FACHINFORMATION
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NOVOCART® 3D 0,75 - 4 Millionen humane autologe Chondrozyten/cm² Matrix zur Implantation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1. Allgemeine Beschreibung

Autologe, *in vitro* expandierte, charakterisierte und vitale humane Chondrozyten (Knorpelzellen), die auf eine kollagenbasierte biphasische Matrix bovinen Ursprungs aufgebracht werden.
Das Transplantat besteht aus einer undurchsichtigen Membran-Schwammstruktur, die zellbesiedelt eine weiße bis weißgelbliche Färbung aufweist. Die abdeckende Membran ist glatt; der dem Boden des Defekts zuzuwendende, zellbesiedelte Schwamm der Matrix ist porös.

2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ca. 11 cm² Kollagenmatrix mit einer Gesamtzellzahl von 8,25 - 44 Millionen Chondrozyten (entsprechend einer Zelldichte von 0,75 - 4 Millionen/cm²).
Das Transplantatprodukt NOVOCART® 3D wird in ca. 14,8 ml farblosem Formulierungsmedium ausgeliefert.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Matrix zur Implantation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Indikationen

Vollschichtige Knorpelschäden des Kniegelenks 3. und 4. Grades gemäß der „International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society“ (ICRS)-Klassifikation, welche durch akute oder Wiederholungstraumata oder durch eine Osteochondrosis dissecans verursacht wurden und nur inadäquat auf konservative Behandlungsmethoden ansprechen. Bei guter Patientencompliance können auch lokalisiert-degenerative, jedoch keine diffus-degenerativen Knorpelschäden mit NOVOCART® 3D behandelt werden.

Defektgröße

Gemäß den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft (AG) Klinische Geweberegeneration der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) gilt eine Mindestdefektgröße von 2 cm^2 für Einzeldefekte.

Aufgrund der Größe der Kollagenmatrix beträgt die maximale Defektgröße für Einzeldefekte 10 cm^2 und darf nicht überschritten werden.

Es können maximal 2 Einzeldefekte parallel behandelt werden. Dabei ist zu beachten, dass diese unabhängig voneinander sind.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

NOVOCART® 3D darf nur von einem Arzt mit produktspezifischem Fachwissen (Teilnahme an einer Schulung zur Gewebeentnahme und Transplantation von NOVOCART® 3D) angewendet werden.

Ferner sind wichtige gesetzliche Vorgaben, die Durchführung der aseptischen Entnahme von Knorpelgewebe und die aseptische Transplantation von NOVOCART® 3D in den bereitgestellten Anwenderhandbüchern zur Gewebeentnahme bzw. zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D beschrieben und müssen berücksichtigt werden.

Dosierung

NOVOCART® 3D ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die angewendete Dosis entspricht 0,75 - 4 Millionen Chondrozyten pro cm^2 Matrix bzw. Defektfläche.

Dosierungsanpassungen

Die zellbesiedelte Matrix muss intraoperativ vom Chirurgen entsprechend der Form und Größe des Knorpelschadens zugeschnitten werden, um zu gewährleisten, dass der Defekt vollständig abgedeckt wird.

Bei zwei Einzeldefekten mit einer Gesamtdefektgröße über 10 cm^2 (bis max. 20 cm^2) müssen zwei NOVOCART® 3D-Transplantate verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des noch vorhandenen intrinsischen Regenerationspotentials bei Kindern und Jugendlichen und des Risikos von Wachstumsstörungen bei Epiphysenfugenverletzungen sollte eine MACT bis zum Abschluss des Wachstums nicht als primäres Behandlungsverfahren angewendet werden. **Als radiologisches Einschlusskriterium muss ein dokumentierter Nachweis erfolgen, dass die Epiphysenfugen des betroffenen Gelenks geschlossen sind.**

Ältere Patienten

Nach Aussage der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU werden in der Regel Patienten mit einem Alter von bis zu 50 Jahren mit einer MACT behandelt, da mit zunehmendem Alter vermehrt degenerative Knorpelveränderungen vorliegen. Sie weist aber darauf hin, dass eine MACT, sofern keine Kontraindikationen bestehen, auch bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, durchgeführt werden kann. In einer klinischen Phase III-Studie mit NOVOCART® 3D waren 28 Patienten älter als 50 Jahre. Das Höchstalter betrug 64 Jahre.

