

## Sphäroide aus humanen autologen matrixassoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchlorid-Lösung

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

co.don chondrosphere, 10–70 Sphäroide/cm<sup>2</sup>, matrixassoziierte Zellen zur Implantation

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Sphäroide aus humanen autologen matrixassoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchlorid-Lösung.

#### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sphäroide sind kugelförmige Aggregate aus *ex vivo* expandierten humanen autologen Chondrozyten und selbstsynthetisierter extrazellulärer Matrix.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Applikator enthält eine bestimmte Anzahl von Sphäroiden entsprechend der zu behandelnden Defektgröße (10–70 Sphäroide/cm<sup>2</sup>). Die Defektgröße muss durch einen spezialisierten Arzt während der Operation zur Gewebeentnahme bestimmt werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Matrixassoziierte Zellen zur Implantation.

Weiß bis gelbliche Sphäroide in einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von isolierten akuten und chronischen symptomatischen Gelenkknorpelschäden der Tibia des Knies, an der Hüfte, an der Schulter, am Sprunggelenk und am Ellenbogen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk.

co.don chondrosphere kann bis zu einer Defektgröße von 10 cm<sup>2</sup> (Grad III oder IV nach den Kriterien der International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]) angewendet werden. Bei einer Behandlung von Defekten mit einer Größe über 10 cm<sup>2</sup> muss zuvor eine Rücksprache mit dem Hersteller erfolgen.

Eine Behandlung ist sowohl bei Einzel- als auch bei multiplen, nicht korrespondierenden Defekten möglich.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

co.don chondrosphere ist als individuelle Zubereitung ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt.

Die Anwendung hat durch einen Facharzt für orthopädische Chirurgie zu erfolgen und ist auf entsprechend spezialisierte Einrichtungen der medizinischen Krankenversorgung beschränkt.

#### Dosierung

10–70 Sphäroide werden pro cm<sup>2</sup> Defekt appliziert.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von co.don chondrosphere bei Kindern und Jugendlichen mit noch offener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk ist bisher noch nicht hinreichend untersucht. Hinsichtlich der Behandlung mittels Implantation von autologen matrixassoziierten Chondrozyten (ACI-M) werden jugendliche Patienten mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk als physiologisch vergleichbar mit Erwachsenen betrachtet. Eine Anwendung von co.don chondrosphere ist bei Patienten unter 18 Jahren nur nach radiologischer Bestätigung einer geschlossenen Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk indiziert. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

#### *Ältere Patienten (über 55 Jahre)*

In der klinischen Praxis werden üblicherweise, aber nicht ausschließlich, Patienten bis zu einem Alter von 55 Jahren behandelt. Klinische Daten von erwachsenen Patienten im Alter von über 55 Jahren liegen nur begrenzt vor. Die Anwendung von co.don chondrosphere wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

#### Art der Anwendung

co.don chondrosphere ist ausschließlich für die Anwendung im Rahmen einer Implantation von autologen matrixassoziierten Chondrozyten (ACI-M) bestimmt.

Die Implantation muss im Rahmen einer Operation (bevorzugt einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie) durchgeführt werden. Ein Débridement der Defektzone ist notwendig. Die subchondrale Lamelle sollte dabei nicht verletzt werden.

Die Sphäroide werden in einer Fertigspritze oder einem Applikator (Katheterlänge 150 mm oder 250 mm, entsprechend co.fix® 150 oder co.fix® 250) bereitgestellt. Die Sphäroide sollten gleichmäßig in den Defekt appliziert und ggf. mit einem geeigneten chirurgischen Besteck über die gesamte Defektzone verteilt werden. Die Sphäroide haften innerhalb von 20 Minuten selbstständig im Defekt. Anschließend kann die Operationswunde ohne zusätzliche Abdeckung des Defektes (z.B. Periostlappen, Matrix) oder Fixierung der Sphäroide (z.B. mittels Fibrinkleber) geschlossen werden.

Patienten, die mit co.don chondrosphere behandelt werden, müssen ein spezielles Rehabilitationsprogramm durchlaufen. Das Programm kann bis zu einem Jahr dauern, in Abhängigkeit von der Empfehlung des Arztes.

