

10 bis 70 Sphäroide/cm², Suspension zur Implantation Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm², Suspension zur Implantation

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchloridlösung.

Sphäroide sind kugelförmige Aggregate aus ex vivo expandierten humanen autologen Chondrozyten und selbst synthetisierter extrazellulärer Matrix.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Applikator enthält eine bestimmte Anzahl von Sphäroiden entsprechend der Defektgrösse (10 bis 70 Sphäroide/cm²), die behandelt werden soll.

Hilfsstoffe

Natriumchlorid

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Suspension zur Implantation.

Weisse bis gelbliche Sphäroide aus Matrix-assoziierten autologen Chondrozyten in einer klaren, farblosen Lösung.

10 bis 70 Sphäroide werden pro Quadratzentimeter Defekt appliziert.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Reparatur symptomatischer Gelenknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]-Grad III oder IV) mit Defektgrössen von 2 cm² bis zu 10 cm² bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geschlossener Wachstumsfuge im betroffenen Gelenk.

Dosierung/Anwendung

Spherox ist nur zur autologen Verwendung bestimmt. Es muss von einem Facharzt für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie und in einer qualifizierten medizinischen Einrichtung mit entsprechend geschulten Fachpersonal angewendet werden.

Empfohlene Dosierung

10 bis 70 Sphäroide werden pro Quadratzentimeter Defekt appliziert.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten im Alter von über 50 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intraartikulären Anwendung.

Spherox wird den Patienten als intraartikuläre Implantation verabreicht.

Für die Behandlung mit Spherox sind zwei operative Eingriffe im Abstand von ungefähr 6 bis 8 Wochen notwendig. Für die Gewebeentnahme, die Implantation und für die generelle Anwendung von Spherox ist das Educational Material zu konsultieren und diesem zu folgen.

Das Biopsat wird während einer ersten arthroskopischen Operation aus dem gesunden, wenig belasteten Knorpelgewebe des betroffenen Gelenks entnommen. Nach der Biopsie werden die Knorpelzellen bei der Herstellerin kultiviert bis sie Sphäroide formen, die Spherox darstellen.

Die Implantation erfolgt während eines zweiten chirurgischen Eingriffs (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie). Ein Debridement des Defektbereichs ist erforderlich. Die subchondrale Knochenplatte darf nicht beschädigt werden. Die Sphäroide werden in einer Fertigspritze oder einem Applikator geliefert (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)). Die Sphäroide müssen gleichmässig auf den Grund des Defekts aufgebracht werden und, falls erforderlich, mit Hilfe chirurgischer Instrumente über den gesamten Defektbereich verteilt werden. Die Sphäroide haften innerhalb von 20 Minuten selbst auf dem Grund des Defekts. Danach kann die chirurgische Wunde ohne zusätzliche Abdeckung des behandelten Bereichs (z.B. Periostlappen, Kollagenmembran) oder Fixierung der Sphäroide mit Fibrinkleber geschlossen werden. Für die Behandlung von Defektgrössen von 2 cm² bis zu 10 cm² kommen einzelne sowie aneinandergrenzende Defekte (Gesamtfläche) in Betracht.

Patienten, die mit Spherox behandelt werden, müssen einem spezifischen Rehabilitationsprogramm unterzogen werden (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“). Das Programm kann je nach Empfehlung des Arztes bis zu einem Jahr dauern.

Kontraindikationen

- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk.
- Fortgeschrittene Arthrose im betroffenen Gelenk (grösser Grad II gemäss Kellgren und Lawrence).
- Akute Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Infektion mit dem HIV-1/2.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Allgemeines

Spherox ist ein autologes Arzneimittel und darf ausschliesslich dem Spender verabreicht werden.

Vor der Anwendung muss überprüft werden, ob der Patient/Spender mit der Information über den Patienten/Spender übereinstimmt, die auf den Versanddokumenten und dem Produktetikett angegeben ist. Ausserdem muss überprüft werden, ob die korrekte Auftragsnummer (Chargenbezeichnung) auf der Primärverpackung angegeben ist.

Wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist, darf Spherox nicht verwendet werden.

Die Anwendung von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten ausserhalb des Kniegelenks wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten ausserhalb der Femurkondyle und der Patella des Knies ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung

Patienten mit lokalen Entzündungen oder akuten sowie kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollten vorübergehend zurückgestellt werden, bis die Erholung von der Infektion nachgewiesen ist.

