaient atteints de lésion d'origine arthrosique. Enfin, le score fonctionnel moyen global KOOS à l'inclusion était de 57,0. A noter que le score global KOOS semblait plus élevé pour les patients des groupes de doses A et B par rapport au groupe C (environ 60 vs 51).

Concernant les antécédents de traitement des lésions cartilagineuses, à l'inclusion, 57 % des patients prenaient un traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (48 % dans les groupes A et B et 76 % dans le groupe C). Le pourcentage de patients ayant eu recours à des techniques chirurgicales autorisées dans les critères de sélection ne sont pas connus. L'EPAR mentionne cependant qu'aucun patient n'a d'antécédent de chirurgie par microfractures.

Le tableau 1 ci-dessous résume les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion.

**Tableau 1. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (étude CODIS – population de tolérance)**

Caractéristiques	Groupe A* (3-7 sphéroïdes/cm <sup>2</sup> ) N = 25	Groupe B (10-30 sphéroïdes/cm <sup>2</sup> ) N = 25	Groupe C (40-70 sphéroïdes/cm <sup>2</sup> ) N = 25	Total N = 75
<b>Age</b>				
Moyen – ans (ET)	33 (10)	34 (9)	34 (9)	34 (9)
18-34 ans – n (%)	16 (64)	13 (52)	13 (52)	42 (56)
35-50 ans – n (%)	9 (36)	12 (48)	12 (48)	33 (44)
<b>Sexe - n (%)</b>				
Homme	8 (32)	4 (16)	10 (40)	22 (29)
Femme	17 (68)	21 (84)	15 (60)	53 (71)
<b>IMC - kg/m<sup>2</sup> (ET)</b>				
Moyen	24,9 (2,5)	25,6 (3,2)	25,1 (3,6)	25,2 (3,1)
<b>Statut tabagique - n (%)</b>				
Fumeur	8 (32)	4 (16)	6 (24)	18 (24)
<b>Statut alcoolique – n (%)</b>				
Consommateur	11 (45)	14 (56)	13 (52)	38 (51)
<b>Taille de la lésion à l'arthroscopie</b>				
Moyenne – cm <sup>2</sup> (ET)	4,7 (1,4)	4,9 (1,3)	5,1 (1,2)	4,9 (1,3)
4 –7 cm <sup>2</sup> – n (%)	22 (88)	22 (88)	21 (84)	65 (87)
7 à 10 cm <sup>2</sup> – n (%)	3 (12)	3 (12)	4 (16)	10 (13)
<b>Localisation de la lésion – n (%)</b>				
Fémur	9 (36)	10 (40)	9 (36)	28 (37)
Tibia	0	0	0	0
Rotule	16 (64)	15 (60)	14 (64)	47 (63)
<b>Type de lésion - n (%)</b>				
Traumatique	14 (56)	14 (56)	9 (36)	37 (49)
Ostéocondrite disséquante	0	2 (8)	3 (12)	5 (7)
Arthrosique	2 (8)	2 (8)	3 (12)	7 (9)
Autre*	9 (36)	7 (28)	10 (40)	26 (35)
<b>Grade ICRS à l'arthroscopie– n (%)</b>				
III	8 (32)	8 (32)	7 (28)	23 (31)
IIIA	0	2 (8)	0	2 (3)
IIIB	1(4)	2 (8)	2 (8)	5 (67)
IIIC	7 (28)	4 (16)	5 (20)	16 (21)
ND	0	0	0	0
IV	16 (64)	17 (68)	18 (72)	51 (68)
IVA	15 (60)	14 (56)	14 (56)	43 (57)
IVB	0	1 (4)	1 (4)	2 (3)
IVC	0	0	0	0
ND	1 (4)	2 (8)	3 (12)	6 (8)
<b>Score global KOOS</b>				
Moyenne (ET)	60,4 (13,6)	59,6 (15,4)	51,1 (15,4)	57,0 (15,2)
<b>Délai entre l'arthroscopie (inclusion) et l'implantation – jours (ET)</b>				
Moyenne	50 (5)	52 (10)	56 (12)	53 (10)

Consommation médicamenteuse				
Antalgiques/AINS	12 (48)	12 (48)	19 (76)	43 (57)
Ibuprofène	8 (32)	5 (20)	10 (4)	23 (31)
Paracétamol	1 (4)	2 (8)	2 (8)	5 (7)
Diclofénac	2 (8)	3 (12)	3 (12)	8 (11)

\*posologie non validée par l'AMM ; ET : écart-type, IMC : Indice de Masse corporelle

## ► Critère de jugement principal : Variation du score global KOOS évalué par le patient à 12 mois

A la date de l'analyse principale, la variation moyenne du score global KOOS entre l'inclusion et la visite 4 (12 mois après l'implantation du dernier patient) a été de 16,1 ( $\pm 17,9$ ) pour l'ensemble des groupes de dose. Cette différence était statistiquement significative pour tous les groupes de dose (cf. tableau 2 ci-dessous).

A noter que la variation du score global KOOS a également été testée entre les groupes, de manière exploratoire. A titre informatif, il ne semblait pas y avoir de différence entre les groupes.

**Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal (étude CODIS – population ITT ; 12 mois de suivi)**

	Groupe A N = 24	Groupe B N = 25	Groupe C N = 24	Total N = 73
<b>Score global KOOS à l'inclusion (D0)</b>				
Moyen ( $\pm$ ET)	60,4 ( $\pm 13,6$ )	59,6 ( $\pm 15,4$ )	51,1 ( $\pm 15,4$ )	57,0 ( $\pm 15,2$ )
Médian	62	62	52	58
<b>Score global KOOS à la visite 4 (12 mois)</b>				
Moyen	77,8 ( $\pm 14,1$ )	76,3 ( $\pm 11,5$ )	65,9 ( $\pm 22,6$ )	74,3 ( $\pm 17,3$ )
Médian	78	77	60	74
<b>Variation du score global KOOS entre l'inclusion et la visite 4</b>				
Moyenne*	16,9 ( $\pm 18,5$ )	16,7 ( $\pm 17,9$ )	14,8 ( $\pm 18,0$ )	16,1 ( $\pm 17,9$ )
Médiane	18	17	15	17
$p$	$p = 0,0005$	$p < 0,0001$	$p = 0,0002$	NA
<b>Différence intergroupe<sup>§</sup> ; IC<sub>95%</sub></b>				
C vs B		- 1,9 ; [-12,2 ; 8,4]		
B vs A		- 0,2 ; [-10,7 ; 10,2]		
C vs A		- 2,1 ; [-12,6 ; 8,5]		

Groupe A (3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) : posologie non validée par l'AMM ; Groupe B (10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) ; Groupe C (40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) ; \*Intervalle de confiance à 95 % non fourni ; NA : non applicable ; D0 : jour précédent l'arthroscopie (randomisation) ; ET : écart-type ; § : mesure exploratoire fournie à titre descriptif

### Autre analyse

Une seconde analyse sur le critère de jugement principal a été menée sur la population PP. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale retrouvés dans la population ITT. Les résultats montrent une variation du score global KOOS moyen entre l'inclusion et la visite 4 de 13,9 (17,6 pour le groupe A, 13,8 pour le groupe B et 14,4 pour le groupe C). L'analyse des différences de variation intergroupe ne semble pas montrer de différence entre les groupes.

### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole mais exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests ont été effectuées selon la localisation de la lésion, l'âge (18-34 ans vs 35-50 ans), le sexe et la taille de la lésion (4-7 cm<sup>2</sup> vs 7-10 cm<sup>2</sup>).

A titre informatif, concernant la taille de la lésion, qui était un facteur de stratification à la randomisation, le score global moyen KOOS au 12<sup>ème</sup> mois (toutes doses confondues) était de 73,0  $\pm$  17,1 pour les patients avec une lésion de 4 à 7 cm<sup>2</sup> (n = 63) et de 75,6  $\pm$  19,1 pour les patients avec une lésion de 7 à 10 cm<sup>2</sup> (n = 10).

### Analyses non prévues au protocole (post-hoc)

A la demande de l'EMA, le laboratoire a effectué plusieurs analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal, notamment concernant les antécédents de chirurgie pour les lésions cartilagineuses et sur la consommation de médicaments antalgiques. L'EPAR mentionne une variation du score KOOS à 12 mois légèrement inférieure pour les patients ayant un antécédent de chirurgie pour les lésions cartilagineuses hors microfractures (20,6 vs 22,4). La variation du score

KOOS était par ailleurs plus faible chez les patients ayant reçu des traitements antalgiques pendant l'étude (9,5 vs 19,4).

### ► Critère de jugement secondaires exploratoires

Compte tenu de la multiplicité des tests, réalisés sans ajustement du risque alpha, les résultats inhérents aux critères secondaires d'efficacité sont présentés à titre exploratoire. Seuls les résultats les plus récents (à la visite 9 soit à 60 mois de suivi) sont présentés.

#### Critères de jugement secondaires fonctionnels/structurels

**Tableau 3. Résultats inhérents aux critères de jugements secondaires exploratoires (étude CODIS ; population ITT ; 60 mois de suivi)**

Critères de jugement secondaires	Groupe A N = 24	Groupe B N = 25	Groupe C N = 24	Total N = 75
<b>Score global KOOS*</b>				
<b>Variation moyenne (±ET)</b>				
Entre l'inclusion (D0) et la visite 9	18,4 (±15,0)	25,8 (±16,4)	15,2 (±20,2)	19,9 (±18,0)
Entre l'implantation (D0') et la visite 9*	-	-	-	-
<b>Sous-scores KOOS</b>				
<b>Variation des sous-score</b> entre l'inclusion (D0) et la visite 9 (± ET)				
Douleur	15,7 (±15,2)	24,6 (±17,5)	13,9 (±22,6)	18,2 (±19,0)
Autres symptômes	14,4 (±15,8)	16,6 (±20,6)	8,0 (±18,5)	13,1 (±18,6)
Vie quotidienne	11,9 (±16,9)	16,7 (±16,7)	11,3 (±21,3)	13,4 (±18,3)
Sport et les loisirs	18,9 (±27,5)	34,4 (±23,0)	15,8 (±34,5)	23,3 (±29,4)
Qualité de vie liée au genou	30,7 (±24,9)	37,0 (±21,7)	27,1 (±27,1)	31,7 (±24,6)
<b>Variation des sous-score</b> entre l'implantation (D0') et la visite 9 (± ET) *	-	-	-	-
<b>Score global MOCART évalué par IRM</b>				
<b>Score global moyen</b>				
à la visite 2 (3 mois de suivi) <sup>§</sup>	59,8 (±10,9)	64,5 (±10,3)	64,7 (±9,4)	62,9 (±10,3)
à la visite 9 (±ET)	75,0 (±14,9)	76,4 (±14,2)	73,6 (±15,0)	75,1 (±14,5)
<b>Score global IKDC évalué par le chirurgien à la visite 8</b>				
A - n	21	24	18	63
B - n	2	1	5	8
C - n	1	0	1	2
D - n	0	0	0	0
<b>Score IKDC évalué par le patient</b>				
<b>Variation du score moyen</b> entre l'inclusion et la V9	18,8	24,5	16,6	20,1
<b>Score de Lysholm modifié</b>				
<b>Variation moyenne</b>				
Entre l'inclusion (D0) et la visite 9	3,1	4,4	3,4	3,7
Entre l'implantation (D0') et la visite 9	3,1	4,6	4,2	4,0

Groupe A (3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) : posologie non validée par l'AMM ; Groupe B (10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) ; Groupe C (40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) ; \*les résultats du score global KOOS et des sous scores entre l'implantation (D0') et les différentes visites de suivi ne sont pas disponibles ; § : le score MOCART n'a pas été évalué à l'inclusion.