#### 4.3 Gegenanzeigen

co.don chondrosphere darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk,
- fortgeschrittener Arthrose im betroffenen Gelenk (größer Grad II gemäß Kellgren und Lawrence),
- Infektionen mit Hepatitis-C-Viren oder HIV-I/II.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Allgemein

co.don chondrosphere wird aus autologem Knorpelgewebe (Biopsat) hergestellt, welches dem betroffenen Gelenk entnommen werden sollte. In Ausnahmefällen und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Arzt kann die Entnahme des Biopsates in einem ‚anderen‘ Gelenk erfolgen. Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung ist in Erwägung zu ziehen, dass hierzu keine klinischen Daten verfügbar und damit Risiken für das ‚andere‘ Gelenk verbunden sind.

co.don chondrosphere ist ein autologes Produkt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden.

Vor der Anwendung ist zu überprüfen, ob der Name des Patienten mit den Angaben zum Patienten/Spender auf den Versandunterlagen und dem Produktetikett übereinstimmt und die richtige Auftragsnummer (Chargenbezeichnung) auf der Primärverpackung steht.

Wenn die Sekundär- oder Primärverpackung beschädigt und daher unsteril ist, darf co.don chondrosphere nicht verwendet werden.

### Jugendliche

Wenn die Behandlung von Knorpeldefekten bei jugendlichen Patienten in Betracht gezogen wird, muss radiologisch nachgewiesen werden, dass die Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk geschlossen ist.

### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Behandlung mit co.don chondrosphere besteht das Risiko des vollständigen oder partiellen Therapieversagens. Gründe dafür sind bisher nicht eindeutig identifiziert. Berichtet wurden bisher: Infektion an der Transplantationsstelle, erfolglose Implantation des Produktes, komplexe medizinische Vorgeschichte oder Begleitoperationen.

Bei Patienten mit lokalen Entzündungen oder akuten sowie kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollte mit der Behandlung gewartet werden, bis ein Abheilen nachgewiesen ist.

Mögliche Komplikationsfaktoren sind Begleiterkrankungen des Gelenks wie beginnende Arthrose, subchondrale Knochendefekte, Instabilität des Gelenks, Verletzungen der Bänder oder des Meniskus, anormale Gewichtsverteilung im Gelenk, Varus- oder Valgusfehlstellung, Fehlstellung der Patella und metabolische, entzündliche, immunologische oder neoplastische Krankheiten des betroffenen Gelenks.

Unbehandelte Knochenödeme, die mit dem zu behandelnden Knorpeldefekt korrespondieren, können den Erfolg der Behandlung ungünstig beeinflussen, insbesondere nach vorheriger Behandlung mit einer knochenmarkstimulierenden Technik.

Begleiterkrankungen des Gelenks sollten nach Möglichkeit vor dem oder spätestens zum Zeitpunkt der Anwendung von co.don chondrosphere behoben werden.

Bei der Entscheidung über die Behandlung von gegenüberliegenden Defekten („kissing lesions“ größer als [ICRS]-Grad II) sind der Überlappungsgrad und die Lokalisation der Defekte im Gelenk zu beachten. Die Einhaltung eines adäquaten Rehabilitationsprogramms nach Implantation sollte sichergestellt sein.

Auch Adipositas könnte den Erfolg der Behandlung ungünstig beeinflussen.

### Rehabilitation

Der Patient sollte sich nach der Implantation einer geeigneten Rehabilitation unterziehen. Die Wiederaufnahme körperlicher Aktivität sollte nach ärztlicher Empfehlung erfolgen. Zu frühe

und intensive Aktivität kann das Einheilen des Transplantats und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von co.don chondrosphere beeinträchtigen.

### Fälle, in denen co.don chondrosphere nicht angewendet werden kann

Es kann vorkommen, dass co.don chondrosphere nicht angewendet werden kann, weil die Herstellung der Sphäroide nicht erfolgreich war oder die Freigabekriterien nicht erfüllt wurden. Der behandelnde Arzt wird so früh wie möglich während des Prozesses informiert.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Sphäroide sollten keinesfalls in direkten Kontakt mit Desinfektionsmitteln gelangen, da dadurch die Wirksamkeit eingeschränkt bzw. aufgehoben werden kann. Lokal angewendete Antibiotika können potenziell toxisch für Gelenkknorpel sein und es wird nicht empfohlen, dass co.don chondrosphere in direkten Kontakt mit diesen kommt.