Gleichzeitig vorliegende Gelenkprobleme wie früh auftretende Arthrose, subchondrale Knochendefekte, Gelenkinstabilität, Verletzungen der Bänder oder des Meniskus, anormale Gewichtsverteilung im Gelenk, Varus- oder Valgus-Fehlstellung, Patella-Fehlstellung oder Instabilität und metabolische, entzündliche, immunologische oder neoplastische Erkrankungen des betroffenen Gelenks sind potenzielle erschwerende Faktoren. Unbehandelte Knochenödeme, die mit dem zu behandelnden Knorpeldefekt korrespondieren, können den Erfolg der Behandlung negativ beeinflussen. Wenn möglich, sollten begleitende Gelenkprobleme vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Spherox-Implantation behoben werden.

Zur Entscheidung über die Behandlung sich gegenüberliegender Defekte („Kissing Lesions“ grösser als ICRS-Grad II) müssen der Grad der Überlappung und die Position der Defekte im Gelenk in Betracht gezogen werden.

In den zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, falls sie radiologische Anzeichen von Osteoarthritis (grösser Grad II nach Kellgren und Lawrence), Anzeichen einer Instabilität des Knies (sofern nicht während der OP stabilisiert) und/oder Hinweise auf eine septische Arthritis, eine entzündliche Gelenkerkrankung, wiederkehrende Schübe von Pseudogicht, das Paget-Syndrom, eine Ochronose, eine Akromegalie, eine Hämochromatose, die Wilson-Krankheit, primäre Osteochondromatose, Erbkrankheiten und/oder eine Kollagen-Genmutation zeigten, sie Valgus- oder Varus-Deformitäten (mehr als 5° Abweichung von der physiologischen Achse, sofern nicht während der OP korrigiert), eine Meniskusresektion (ipsilateral) von mehr als 50% oder einen defekten Meniskusrand aufwiesen, sie an rheumatoide, parainfektöse

oder infektiöse Arthritis erkrankt waren, eine Schwangerschaft vorlag oder geplant war, Übergewicht bestand (Body Mass Index grösser 30), eine vorhergehende Behandlung mittels autologer Chondrozyten-Implantation (ACI) (ipsilateral) im betroffenen Knie, eine Mikrofrakturierung weniger als 1 Jahr vor Studienbeginn (ipsilateral) im betroffenen Knie und/oder eine Mosaikplastik (Osteoarticular Transplant System, OATS) im betroffenen Gelenk (ipsilateral) durchgeführt wurde und/oder eine aktuelle Diagnose von Osteomyelitis, HIV-1/2 und/oder HCV gestellt wurde.

Postoperative Hämarthrose tritt vor allem bei Patienten mit einer Blutungsneigung oder bei mangelhafter chirurgischer Blutstillung auf. Die Blutgerinnung des Patienten ist vor dem chirurgischen Eingriff zu kontrollieren. Eine Thromboseprophylaxe ist gemäss den lokalen Leitlinien zu verabreichen.

Die Anwendung von Spherox bei übergewichtigen Patienten wird nicht empfohlen.

Rehabilitation

Nach der Implantation sollte der Patient einen angemessenen Rehabilitationsplan befolgen. Die Wiederaufnahme körperlicher Betätigung sollte gemäss den Empfehlungen des Arztes erfolgen. Eine zu frühe und zu starke Betätigung kann das Einheilen des Implantats und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von Spherox beeinträchtigen.

Die Einhaltung eines angemessenen Rehabilitationsprogramms nach der Implantation (insbesondere bei Patienten mit psychischen Störungen oder Abhängigkeit) sollte gewährleistet sein.

Fälle, in denen Spherox nicht geliefert werden kann

Falls die Herstellung der Sphäroide fehlgeschlagen ist oder falls die Freigabekriterien nicht erfüllt sind, z. B. aufgrund unzureichender Biopsat-Qualität, kann das Arzneimittel nicht geliefert werden. Der Arzt wird umgehend informiert.

Während der Herstellung des Produktes werden an verschiedenen Zeitpunkten routinemässig Sterilitätstests durchgeführt, die nur bei negativen Ergebnissen zur Freigabe des Produktes führen. Der letzte routinemässige Sterilitätstest wird an der Transportlösung des Implantats durchgeführt. Wegen des zeitlichen Umfangs eines Sterilitätstests steht zum Zeitpunkt der endgültigen Freigabe des Implantates das finale Sterilitätstest-Ergebnis noch aus. In dem sehr seltenen Fall eines positiven Testergebnisses wird der zuständige Arzt sowie die Swissmedic informiert.