#### Critères de jugement secondaires histologiques

Des analyses histologiques (score de Bern, scores ICRS I et II et évaluation visuelle de la réparation du cartilage) ont également été réalisées chez les patients ayant consenti à une biopsie du tissu régénéré obtenue par arthroscopie (n = 8/75). Sur ces 8 patients, seuls 7 étaient évaluables.

Le score moyen ICRS II sur une échelle de 0 à 100 était de 46,9 (min-max : 10 – 70 ; médiane = 60) et le score de Bern qui évalue le degré de maturité des chondrocytes était de 6,4 ± 2.8 (sur une échelle de 9). L'évaluation visuelle ICRS montre une surface cartilagineuse lisse pour 3 patients et 5 patients avaient une minéralisation normale. Les évaluations immunohistochimiques, notamment la coloration à l'hématoxyline, montrent un cartilage hyalin pour 2 patients et un tissu fibrocartilagineux pour 4 patients.

En raison du faible nombre de biopsies disponibles, les résultats sont à interpréter avec précaution.

## ► Consommation médicamenteuse

Concernant la consommation médicamenteuse durant l'étude, à la visite 4 (12 mois de suivi), 18 patients étaient sous traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (6 dans le groupe A, 2 dans le groupe B et 10 dans le groupe C) dont 11 sous ibuprofène, 3 sous paracétamol et 3 sous diclofénac. A la visite 9 (60 mois de suivi), 27 patients étaient sous traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (3 dans le groupe A, 9 dans le groupe B et 15 dans le groupe C) dont 12 sous ibuprofène, 7 sous paracétamol et 2 sous diclofénac.

### 8.1.2 Etude de phase III COWISI (cod 16 HS 13)

#### 8.1.2.1 Méthode

Référence	<p align="center"><b>Etude COWISI (cod 16 HS 13)</b></p> <p align="center"><i>Niemeyer P et al. A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfractures for Cartilage Defects of the Knee. Orthop J Sports Med. 2019. doi : 10.1177/2325967119854442.</i></p>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01222559
<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, prospective, de non-infériorité, randomisée, contrôlée versus microfractures, multicentrique et internationale, menée en ouvert, en groupes parallèles.
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'efficacité à long terme du traitement par transplantation de chondrocytes autologues réalisée en 3 dimensions à l'aide du produit SPHEROX (ACT3D-CS) à la technique de microfractures chez les patients ayant des lésions cartilagineuses du genou de 1 à < 4 cm <sup>2</sup> .
<b>Dates et durée de l'étude</b>	<p><u>Début de l'étude</u> (1<sup>er</sup> patient inclus) : 14 décembre 2010</p> <p><u>Date de l'analyse principale</u> (dernière évaluation du dernier patient à 24 mois) : 20 février 2017</p> <p><u>Durée du suivi</u> : jusqu'à 5 ans (60 mois) de l'implantation à la dernière visite de suivi (<i>étude en cours</i>)</p>
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite en Allemagne (8 cliniques orthopédiques) et en Pologne (3 centres).
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>ePRO résultat enregistré par le patient électroniquement, Day 0 (D0) : jour précédent la randomisation (et la microfracture), Day 0' (D0') : jour précédent la transplantation de chondrocytes, wk : semaine, mo : mois, V : visite, TP : transplantation (groupe A), IA : analyse intermédiaire, FA : analyse finale, FU : suivi, MF : microfractures (groupe B), ACT3D-CS = SPHEROX.</p> <p>Les patients recrutés ont eu une arthroscopie (1 mois maximum après le recrutement) afin d'évaluer la taille de la lésion cartilagineuse et le grade ICRS comme condition préalable à l'évaluation de l'admissibilité du patient à la participation à l'essai. Les patients qui remplissaient les critères d'inclusion étaient randomisés dans un des 2 groupes de traitement. Les patients ont reçu une chirurgie par microfractures le jour de l'arthroscopie et donc de la randomisation ou une transplantation par SPHEROX (ACT3D-CS) environ 2-3 mois après la randomisation. Les résultats des critères de jugement ont été enregistrés par le patient électroniquement et relevés lors des hospitalisations avant l'arthroscopie de randomisation et la chirurgie d'implantation ou de microfractures. Après la chirurgie, les patients ont été contactés par téléphone pour des évaluations après 6 semaines, 13 semaines (3 mois), 26 semaines (6 mois), 12 mois (analyse intermédiaire) et 18 mois. Les patients ont été hospitalisés pour une arthroscopie et l'évaluation finale après 24 mois de suivi. Des évaluations de suivi supplémentaires ont eu lieu après 36 mois, 48 mois et 60 mois.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans,</li> <li>- Ayant une seule lésion cartilagineuse isolée de grade ICRS III ou IV, du condyle fémoral</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ayant une lésion de <math>\geq 1</math> à <math>&lt; 4</math> cm<sup>2</sup> après débridement du cartilage sain, jusqu'à 6 mm de profondeur (évaluation par IRM lors du dépistage et par arthroscopie avant la randomisation)</li> <li>- Avec une structure chondrale environnante de la lésion et une zone articulaire quasi intactes,</li> <li>- Acceptant de suivre un protocole de suivi et de rééducation bien défini et d'utiliser uniquement du paracétamol et/ou des AINS en cas de douleur.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions concomitantes des deux genoux,</li> <li>- Signes radiologiques d'arthrose,</li> <li>- Signes d'instabilité du genou,</li> <li>- Ostéocondrite disséquante,</li> <li>- Seconde lésion cartilagineuse cliniquement pertinente du même genou,</li> <li>- Résection incomplète ou de plus de 50 % du ménisque, implant méniscal ou suture méniscale du même genou,</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde et arthrite infectieuse ou para infectieuse,</li> <li>- Patient précédemment traité par greffe de chondrocyte autologues ou mosaïcoplastie ;</li> <li>- Chirurgie par microfractures du même genou dans l'année précédant le recrutement</li> <li>- Patient ayant reçu des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédents le recrutement et de corticoïdes dans le mois précédents le recrutement</li> <li>- Patient ayant reçu des corticoïdes par voie systémique dans les deux mois précédents le recrutement,</li> <li>- Utilisation chronique d'anticoagulants,</li> <li>- Toute autre pathologie concomitante du même genou ou pouvant interférer avec l'évaluation du genou affecté.</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour être traités par SPHEROX ou par la technique de microfracture.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur l'âge (18-34 ans <i>versus</i> 35-50 ans).</p>
<b>Traitement étudié</b>	<p><u>Groupe expérimental</u> : <b>SPHEROX</b> (anciennement Chondrosphère ou ACT3D-CS), sphéroïdes de chondrocytes autologues associés à une matrice, à la dose de 10 à 70 sphéroïdes /cm<sup>2</sup> de lésion.</p> <p>Les chondrocytes ont été récoltés au niveau de l'échancrure inter-condylienne par arthroscopie du genou. Au total, 3 biopsies du cartilage ont été prélevées chez chaque patient ainsi que des échantillons de sang (environ 200 ml) en vue d'une expansion cellulaire ultérieure. Les cellules ont d'abord été propagées dans une culture monocouche avant d'être cultivées sous la forme de sphéroïdes de chondrocytes. Les sphéroïdes ont été générés par ensemencement de <math>2 \times 10^5</math> chondrocytes dans le système de culture cellulaire tridimensionnel (3D).</p> <p>SPHEROX a ensuite été implanté au niveau du site de la lésion par la technique de greffe de chondrocytes autologues réalisée en 3 dimensions (ACT3D).</p> <p><u>Groupe contrôle</u> : Chirurgie par la technique de microfractures</p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>En cas de douleur, les patients pouvaient utiliser du paracétamol (maximum 4 g/jour) seul ou en association à des AINS oraux et/ou topiques.</p> <p>L'utilisation d'AINS oraux et/ou topiques devait être arrêtée 1 semaine avant chaque visite (seule l'utilisation du paracétamol était autorisée dans cet intervalle). Le matin de la visite, aucun médicament contre la douleur n'était autorisé.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Variation du score global KOOS</b><sup>22</sup> (<i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>), évalué par le patient électroniquement, entre l'inclusion (D0) et la visite 6 (soit 24 mois après chaque traitement).</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Variation du score global KOOS</b>, évalué par le patient électroniquement, entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Variation du score global KOOS</b>, évalué par le patient électroniquement, <u>entre l'implantation (D0)</u> pour le groupe expérimental ou l'inclusion (D0) pour le groupe contrôle et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Variation des 5 sous-scores du score KOOS</b>, évalués par le patient électroniquement, entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Score MOCART</b><sup>23</sup> (<i>Magnetic resonance Observation of Cartilage Repair Tissue</i>), évalué par IRM, aux 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Réparation du cartilage</b> évaluée par le chirurgien sur arthroscopie et biopsie au 24<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Scores visuels histologiques ICRS I et II</b><sup>25,26</sup> (<i>International Cartilage Repair Society</i>) évalués au 24<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Score de Bern</b><sup>27</sup> évalué au 24<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Scores IKDC</b><sup>24</sup> évalués par le patient et le chirurgien entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> <li>- <b>Variation du score de Lysholm modifié</b><sup>28</sup> évalué entre l'inclusion (D0) et les visites des 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois après chaque traitement.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été basé sur la non-infériorité de SPHEROX par rapport à la microfractures à 24 mois de suivi en tenant compte d'une analyse intermédiaire après 12 mois.</p>