## 4.6 Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von autologen Knorpelzellen oder Sphäroiden aus autologen Knorpelzellen während der Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor.

Da co.don chondrosphere zur Revision eines Knorpeldefektes im Gelenk angewendet und während einer Operation implantiert wird, wird es nicht für schwangere oder stillende Frauen empfohlen.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff hat maßgeblich Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Außerdem kann während der Rehabilitationsphase die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund eingeschränkter Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Daher sollten die Patienten ihren behandelnden Arzt konsultieren und dessen Empfehlungen streng befolgen.

## 4.8 Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit co.don chondrosphere kann es zu Nebenwirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Biopsatentnahme oder Implantation) oder in Zusammenhang mit co.don chondrosphere stehen.

### **Nebenwirkungen im Zusammenhang mit co.don chondrosphere**

- Ablösung eines Transplantats
- Hypertrophie

### **Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gelenkoperation**

- Gelenkerguss
- Arthralgie

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Es liegen Informationen zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien (235 Patienten) und zwei nicht-interventionellen Studien an Jugendlichen (29 und 105 Patienten) vor. Darüber hinaus wurden Nebenwirkungen aus wissenschaftlicher Fachliteratur oder Spontanmeldungen berücksichtigt.

Fast alle der aufgeführten Nebenwirkungen traten bei Patienten auf, bei denen Knorpeldefekte des Kniegelenks behandelt wurden.

Im Zusammenhang mit Behandlungen des Sprunggelenks wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Ablösung des Transplantats, Arthralgie, Gelenkschwellung und Transplantationskomplikation.

Im Zusammenhang mit Behandlungen des Hüftgelenks wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Neurapraxie, Bewegungseinschränkung, verzögerte Wundheilung, Hypoaesthesie, Erythem und Schmerzen im Skrotum.

Die Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in folgende Kategorien klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Da über die genaue Häufigkeit des Auftretens von seltenen und/oder sehr seltenen Nebenwirkungen aufgrund der begrenzten Anzahl von Anwendungen keine Aussage gemacht werden kann, werden in der nachfolgenden Tabelle diese Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit als „unbekannt“ angegeben.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	unbekannt	Infektion
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	gelegentlich	Überempfindlichkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	gelegentlich	Dysaesthesie
	unbekannt	Hypoaesthesie, Neurapraxie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	häufig	Lymphödem
	gelegentlich	Tiefe Venenthrombose, Thrombophlebitis, Hämatom
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	unbekannt	Lungenembolie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	häufig	Narbenschmerz
	gelegentlich	Vernarbung, Keloidnarbe, Narbenverfärbung
	unbekannt	Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	sehr häufig	Gelenkerguss, Arthralgie, Gelenkschwellung
	häufig	Gelenkgeräusch, Muskelatrophie, Muskelschwäche, Gelenksperre, Tendinitis, Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Synovialzyste, Knochenmarködem, Patellofemorales Schmerzsyndrom

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	gelegentlich	Arthrofibrose, Gelenkadhäsion, Freie Gelenkkörper, Gelenksbeschwerden an der Verabreichungsstelle, Gelenkinstabilität, Osteochondrose, Osteonekrose, Exostosen, Chondromalazie, Gelenkwärme, Muskelkontraktionen, Gelenksteifheit, Synovitis, Chondropathie, Schmerzen im Skrotum bei Anwendung am Hüftgelenk
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	häufig	Schmerzen, Gangstörungen
	gelegentlich	Unwohlsein
	unbekannt	Verzögerte Wundheilung
<b>Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	häufig	Hypertrophie, Kontusion, Bänderdehnung
	gelegentlich	Gelenkverletzung, Sturz, Ablösung eines Transplantats, Infektion an der Transplantationsstelle, Meniskusverletzung, Wunddehiszenz, Entzündung des infrapatellaren Fettpolsters, Verlust eines Transplantates, Nahtkomplikation
	unbekannt	Bandruptur, Transplantationskomplikation

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

*Ablösung eines Transplantats:*

Ablösung eines Transplantats bezeichnet die teilweise oder vollständige Ablösung des gebildeten Gewebes vom subchondralen Knochen und dem umgebenden Knorpel. Eine vollständige Transplantatablösung ist eine schwerwiegende Komplikation, die mit Schmerzen verbunden sein kann. Zu den Risikofaktoren für eine Transplantatablösung gehören insbesondere die fehlende Behandlung von Begleiterkrankungen (z.B. Gelenkinstabilität), die Nichteinhaltung des Rehabilitationsprogrammes oder subchondrale Knochenödeme (nach vorheriger Behandlung mit einer knochenmarkstimulierenden Technik).