Art der Anwendung:

NOVOCART® 3D wird im Rahmen einer MACT (zur intraartikulären Anwendung) bei Patienten verwendet.

Für die Behandlung mit NOVOCART® 3D sind zwei chirurgische Eingriffe notwendig (eine Gewebeentnahme sowie die Transplantation des Produkts vorzugsweise mittels Mini-Arthrotomie, welche in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden kann).
Weitere Hinweise zu beiden Eingriffen siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

NOVOCART® 3D ist für eine einmalige Verabreichung vorgesehen.

Im Anschluss an die MACT sollte ein angemessenes Rehabilitationsprogramm durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3. Gegenanzeigen

Anatomisch-orthopädische Ausschlusskriterien:

- Osteoarthrose (radiologisches Ausschlusskriterium: Strukturveränderungen größer Grad 2 nach Kellgren und Lawrence)
- Gelenksteife
- Arthrofibrose

- Abweichung von der physiologischen Beinachse von mehr als 3° (Korrektur zeitnah zur MACT)
- Total/subtotal resezierter Meniskus (Teilresektion bis max. ein Drittel des Gesamtvolumens ist zulässig)
- Insuffiziente Bandführung (Korrektur zeitnah zur MACT)
- Patellamalalignement (Korrektur vor oder während der MACT)
- Implantierte Carbonstifte oder Schlittenprothesen
- Entzündliche Gelenkerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)
- Knorpelschäden < 2 cm^2 Gesamtfläche (nach Defektpräparation) bei Verwendung von NOVOCART® 3D als primär rekonstruktives Behandlungsverfahren
- Knorpelschaden > 10 cm^2 pro behandeltem Einzeldefekt
- Korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“)
- Mehr als zwei voneinander unabhängige Knorpelschäden desselben Gelenks
- Offene Wachstumsfugen bei Kindern und Jugendlichen
- Diffuse Chondromalazie > Grad 1
- Funktionell relevante, angeborene oder erworbene Deformationen der Patella

Andere Ausschlusskriterien:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wie z. B. Rinderkollagen
- Chronische Infektionskrankheiten (nicht grundsätzlich bei Hepatitis oder HIV)
- Unbehandelte Störungen der Blutgerinnung
- Tumorerkrankungen, bestehend oder innerhalb der letzten 5 Jahre
- Strahlentherapie des betroffenen Kniegelenks (z. B. Radiosynoviorthese)
- Metabolische Arthropathien (z. B. Gicht/Pseudogicht)
- Autoimmunerkrankungen in akut entzündlichen Phasen
- Unbehandelte oder nicht ausgeheilte Borreliose
- Schwere neurologische oder muskuläre Erkrankungen (ALS; MS)
- Adipositas (Body-Mass-Index > 35 kg/m^2)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Knochenerkrankungen (z. B. Morbus Paget), Kollagenosen oder andere schwerwiegende Stoffwechselerkrankungen des Bindegewebes (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Fortgeschrittene Osteoporose oder Osteopenie
- Primärer Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreoidismus
- Erkrankungen mit skelettären Entwicklungsstörungen, wie z. B. Stickler-Syndrom, Spina bifida, Osteogenesis imperfecta oder Kaschin-Beck-Krankheit
- Rachitis

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

NOVOCART® 3D ist ein autologes Zelltransplantat und darf ausschließlich bei dem Patienten angewendet werden, für den es hergestellt wurde. Vor der Transplantation muss daher vom behandelnden Arzt überprüft werden, ob die Angaben zur Identität des zu operierenden Patienten mit den entsprechenden Angaben zum Patienten/Spender auf den Versandunterlagen und dem Verpackungssystem von NOVOCART® 3D übereinstimmen.

Lokalisiert degenerative Knorpelschäden und Defekte der Patella weisen im Durchschnitt höhere Komplikationsraten auf. Hierüber muss ein Patient ggf. aufgeklärt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Prophylaktisch sollte perioperativ ein antibiotischer Schutz mit hoher Wirksamkeit bei Knochen- und Weichteilinfekten verabreicht werden (siehe hierzu auch das Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D).
- Für die Transplantation ist eine Mini-Arthrotomie unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Je nach Gelenk und Defektlokalisation sind die hierfür geeigneten operativen Zugänge zu verwenden.
- NOVOCART® 3D sollte erst kurz vor der Transplantationsvorbereitung aus dem geschlossenen Transportgefäß entnommen werden. Dabei ist zu beachten, dass dieses von außen nicht steril ist.