Interaktionen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Lokal angewendete Antibiotika oder Desinfektionsmittel können potenziell toxisch für Gelenkknorpel sein und es wird nicht empfohlen, dass Spherox in direkten Kontakt mit diesen Substanzen kommt.

In den zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, wenn Sie unter Behandlung mit Kortikosteroiden standen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft, Stillzeit

Zur Anwendung von autologen Chondrozyten oder Sphäroiden aus autologen Chondrozyten während der

Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. Da Spherox angewendet wird, um Knorpeldefekte des Gelenks zu reparieren und daher während eines chirurgischen Eingriffs implantiert wird, wird es nicht für die Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen empfohlen.

Fertilität

Zu möglichen Auswirkungen einer Behandlung mit Spherox auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ausserdem kann während der Rehabilitationsphase die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund eingeschränkter Bewegungsfähigkeit und Belastbarkeit beeinträchtigt sein. Daher sollten die Patienten ihren behandelnden Arzt konsultieren und seine Empfehlungen streng befolgen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es liegen Informationen zu unerwünschten Wirkungen aus zwei klinischen pivotalen Prüfungen und einer nicht-interventionellen Studie für Jugendliche sowie aus der Post-Marketing-Beobachtung vor. Während der Behandlung mit Spherox kann es zu unerwünschten Wirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Biopsie und Implantation) oder in Zusammenhang mit Spherox auftreten.

Pädiatrische Population

Im Allgemeinen ähneln die unerwünschten Wirkungen bei den pädiatrischen Patienten in Frequenz und Art denen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die mit Spherox in Verbindung stehenden unerwünschten Wirkungen werden nachstehend in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt. Prozentangaben sind bei sehr häufigen unerwünschten Wirkungen ergänzt. Unerwünschte Wirkungen aus der Postmarketing-Beobachtung sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen, die mit Spherox in Zusammenhang stehen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Osteomyelitis*, Cellulitis*
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Gelenkerguss (52,2%), Arthralgie (16,8%), Gelenkschwellung (15,9%)
	Häufig	Chondromalazie, Gelenkgeräusche, Knochenmarksödem
	Gelegentlich	Osteochondrose, Osteonekrose, Osteophythenbildung, Chondropathie, Synovitis, freie Gelenkkörper, Blockade des Gelenks, Synovialzysten
	Nicht bekannt	Arthrofibrose*, Arthritis infektiös*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen
	Häufig	Gangstörungen
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Hypertrophie
	Gelegentlich	Delamination des Implantats, Verlust des Implantats, Infektion an der Implantationsstelle, Entzündung des infrapatellaren Fettkörpers

Mögliche oder potenziell mögliche Komplikationen bei der ACLI, die im Zusammenhang mit der Arthroskopie und/oder Implantation von autologen Chondrozyten auftreten, sind Hypertrophie des implantierten/regenerierten Knorpels, unzureichende Fusion des regenerierten Knorpels und/oder gesunden Knorpels am Rand des früheren Defekts, Ablösung/Delamination des Implantats und (partieller) Implantatversagen oder Bildung eines unzureichenden regenerierten Knorpels.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Delamination des Implantats

Delamination des Implantats bezeichnet die teilweise oder vollständige Ablösung des gebildeten Gewebes vom subchondralen Knochen und dem umliegenden Knorpel. Eine vollständige Delamination des Implantats ist eine schwere Komplikation, die von Schmerzen begleitet sein kann. Risikofaktoren sind insbesondere die fehlende Behandlung von Begleiterkrankungen wie beispielsweise Gelenkinstabilität oder das Nichteinhalten des Rehabilitationsprogramms.

Hypertrophie

Während der Behandlung mit Spherox kann eine symptomatische Hypertrophie an der Implantationsstelle auftreten, die Schmerzen verursacht.

