

## 10 à 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation

### Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains pour implantation

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

### Spherox 10 à 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>, suspension pour implantation

#### Composition

Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains pour implantation, associés à une matrice, en suspension dans une solution de chlorure de sodium isotonique.

#### Principe(s) actif(s)

Les sphéroïdes sont des agrégats sphériques de chondrocytes autologues humains cultivés *ex vivo* et de matrice extracellulaire auto-synthétisée.

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>).

#### Excipients

Chlorure de sodium

### Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Suspension pour implantation.

Sphéroïdes de couleur blanche à jaunâtre de chondrocytes autologues associés à une matrice dans une solution claire et incolore.

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

### Indications/Possibilités d'emploi

Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]) de surface allant de 2 cm<sup>2</sup> à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte n'ayant pas répondu de manière adéquate aux méthodes de traitement conservatives (non opératoires).

### Posologie/Mode d'emploi

Spherox est uniquement réservé à un usage autologue. Il doit être administré par un chirurgien orthopédique spécialisé,

dans un établissement médical qualifié, doté d'un personnel spécialisé formé en conséquence.

#### Posologie

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

#### 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.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les adolescents 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.

#### Mode d'administration

Administration par voie intraarticulaire

Pour le traitement par Spherox, deux interventions chirurgicales sont nécessaires à un intervalle d'environ 6 à 8 semaines. Pour le prélèvement d'échantillon tissulaire, l'implantation et l'utilisation générale de Spherox, il convient d'utiliser et de suivre le Support pédagogique.

L'échantillon de biopsie est prélevé dans du tissu cartilagineux sain et peu sollicité dans le genou touché au cours d'une opération arthroscopique. Après fabrication, Spherox est administré au patient 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 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, une membrane de collagène), ni fixation des sphéroïdes au moyen d'une colle de fibrine. Les lésions d'une surface de 2 cm<sup>2</sup> 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 (voir rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions»). Ce programme peut durer jusqu'à un an, selon les recommandations du médecin.

## Contre-indications

- Patients présentant un cartilage de croissance épiphysaire non entièrement fermé au niveau de l'articulation affectée.
- Arthrose primaire (généralisée).
- Arthrose avancée de l'articulation affectée (au-delà du stade II de Kellgren et Lawrence)
- Infection par le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite C (HCV) ou le VIH I/II.

## Mises en garde et précautions

### Généralités

Spherox est un médicament autologue et ne doit pas être administré à un autre patient que le donneur.

Avant utilisation, il convient de vérifier que l'identité du patient correspond aux informations sur le patient/donneur indiquées sur les documents de transport et sur l'étiquette du produit. Il convient également de vérifier si le numéro de commande (numéro de lot) qui figure sur le conditionnement primaire est correct.

Spherox ne doit pas être appliqué si le conditionnement primaire ou secondaire est endommagé, donc non stérile.

L'application de Spherox n'est pas recommandée chez des patients présentant des lésions cartilagineuses situées ailleurs qu'au genou. La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les patients qui présentent des lésions cartilagineuses en dehors du condyle fémoral et de la rotule n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Précautions d'emploi

Le traitement des patients présentant des inflammations locales ou aiguës ainsi que des infections osseuses ou articulaires récentes doit être temporairement différé jusqu'à ce que la résolution de l'infection soit démontrée.

Les problèmes articulaires concomitants tels qu'une arthrose précoce, des lésions osseuses sous-chondrales, une instabilité articulaire, des lésions des ligaments ou du ménisque, une répartition anormale de la charge dans l'articulation, un défaut d'alignement en varus ou en valgus, un défaut d'alignement rotulien ou une instabilité ainsi que des maladies métaboliques, inflammatoires, immunologiques ou néoplasiques de l'articulation affectée, sont des facteurs potentiels de complications. Un œdème de l'os non traité au niveau de la lésion cartilagineuse à traiter peut avoir des retombées négatives sur l'issue de l'intervention. Si possible, les problèmes articulaires concomitants devraient être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de Spherox.

Concernant les lésions en miroir (lésions se faisant face plus étendues que le stade II de l'ICRS), la décision de traitement devra tenir compte du niveau de chevauchement et de la localisation des lésions dans l'articulation.