Obwohl GMP-gerechtes und mehrfach infektionsserologisch geprüftes allogenes Spenderserum zur Zellanzucht verwendet wird, verbleibt ein Restrisiko für die Übertragung von Krankheitserregern.

Postoperative Nachbehandlung und Rehabilitation

Es sollte eine angemessen überwachte und mehrstufige Rehabilitation durchgeführt werden, wobei deren Art und Weise in erster Linie von der anatomischen Lage des Defekts im Gelenk bestimmt ist. Die Nachbehandlung richtet sich generell nach den entsprechenden Empfehlungen der DGOU.

Postoperativ sollte das Gelenk für 48 Stunden nicht durchbewegt werden. Anschließend kann der Patient mobilisiert werden.

Aufgrund der hohen biomechanischen Belastung sollte das Kniegelenk für mehrere Wochen entlastet werden. Außerdem können verschiedene physiotherapeutische Maßnahmen sinnvoll bzw. erforderlich sein, die vom behandelnden Arzt je nach Defektsituation indiziert werden können.

Auf belastende Sportarten sollte in der Regel für mindestens 12 Monate verzichtet werden. Aus Studien bzw. Nachuntersuchungen ist bekannt, dass die zu frühe Wiederaufnahme belastender Sportarten zu schlechteren klinischen Ergebnissen führen kann. Weitere Ausführungen zur postoperativen Nachbehandlung sind im Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D enthalten.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Formaldehyd- oder Glutaraldehydhaltige Proteinkleber (z. B. mit Fibrin oder Albumin) dürfen nicht zusammen mit NOVOCART® 3D angewendet werden, da diese Substanzen eine zytotoxische Wirkung aufweisen können. Ähnliches gilt für die intraartikuläre Gabe von Analgetika, weshalb auch diese im Rahmen der Anwendung von NOVOCART® 3D nicht empfohlen wird.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von autologen Chondrozyten und dem eingesetzten Trägermaterial bei Schwangeren oder während der Stillzeit vor.

Angesichts der Art und beabsichtigten klinischen Anwendung von NOVOCART® 3D werden konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als nicht relevant angesehen. In Anbetracht der lokalen Applikation des Arzneimittels werden keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder auf ein zu stillendes Kind erwartet. Da NOVOCART® 3D jedoch mithilfe invasiver Operationstechniken transplantiert wird, kann die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht empfohlen werden.

Wird eine Patientin nach der Entnahme von Gewebe, aber vor der Transplantation von NOVOCART® 3D schwanger, können die entnommenen Zellen optional für maximal 12 Monate kryokonserviert werden. Die Transplantation wird dann für einen Zeitpunkt nach Beendigung der Schwangerschaft und Stillzeit angesetzt.

Wird eine Patientin nach einer Transplantation schwanger, sollte die begleitende Schmerzmedikation geprüft und eventuell angepasst werden.

Zu möglichen Auswirkungen von NOVOCART® 3D auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

In der postoperativen Zeit und während der Rehabilitationsphase sind die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen eingeschränkt und durch den behandelnden Arzt zu beurteilen, da das operierte Gelenk über mehrere Wochen nicht voll belastbar ist.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Im Rahmen der Behandlung mit NOVOCART® 3D kann es zu Nebenwirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Transplantation oder Gewebeentnahme) oder in Zusammenhang mit dem Transplantat NOVOCART® 3D selbst auftreten können.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Arthralgie, Gelenkerguss und Gelenkschwellung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen werden in der nachstehenden Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß folgender Konvention geordnet:

sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000),nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt. Die in Tabelle 1 angegebenen Häufigkeiten basieren auf 177 Patienten aus einer klinischen Phase III-Studie. In den Fällen, in denen die Häufigkeit mit „nicht bekannt“ angegeben wird, stammen die Informationen aus der klinischen Anwendung von NOVOCART® 3D nach Markteinführung.