Unerwünschte Wirkungen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen

Die folgenden mit dem chirurgischen Eingriff in Zusammenhang stehenden unerwünschten Wirkungen wurden im Rahmen der zwei klinischen pivotalen Prüfungen und einer nicht-interventionellen Studie für Jugendliche und/oder aus der Postmarketing-Beobachtung (angegeben mit *) gemeldet:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Lungenentzündung* (nicht bekannt), Osteomyelitis* (nicht bekannt), Cellulitis* (nicht bekannt)
- SOC Gefässerkrankungen: Lymphödem (gelegentlich), tiefe Venenthrombose (gelegentlich), Thrombophlebitis (gelegentlich), Hämatom (gelegentlich), Thrombose* (nicht bekannt)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie* (nicht bekannt), Hämorthorax* (nicht bekannt)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Schmerzen des Narbengewebes (gelegentlich), Hautverfärbung (gelegentlich), Erythem* (nicht bekannt)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen: Gelenkguss (sehr häufig), Arthralgie (sehr häufig), Gelenkschwellung (sehr häufig), Tendonitis (häufig), Muskelschwäche (gelegentlich), patellofemorales Schmerzsyndrom (gelegentlich), Muskelatrophie (gelegentlich), Gelenkinstabilität (gelegentlich), Gelenkwärme (gelegentlich), Osteonekrose (gelegentlich), Synovitis (gelegentlich), freie Gelenkkörper (gelegentlich), Hämarthrose* (nicht bekannt)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen (sehr häufig), Gangstörung (häufig)
- SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Bänderdehnung (häufig), Komplikationen im Zusammenhang mit dem Nahtmaterial (gelegentlich), Wunddehiszenz (gelegentlich)

Mögliche oder potenziell mögliche Komplikationen, die aufgrund eines operativen Eingriffs am Knie auftreten können, sind Wund-, Gelenk-, oder systemische Infektionen, Reizung oder Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovitis), Reizung oder Entzündung von Bändern oder Sehnen des Gelenks, Fieber, Narbenbildung oder Weichteilverklebungen im Gelenk (Adhäsionen) und Verletzungen oder Schädigungen von gesundem Knorpelgewebe, des Meniskus oder der Bänder (z.B. Kreuzband).

Meldung des Verdachts von unerwünschten Wirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

In Fällen, in denen die empfohlene Dosis deutlich überschritten wurde (bis zu 170 Sphäroide/cm² in einer Prüfarzt-initiierten Prüfung mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten), wurden keine negativen Auswirkungen beobachtet.

Eigenschaften/ Wirkungen

ATC-Code

M09AX02

Wirkmechanismus

Die ACI basiert auf der Entnahme eigener Chondrozyten des Patienten, die aus gesundem Knorpel isoliert werden, ihrer Vermehrung *in vitro* und ihrer nachfolgenden Implantation in den Knorpeldefekt. Spherox wird in Form dreidimensionaler Sphäroide kultiviert und implantiert.

Klinische Wirksamkeit

Spherox wurde in einer prospektiven, randomisierten, unkontrollierten, offenen, multizentrischen, klinischen Phase II-Studie, an der 75 Patienten mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS-Grad III oder IV) im Knie mit einer Defektgrösse von 4 bis 10 cm² teilnahmen, untersucht. 25 Patienten wurden mit 10 bis 30 Sphäroiden/cm² Defekt, 25 mit 40 bis 70 Sphäroiden/cm² Defekt und 25 mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm² Defekt behandelt. Die Intention-to-Treat (ITT)-Population, definiert als alle Patienten, für diejenige eine erfolgreiche Charge hergestellt werden konnte, umfasste 73 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 34 ± 9 Jahre (Spanne: 19 bis 48 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,2 ± 3,1 (Spanne: 19,0 - 33,2). Zur Darstellung der Verbesserungen werden nachfolgend die Mittelwerte dargestellt. Die zugehörigen Standardabweichungen zeigen die Schwankungen der Werte. In allen drei Dosierungsgruppen konnte eine signifikante Verbesserung ($\alpha < 0,05$) des KOOS (Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Score) nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten verglichen mit vor der Behandlung beobachtet werden. Für „alle Dosierungsgruppen“ stieg der mittlere Gesamt-KOOS im ersten Jahr nach der Behandlung von 57,0 ± 15,2 auf 73,4 ± 17,3 auf einer Skala von 0 (schlechtestes Ergebnis) bis 100 (bestes Ergebnis) und stieg weiter leicht und erreichte 74,6 ± 17,6 nach 18 Monaten, 73,8 ± 18,4 nach zwei Jahren, 77,0 ± 17,8 nach drei Jahren, 77,1 ± 18,6 nach vier Jahren und 76,9 ± 19,3 zum finalen Follow-Up nach fünf Jahren. Veränderungen innerhalb der einzelnen Dosierungsgruppen waren ähnlicher Grössenordnung, und die drei (paarweisen) Analysen zwischen den Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Weitere Patienten-Scores, z. B. das International Knee Documentation Committee (IKDC; subjektive Beurteilung des Knies) und der Lysholm-Score, zeigten nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten ebenfalls eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Wert vor der Behandlung.