Au cours des études d'autorisation de Spherox, les patients montrant les signes suivants ont été exclus de l'étude: signes radiologiques d'ostéoarthrite (plus que degré II selon Kellgren et Lawrence), signes d'instabilité du genou (si non stabilisé pendant l'opération) et/ou signes d'une arthrite septique, maladie articulaire inflammatoire, crise récurrente de pseudogoutte, syndrome de Paget, ochronose, acromégalie, hémochromatose, maladie de Wilson, ostéochondromatose primaire, maladie héréditaire et/ou mutation génétique dans le collagène, déformations valgus ou varus (plus que 5° d'écart par

rapport à l'axe physiologique si non corrigé pendant l'opération), réduction du ménisque (ipsilatéral) de plus de 50% ou défaut en bordure de ménisque, polyarthrite rhumatoïde infectieuse ou para-infectieuse, grossesse présente ou prévue, surpoids (Indice de Masse Corporelle supérieure à 30), traitement antérieur par une greffe de chondrocytes autologues (ACI) (localisation ipsilatérale) dans le genou touché, microfracture de moins d'un an avant le début de l'étude (localisation ipsilatérale) dans le genou touché et/ou plastie en mosaïque (Osteoarticular Transplant System, OATS) dans le genou touché (localisation ipsilatérale) et/ou diagnostic actuel d'ostéomyélite, infection par le VIH-1/2 et/ou le VHC.

Une hémarthrose post-opératoire se produit principalement chez des patients qui présentent une prédisposition aux hémorragies ou un mauvais contrôle de l'hémorragie liée à la chirurgie. Les fonctions hémostatiques du patient doivent être vérifiées avant la chirurgie. Une thromboprophylaxie doit être administrée conformément aux directives locales.

L'application de Spherox chez les patients obèses n'est pas recommandée.

### Rééducation

Après l'implantation, le patient doit suivre un programme de rééducation approprié. L'activité physique doit être reprise en suivant les recommandations du médecin. Une activité trop précoce et trop intense peut compromettre la greffe et la durabilité des bénéfices cliniques tirés de Spherox.

Il convient de s'assurer que les patients se conforment à un programme de rééducation adapté après l'implantation (en particulier chez les patients qui présentent des troubles mentaux ou des addictions).

### Cas dans lesquels Spherox ne peut pas être administré

Si la production de sphéroïdes a échoué ou si les critères de libération ne sont pas remplis, par exemple en raison d'une qualité insuffisante de la biopsie, le médicament ne peut pas être dispensé. Le médecin en sera immédiatement informé.

Pendant la fabrication du produit, des tests de stérilité sont effectués en routine et le produit n'est autorisé à la commercialisation que lorsque les résultats sont négatifs. Le dernier test de stérilité en routine est effectué sur la solution de transport de l'implant. En raison du temps long nécessaire pour effectuer un test de stérilité, le résultat du dernier test de stérilité n'est pas encore connu avant l'autorisation finale de l'implant. Dans le cas très rare d'un résultat positif à ce test, le médecin responsable et Swissmedic sont informés.

### Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet possible d'un traitement par Spherox sur la fertilité.

## Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les antibiotiques ou désinfectants appliqués localement peuvent avoir un effet toxique potentiel sur le cartilage articulaire et il n'est pas recommandé de placer Spherox en contact direct avec ces substances.

Lors des études pivots sur Spherox, les patients ont été exclus s'ils recevaient un traitement médical à base de corticostéroïdes.

## Grossesse / allaitement

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'exposition des femmes enceintes lors de l'utilisation de chondrocytes autologues ou de sphéroïdes de chondrocytes autologues.

Étant donné que Spherox est utilisé dans la réparation des lésions du cartilage articulaire et donc greffé au cours d'une intervention chirurgicale, son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.

## Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'intervention chirurgicale aura une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De même, durant la période de rééducation, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être diminuée du fait de la réduction de la mobilité. Par conséquent, les patients devront consulter leur médecin traitant et suivre scrupuleusement ses conseils.

## Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Des données sont disponibles concernant les effets secondaires constatés chez 127 patients lors des études pivots cliniques et de la pharmacovigilance après commercialisation de Spherox dans l'UE. Durant le traitement par Spherox, des effets indésirables peuvent survenir en lien avec l'intervention chirurgicale (implantation) ou avec Spherox.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

**Tableau 1: Effets indésirables associés à Spherox**

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Inconnue	Ostéomyélite*, Cellulite*
Affections du système immunitaire	Occasionnel	Hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Épanchement articulaire (77,2%), Arthralgie (22,0%), Tuméfaction articulaire (15,7%)
	Fréquent	Bruits articulaires, Articulation bloquée, Aystes synoviaux

	Occasionnel	Œdème médullaire, Chondromalacie, Ostéochondrose, Ostéonécrose
		Formation d'ostéophytes
	Inconnue	Arthrofibrose*, Arthrite septique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleurs, Troubles de la démarche
	Occasionnel	Hypertrophie, Délamination de l'implant

Effets possibles ou éventuellement possibles (complications lors de l'ACI survenant en relation avec l'arthroscopie et/ou l'implantation de chondrocytes autologues : hypertrophie du cartilage implanté/régénéré, fusion insuffisante au niveau du cartilage régénéré et/ou du cartilage sain en bordure de la lésion antérieure, décollement/délamination de l'implant et échec (partiel) de l'implant ou formation d'un cartilage régénératif insuffisant).