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	postoperative (oberflächliche) Wundinfektion
	Nicht bekannt	Gelenkinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	subchondrales Knochenmarködem
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	allergische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	komplexes regionales Schmerzsyndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Durchblutungsstörung der betroffenen Extremität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Narbenschmerz, Narbenhypertrophie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Gelenkerguss, Gelenkschwellung
	Häufig	Arthrofibrose, Exostose in Form von Verdickung der subchondralen Knochenplatte oder intraläsionaler Osteophyten, Bewegungseinschränkung des Gelenks, Muskelschwäche, Gelenkkrepitation, Gelenkblockade, Muskelatrophie, Chondropathie, wie z. B. Chondromalazie, Hämarthros, Synovitis
	Gelegentlich	Adhäsionen, Muskelverspannung oder -verkrampfung, patellofemorales Schmerzsyndrom, Synovialzyste
	Nicht bekannt	Arthritis, Ausbildung freier Gelenkkörper (Gelenkmaus), Plicasyndrom (Schwellung mit Faltenbildung der Gelenkinnenhaut)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Gangstörung
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhung des C-reaktiven Proteinwerts
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	(Teil-) Ablösung des Transplantats, postoperative Thrombose, allgemeine, mit einer Anästhesie verbundene Risiken und Nebenwirkungen wie z. B. postoperative Übelkeit und / oder Kopfschmerzen, postoperativer Harnverhalt etc., Bone bruise (Knochenkontusion)
	Gelegentlich	(klinisch relevante) Transplantathypertrophie, ggf. mit Ausbildung einer Gelenkstufe, Transplantatversagen aufgrund z. B. einer vollständigen Ablösung des Transplantats oder keiner oder unzureichender Bildung von Regenerationsgewebe, Blutung an der Inzisionsstelle, Wunddehiszenz
	Nicht bekannt	(oberflächliche) Auffaserung / Ausfransung des Transplantatgewebes, Verletzung von (oberflächlichen) Nerven mit evtl. Gefühlsstörungen und Lähmungserscheinungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

- (Teil-) Ablösung des Transplantats (Delamination)
Die teilweise oder vollständige Ablösung des gebildeten Gewebes vom subchondralen Knochen und dem umliegenden Knorpel wird als Transplantat Delamination bezeichnet. Eine vollständige Delamination ist eine schwere Komplikation (Transplantatversagen), die von Schmerzen begleitet sein kann. Die Nichteinhaltung des postoperativen Rehabilitationsprogramms kann das Risiko für ein Transplantatversagen erhöhen. Eine nur teilweise Delamination des Transplantats stellt nicht zwangsweise ein Transplantatversagen dar, vor allem, wenn die Teildelamination durch Entfernung des delaminierten Gewebes und Versorgung des Restdefekts im Rahmen eines Revisionseingriffs behoben werden kann bzw. keiner weiteren Revision bedarf.

- Arthrofibrose
Arthrofibrose zeichnet sich durch eine krankhafte Vermehrung von Bindegewebe im Gelenk aufgrund inflammatorischer Prozesse aus, die meist zu einer (schmerzhaften) Bewegungseinschränkung führt, aber in der Regel erfolgreich durch eine Arthrolyse behandelt werden kann. Arthrofibrose ist eine häufig beobachtete Komplikation nach einer MACT. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arthrofibrose im Rahmen einer NOVOCART® 3D-Transplantation stellen vor allem begleitende Eingriffe, insbesondere die Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands, dar.

- Bei den sehr häufig beobachteten Fällen von Arthralgie, Gelenkerguss und Gelenkschwellung handelt es sich in der Regel um Folgen des operativen Eingriffs, die zumeist vorübergehender Natur sind. Bei andauernden und/ oder zunehmenden Beschwerden oder längerem Verlauf sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um eine dauerhafte Schädigung des Gelenks auszuschließen.

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 daher aufgefordert, jeden Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses oder einer Nebenwirkung, das / die im Rahmen der Gewebeentnahme bzw. Anwendung von NOVOCART® 3D auftritt, per Fax oder E-Mail direkt an die TETEC AG oder den entsprechenden Außendienstmitarbeiter zu melden. Für die Meldung steht Ihnen auch folgende E-Mail-Adresse zur Verfügung: pv@tetec-ag.de.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, per Post, per Telefax: +49 6103 77 1268, per Email (biovigilance@pei.de) oder über die Webseite www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX02

Zu NOVOCART® 3D wurden keine klinisch-pharmakologischen Studien durchgeführt. Die biphasische Matrix wurde speziell als Trägermaterial für humane Chondrozyten entwickelt. In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ihr zelltragender Schwammanteil die Redifferenzierung expandierter humaner Chondrozyten und dadurch die Entstehung von hyalinartigem Knorpelgewebe fördert.