	<p>Avec une marge de non-infériorité de -8,5<sup>29</sup>, un risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %, et une puissance de 80 %, le nombre de sujet nécessaire pour démontrer la non-infériorité était de 45 dans chaque groupe.</p> <p>En considérant un taux d'abandon de de 15,5 % dans le groupe SPHEROX et de 8 % dans le groupe microfractures, le nombre de sujet nécessaire était donc de 52 dans le groupe SPHEROX et de 49 dans le groupe microfractures.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyses des données</u></p> <p>L'analyse principale, correspondant à l'analyse finale du critère de jugement principal (variation du score global de KOOS) devait être conduite après le 24<sup>ème</sup> mois (2 ans) suivant l'implantation du dernier patient. Des analyses exploratoires ont été planifiées tous les ans aux 36<sup>ème</sup>, 48<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> mois suivant l'implantation. Une analyse intermédiaire a été conduite après un suivi de 12 mois suivant l'implantation du dernier patient.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse des critères de jugement d'efficacité ont été conduites sur la <b>population en intention de traiter modifiée 1 (ITT1)</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude, ayant reçu un des traitements à l'étude et ayant une évaluation du score KOOS à l'inclusion.</li> <li>- Le critère de jugement principal (variation du score KOOS) et le critère secondaire MOCART ont également été évalués sur les populations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ITT modifiée 2 (ITT2)</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude, ayant reçu une arthroscopie à l'inclusion et ayant une évaluation du score KOOS à l'inclusion,</li> <li>- <b>Per protocole (PP)</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés sans violation majeure au protocole (visite manquante, arrêt précoce de l'étude avant 6 semaines, échec du traitement, non-conformité avec les critères de sélection, mauvais traitement reçu, retrait du consentement etc.),</li> </ul> </li> <li>- Les analyses de tolérance ont été menées sur la <b>population ITT/de tolérance</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés.</li> </ul> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>Le critère de jugement principal a été testé selon une procédure hiérarchique à 2 niveaux. Dans un premier temps, la variation du score KOOS à 24 mois par rapport à l'inclusion a été calculée dans le groupe expérimental ainsi que son intervalle de confiance à 95 %. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la variation était supérieure à 10 alors l'amélioration était cliniquement significative au risque d'erreur alpha 5 % et la non-infériorité par rapport à la microfractures pouvait être testée.</p> <p>La non-infériorité du groupe SPHEROX par rapport au groupe microfractures a été testée à l'aide du test ANCOVA à mesures répétées en calculant la différence de variation du score KOOS de l'inclusion à la visite 6 (24 mois) entre les groupes. La borne de non-infériorité choisie de la différence était de -8,5<sup>29</sup>. La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était supérieure à la marge de non-infériorité.</p> <p>La supériorité a également été testée avec le même test et était considérée comme démontrée (à un niveau descriptif) si l'intervalle de confiance était supérieur à 0.</p> <p>Les critères de jugements secondaires ont également été testés de manière descriptive selon la même procédure.</p> <p>D'autres analyses du critère de jugement principal ont été effectuées sur les populations PP et ITT2. Des analyses en sous-groupe exploratoires ont également été effectuées sur le critère de jugement principal selon l'âge, le sexe, l'IMC, le pays et la durée des symptômes.</p> <p><u>Contrôle du risque alpha</u></p> <p>La non-infériorité et la supériorité sur le critère de jugement principal ont été testées selon une procédure hiérarchique à 2 niveaux comme décrit ci-dessus.</p> <p>Aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été effectué concernant les critères de jugements secondaires. Ceux-ci sont donc considérés comme exploratoires.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <p>Au total, le protocole initial du 8 juillet 2010 a été amendé 6 fois. Parmi les principales modifications on note l'autorisation de la consommation de médicaments contre la douleur pour refléter la pratique clinique (amendement n°1 du 7 mars 2012) et l'adaptation du nombre de patients à inclure (amendement n°2 du 31 janvier 2013 et amendement n° 4 du 1<sup>er</sup> juin 2015).</p>

<sup>29</sup> Aucune justification n'a été fournie concernant le choix de la borne de non-infériorité. Le laboratoire fait l'hypothèse que cette borne de non-infériorité permet des résultats cliniques similaires avec une différence d'un niveau (entre 0 et 4) pour environ 1/3 des questions du score KOOS et l'absence de différence pour les 2/3 des questions restantes.

### 8.1.2.2 Résultats

#### ► Effectifs

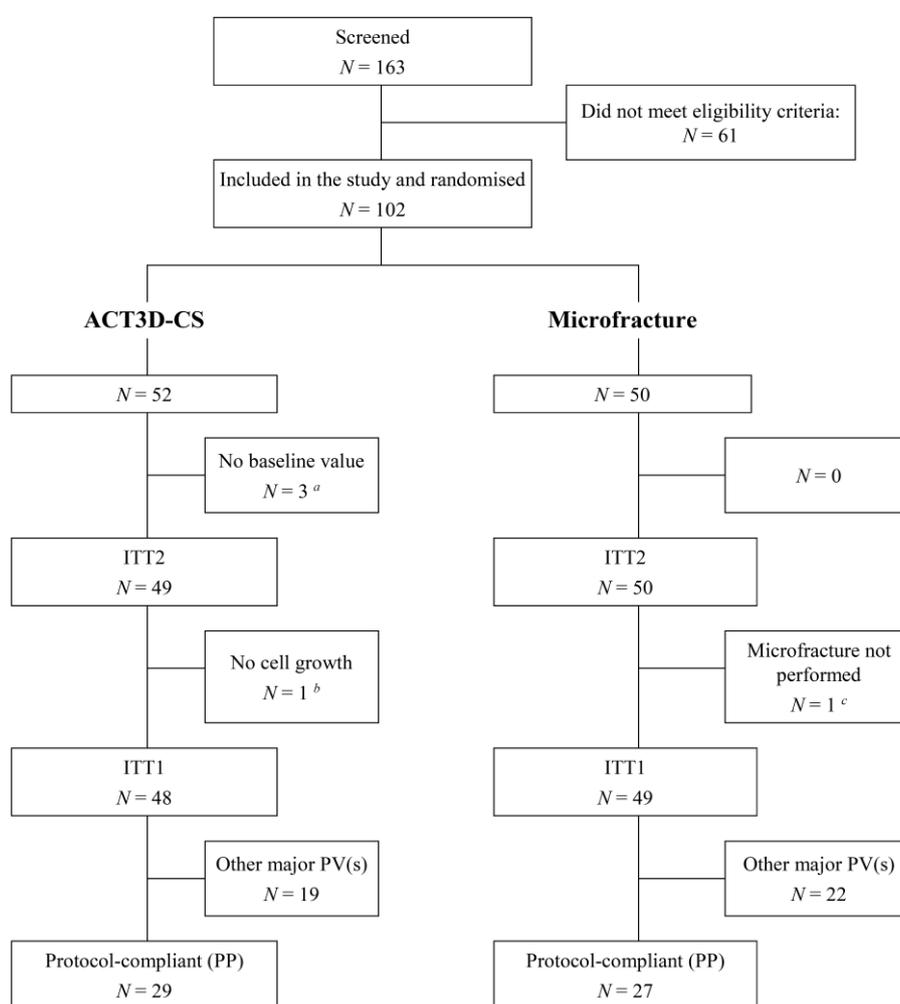
Au total, 102 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés, 52 dans le groupe SPHEROX et 50 dans le groupe microfractures, constituant la population ITT et de tolérance.

La population ITT1 pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité était constituée de 97 patients (48 patients dans le groupe SPHEROX et 49 patients dans le groupe microfractures). En effet, 1 patient dans chaque groupe n'a pas reçu le traitement à l'étude et 3 patients du groupe SPHEROX n'avaient pas d'évaluation du score KOOS à l'inclusion.

En raison d'autres violations majeures au protocole (n = 41), la population PP à 36 mois (date du rapport final de l'étude) était constituée de 56 patients (29 dans le groupe SPHEROX et 27 dans le groupe microfractures). Ces déviations majeures au protocole portaient principalement sur l'utilisation de médicaments contre la douleur les jours où cela n'était pas autorisé (n = 12) ou des visites manquantes (n = 12).

La figure 1 ci-dessous présente le diagramme de flux des patients.

Figure 1. Diagramme de flux des patients (étude COWISI)



#### ► Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques 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<sup>2</sup>. Les patients du groupe SPHEROX semblaient moins souvent fumeur (27 % vs 40 %) mais plus souvent consommateur d'alcool (58 % vs 48 %).

Concernant les caractéristiques cliniques, les lésions étaient de localisation fémorale ou fémoro-patellaire pour la totalité des patients et de grade ICRS IV pour une majorité d'entre eux (62%). Il semble qu'un peu plus de patients dans le groupe microfractures étaient atteints de lésions d'origine traumatique (50 % vs 37 %) bien que pour la majorité des patients (53 %) la cause de la lésion ne

soit pas connue. La taille moyenne de la lésion était comparable entre les groupes (2,1 cm<sup>2</sup>) mais plus de patients du groupe microfractures étaient atteints de lésions peu étendues < 2 cm<sup>2</sup> (68,0 % vs 48,1 %). Le score moyen global KOOS à l'inclusion était de 56,6 dans le groupe SPHEROX et de 51,7 dans le groupe microfractures.

Concernant les antécédents de traitement des lésions cartilagineuses, à l'inclusion, 65 % des patients prenaient un traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (56 % dans le groupe SPHEROX et 74 % dans le groupe microfractures). Le pourcentage de patients ayant eu recours à des techniques chirurgicales autorisées dans les critères de sélection n'est pas connu.

Le tableau 4 ci-dessous résume les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion.

**Tableau 4. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (étude COWISI – population ITT)**

Caractéristiques	Groupe SPHEROX (N = 52)	Groupe microfractures (N = 50)	Total (N = 102)
<b>Age – ans (ET)</b>			
Moyen	36 (10,0)	37 (9,0)	37 (8,0)
<b>Sexe - n (%)</b>			
Homme	33 (63)	28 (56)	61 (60)
Femme	19 (37)	22 (44)	41 (40)
<b>IMC - kg/m<sup>2</sup> (ET)</b>			
Moyen	25,7 (3,3)	25,8 (3,0)	25,8 (3,1)
<b>Fumeur - n (%)</b>			
Oui	14 (27)	20 (40)	34 (33)
Non	38 (73)	30 (60)	68 (67)
<b>Buveur d'alcool – n (%)</b>			
Oui	30 (58)	24 (48)	54 (53)
Non	22 (42)	26 (52)	48 (47)
<b>Taille de la lésion à l'arthroscopie – cm<sup>2</sup> (ET)</b>			
Moyenne	2,2 (0,7)	2,0 (0,8)	2,1 (0,8)
< 2 cm <sup>2</sup>	25 (48,1)	34 (68,0)	59 (57,8)
2 à 4 cm <sup>2</sup>	27 (51,9)	16 (32,0)	43 (42,2)
<b>Localisation de la lésion – n (%)</b>			
Fémur	52 (100)	49 (98)	101 (99)
Tibia	0	0	0
Rotule	0	0	0
Fémur et rotule	0	1 (2)	1 (1)
<b>Type de lésion - n (%)</b>			
Traumatique	19 (37)	25 (50)	44 (43)
Arthrosique	1 (2)	3 (6)	4 (4)
Autre*	32 (61)	22 (44)	54 (53)
<b>Grade ICRS à l'arthroscopie– n (%)<sup>§</sup></b>			
III	17 (35)	20 (41)	37 (38)
IIIA	7 (15)	3 (6)	10 (10)
IIIB	9 (19)	13 (27)	22 (23)
IIIC	1 (2)	3 (6)	4 (4)
ND	0	1 (2)	1 (1)
IV	31 (64)	29 (59)	60 (62)
IVA	29 (60)	27 (55)	3 (3)
IVB	0	1 (2)	56 (58)
IVC	0	0	1 (1)
ND	2 (4)	1 (2)	0
<b>Score global KOOS</b>			
Moyenne (ET)	56,6 (15,4)	51,7 (16,5)	NC
<b>Consommation médicamenteuse</b>			
Antalgiques/AINS	29 (56)	37 (74)	66 (65)
Ibuprofène	14 (27)	12 (24)	26 (25)
Paracétamol	5 (10)	6 (12)	11 (11)
Diclofénac	3 (6)	6 (12)	9 (9)

\*Non spécifié ; § : Population ITT1 (n = 97 ; 48 patients dans le groupe SPHEROX et 49 dans le groupe microfractures) ; ND : non déterminé ; ET : écart-type ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; NC : non communiqué

#### ► Critère de jugement principal : Variation du score global KOOS évalué par le patient à 24 mois

Pour rappel, le score global moyen KOOS à l'inclusion (D0) était de 56,6 ± 15,4 dans le groupe SPHEROX et de 51,7 ± 16,5 dans le groupe microfractures.