Die Ergebnisse der Bilderzeugung mittels magnetischer Resonanz (MRT) nach dem Magnetic-Resonance-Observation-of-Cartilage-Repair-Tissue-Score (MOCART) zeigten eine Verbesserung innerhalb der Zeitperiode zwischen Monat 3 und Monat 60 nach der Behandlung.

Darüber hinaus wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Phase III-Studie durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Knorpeldefekten (1 bis weniger als 4 cm²) an der Femurkondyle des Kniegelenks mit Spherox mit der Behandlung mittels Mikrofrakturierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu vergleichen. Der primäre Endpunkt (Gesamt-KOOS) wurde 24 Monate nach der Behandlung getestet. Zusätzlich fanden Nachuntersuchungen zu 36, 48 und 60 Monaten statt, um Langzeitdaten zur Wirksamkeit der Behandlung mit Spherox zu erhalten.

Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Grösse, Demographie und Krankheits hintergrund ausgewogen. Die Analysepopulation umfasste 102 Patienten (41 Frauen, 61 Männer) im Durchschnittsalter von 37 ± 9 Jahren (Spanne: 18 bis 49 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von $25,8 \pm 3,1$ (Spanne: 18,2 - 31,2). Die Defektgrössen reichten von 0,5 bis 4 cm². ICRS-Grade waren überwiegend IVa, gefolgt von IIIb und IIIa (56, 22 bzw. 10 Patienten). 52 der 102 Patienten wurden in die mit Spherex behandelte Patientenpopulation eingeschlossen, 50 in die mit Mikrofrakturierung behandelte Gruppe.

Die Beurteilung des „Gesamt-KOOS“ für die ITT-Population zeigte, dass beide Behandlungen im Vergleich zur Baseline (Tag vor der Arthroskopie) statistisch signifikante Verbesserungen ergaben. Für die mit Spherex behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS (Skala von 0 bis 100) von $56,6 \pm 15,4$ bei Studienbeginn auf $81,5 \pm 17,3$ bei der Visite nach 24 Monaten, weiter auf $83,2 \pm 14,9$ bei der Visite nach 36 Monaten, $84,4 \pm 15,8$ bei der Visite nach 48 Monaten und $84,5 \pm 16,1$ bei der Visite nach 60 Monaten. Für Patienten, die mit Mikrofrakturierung behandelt wurden, erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS von $51,7 \pm 16,5$ auf $72,6 \pm 19,5$ nach 24 Monaten, $76,3 \pm 17,1$ nach 36 Monaten, $76,5 \pm 18,2$ nach 48 Monaten und erreichte final $75,4 \pm 19,6$ nach 60 Monaten ($p < 0,0001$ in allen Fällen für beide Behandlungen). In Bezug auf die Analyse zwischen den Gruppen hat die Behandlung mit Spherex den Test der Nichtunterlegenheit, verglichen mit Mikrofrakturierung bestanden (Δ von 6,1 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,4 bei der Beurteilung nach 24 Monaten, Δ von 4,5 bei einer Untergrenze des KI gleich -1,3 bei der Beurteilung nach 36 Monaten, Δ von 5,5 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,7 bei der Beurteilung nach 48 Monaten bzw. Δ von 6,7 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,1 bei der Beurteilung nach 60 Monaten). Eine Überlegenheit wurde nicht gezeigt.

Die MOCART-Gesamtscores bei der Nachuntersuchung 3, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monate nach der Behandlung zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

IKDC-Teilscores sowie Ergebnisse des IKDC-Current-Health-Assessment-Formblatts und des modifizierten Lysholm-Scores zeigten ebenfalls allgemeine Verbesserungen gegenüber der Baseline in beiden Behandlungsgruppen mit numerisch leicht besseren Resultaten in der Spherex-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Im Rahmen der Phase II- und III-Studie wurden keine Schein-Operationen durchgeführt. Da Mikrofraktur auch nie gegen Scheinoperation getestet wurde, ist demzufolge die Überlegenheit von Spherex zu einer Scheinoperation auch nicht belegt.

Eine Registerstudie zur weiteren Bestätigung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Spherex wird durchgeführt.