Verschiedene präklinische und klinische Befunde legen nahe, dass die mit dem biokompatiblen Trägermaterial transplantierten Knorpelzellen den Defektbereich besiedeln und im postoperativen Heilungsverlauf neues Knorpelgewebe aufbauen.

Klinische Wirksamkeit

Phase III-Studie

Zurzeit läuft eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Phase III Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Knorpeldefekten (2 bis 6 cm^2) an der Femurkondyle oder der Trochlea des Kniegelenks mit NOVOCART® 3D plus mit der Behandlung mittels Mikrofrakturierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu vergleichen. Der primäre Endpunkt, der subjektive IKDC (International Knee Documentation Committee) Score, wurde 24 Monate nach der Behandlung getestet. Es werden weitere Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren nach Behandlung durchgeführt, um Langzeitdaten zur Wirksamkeit der Behandlung mit NOVOCART® 3D plus zu erhalten. Die FAS (Full Analysis Set)-Analysepopulation umfasste 262 Patienten (73 Frauen, 189 Männer) im Durchschnittsalter von 39,9 ± 10,6 Jahren (Spanne: 17 bis 64 Jahren) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 27,2 ± 3,9 kg/m^2 (Spanne: 18,6 - 35,7 kg/m^2). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte nur einen Knorpeldefekt, 11,1% der Patienten hatten 2 Knorpeldefekte. Die durchschnittliche Defektgröße (bei Patienten mit zwei Defekten, die des größeren Defekts) lag bei 3,5 ± 1,2 cm^2 (Spanne 0,8 - 7,5 cm^2). ICRS-Grad war III oder IV (51,5% bzw. 48,5%). Die Beurteilung des IKDC für die FAS-Population zeigte, dass beide Behandlungen im Vergleich zur Baseline (vor der Behandlung) statistisch signifikante Verbesserungen aufwiesen. Für die mit NOVOCART® 3D plus behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere IKDC (Skala von 0 bis 100) von 37,9 ± 13,6 bei Studienbeginn auf 70,2 ± 20,2 bei der Nachuntersuchung 24 Monate nach der Behandlung. Für Patienten, die mit Mikrofrakturierung behandelt wurden, erhöhte sich der mittlere IKDC von 38,4 ± 13,3 auf 70,8 ± 20,4 nach 24 Monaten. Die durchschnittliche Veränderung (Kleinste-Quadrate-Mittelwert) gegenüber vor der Behandlung betrug 30,9 Punkte in der NOVOCART® 3D plus-Gruppe und 29,9 Punkte in der Mikrofrakturierungs-Gruppe. In Bezug auf die Analyse des Unterschieds zwischen den Gruppen konnte zum 24-Monats-Zeitpunkt keine Überlegenheit von NOVOCART® 3D plus gegenüber Mikrofrakturierung nachgewiesen werden. Den Test auf Nichtunterlegenheit verglichen mit Mikrofrakturierung hat die Behandlung mit NOVOCART® 3D plus bestanden.

Die Ergebnisse des KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), des SF-36 (Short Form Health 36) und des objektiven IKDC Scores zeigten signifikante Verbesserungen gegenüber Baseline in beiden Behandlungsgruppen, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht signifikant. Allerdings zeigten sich in der Primäranalyse Trends (p-Wert von $p<0,1$) zu besseren Ergebnissen in der NOVOCART® 3D plus-Gruppe in den KOOS-Unterkategorien Schmerz und ADL (Activities of Daily Living) sowie in der mentalen Komponente des SF-36 (MCS). In den Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung fehlender Werte wurden die Unterschiede beim KOOS-Schmerz und SF-36-MCS sogar signifikant zugunsten von NOVOCART® 3D plus ($p<0,05$).