A la visite n°6, soit après 24 mois de suivi, le score global moyen KOOS était de  $81,5 \pm 17,3$  dans le groupe SPHEROX et de  $73,2 \pm 19,8$  dans le groupe microfractures. La variation du score global moyen KOOS entre l'inclusion et le 24<sup>ème</sup> mois a donc été de  $24,9 \pm 17,4$  (IC<sub>95%</sub> [19,8 ; 29,9]) dans le groupe SPHEROX. La différence était cliniquement pertinente (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la variation supérieure à 10 ;  $p < 0,0001$ ) et la non-infériorité a donc pu être testée.

**Tableau 5. Résultats sur le critère de jugement principal (étude COWISI ; population ITT1 ; 24 mois de suivi)**

	Groupe SPHEROX N = 48	Groupe microfractures N = 49
<b>Score global KOOS à l'inclusion (D0)</b>		
Moyen (ET)	56,6 ( $\pm 15,4$ )	51,7 ( $\pm 16,5$ )
Médian	53	51
<b>Score global KOOS à la visite 6 (24 mois)</b>		
Moyen	81,5 ( $\pm 17,3$ )	73,2 ( $\pm 19,8$ )
Médian	84	78
<b>Variation du score global KOOS entre l'inclusion et la visite 6</b>		
Moyenne	24,9 ( $\pm 17,4$ )	21,5 ( $\pm 15,7$ )
Médiane	23	21
IC <sub>95%</sub> , $p$	[19,8 ; 29,9], $p < 0,0001$	NA*
<b>Différence ; IC<sub>95%</sub> ; <math>p</math></b>		
ANCOVA	5,5 ; [-0,8 ; NC] ; BNI = - 8,5 ; $p < 0,0001$	

\*mesures exploratoires non prévues au protocole ; BNI = Borne de non-infériorité ; ET = écart-type ; IC<sub>95%</sub> = Intervalle de confiance à 95 % ; D0 : jour précédent la randomisation ; NA : non applicable

La non-infériorité de SPHEROX par rapport aux microfractures, testée à l'aide d'un test ANCOVA à mesures répétées sur la population ITT1, a été démontrée de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %. La différence calculée 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 du groupe SPHEROX par rapport au groupe microfractures (prévue au protocole en cas de démonstration d'une non-infériorité) n'a pas été démontrée.

#### Autres analyses

Des analyses de la variation du score global KOOS ont été effectuées dans les populations PP et ITT2.

Dans la population PP, la différence entre l'inclusion et la V6 sur le score global KOOS était de 25,6 (IC<sub>95%</sub> [19,4 ; 31,7]) et la différence intergroupe de la variation, calculée à l'aide d'un test ANCOVA à mesures répétées, était de 4,6 (IC<sub>95%</sub> [- 3,8 ; NC] ; limite de non-infériorité : - 0,8)

Les résultats dans la population ITT2 sont également cohérents avec l'analyse principale menée dans la population ITT1.

#### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole mais exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests ont été effectuées selon l'âge, le sexe, l'IMC, le pays et la durée des symptômes.

A titre informatif, concernant l'âge qui était un facteur de stratification lors de la randomisation (18-34 ans vs 35-50 ans), la variation du score global moyen KOOS entre l'inclusion et le 24<sup>ème</sup> mois dans le groupe SPHEROX était de 21,6 (IC<sub>95%</sub> [14,2 ; 29,0]) chez les patients de 18 à 34 ans et de 26,9 (IC<sub>95%</sub> [19,9 ; 33,9]) chez les patients de 35 à 50 ans. Dans le groupe microfractures cette variation était de 19,1 (IC<sub>95%</sub> [12,5 ; 25,8]) chez les patients de 18 à 34 ans et de 22,8 (IC<sub>95%</sub> [16,6 ; 29,1]).

#### Analyses non prévues au protocole (post-hoc)

A la demande de l'EMA, le laboratoire a effectué plusieurs analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal, notamment concernant les antécédents de chirurgie pour les lésions cartilagineuses et la consommation de médicaments antalgiques. L'EPAR mentionne une variation du score KOOS plus faible chez les patients ayant reçu des traitements antalgiques pendant l'étude

(12,1 vs 24,2). La variation du score KOOS à 12 mois était similaire pour les patients ayant un antécédent de chirurgie pour les lésions cartilagineuses.

### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

Compte tenu de la multiplicité des tests effectués sans ajustement du risque alpha, les résultats inhérents aux critères secondaires d'efficacité sont présentés à titre exploratoire. Seuls les résultats les plus récents (à 48 mois de suivi) sont présentés.

#### Critères de jugements secondaires fonctionnels/structurels

**Tableau 6. Résultats inhérents aux critères de jugements secondaires exploratoires (étude COWISI ; population ITT1 ; 48 mois de suivi)**

Critères de jugement secondaires	Groupe SPHEROX N = 48	Groupe microfractures N = 49
<b>Score global KOOS entre l'inclusion (D0) et la visite 8</b>		
Variation moyenne ± ET ; IC <sub>95%</sub>	27,9 (±17,7) ; [NC ; NC]	24,8 (±17,1) ; [NC ; NC]
Différence intergroupe de la variation* ; IC <sub>95%</sub>	5,5 ; [-0,7 ; NC]	
<b>Score global KOOS, entre D0' pour le groupe SPHEROX ou D0 pour le groupe microfractures et la visite 8</b>		
Variation moyenne ± ET ; IC <sub>95%</sub>	25,5 [21,2 ; 29,8]	22,7 [18,5 ; 27,0]
Différence intergroupe de la variation* ; IC <sub>95%</sub>	2,7 ; [-3,4 ; NC]	
<b>Sous-scores KOOS entre l'inclusion (D0) et la visite 8</b>		
<b>Variation des sous-score ± ET</b>		
Douleur	24,4 (±20,0)	23,7 (±18,4)
Autres symptômes	17,9 (±17,8)	16,4 (±17,5)
Vie quotidienne	21,4 (±18,1)	18,4 (±16,9)
Sport et les loisirs	37,1 (±30,0)	30,6 (±25,5)
Qualité de vie liée au genou	38,7 (±22,8)	34,8 (±25,9)
<b>Différence intergroupe des variations ; IC<sub>95%</sub></b>		
Douleur	3,9 [-2,2 ; NC]	
Autres symptômes	4,6 [-0,5 ; NC]	
Vie quotidienne	5,3 [0,2 ; NC]	
Sport et les loisirs	10,8 [1,3 ; NC]	
Qualité de vie liée au genou	4,7 [-4,6 ; NC]	
<b>Score global MOCART évalué par IRM à la visite 8</b>		
Score moyen (± ET)		
à la visite 2 (soit à 3 mois de suivi) <sup>§</sup>	65,6 (±15,5)	61,9 (±10,6)
à la visite 7	76,4 (±13,1)	77,3 (±12,6)
Différence intergroupe de la moyenne ; IC <sub>95%</sub>	- 0,9 [-6,3 ; 4,4]	
<b>Score global IKDC évalué par le chirurgien à la visite 8</b>		
A - n	43	41
B - n	4	8
C - n	1	0
D - n	0	0
<b>Score IKDC évalué par le patient</b>		
Variation du score moyen entre l'inclusion et la V8 (± ET)	28.1 (±17.6)	22.6 (±17.6)
<b>Score de Lysholm modifié évalué entre l'inclusion (D0) et la visite 8</b>		
Variation moyenne ; ± ET	5,2 (±4,2)	5,1 (±3,3)
Différence <sup>μ</sup> ; IC <sub>95%</sub>	0.106 [-1,419 ; 0,4453]	

\*ANCOVA ; BNI = Borne de non-infériorité ; ET = écart-type ; IC<sub>95%</sub> = Intervalle de confiance à 95 % ; D0 : jour précédent la randomisation (et la microfracture) ; D0' : jour précédent l'implantation ; NC : non communiqué ; § : le score MOCART n'a pas été évalué à l'inclusion ; μ : test de Satterthwaite.

#### Critères de jugement secondaires histologiques

Des analyses histologiques (score de Bern, scores ICRS I et II et évaluation visuelle de la régénération du cartilage) ont également été réalisées chez les patients ayant consenti à une biopsie du tissu régénéré obtenue par arthroscopie (n = 17/102). Sur ces 17 patients, seuls 16 étaient évaluables.

Le score ICRS I moyen sur une échelle de 0 à 18 était de 11,9 dans le groupe SPHEROX (min-max : 10 - 15) et 12,7 dans le groupe microfractures (min-max : 4 - 17). Le score moyen ICRS II sur une échelle de 0 à 100 était de 57 dans le groupe SPHEROX (min-max : 50 - 100) et de 42,9 dans le

groupe microfractures (min - max : 10 – 70). Le score Bern (évaluation du degré de maturité des chondrocytes) ne semble pas montrer de différence ( $6,4 \pm 1,7$  dans le groupe SPHEROX vs  $5,9 \pm 2,5$  dans le groupe MF sur une échelle de 0 à 9). L'évaluation visuelle ICRS montre une surface lisse chez 2/9 patients du groupe SPHEROX et 3/7 du groupe MF alors que le tissu de réparation semble meilleur dans le groupe SPHEROX (le cartilage est de type hyalin chez 1 patient SPHEROX et 2 patients MF, de type mixte (hyalin/fibrocartilage) chez 5 patients SPHEROX et 1 patient MF et il s'agit de fibrocartilage ou d'un tissu fibreux pour 4/7 patients MF et 2/9 patients SPHEROX).

En raison du faible nombre de biopsies disponibles, les résultats sont à interpréter avec précaution.

#### ► **Consommation médicamenteuse**

Concernant la consommation médicamenteuse durant l'étude, à la visite 4 (12 mois de suivi), 23 patients étaient sous traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (9 dans le groupe SPHEROX et 14 dans le groupe microfractures) dont 14 sous ibuprofène, 1 sous paracétamol et 3 sous diclofénac. A la visite 8 (48 mois de suivi), 33 patients étaient sous traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire (14 dans le groupe SPHEROX et 19 dans le groupe microfractures) dont 15 sous ibuprofène, 1 sous paracétamol et 6 sous diclofénac.

A noter enfin que cette étude est en cours et que les résultats de suivi doivent être fournis à l'Agence Européenne du médicament en mars 2021 (cf. paragraphe 08.5 du présent avis)

## **08.2** Qualité de vie

Aucune évaluation spécifique de la qualité de vie des patients traités par SPHEROX n'a été fournie. Dans les études cliniques CODIS et COWISI, la qualité de vie a été analysée par l'intermédiaire du sous score « qualité de vie liée au genou » du score KOOS. Cependant la portée des résultats est limitée par les considérations suivantes :

- Le caractère non comparatif de l'étude de phase II CODIS
- Le caractère ouvert des études CODIS et COWISI
- L'absence d'objectif pré spécifiés au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats de qualité de vie en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes n'ont pas été discutées *à priori*
- L'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole.