### Description de certains effets indésirables

#### Délamination d'un greffon

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

#### Hypertrophie de l'implant

Une hypertrophie symptomatique de l'implant peut se produire lors du traitement par Spherox et induire des douleurs.

### Effets indésirables associés à l'intervention chirurgicale

Les effets indésirables suivants, associés à l'intervention chirurgicale, ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou de la surveillance après mise sur le marché (ces derniers sont signalés par « \* »).

- CSO Infections et infestations: pneumonie\* (fréquence inconnue), ostéomyélite\* (fréquence inconnue), cellulite\* (fréquence inconnue)
- CSO Affections vasculaires: lymphœdème (fréquent), thrombose veineuse profonde (occasionnel), thrombophlébite (occasionnel), hématome (occasionnel), thrombose\* (fréquence inconnue)
- CSO Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: embolie pulmonaire\* (fréquence inconnue), hémithorax\* (fréquence inconnue)
- CSO Affections de la peau et du tissu sous-cutané: douleur cicatricielle (fréquent), décoloration de la peau (occasionnel), érythème\* (fréquence inconnue)
- CSO Affections musculo-squelettiques et systémiques: épanchement articulaire (très fréquent), arthralgie (très fréquent), tuméfaction articulaire (très fréquent), tendinite (fréquent), faiblesse musculaire (fréquent), syndrome douloureux fémoropatellaire (fréquent), amyotrophie (occasionnel), instabilité articulaire (occasionnel),

ostéonécrose (occasionnel), hémarthrose\* (fréquence inconnue)

- CSO Troubles généraux et anomalies au site d'administration: douleur (occasionnel), trouble de la démarche (fréquent)
- CSO Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: élongation ligamentaire (fréquent), complication liée au matériau de suture (occasionnel), déhiscence de la plaie (occasionnel)

Les complications possibles ou éventuellement possibles d'une opération chirurgicale du genou comprennent les infections de la plaie, de l'articulation ou généralisées, l'irritation ou l'inflammation de la membrane synoviale (synovite), l'irritation ou l'inflammation de ligaments ou de tendons de l'articulation, la fièvre, la formation de tissu cicatriciel ou l'adhérence de tissus mous dans l'articulation et les blessures ou lésions de tissus cartilagineux sains, du ménisque ou des ligaments (par ex. du ligament croisé).

#### Annonce d'effets secondaires présumés

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## Surdosage

Dans les cas où la dose recommandée a été significativement dépassée (jusqu'à 170 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> dans un essai à l'initiative des chercheurs avec une période de suivi de 12 mois), aucun effet indésirable n'a été observé.

## Propriétés/Effets

Code ATC

M09AX02

### *Mécanisme d'action*

L'ACI consiste à prélever des chondrocytes du patient, isolés dans un cartilage sain, à les cultiver in vitro puis à les implanter dans le cartilage lésé. Concernant Spherrox, les chondrocytes sont cultivés et implantés sous la forme de sphéroïdes tridimensionnels.

### *Efficacité clinique*

Spherrox a été étudié dans une étude clinique prospective, randomisée, non contrôlée, ouverte, multicentrique de phase II incluant 75 patients présentant des lésions cartilagineuses focales (stade III ou IV de l'ICRS) au niveau du genou avec des lésions d'une étendue de 4 à 10 cm<sup>2</sup>. Vingt-cinq patients ont été traités avec 10 - 30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion, 25 patients avec 40 - 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion et 25 patients avec 3 - 7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion. La population en intention de traiter (ITT), définie comme étant tous les patients pour lesquels un lot approprié a pu être fabriqué, était de 73 patients. L'âge moyen des patients était de 34 ± 9 ans (intervalle de 19 à 48 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,2 ± 3,1 ans (intervalle de 19,0 à 33,2 ans). Pour la présentation des améliorations, des moyennes sont utilisées ci-dessous. Les écarts-types correspondants montrent les fluctuations des valeurs. Dans chacun des 3 groupes, une amélioration significative ( $\alpha < 0,05$ ) du KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) a été observée après 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport au score relevé avant le traitement. Pour l'ensemble des groupes de doses, le score KOOS moyen