*Hypertrophie des Transplantats:*

Eine symptomatische Hypertrophie des Transplantats kann bei der Behandlung mit co.don chondrosphere auftreten und zu Schmerzen führen.

## Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Muster und Schweregrad der auftretenden Nebenwirkungen in jugendlichen Patienten entsprechen denen erwachsener Patienten.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Genehmigung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 (0)6103 770, Telefax: +49 (0)6103 77 12 34, Email: pharmakovigilanz2@pei.de; Website: www.pei.de anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In Fällen, in denen die empfohlene Dosis deutlich überschritten wurde (bis zu 170 Sphäroide/cm<sup>2</sup> Defekt in einer prospektiven klinischen Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten), wurden keine negativen Auswirkungen beobachtet.

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Andere Medikamente gegen Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems, ATC-Code: M09AX02

#### Klinische Wirksamkeit

Seit 2004 steht co.don chondrosphere auf der Basis namentlich erfasster Patienten für die Behandlung von Gelenknorpeldefekten zur Verfügung, die als Grad 3 oder 4 nach Outerbridge oder als Grad III oder IV gemäß ICRS-Kriterien (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000) eingestuft wurden. Hauptsächlich wurden Patienten mit Knorpeldefekten im Knie behandelt, aber co.don chondrosphere wurde auch in anderen Gelenken angewendet, häufiger in der Hüfte und im Sprunggelenk, in Einzelfällen auch in der Schulter und im Ellenbogen, wofür bisher keine Daten aus klinischen Prüfungen vorliegen. In der Regel wurden Defekte bis zu 10 cm<sup>2</sup> behandelt, in Einzelfällen aber auch größere Defekte. Multiple Defekte mit einer Gesamtgröße von bis zu 23 cm<sup>2</sup> wurden ebenfalls mit co.don chondrosphere behandelt.

Für die Anwendung am Kniegelenk wurde co.don chondrosphere in einer prospektiven, randomisierten, unkontrollierten, offenen, multizentrischen klinischen Phase II-Studie, an der insgesamt 75 Patienten mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS-Grad III oder IV) mit einer Defektgröße von 4–10 cm<sup>2</sup> teilnahmen, untersucht. 25 Patienten wurden mit 10 bis 30 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt, 25 mit 40 bis 70 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt und 25 mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt behandelt. Die Intention-to-Treat (ITT) Population umfasste 73 Patienten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 34 Jahren (Alterspanne 19 bis 48 Jahre) und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 25,2. In allen drei Dosierungsgruppen konnte eine signifikante Verbesserung (p<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 ITT Patienten, unabhängig von der Dosierungsgruppe, 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 nach fünf Jahren. Veränderungen innerhalb der einzelnen Dosierungsgruppen waren ähnlicher Größenordnung,

und die drei (paarweisen) Analysen zwischen den Dosisgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Weitere Patientenscores wie der IKDC (Subjektive Beurteilung des Knies) und der Lysholm-Score zeigten ebenfalls nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Wert vor der Behandlung. Bei der Stärke der Verbesserung gab es zwischen den Dosisgruppen auch hier keine signifikanten Unterschiede.

Die MRT-Ergebnisse nach dem MOCART-Scoring (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis) zeigten eine Verbesserung an allen späteren Messzeitpunkten gegenüber Visite 2 (3 Monate nach der Behandlung). MOCART Scores erzielten nach 3 bzw. 60 Monaten 59,8 bzw. 75,0 Punkte in der Gruppe der Patienten, die mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt behandelt wurden, von 64,5 bzw. 76,4 Punkte in der Dosierungsgruppe von 10 bis 30 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt und 64,7 bzw. 73,6 Punkte in der Dosierungsgruppe von 40 bis 70 Sphäroiden/cm<sup>2</sup> Defekt.