Au total, compte tenu de ces éléments, aucune conclusion formelle ne peut être établie sur la qualité de vie des patients traités par SPHEROX.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Étude de phase II CODIS (cod 16 HS 14)

L'analyse des données de tolérance a été effectuée sur la population de tolérance définie comme l'ensemble des patients traités (n = 25 patients par groupe). Les résultats sont présentés avec une durée de suivi minimale de 60 mois.

#### ► Exposition au traitement

Pour les 73 patients ayant reçu une transplantation de sphéroïdes (2 patients ont été prélevés mais les chondrocytes ne se sont pas développés rendant l'implantation impossible), le nombre moyen de sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion injecté (en fonction de la taille de la lésion après débridement) a été de :

- 7,6 (écart-type : 3,1) pour les patients du groupe A (1-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>)
- 23,3 (écart-type : 6,7) pour les patients du groupe B (10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>)
- 37,7 (écart-type : 12,4) pour les patients du groupe C (40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>)

#### ► Événements indésirables (EI)

Au total, 70 patients/75 (93 %) ont eu au moins un événement indésirable durant l'étude pour un total de 348 EI (23/25 patients dans le groupe A ont rapporté 106 EI, 24/25 dans le groupe B ont rapporté 93 EI et 23/25 dans le groupe C ont rapporté 149 EI).

Les événements indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7. Événements indésirables les plus fréquents (> 5 patients) par groupe de dose (étude CODIS ; population de tolérance : 60 mois de suivi)**

Événements indésirable	Groupe A (n = 25) N (%)	Groupe B (n = 25) N (%)	Groupe C (n = 25) N (%)	Total (n = 75) N (%)
Épanchement articulaire	17 (68)	22 (88)	20 (80)	59 (79)
Arthralgie	6 (24)	7 (28)	9 (36)	22 (49)
Gonflement articulaire	5 (20)	5 (20)	1 (4)	11 (15)
Entorse ligamentaire	2 (8)	3 (12)	6 (24)	11 (15)
Rhinopharyngite	3 (12)	6 (24)	2 (8)	11 (15)
Douleur dorsale	2 (8)	1 (4)	3 (12)	6 (8)
Crépitation articulaire	0	4 (16)	2 (4)	6 (8)

Les événements indésirables les plus fréquents étaient des épanchements articulaires (n = 59 ; 79 %), des arthralgies (n = 22 ; 49 %), un gonflement articulaire (n = 11 ; 15 %), une entorse des ligaments (n = 11 ; 15 %) et une rhinopharyngite (n = 11 ; 15 %).

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont concerné 16 patients du groupe A (64 %), 22 patients du groupe B (88 %) et 21 patients du groupe C (84 %). Il s'agissait principalement de l'épanchement articulaire (n = 22 dans le groupe B et n = 19 dans le groupe C), du gonflement articulaire (n = 4 dans le groupe B et n = 19 dans le groupe C)

Au total, 4 patients du groupe A (16 %), 3 patients du groupe B (12 %) et 7 patients du groupe C (28 %) ont présenté au moins un EI sévère dont 2 patients ont présenté au moins un EI engageant le pronostic vital. Il s'agissait de lésions du nerf optique, d'une fracture du crâne et d'un hématome sous-dural pour un patient et d'un accident vasculaire cérébral chez le second patient. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement.

#### ► Événements indésirables graves (EIG)

Au total, 20 patients (26,7 %) ont rapporté au moins un EIG pour un total de 29 EIG. La plupart ont été considérés comme non liés au traitement.

Parmi ces 29 EIG, 5 ont été considérés comme probablement liés au traitement à l'étude concernant 3 patients (ostéochondroses et ostéonécroses pour un patient, hypertrophie cartilagineuse et arthralgies pour un second patient et ossification extra-squelettique pour le troisième patient).

Aucun EI n'a entraîné le décès dans cette étude.

### ► Événements indésirables ayant entraîné la sortie de l'étude

Deux patients ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable (EI). Il s'agissait pour le premier patient d'une ostéochondrose et ostéonécrose sévères, apparues entre les visites du 18<sup>ème</sup> et du 24<sup>ème</sup> mois de suivi et d'une ossification extra-squelettique grave, apparue entre les visites du 36<sup>ème</sup> et du 48<sup>ème</sup> mois, pour le second patient. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

#### 8.3.1.2 Étude de phase III COWISI (cod 16 HS 13)

L'analyse des données de tolérance a été effectuée sur la population ITT définie comme l'ensemble des patients randomisés (n = 102). Les résultats sont présentés avec une durée de suivi minimale de 48 mois.

### ► Exposition au traitement

Pour les 51 patients ayant reçu une transplantation de sphéroïdes (1 patient n'a pas reçu le traitement à l'étude), le nombre moyen de sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion injectés (en fonction de la taille de la lésion après débridement) a été de 25,3 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> (écart type : 16,4).

### ► Événements indésirables (EI)

Au total, 79 patients/102 (77,5 %) ont eu au moins un événement indésirable durant l'étude pour un total de 399 EI (40/52 patients du groupe SPHEROX ont rapporté 216 EI et 39/50 patients du groupe microfractures ont rapporté 183 EI)

Les événements indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8. Événements indésirables les plus fréquents (> 5 patients au total) par groupe de dose (étude COWISI ; population ITT : 48 mois de suivi)**

Événements indésirable	Groupe SPHEROX (n = 52) N (%)	Groupe microfractures (n = 50) N (%)	Total (n = 102) N (%)
Arthralgie	21 (40)	23 (46)	44 (43)
Épanchement articulaire	17 (33)	17 (34)	34 (33)
Gonflement articulaire	11 (21)	14 (28)	25 (24,5)
Entorse ligamentaire	4 (8)	6 (12)	10 (10)
Douleur dorsale	7 (13)	3 (6)	10 (10)
Chondromalacie	5 (10)	4 (8)	9 (9)
Hypertension	5 (10)	3 (6)	8 (8)
Contusion	5 (10)	2 (4)	7 (7)
Rhinopharyngite	5 (10)	2 (4)	7 (7)
Œdème	1 (2)	5 (10)	6 (6)
Céphalées	3 (6)	2(4)	5 (5)

Les événements indésirables les plus fréquents étaient une arthralgie (n = 44 ; 43 %), des épanchements articulaires (n = 34 ; 33 %), un gonflement articulaire (n = 25 ; 24,5 %), une entorse des ligaments (n = 10 ; 10 %) et des douleurs dorsales (n = 10 ; 10 %). La proportion de ces EI ne semble pas différer selon les groupes de traitement. La plupart de ces EI semblent liés au traitement par l'investigateur.

Au total, 28 événements indésirables ont été classés comme sévères, concernant 11 patients (2 patients dans le groupe SPHEROX et 9 patients dans le groupe microfractures). Un patient dans le groupe SPHEROX a eu un événement indésirable ayant menacé son pronostic vital (cancer du sein), non lié au traitement par l'investigateur, et 1 patient du groupe microfractures est décédé suite à un événement indésirable non lié au traitement (suicide).

### ► Événements indésirables graves (EIG)

Au total, 30 EI ont été considérés comme graves, 14 dans le groupe SPHEROX concernant 7 patients (tumeur abdominale, syndrome de la coiffe des rotateurs, saillie du disque intervertébral, cystite, maladie de Hodgkin, déficience visuelle, céphalée, arythmie, lésion rénale aiguë, cancer du

sein) et 16 dans le groupe microfractures concernant 8 patients (thrombose veineuse profonde, adhérence articulaire, arthralgie, lésion du cartilage et ostéoarthrose, lésion méniscale, cellulite, lésion du cartilage et décès).

#### ► **Événements indésirables ayant entraîné la sortie de l'essai**

Au total, 6 patients ont eu un EI ayant entraîné la sortie de l'essai (1 dans le groupe SPHEROX et 5 dans le groupe microfractures). Il s'agissait d'un cancer du sein dans le groupe SPHEROX et on distingue une arthralgie, un ostéochondrose, une lésion méniscale dans le groupe microfractures.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

SPHEROX fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 25 juillet 2017 (version 5.0) :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Délamination du greffon</li><li>- Hypertrophie du greffon</li><li>- Efficacité insuffisante/échec de la greffe (résultat de la délamination, retrait ou perte du greffon)</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Erreurs médicamenteuses</li><li>- Infection locale (liée à l'intervention chirurgicale)</li><li>- Autres événements liés à la chirurgie (ex : douleur, épanchement articulaire, thrombose, embolie)</li><li>- Interaction de la greffe avec les antibiotiques et les désinfectants</li><li>- Transmission de pathologies infectieuses</li><li>- Événements liés à la procédure</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Efficacité et tolérance à long terme</li><li>- Intéraction avec les médicaments utilisés contre la douleur et corticoïdes</li></ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance de SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) proviennent également des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR 1, 2 et 3 couvrant la période du 10 juillet 2017 au 9 janvier 2019). Durant cette période :

- 287 patients ont reçu SPHEROX (282 en Allemagne et 5 au Royaume-Uni) dont 124 l'ont reçu dans le cadre des études cliniques,
- 13 événements indésirables ont été rapportés dans les études cliniques dont 5 ont entraîné un arrêt prématuré de l'étude (ostéochondrose, ossifications, ostéonécrose et chondropathie)
- 2 cas de pharmacovigilance ont été rapportés (hors études cliniques) correspondant à 6 événements indésirables (œdème, gonflement articulaire, érythème, chaleur articulaire, infection au site d'injection)
- Aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté et le document de sécurité n'a pas été modifié.

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité »

Durant le traitement par SPHEROX, des effets indésirables peuvent survenir en lien avec l'intervention chirurgicale (implantation) ou avec SPHEROX.

#### **Effets indésirables liés à SPHEROX**

- Délamination du greffon
- Hypertrophie

#### **Effets indésirables liés à la chirurgie articulaire**

- Épanchement articulaire
- Arthralgie

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Des informations sont disponibles concernant les effets indésirables constatés chez 177 patients lors d'essais cliniques pivots.

[...]

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent	Hypersensibilité
<b>Affections vasculaires</b>	Peu fréquent	Hématome, Thrombophlébite superficielle, Thrombose veineuse profonde, Lymphœdème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Épanchement articulaire, Arthralgie, Tuméfaction articulaire
	Fréquent	Crépitation articulaire, Tendinite, Faiblesse musculaire, Articulation bloquée, Syndrome fémoro-patellaire, Kyste synovial
	Peu fréquent	Hypertrophie, Chondromalacie, Ostéochondrose, Ostéonécrose, Ossification extra-squelettique
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Douleur, Troubles de la démarche
	Peu fréquent	Gêne Lésions,
<b>Intoxications et complications liées aux procédures</b>	Fréquent	Entorse d'un ligament
	Peu fréquent	Complication liée à la suture, Lâchage de suture, Délamination d'un greffon

#### 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'un œdème de l'os sous-chondral.

##### *Hypertrophie de la greffe*

Une hypertrophie symptomatique de la greffe peut se produire lors du traitement par SPHEROX et induire des douleurs. »

## **08.4** Données d'utilisation

Pour rappel, les sphéroïdes de chondrocytes autologues qui composent SPHEROX sont disponibles depuis 2004 en Allemagne ainsi que dans d'autres pays européens sous le nom de CHONDROSPHERE. L'EPAR mentionne notamment plus de 3 600 patients traités par SPHEROX dans 6 pays européens. Aucune donnée en condition réelle d'utilisation issue d'un registre de patient ou d'une cohorte prospective n'a cependant été fournie par le laboratoire.