global est passé de 57,0 ± 15,2 à 73,4 ± 17,3 dans la première année après le traitement sur une échelle de 0 (le plus mauvais résultat) à 100 (le meilleur résultat), et a continué de progresser légèrement pour atteindre 74,6 ± 17,6 au bout de 18 mois, 73,8 ± 18,4 au bout de deux ans, 77,0 ± 17,8 au bout de trois ans, 77,1 ± 18,6 au bout de quatre ans et 76,9 ± 19,3 à la visite de suivi final au bout de cinq ans. Au sein de chaque groupe de dose, les changements ont été d'une amplitude similaire, et les trois analyses intergroupes (deux à deux) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les groupes.

D'autres scores de patients, par exemple l'International Knee Documentation Committee (IKDC; évaluation subjective du genou) et le score de Lysholm, ont également révélé une amélioration significative au bout de 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport à la valeur relevée avant le traitement.

Les résultats obtenus par imagerie par résonance magnétique (IRM) selon le système de cotation du Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) montrent une amélioration au cours de la période entre le 3e et le 60e mois après le traitement.

En outre, un essai clinique multicentrique, prospectif, randomisé et contrôlé de phase III est en cours. L'objectif de cet essai est de comparer l'efficacité et la sécurité de traitement de lésions cartilagineuses (de surface supérieure ou égale à 1 et inférieure à 4 cm<sup>2</sup>) au niveau du condyle fémoral de l'articulation du genou par Spherrox et par la technique des microfractures, sur une période de 5 ans. Le critère d'évaluation primaire (score KOOS global) a été testé 24 mois après le traitement. Des analyses intermédiaires supplémentaires ont eu lieu au bout de 12, 36 et 48 mois. Une autre évaluation de suivi 5 ans après le traitement sera réalisée afin d'obtenir des données à long terme concernant l'efficacité du traitement par Spherrox.

Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes de taille, de démographie et d'antécédents médicaux. La population étudiée comprenait 102 patients (41 femmes, 61 hommes), d'un âge moyen de 37 ± 9 ans (intervalle de 18 à 49 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,8 ± 3,1 ans (intervalle de 18,2 à 31,2 ans). La surface des lésions était comprise entre 0,5 et 4 cm<sup>2</sup>. Les stades de l'ICRS représentés étaient principalement le stade IV A, suivi du III B et du III A (respectivement 56, 23 et 10 patients). Sur les 102 patients, 52 étaient inclus dans la population de patients traités avec Spherrox et 50 dans le groupe traité par microfracture.

L'évaluation du «KOOS global» pour la population en ITT a indiqué que les deux traitements entraînaient une amélioration statistiquement significative par rapport à la situation initiale (le jour avant l'arthroscopie). Pour les patients traités par Spherrox, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100) s'est accru de 56,6 ± 15,4 au départ à 78,7 ± 18,6 lors de la visite de suivi 12 mois après le traitement, puis à 81,5 ± 17,3 lors de la visite à 24 mois et à 83,2 ± 14,9 lors de la visite à 36 mois et à 84,4 ± 15,8 lors de la visite à 48 mois. Pour les patients traités par microfractures, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100) s'est accru de 51,7 ± 16,5 à 68,1 ± 18,6 après 12 mois, 72,6 ± 19,5 après 24 mois et 76,3 ± 17,1 après 36 mois et 76,5 ± 18,2 après 48 mois ( $p < 0,0001$  dans tous les cas pour les deux traitements). En ce qui concerne l'analyse intergroupe, la non-infériorité du traitement par Spherrox par rapport à la microfracture a été démontrée ( $\Delta$  de 5,7 avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance égale à 1,0 lors de l'évaluation à 12 mois,  $\Delta$  de 6,1 avec une limite inférieure de l'IC égale à 0,4 à l'évaluation des 24 mois et  $\Delta$  de 4,5 avec une limite inférieure de l'IC égale à 1,3 à l'évaluation des 36 mois et  $\Delta$  de 5,5 avec une limite inférieure de l'IC égale à 0,7 à l'évaluation des 48 mois). Une supériorité n'a pas été montrée. Les scores MOCART totaux 3, 12, 18, 24, 36 et 48 mois

après le traitement n'étaient pas substantiellement différents entre les deux groupes de traitement.

