

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.

Weiß 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 Gelenkknorpeldefekte 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, welche nur inadäquat auf konservative (nicht-operative) Behandlungsmethoden angesprochen haben.

Dosierung/Anwendung

Spherox ist nur zur autologen Verwendung bestimmt. Es muss von einem Facharzt für orthopädische Chirurgie 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 Jugendlichen im Alter von 15 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

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

Art der Anwendung

Zur intraartikulären Anwendung.

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 folgen.

Das Biopsat wird während einer ersten arthroskopischen Operation aus dem gesunden, wenig belasteten Knorpelgewebe des betroffenen Gelenks entnommen. Nach der Herstellung wird Spherox den Patienten als intraartikuläre Implantation verabreicht.

Die Implantation muss während eines chirurgischen Eingriffs erfolgen (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, Kollagenmembrane) 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.
- Primäre (generalisierte) Osteoarthritis.
- Fortgeschrittene Arthritis im betroffenen Gelenk (größer Grad II gemäß Kellgren und Lawrence).
- Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder mit 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 Patientennamen 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 Arthritis, 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 Menis-

kusresektion (ipsilateral) von mehr als 50% oder einen defekten Meniskusrand aufwiesen, sie an rheumatoide, parainfektiose 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 Biopsie-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.

Fertilität

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

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

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

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff hat maßgeblich 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 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 von 127 Patienten aus klinischen pivotalen Studien sowie aus der Post-Marketing-Beobachtung von Spherex innerhalb der EU vor. Während der Behandlung mit Spherex kann es zu unerwünschten Wirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Implantation) oder in Zusammenhang mit Spherex auftreten.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die mit Spherex 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 Spherex 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 (77,2%), Arthralgie (22,0%), Gelenkschwellung (15,7%)
	Häufig	Gelenkgeräusche, Blockade des Gelenks, Synovialzysten

	Gelegentlich	Knochenmarksödem, Chondromalazie, Osteochondrose, Osteonekrose, Osteophytenbildung
	Nicht bekannt	Arthrofibrose*, Arthritis infektiös*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen, Gangstörungen
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Hypertrophie Delamination des Implantats

Mögliche oder potenziell mögliche Komplikationen bei der ACI, 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 (partielles) Implantatversagen oder Bildung eines unzureichenden regenerativen 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 die Missachtung des Rehabilitationsprotokoll.

Implantathypertrophie

Während der Behandlung mit Spherex kann eine symptomatische Implantathypertrophie 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 klinischen Studien 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 (häufig), tiefe Venenthrombose (gelegentlich), Thrombophlebitis (gelegentlich), Hämatom (gelegentlich), Thrombose* (nicht bekannt)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie* (nicht bekannt), Hämothorax* (nicht bekannt)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Schmerzen des Narbengewebes (häufig), Hautverfärbung (gelegentlich), Erythem* (nicht bekannt)

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Gelenkerguss (sehr häufig), Arthralgie (sehr häufig), Gelenkschwellung (sehr häufig), Tendonitis (häufig), Muskelschwäche (häufig), patellofemorales Schmerzsyndrom (häufig), Muskelatrophie (gelegentlich), Gelenkinstabilität (gelegentlich), Osteonekrose (gelegentlich), Hämarthrose* (nicht bekannt)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen (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 EIViS (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 läuft eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Phase III-Studie. Ziel der Studie ist 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 Zwischenanalysen nach 12, 36 und 48 Monaten statt. Es wird eine weitere Nachuntersuchung 5 Jahre nach Behandlung durchgeführt, 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 ± 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, 23 bzw. 10 Patienten). 52 der 102 Patienten wurden in die mit Spherox 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 Spherox behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS (Skala von 0 bis 100) von 56,6 ± 15,4 bei Studienbeginn auf 78,7 ± 18,6 bei der Nachuntersuchung 12 Monate nach der Behandlung, 81,5 ± 17,3 bei der Visite nach 24 Monaten und weiter auf 83,2 ± 14,9 bei der Visite nach 36 Monaten und 84,4 ± 15,8 bei der Visite nach 48 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, auf 72,6 ± 19,5 nach 24 Monaten, 76,3 ± 17,1 nach 36 Monaten und 76,5 ± 18,2 nach 48 Monaten ($p < 0,0001$ in allen Fällen für beide Behandlungen). In Bezug

auf die Analyse zwischen den Gruppen hat die Behandlung mit Spherox den Test der Nichtunterlegenheit, verglichen mit Mikrofrakturierung bestanden (Δ von 5,7 bei einer Untergrenze des KI gleich -1,0 bei der Beurteilung nach 12 Monaten, 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 bzw. Δ von 5,5 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,7 bei der Beurteilung nach 48 Monaten). Eine Überlegenheit wurde nicht gezeigt. Die MOCART-Gesamtscores bei der Nachuntersuchung 3, 12, 18, 24 und 36 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 Spherox-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 Spherox zu einer Scheinoperation auch nicht belegt.

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

Weitere Informationen

Bei Spherox 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 Spherox 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

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 Verschlussstopfen auf der einen Seite aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und einem Silikon-stopfen auf der anderen Seite. Der Applikator wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (sterile Injektionsspritze).

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 isotonomischer Natriumchloridlösung.

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

Zulassungsinhaberin

CO.DON Schweiz GmbH, 6304 Zug

Herstellerin

CO.DON AG, 14513 Teltow, Deutschland

Stand der Information

November 2020