Celui-ci a déposé 2 publications issues d'études observationnelles rétrospectives monocentriques, menées en Allemagne, ayant évalué le bénéfice de SPHEROX en termes de réparations histologique ou structurelle par IRM sur de faibles effectifs de patients traités entre 2007 et 2014<sup>30,31</sup>. La firme a également déposé une publication relative à une étude réalisée à partir des données de l'assurance maladie allemande, qui a comparé l'implantation de chondrocytes autologues associés à une matrice (ICAm) à la technique de microfractures, en termes de ré-opérations<sup>32</sup>. La nature des produits utilisés dans le cadre de l'ICAm n'était cependant pas rapportée. En raison de ces limites, ces études ne sont pas détaillées.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription aux collectivités de la spécialité **SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice), suspension pour implantation**, 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 cm<sup>2</sup> chez l'adulte* », repose 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 cm<sup>2</sup> 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 cm<sup>2</sup>.

A noter que le laboratoire demande le remboursement dans une population restreinte de l'AMM à savoir chez les patients de 18 à 50 ans, conformément aux patients inclus dans les études.

### ► Efficacité

#### Étude CODIS

Au total, 73 patients ont été inclus et ont reçu SPHEROX, 24 dans le groupe A (3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>), 25 dans le groupe B (10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) et 24 dans le groupe C (40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>. Les lésions cartilagineuses étaient en moyenne de 4,9 cm<sup>2</sup> (87 % des patients avaient une lésion entre 4 et 7cm<sup>2</sup>), 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 (±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 (±18,5) ; p = 0,0005 ; groupe B : 16,7 (±17,9) ; p < 0,0001 ; groupe C : 14,8 (±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

<sup>30</sup> Siebold *et al.* Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 26 : 831 -839.

<sup>31</sup> Siebold *et al.* Second-look assessment after all-arthroscopic autologous chondrocyte implantation with spheroides at the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 24: 1678-1685.

<sup>32</sup> Niemeyer *et al.* Matrix-Associated Chondrocyte Implantation Is Associated With Fewer Reoperations Than Microfracture. *The Orthopaedic Journal of Sports medicine.* 2019 ;7(10) :2325967119877847.

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 km/m<sup>2</sup>. Les lésions étaient en moyenne de 2,1 cm<sup>2</sup> (plus de patients du groupe microfractures étaient atteints de lésions peu étendues < 2 cm<sup>2</sup> - 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<sup>2</sup> 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 24<sup>ème</sup> mois a été de 24,9 ± 17,4 (IC<sub>95%</sub> [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.

#### ► Tolérance

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.

A noter que le PGR mentionne dans les risques importants identifiés une délamination et une hypertrophie du greffon pouvant entraîner l'échec de la greffe.

#### ► Discussion

Au total, compte tenu :

- Des données cliniques disponibles issues :
  - d'une étude de phase II de dose réponse démontrant l'efficacité de différentes doses de SPHEROX pour améliorer le score fonctionnel KOOS entre l'inclusion et le 12<sup>ème</sup> mois chez des patients avec des lésions cartilagineuses étendues (4 à 10 cm<sup>2</sup>), sans qu'il ne semble exister de relation dose/réponse,
  - d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée, démontrant la non-infériorité de SPHEROX par rapport à la technique des microfractures (comparateur considéré comme cliniquement pertinent mais non optimal pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup> et non pertinent pour les lésions de 2 à 4 cm<sup>2</sup>) pour améliorer le score clinique KOOS entre l'inclusion et le 24<sup>ème</sup> mois chez des patients atteints de lésions cartilagineuses du genou de 1 à < 4 cm<sup>2</sup>, et de l'absence de démonstration de supériorité alors que celle-ci était prévue au protocole,

- Des limites méthodologiques de ces études ne permettant pas de considérer les résultats comme robustes :
  - o évaluation subjective par le patient du critère de jugement principal dans une étude réalisée en ouvert,
  - o critères de jugements secondaires pertinents (permettant notamment d'évaluer la reconstruction cartilagineuse par IRM) évalués uniquement de façon exploratoire,
  - o analyse principale de non-infériorité menée sur la population ITT modifiée et choix de la marge de non-infériorité non justifié dans l'étude de phase III,
  - o critères d'inclusion et de non-inclusion conduisant à une évaluation de SPHEROX dans une population très sélectionnée (non-inclusion de patients atteints d'ostéochondrite disséquante dans l'étude de phase III, non inclusion de patients précédemment traités par microfractures ou mosaïcoplastie, antécédents de traitement par corticoïdes et acide hyaluronique etc.)
  - o déséquilibre entre les groupes à l'inclusion dans l'étude de phase III (taille et origine des lésions, consommation médicamenteuse),
- Du profil de tolérance, comparable à la technique de microfractures, principalement marqué par des épanchements et des gonflements articulaires, des entorses des ligaments ainsi que la délamination ou l'hypertrophie du greffon pouvant entraîner l'échec de la greffe,
- De l'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de références en France pour les lésions > 2 cm<sup>2</sup> (microfractures « plus », allogreffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
- Des résultats histologiques exploratoires disponibles sur un faible nombre de patient ne permettant pas de conclure quant à la capacité de cette technique de restauration à produire du cartilage hyalin,
- De l'absence de données chez les patients > 50 ans et pour les lésions < 1 cm<sup>2</sup>.
- Du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose,
- De l'absence de conclusion formelle ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectifs prédéfinis,
- De l'absence de donnée en conditions réelles d'utilisation, notamment en Allemagne, où SPHEROX est utilisé depuis 2004,
- Des avantages de cette technique, par rapport aux techniques d'ICA (implantation des chondrocytes autologues) de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> 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,
- De l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins de SPHEROX (comme des autres techniques d'ICA) réalisées en 2 temps opératoires par rapport aux techniques de microfractures et mosaïcoplastie ne nécessitant qu'une seule hospitalisation.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SPHEROX sur les performances fonctionnelles et la qualité de vie du patient ainsi que sur la prévention d'une gonarthrose. En conséquence, SPHEROX n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Engagement dans le cadre de l'AMM

Etudes d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le titulaire de l'AMM doit communiquer les données de suivi à 60 mois de l'étude prospective, randomisée, ouverte et multicentrique de phase III (étude 16 HS 13) afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de SPHEROX vs les microfractures chez les patients présentant des anomalies du cartilage du genou dont la taille varie entre 1 et moins de 4 cm<sup>2</sup>.

Les résultats intermédiaires sont à soumettre annuellement et le rapport d'étude final est attendu pour le 1<sup>er</sup> mars 2021.

Plan d'Investigation Pédiatrique (EMA-001264-PIP01-12-M02) : Résultats attendus pour Juin 2020

### 8.6.2 Développement en cours ou à venir

Néant

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Seules les lésions cartilagineuses profondes et étendues (donc symptomatiques), unipolaires (c'est à dire sur une seule face, ce qui exclut les lésions en miroir de l'arthrose) et sans lésion ligamentaire associée, peuvent par principe faire l'objet d'une prise en charge médicale<sup>11</sup>.

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<sup>8</sup>.

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<sup>13,15</sup>. 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<sup>8</sup>.

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<sup>8,11</sup>. La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec<sup>16</sup>.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques chirurgicales<sup>8,11,17</sup> :

- 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 (greffe de périoste, mosaïcoplastie ou greffe ostéochondrale autologue [OATS], allogreffe ostéochondrale, autogreffe pâteuse ostéochondrale, 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, en dernier recours),

Le choix de la technique dépend de la taille de la lésion, l'état du cartilage et de facteurs liés au patient comme les antécédents de réparation du cartilage, l'âge, l'IMC et la demande fonctionnelle<sup>15</sup>.

Les techniques conservatrices utilisées seules ne produisent pas de résultats spectaculaires et ne semblent pas se maintenir dans le temps<sup>11</sup>. Le lavage articulaire, réalisé par arthroscopie est à

privilégier en cas de lésions de stade précoce. Le lavage associé au débridement est généralement utilisé en complément d'une technique réparatrice ou restauratrice. Il s'agit également d'une technique palliative en cas de destruction massive. L'abrasion arthroplastique est très agressive et ne produit pas de bons résultats. La greffe de périoste est une technique abandonnée en raison du risque d'ossification tardive alors que l'autogreffe pâteuse ostéochondrale (greffon ostéochondral autologue morcelé) est une technique de comblement prometteuse mais dont l'évaluation à plus long terme sur des séries plus importantes est nécessaire<sup>11</sup>. La chirurgie prothétique est quant à elle utilisée en cas de lésions bipolaires, notamment arthrosiques, ou en derniers recours, en cas de lésion ostéochondrale très étendue<sup>15</sup>.

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

Pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup>, 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 cm<sup>2</sup>, 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 cm<sup>2</sup>, 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.

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 l'implantation de chondrocytes autologue (ICA) dans la stratégie thérapeutique :**

Selon un groupe d'experts sollicité par la HAS en 2005<sup>12</sup>, 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
  - o entre 1 et 3 cm<sup>2</sup> : microfractures, autogreffe ostéochondrale, ou greffe autologue de chondrocytes,
  - o entre 3 et 8 cm<sup>2</sup> : autogreffe ostéochondrale ou greffe autologue de chondrocytes
  - o au-delà de 8 cm<sup>2</sup> 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'ostéochondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché) proposer l'autogreffe ostéochondrale 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 cm<sup>2</sup>,
- de ménisectomie totale.

A noter que 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.

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.

A noter que selon des recommandations allemandes récentes<sup>17</sup>, l'implantation de chondrocytes autologues est une technique validée dans la réparation des lésions cartilagineuses grâce à une efficacité prouvée dans plusieurs études cliniques, y compris à long terme. Le groupe de travail suggère également la supériorité de certains produits d'ICA par rapport aux techniques de référence, mais les résultats doivent être confirmés. A ce jour, selon les auteurs, la place de l'ICA doit donc être réservée au traitement des lésions symptomatiques de grade III et IV de la classification ICRS (y compris les lésions due à une ostéochondrite disséquante), étendues (> 3-4 cm<sup>2</sup>), chez les patients jusqu'à 55 ans, ne présentant pas de contre-indication (arthrose avancée, résection méniscale, polyarthrite rhumatoïde, arthropathie associée à une hémophilie, etc.)