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 cm<sup>2</sup>) an der Femurkondyle des Kniegelenks mit co.don chondrosphere mit der Behandlung mittels Mikrofrakturierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu vergleichen.

Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Größe, Demographie und Krankheits hintergrund ausgewogen. Die Analysepopulation umfasst 102 Patienten (41 Frauen, 61 Männer) im Durchschnitt von 37 Jahren (18 bis 49 Jahre) mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 25,8. Die Defektgrößen lagen zwischen 0,5 und 4 cm<sup>2</sup>. ICRS-Grade waren meist IVA, gefolgt von IIIB und IIIA.

Die Beurteilung des Gesamt-KOOS für die ITT Population zeigte, dass beide Behandlungen im Vergleich zum Ausgangswert (Tag vor der Arthroskopie) statistisch signifikante Verbesserungen ergaben. Für die mit co.don chondrosphere behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS (Skala von 0 bis 100 ± SD) von 56,6 ± 15,4 bei Studienbeginn auf 78,7 ± 18,6 bei der Nachuntersuchung 12 Monate nach der Behandlung, weiter auf 81,5 ± 17,3 bei der Visite nach 24 Monaten. Für Patienten, die mit Mikrofrakturierung behandelt wurden, erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS von 51,7 ± 16,5 auf 68,1 ± 18,6 nach 12 Monaten und auf 72,6 ± 19,5 nach 24 Monaten (p < 0,0001 in beiden Fällen). In Bezug auf die Analyse zwischen den Gruppen hat die Behandlung mit co.don chondrosphere 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). Die KOOS Ergebnisse zu allen nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten bestätigen dies. Die MOCART-Gesamtscores bei den Nachuntersuchungen 3, 12, 18, 24 bis 60 Monate nach der Behandlung zeigten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Nach fünf Jahren betrug der Gesamt-KOOS 84,5 ± 16,1 für die Behandlung mit co.don chondrosphere, im Vergleich zu 75,4 ± 19,6 für Mikrofrakturierung. Weiterhin zeigten die MOCART-Scores aller Nachuntersuchungen nach der Behandlung keine signifikanten 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 co.don chondrosphere-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

## Kinder und Jugendliche

Ergebnisse von 29 untersuchten Jugendlichen im Alter von 14 bis 18 Jahren zeigten in einer retrospektiven Datenerhebung, dass co.don chondrosphere wirksam und sicher ist. co.don chondrosphere wurde in einer weiteren nicht-interventionellen, offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie an 60 jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis < 18 Jahren mit geschlossener Epiphysenfuge mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS Grad 3 oder 4) im Knie mit einer Defektgröße von 0,75 – 12,00 cm<sup>2</sup> untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 16,5 Jahre (Bereich 15 bis 17 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 23,9. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (SD), definiert als das durch den behandelnden Arzt dokumentierte Intervall zwischen dem Datum der Implantation und dem Datum der Nachuntersuchung, betrug 48,4 (19,5) Monate. Der durchschnittliche Gesamt-KOOS (SD) betrug für die Jugendlichen bei der Nachbeobachtung 75,5 (18,2). Die MRT-Ergebnisse, entsprechend dem MOCART-Scoring-System (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis), betrugen bei der Nachbeobachtung im Durchschnitt (SD) 74,9 (18,5) und lagen im Bereich zwischen einem Minimum von 30 und einem Maximum von 100.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das Produkt wird lokal implantiert.

Aufgrund der Art und vorgesehenen klinischen Anwendung von co.don chondrosphere sind konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung nicht erforderlich.

## **5.3 Vorklinische Sicherheitsdaten**

Untersuchungen zur Sicherheit wurden nach Implantation von autologen Knorpelzell-Sphäroiden in Kniegelenksdefekte von Merinoschafen durchgeführt. Indizes zur Sicherheit, Blutwerte und Autopsie zeigten keine Anhaltspunkte für generelle, systemische pathologische Veränderungen, verursacht durch die Implantation von Sphäroiden. Post-operative Analysen des behandelten Gelenks nach 6 Monaten erbrachten allerdings keinen Hinweis auf Vorhandensein des Transplantats. Der Zustand und die Struktur der Defekte und des Kniegelenks als auch des Synoviums waren in behandelten Gelenken und Gelenken mit unbehandelten Knorpeldefekten (Kontrollgruppe) vergleichbar und zeigten keine Entzündungen.