Pädiatrie

Die Anwendung von Spherex wurde in einer nicht-interventionellen, offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie bei 105 jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis <18 Jahren mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS Grad 3 oder 4) im Knie mit einer Defektgrösse von 0,75 – 12,00 cm² analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 16,2 Jahren (Spanne 15 bis 17 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI \pm SD) von $23,0 (3,4)$ kg/m². Der Status der Wachstumsfuge war bei 61 Patienten geschlossen, bei 28 offen und bei 16 Patienten nicht dokumentiert.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit (\pm SD), definiert als das Intervall zwischen dem Datum der Implantation und dem Datum der Nachuntersuchung, betrug $52,2 (20,3)$ Monate. Der mittlere KOOS-Gesamtwert (\pm SD) lag bei $78,13 (16,52)$. Der mittlere MOCART-Score (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis; \pm SD) zur Auswertung der MRT Untersuchungen war zur Nachbeobachtung $74,4 (16,7)$ und reichte von einem Minimum von 30 bis maximal 100.

Weitere Informationen

Bei Spherex besteht eine unvermeidbare, inhärente Qualitätsvariabilität zwischen den hergestellten Chargen. Dies ist abzuleiten vom autologen Konzept. Jede Charge wird aus individuellem Patientengewebe produziert. Das kann in einigen wenigen Fällen zu einer unzureichenden Qualität und damit zur Absage des Produktes führen.

Pharmakokinetik

Aufgrund der Beschaffenheit und der beabsichtigten klinischen Verwendung von Spherex sind konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

Präklinische Daten

Ex vivo hergestellte Sphäroide wurden Mäusen (subkutane Implantation von Knorpelimplantaten mit humanen Sphäroiden) oder Minischweinen (autologe Sphäroide, implantiert in Knorpeldefekte) implantiert. Es wurden keine Anzeichen für Entzündungen, Synovitis, Infektionen, Abstossung, Hypertrophie oder Immuntoxizität, Tumorigenität oder Biodistribution beobachtet.

Eine nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführte Untersuchung der Biodistribution und Tumorigenität in NSG-Mäusen ergab keinerlei Anzeichen für eine Biodistribution und/oder Abwanderung von implantierten humanen Sphäroiden. Es wurde kein Verdacht auf eine potenzielle Tumorigenität oder eine erhöhte Prävalenz von Tumoren aufgrund der implantierten Sphäroide beobachtet. In einer Studie an Schafen wurde ebenfalls keine Biodistribution nach der Injektion von Sphäroiden in das Kniegelenk beobachtet.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

72 Stunden

Besondere Lagerungshinweise

Bei Temperaturen zwischen 1 °C und 10 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht bestrahlen.

Die äussere Verpackung vor der Anwendung nicht öffnen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

Hinweise für die Handhabung

Wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist, darf Spherox nicht angewendet werden.

Verbleibende Sphäroide dürfen nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zulassungsnummer

66914 (Swissmedic)

Packungen

Spherox ist in die Abgabekategorie A eingeteilt.

Die Sphäroide werden in einem Applikator oder in einer Fertigspritze als Primärverpackungseinheit geliefert.

Der Applikator (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)) ist in ein steriles Röhrchen verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Ein Röhrchen kann maximal zwei co.fix 150 enthalten. Der Katheter des Applikators besteht aus thermoplastischem Polyurethan, der Verschluss-Stopfen auf der einen Seite aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und einem Silikon-Stopfen auf der anderen Seite. Der Applikator wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (sterile Injektions-spritze).

Die Fertigspritze besteht aus einem Luer-Lock, einem Dichtungsring und einer Abdeckkappe. Sie ist in ein steriles Röhrchen mit einem Schraubverschluss verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Alle Teile der Fertigspritze bestehen aus Polypropylen, der Dichtungsring aus Isopren. Silikonöl dient als Schmiermittel. Die Fertigspritze wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (Verweilkanüle oder Filter-Vorbau).

Packungsgrösse

Die Anzahl der gelieferten Primärverpackungseinheiten richtet sich nach der Art der Primärverpackungseinheit und der Anzahl der Sphäroide, die für die spezifische Defektgrösse erforderlich sind (10 bis 70 Sphäroide/cm²).

Ein Applikator hat eine maximale Kapazität von 60 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 200 Mikroliter isotonomer Natriumchloridlösung.

Eine Fertigspritze hat eine maximale Kapazität von 100 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 1 000 Mikroliter isotonomer Natriumchloridlösung.

ZulassungsinhaberIn

co.don schweiz gmbh, 6300 Zug

HerstellerIn

CO.DON GmbH, 14513 Teltow, Deutschland

und

CO.DON GmbH, 04103 Leipzig, Deutschland

Stand der Information

September 2023