### **Place de SPHEROX dans la stratégie thérapeutique :**

Prenant en compte :

- la démonstration de la non-infériorité de SPHEROX par rapport à la technique de microfractures, comparateur considéré comme cliniquement pertinent mais non optimal pour les lésions < 2 cm<sup>2</sup> et non pertinent pour les lésions de 2 à 4 cm<sup>2</sup>,
- les limites méthodologiques de cette démonstration, notamment son caractère subjectif qui repose sur un score fonctionnel autoévalué par le patient à 2 ans dans une étude ouverte, et l'absence de supériorité démontrée alors que celle-ci était prévue au protocole,
- les résultats histologiques exploratoires portant sur un faible nombre de patient et qui ne permettent pas de conclure quant à la capacité de cette technique, dont l'objectif est la restauration cartilagineuse, à produire du cartilage hyalin,
- l'absence de données comparatives par rapport aux techniques chirurgicales de référence utilisées en France pour les lésions > 2 cm<sup>2</sup> (microfractures « plus », allogreffes, méga-OATS) ainsi qu'aux soins de support (immobilisation, traitements médicamenteux de la douleur, rééducation),
- le recul limité en termes d'efficacité et de tolérance à long terme notamment pour la prévention de la gonarthrose d'autant que cette spécialité est utilisée en Allemagne depuis 2004,
- l'absence de données chez les patients > 50 ans et pour les lésions < 1 cm<sup>2</sup>,
- le profil de toxicité marqué par des épanchements et des gonflements articulaires, des entorses des ligaments ainsi que la délamination ou l'hypertrophie du greffon pouvant entraîner l'échec de la greffe,

l'inter-Commission considère que SPHEROX 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>, suspension pour implantation, n'a pas de place dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte.

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

### 010.1 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.

► SPHEROX est un traitement 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 à ce jour mal établi.

► Il existe des alternatives chirurgicales pour les lésions inférieures ou égales à 10cm<sup>2</sup>. Les techniques les plus utilisées en France sont les techniques de microfractures (avec ou sans recouvrement par membrane), la greffe ostéocondrale (mosaïcoplastie) et l'allogreffe ostéocondrale.

► SPHEROX n'a pas de place dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surfaces inférieures ou égales à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte (cf. rubrique 09 du présent avis)

#### Intérêt en termes de santé publique :

Compte tenu :

- de l'impact des lésions cartilagineuses symptomatiques et profondes sur la qualité de vie des patients,
  - du besoin médical à disposer d'alternatives chirurgicales plus efficaces, notamment sur la survenue de la gonarthrose,
  - des limites méthodologiques ne permettant pas de considérer comme robustes les données évaluant l'impact de SPHEROX sur la morbidité,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients,
  - de l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins de la technique d'implantation des chondrocytes autologues (ICA) réalisée en 2 temps opératoires, par rapport aux techniques de microfractures et mosaïcoplastie nécessitant une seule hospitalisation,
  - de l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié,
- SPHEROX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'inter-Commission considère que le service médical rendu par SPHEROX est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

L'inter-Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

### 010.3 Population cible

Sans objet

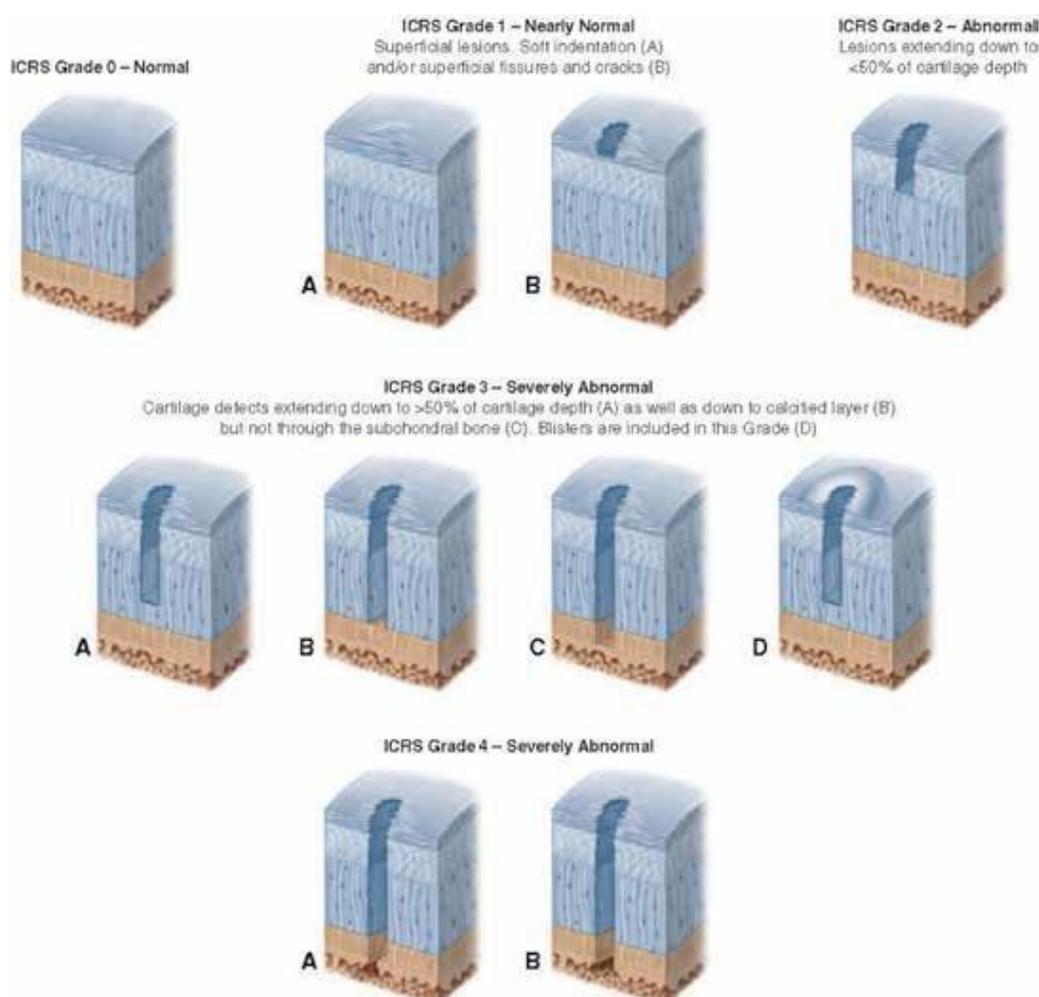
<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen par l'inter-Commission : 5 février 2020 Date d'adoption : 18 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 30 juin 2020
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>SPHEROX, 10-70 sphéroïdes/cm2, suspension pour implantation</u> Boîte de 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)
<b>Demandeur</b>	CO.DON AG
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>AMM initiale</u> (procédure centralisée) : 10 juillet 2017  <u>Etudes d'efficacité post-autorisation (PAES)</u> : Le titulaire de l'AMM doit communiquer les données de suivi à 60 mois de l'étude prospective, randomisée, ouverte et multicentrique de phase III (étude 16 HS 13) afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de SPHEROX vs les microfractures chez les patients présentant des anomalies du cartilage du genou dont la taille varie entre 1 et moins de 4 cm <sup>2</sup> (Résultats intermédiaires à soumettre annuellement et rapport d'étude final attendu pour le 1 <sup>er</sup> mars 2021)  Plan de Gestion des risques (PGR) et mesures additionnelles de réduction du risque
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie
<b>Classification ATC</b>	M            Système musculo-squelettique M09        Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique M09A      Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique M09AX     Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique M09AX02  Chondrocytes autologues

## ANNEXE 1 : Classifications 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* ») :
  - o Ramollissement chondral ou présence de fibrillations (grade Ia) ;
  - o 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 :
  - o Les lésions respectant la couche calcifiée (grade IIIa)
  - o Les lésions traversant la couche calcifiée (grade IIIb),
  - o Les lésions affectant la lame sous chondrale (grade IIIc)
  - o 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).



### **Système de classification OUTERBRIDGE**

Grade I : Ramollissement et gonflement du cartilage

Grade II : Fragmentation et fissuration, moins de 0,5 cm de diamètre

Grade III : Fragmentation et fissuration, plus de 0,5 cm de diamètre

Grade IV : Érosion du cartilage jusqu'à l'os sub-chondral exposé

### **Système de classification NOYES**

Grade 1 : surface du cartilage intacte (1A = une certaine résilience restante ; 1B = déformation)

Grade 2A : surface du cartilage endommagée (fissures, fibrillation, fissuration, ou fragmentation) ; avec moins de la moitié de l'épaisseur du cartilage impliqué

Grade 2B : plus de la moitié de l'épaisseur du cartilage concernée mais sans os exposé

Grade 3 : os exposé (3A = surface intacte ; 3B = surface cavitation)

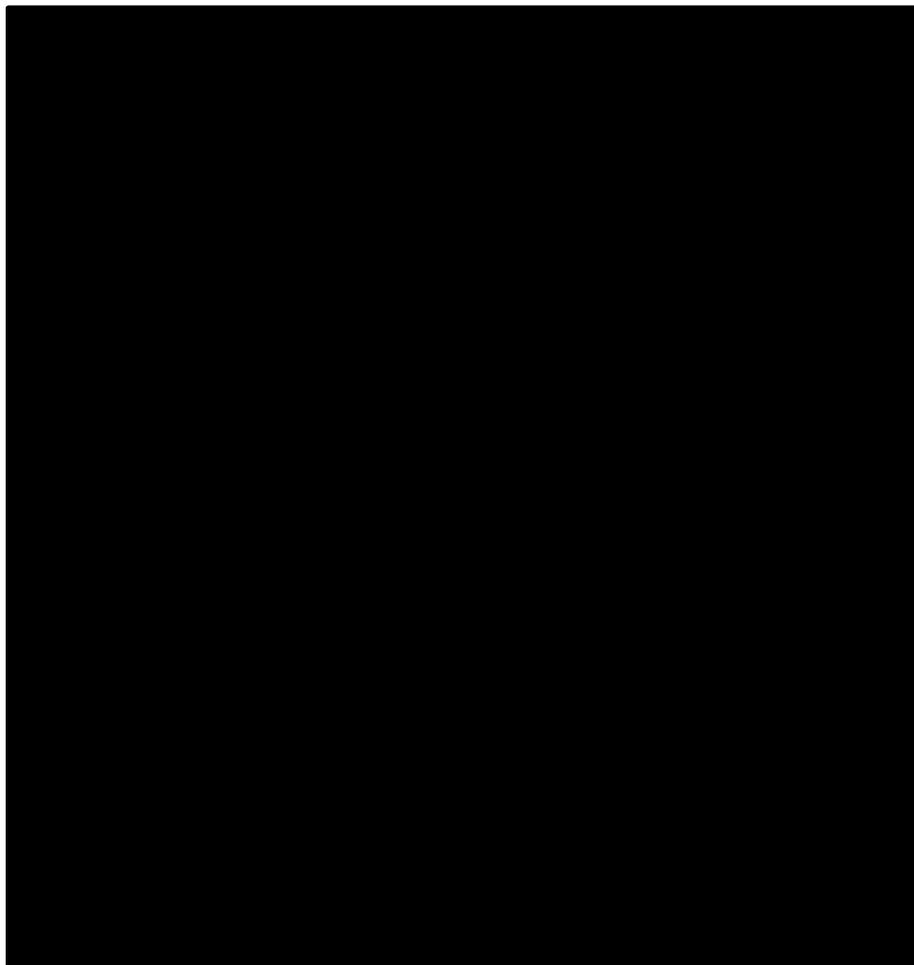
### **Classification SFA (Société Française d'Arthroscopie)**

La classification SFA distingue les lésions superficielles de type 1 et 2, les lésions profondes de type 3 (fissures profondes jusqu'à l'os sous-chondral) et les lésions de type 4 (lésions érosives). Elle introduit la notion des surfaces impliquées.