Les sous-scores de l'IKDC ainsi que les résultats de l'IKDC Current Health Assessment Form et le score de Lysholm modifié ont également révélé des améliorations globales par rapport au niveau initial dans les deux groupes de traitement, avec des chiffres légèrement meilleurs dans le groupe Spherex, sans différence statistiquement significative.

Dans le cadre des études de phase II et III, aucune opération factice n'a été menée. Étant donné que la microfracture n'a jamais été testée par rapport à une opération factice, la supériorité de Spherex par rapport à une opération factice n'est pas confirmée.

Une étude de registre pour apporter une confirmation supplémentaire de l'efficacité et de la sécurité de Spherex à long terme est réalisée.

#### *Informations supplémentaires*

Il existe une variabilité en termes de qualité entre les lots de Spherex qu'il est impossible d'éviter. Ce phénomène provient de la nature autologue du concept. Chaque lot est produit à partir de tissu de patient individuel. Cela peut conduire à une qualité insuffisante et donc à un échec du produit dans certains cas.

## **Pharmacocinétique**

En raison de la nature et de l'usage clinique prévu de Spherex, les études conventionnelles relatives à la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne sont pas applicables.

## **Données précliniques**

Des sphéroïdes produits ex vivo ont été implantés chez des souris (implantation sous-cutanée d'explants cartilagineux avec sphéroïdes humains) ou chez des mini-porcs (sphéroïdes autologues implantés dans des lésions cartilagineuses). Aucun signe d'inflammation, de synovite, d'infection, de rejet, d'hypertrophie ni d'immunotoxicité, de tumorigénicité ni de biodistribution n'a été observé.

Une étude de biodistribution et de tumorigénicité chez des souris NSG, conforme aux BPL, n'a montré aucun signe de biodistribution et/ou de migration depuis les sphéroïdes humains implantés. Aucune suspicion d'un effet tumorigène potentiel ou de prévalence augmentée des tumeurs en raison des sphéroïdes implantés n'a été observée. Dans une étude chez le mouton, aucune biodistribution n'a été observée après l'injection de sphéroïdes dans l'articulation du genou.

## **Remarques particulières**

### *Incompatibilités*

En l'absence d'études de tolérance, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### *Stabilité*

72 heures

### *Remarques concernant le stockage*

À conserver à une température comprise entre 1 °C et 10 °C.

Ne pas congeler.

Ne pas irradier.

Ne pas ouvrir l'emballage extérieur avant utilisation pour éviter une contamination microbienne.

## **Remarques concernant la manipulation**

Lorsque l'emballage primaire ou secondaire est endommagé et donc non stérile, Spherex ne doit pas être utilisé.

Les sphéroïdes restants ne doivent pas être conservés pour une utilisation ultérieure.

Les restes de médicaments et les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences nationales.

## **Numéro d'autorisation**

66914 (Swissmedic)

## **Présentation**

Les sphéroïdes sont fournis dans un applicateur ou une seringue préremplie à titre de conditionnement primaire.

L'applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)] est emballé en tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire. Un tube peut contenir au maximum deux co.fix 150. Le cathéter de l'applicateur est en polyuréthane thermoplastique, avec d'un côté un bouchon d'étanchéité en acrylonitrile butadiène styrène et de l'autre un bouchon de silicone. L'applicateur est fourni avec un dispositif d'application (seringue d'injection stérile).

La seringue préremplie consiste en un Luer Lock, une bague d'étanchéité et un capuchon. Elle est emballée dans un tube stérile avec un bouchon à vis puis enveloppée dans une poche supplémentaire. Tous les éléments de la seringue préremplie sont constitués de polypropylène, la bague d'étanchéité d'isoprène. Le lubrifiant est l'huile de silicone. La seringue préremplie est fournie avec un dispositif d'application (canule à demeure ou tige de filtre).

### Présentation

Le nombre d'unités de conditionnement primaire délivrées dépend du type de conditionnement primaire et du nombre de sphéroïdes nécessaires pour la taille de la lésion concernée (10 - 70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>).

Un applicateur a une capacité maximale de 60 sphéroïdes dans un volume allant jusqu'à 200 microlitres de solution de chlorure de sodium isotonique.

Une seringue préremplie a une capacité maximale de 100 sphéroïdes dans un volume allant jusqu'à 1 000 microlitres de solution de chlorure de sodium isotonique.

## **Titulaire de l'autorisation**

CO.DON Schweiz GmbH, 6304 Zoug

## **Fabricant**

CO.DON AG, 14513 Teltow, Allemagne

## **Mise à jour de l'information**

Novembre 2020