Untersuchungen zur Biodistribution und Tumorigenität ergaben nach subkutaner Applikation von Sphäroiden aus humanen Knorpelzellen in immundefiziente Mäuse unter den gewählten Versuchsbedingungen keine Hinweise auf Tumorbildung verursacht durch die Sphäroide und auch keine Hinweise auf Migration der Knorpelzellen (Biodistribution). Nach Applikation von autologen Sphäroiden in Knorpeldefekte des oberen Sprunggelenks von 3 Minischweinen wurde ebenfalls keine Migration der Sphäroide in das, den Defekt unmittelbar umgebende, Gewebe beobachtet.

Mit humanen Knorpelzellen aus anderen Gelenken als dem Kniegelenk bzw. für Indikationen unklarer Ätiologie wie zum Beispiel *Osteochondrosis dissecans* wurden bisher keine nicht-klinischen Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels durchgeführt.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

0,9%ige Natriumchlorid-Lösung zur Injektion

### **6.2 Hauptinkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

38 Stunden bei Temperaturen >0 °C bis 10 °C.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bei Temperaturen von >0 °C bis 10 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht bestrahlen.

Die äußere Verpackung nicht öffnen, um mikrobiologische Kontaminationen zu verhindern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Sphäroide werden in einer Fertigspritze oder einem Applikator (Katheterlänge 150 mm oder 250 mm, entsprechend co.fix® 150 oder co.fix® 250) als Primärverpackung bereitgestellt, entsprechend der Präferenz des behandelnden Arztes. Die Anzahl der gelieferten Primärverpackungseinheiten ist abhängig von der Art der Primärverpackung und der Anzahl der Sphäroide, die zur Behandlung der spezifischen Defektgröße (10–70 Sphäroide/cm<sup>2</sup>) benötigt werden:

Maximal 60 Sphäroide in steriler 0,9% Natriumchlorid-Lösung mit einem Endvolumen von bis zu 200 Mikrolitern (Applikator co.fix® 150).

Maximal 80 Sphäroide in steriler 0,9% Natriumchlorid-Lösung mit einem Endvolumen von bis zu 330 Mikrolitern (Applikator co.fix® 250).

Maximal 100 Sphäroide in steriler 0,9% Natriumchlorid-Lösung mit einem Endvolumen von bis zu 1000 Mikrolitern (Fertigspritze).

Der Applikator ist in einem sterilen Röhrchen (co.fix® 150) oder in einem sterilen Beutel (co.fix® 250) verpackt. Ein zusätzlicher Beutel dient als äußere Verpackung. In einem Röhrchen können bis zu zwei co.fix® 150 verpackt sein. Der Katheter des Applikators besteht aus thermoplastischem Polyurethan mit einem Verschlussstopfen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol an der einen Seite und einem Silikonstopper an der anderen. Zusammen mit dem Applikator wird eine Applikationshilfe geliefert (sterile Injektionsspritze).

Die Fertigspritze besteht aus einem Luer-Lock, einem Dichtungsring und einer Abdeckkappe. Sie ist in einem sterilen Röhrchen mit Schraubverschluss verpackt. Ein zusätzlicher Beutel dient als äußere Verpackung. Alle Teile der Fertigspritze bestehen aus Polypropylen, der Dichtungsring aus Latex-freiem Isopren. Als Gleitmittel dient Silikonöl. Die Fertigspritze wird zusammen mit Applikationshilfen geliefert (Verweilkanüle oder Filterhalm).

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von angebrochenen Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien**

Restliche Sphäroide dürfen nicht für einen späteren Gebrauch gelagert werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. Inhaber der Genehmigung nach § 4b AMG**

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d,

04103 Leipzig, Deutschland

Tel.: +49 341 991 90 200

Fax: +49 341 991 90 309

info@codon.de

## **8. Genehmigungsnummer**

PEI.A.11507.01.1

## **9. Datum der Erteilung der Genehmigung**

01. April 2021

## **10. Datum der Überarbeitung der Fachinformation**

Januar 2023

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Die Anwendung des Arzneimittels muss in der Bundesrepublik Deutschland erfolgen.