## ANNEXE 2 : Processus de production et d'implantation de SPHEROX

Le processus pour extraire les cellules du cartilage prélevé puis les cultiver pour produire les sphéroïdes qui constituent SPHEROX dure environ 6 à 8 semaines et se déroule dans le laboratoire CO.DON AG en Allemagne.

Figure 2 : Etapes de production et d'application de SPHEROX (Source : Dossier du laboratoire)



### **Biopsie et prélèvement sanguin (A)**

Les chondrocytes sont isolés, par arthroscopie, à partir d'une biopsie de cartilage prélevée sur une région cartilagineuse saine du patient. Un prélèvement sanguin est également réalisé.

La biopsie est transportée dans les 48 heures à une température comprise entre 5 et 25°C à l'intérieur de la boîte de transport jusqu'au site de production, en Allemagne.

### **Fabrication de la substance active (B)**

La fabrication de la substance active et du produit fini a lieu chez CO.DON. AG en Allemagne dans des conditions BPF.

Le procédé de fabrication comprend les étapes suivantes :

- le sérum autologue est séparé pour la production ultérieure (culture cellulaire),
- les chondrocytes sont isolés de la biopsie et développés dans une culture cellulaire monocouche
- puis les chondrocytes sont transférés dans un système de culture cellulaire 3D, où ils ne peuvent pas adhérer à la surface, entraînant ainsi la formation de gros agrégats de chondrocytes, appelés sphéroïdes.

Un sphéroïde est un agrégat de cellules de cartilage articulaire qui se sont formées et se sont différenciées en une structure multicellulaire ronde à 3 dimensions. Les cellules à l'intérieur des sphéroïdes présentent principalement une forme de cellule ronde et sont entourées d'une matrice extracellulaire auto-synthétisée (MEC). En revanche, les cellules présentes au bord des sphéroïdes ont une forme allongée.

La formation des sphéroïdes coïncide avec la synthèse et le dépôt d'une matrice extracellulaire (MEC) auto-synthétisée par les chondrocytes. Il en résulte une encapsulation des chondrocytes dans cette MEC auto-synthétisée.

La MEC dans les sphéroïdes a un caractère hyalin.

Les composants de la MEC (CEP-68, agrécane, glycosaminoglycanes (GAG), collagène de type II et protéine précoce de collagène de type I) sont présents dans les sphéroïdes.

La coloration positive à la Safranine-O a confirmé la présence de glycosaminoglycanes spécifiques du cartilage hyalin. Le collagène de type I, qui est une protéine précoce d'importance structurelle, a été montré comme étant produit particulièrement près de la surface des sphéroïdes. De plus, les sphéroïdes expriment également différents facteurs de croissance chondrogéniques, notamment TGFbeta, BMP2 / 4, IGF-1 et PDGF.

L'expression protéique observée souligne que le système SPHEROX génère des cellules capables de soutenir et de promouvoir la fonction nécessaire pour favoriser la croissance du cartilage de type hyalin et la guérison ultérieure d'une lésion du cartilage.

La taille des sphéroïdes varie en fonction du temps de culture des sphéroïdes. Cependant, après un temps de culture prolongé, la taille des sphéroïdes ne semble plus changer.

### **Fabrication du produit fini (C)**

Les sphéroïdes obtenus sont récoltés et formulés dans une solution saline.

Le produit fini est présenté sous forme de suspension pour implantation contenant 10 à 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de chondrocytes autologues humains associés à une matrice en suspension dans une solution de chlorure de sodium isotonique.

Les sphéroïdes sont fournis dans une seringue préremplie ou dans un applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)].

Chaque seringue préremplie ou applicateur contient un nombre spécifique de sphéroïdes selon l'étendue de la lésion à traiter (10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) :

- une seringue préremplie a une capacité maximale de 100 sphéroïdes dans un volume de solution de chlorure de sodium isotonique pouvant atteindre 1 000 microlitres.
- un applicateur a une capacité maximale de 60 sphéroïdes dans un volume de solution de chlorure de sodium isotonique jusqu'à 200 microlitres,

Pour améliorer la manipulation par le chirurgien, en 2010, CO.DON AG a développé et introduit un système d'applicateur (Co.Fix), qui se présente sous la forme d'un cathéter, en plus de la formulation de la seringue existante. L'applicateur permet de placer les sphéroïdes un par un dans la lésion en utilisant une méthode d'opération moins invasive. Le système d'applicateur (Co.Fix) est fabriqué à partir de polyuréthane qui a été sélectionné sur la base de sa faible adhérence des sphéroïdes lors de la procédure de transport et d'application.

### **Implantation de SPHEROX (D à F)**

Le nombre de sphéroïdes à implanter est calculé individuellement par le médecin en fonction de la taille estimée de la lésion (10 à 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>) au moment de la biopsie.

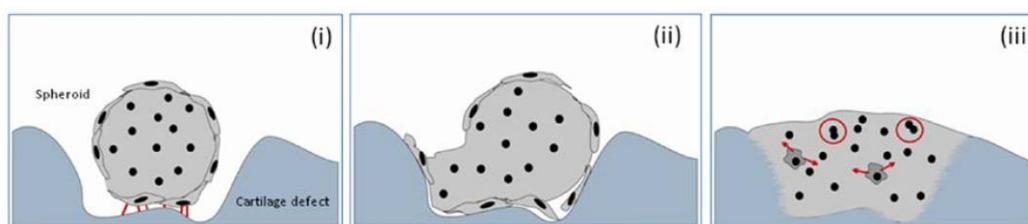
SPHEROX est administré aux patients lors d'une intervention par voie intra-articulaire. Un débridement de la zone lésée est requis. La plaque sous-chondrale ne doit pas être endommagée. Les sphéroïdes doivent être appliqués de manière uniforme sur la surface lésée et, si besoin, répartis sur l'ensemble de la zone lésée à l'aide d'instruments chirurgicaux.

L'adhésion du sphéroïde et son remodelage ultérieur sont des étapes cruciales de son intégration structurelle et fonctionnelle dans le cartilage natif.

Ce processus d'adhésion et d'intégration des sphéroïdes autologues formés in vitro comprend trois phases :

- (i) la fixation initiale des sphéroïdes par adhésion cellulaire au tissu hôte,
- (ii) l'élargissement des sphéroïdes et intégration dans la zone d'adhésion par migration des chondrocytes de surface le long de la surface irrégulière (par exemple des fissures) du tissu hôte, entraînant un remodelage des sphéroïdes,
- (iii) la synthèse et la sécrétion de protéines spécifiques du cartilage dans la cavité de la lésion qui ont une fonction structurelle et régulatrice. Cette dernière étape conduit à combler les lacunes entre les sphéroïdes simples et les tissus hôtes, ainsi qu'à leur intégration biochimique dans les tissus hôtes environnants.

**Figure 3 : Processus d'adhésion et d'intégration des sphéroïdes autologues à la lésion (source : EPAR)**



Représentation schématique de l'adhésion (i) d'un sphéroïde de cellules cartilagineuses à la lésion par le biais de points d'adhésion (indiqués par les lignes rouges). Ceci est suivi par (ii) l'élargissement des sphéroïdes et son intégration dans la zone d'adhésion par migration des chondrocytes de surface le long de la surface irrégulière de la lésion. Dans la dernière étape de remodelage (iii), le sphéroïde est complètement intégré dans la lésion cartilagineuse. Les flèches rouges indiquent la synthèse et la sécrétion de protéines spécifiques du cartilage dans la cavité de la lésion avec une fonction structurelle et régulatrice. Les cercles rouges indiquent une prolifération cellulaire putative, ce qui conduit à la formation de nouveaux chondrocytes dans la lésion.

Les sphéroïdes adhèrent d'eux-mêmes à la surface lésée en l'espace de 20 minutes.

Ensuite, la plaie chirurgicale peut être refermée sans recouvrement supplémentaire de la zone traitée (par ex. par un lambeau périosté), ni fixation des sphéroïdes au moyen d'une colle de fibrine.

Les patients traités par SPHEROX doivent suivre un programme spécifique de rééducation. Ce programme peut durer jusqu'à un an, selon les recommandations du médecin.

## ANNEXE 3 : Programme de rééducation relatif à SPHEROX (Royaume-Uni)

### REHABILITATION PLAN

Avoidance of all strain on the cartilage in the form of extensive flexion or resistive extension exercises from positions flexed  $>60^\circ$  is recommended for 6 to 8 weeks after surgery and beyond. Here, the relief depends on the location and size of the treated defect; as a rule, partial loading of the knee joint is recommended for 6 – 8 weeks postoperatively.

Antibiotic prophylaxis, analgesic treatment and prophylaxis of thrombosis are recommended after treatment with Spherox. Type, dosage and duration of the treatment are at the attending physician's discretion.

#### DAY 1 TO 3

- Postoperative immobilisation of the joint for 24 h to 48 h in a splint.
- Then start of physiotherapeutically controlled, initially passive and later active exercise therapy.
- Anti-pneumonia and cardiovascular prophylaxis.
- Consensual treatment.

#### DAY 4 TO 7

- Isometric tension exercises.
- Development of leg control.
- Walking on two forearm crutches without loading.
- Passive mobilisation up to maximum extension and up to  $90^\circ$  of flexion.
- Exercise under decreasing weight.
- If necessary, ultrasonophoresis with Voltaren Emulgel, cryotherapy, manual lymphatic drainage, motorised dynamic splint.

#### DAY 8 TO 14

- As before, but mobilise slowly to maximum flexion.
- Physiotherapy in an exercise pool after completion of the wound healing.
- Use of a bicycle ergometer.
- Coordination exercises.

#### DAY 15 TO 30

- As before, additionally practice of a physiological gait with forearm crutches and ground contact (approx. 10 kg partial loading).
- Mobilisation up to  $120^\circ$  flexion.

#### 6 TO 8 WEEKS (AND BEYOND)

- As before, but gradual development of a physiological gait with full loading. Initially, only in therapy and after 3 to 4 days outside therapy. Use the walking aids only for walking longer distances ( $> 15$  min).
- Full load from the 8th week on.
- Plenty of exercise with as much loss of weight as possible, e.g. by swimming and cycling.

### ALL PHASES

Individual adaptation to the physical capacity of the individual patient, with the aim of avoiding irritation. The most important indicators are pain and swelling, which necessitate reduction of the loading therapy, in favour of analgesic and decongestant therapeutic measures such as ultrasonophoresis with Voltaren Emulgel, cryotherapy and manual lymphatic drainage.

Additional supporting electrostimulation for pain management and swelling reduction as well as muscle strengthening is recommended.