In einer zusätzlichen post-hoc Analyse wurden die derzeit verfügbaren Langzeitdaten für den subjektiven IKDC Score und den KOOS über den 24. Monat hinaus analysiert. Diese explorativen Analysen zeigten einen Trend zu besseren Behandlungsergebnissen in der NOVOCART® 3D plus-Gruppe im Vergleich zur Mikrofrakturierungs-Gruppe für den IKDC Score, den Gesamt-KOOS und die KOOS- Unterkategorien Schmerz, Symptome, ADL und Sport / Freizeit, insbesondere an Monat 48. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch (bis zum Vorliegen der Daten für alle Patienten) durch die für die späteren Zeitpunkte kontinuierlich abnehmende Patientenzahl begrenzt (Mikrofrakturierung / NOVOCART® 3D plus: 58/115 Patienten an Monat 36, 15/41 Patienten an Monat 48 und 7/18 Patienten an Monat 60).

Im MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) Gesamtscore zeigte sich über den beobachteten Zeitraum hinweg (Messzeitpunkte 3 Mo., 12 Mo. und 24 Mo.) ein Trend zur besseren Regenerat-Morphologie für NOVOCART® 3D plus ($p=0,098$). An Monat 12 war NOVOCART® 3D plus der Mikrofrakturierung signifikant überlegen ($p<0,05$).

Auf der MOCART-Subscore-Ebene wurden an Monat 12 und über den Gesamtzeitraum nominell signifikante Unterschiede zugunsten von NOVOCART® 3D plus in der Signalintensität (3D GRE) und der Struktur des Reparaturgewebes beobachtet. In einer Subgruppe von Patienten mit Defekten ≥ 4 cm^2 war die Defektauffüllung in der NOVOCART® 3D plus-Gruppe im Vergleich zur Mikrofrakturierung signifikant besser.

Außerdem gab es in der NOVOCART® 3D plus-Gruppe keine Assoziation zwischen Defektgröße (als kontinuierliche Variable) und Defektauffüllung, während sich in der Mikrofrakturierungs-Gruppe eine negative Assoziation zwischen Defektgröße und Defektauffüllung zeigte. Darüber hinaus wurde die Gewebetextur an Monat 24 mittels Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)-Analysen untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in mehreren relevanten GLCM-Parametern lassen auf eine bessere Organisation des Kollagenfasernetzwerks im NOVOCART® 3D plus-Regenerat im Vergleich zum Mikrofrakturierungs-Regenerat schließen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Es werden keine pharmakokinetischen Eigenschaften (Zellmigration) von NOVOCART® 3D angenommen, da die Knorpelzellen im Schwammanteil des Arzneiträgers fixiert sind.
Die zellundurchlässige, abdeckende Kollagenmembran des Arzneiträgers soll eine Migration der Zellen in den Außenraum des Defekts verhindern. Aus histologischen Gewebeuntersuchungen beim Menschen, die nach Transplantation von NOVOCART® 3D zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen wurden, ist bekannt, dass das kollagene Trägermaterial im Laufe von mehreren Wochen resorbiert wird.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Das verwendete Trägermaterial ist gemäß den durchgeführten Biokompatibilitätsstudien (ISO 10993) als toxikologisch unbedenklich eingestuft. Die durchgeführten präklinischen Studien haben eine gute Bioverträglichkeit belegt.

Neben der Verträglichkeit wurde auch die Wirksamkeit, d. h. die Fähigkeit zur Knorpelregeneration, der mit humanen charakterisierten Chondrozyten besiedelten biphasischen Matrix vor ihrer klinischen Einführung in-vitro und in Tierversuchen geprüft.

Für die Untersuchungen *in-vivo* wurden unter GLP-Bedingungen (Good Laboratory Practice) drei voneinander unabhängige SCID-Mausversuchsreihen durchgeführt. Die Versuche beinhalteten dabei Experimente im ektopen Lager, in einem chondralen Defektmodell sowie Dosisfindungsstudien zur erforderlichen Mindestzellzahl pro cm^2 Trägermaterial für eine reproduzierbare Knorpelbildung. Dabei wurde eine Knorpelregeneration im Bereich des zelltragenden Schwammanteils der biphasischen Matrix gefunden, jedoch keine unerwünschte Knorpelbildung durch die defektabdeckende und zellundurchlässige Membran hindurch. Die durchgeführten Studien zeigten keine unerwünschten lokalen oder systemischen Ereignisse, die auf die Transplantation der zellbesiedelten Matrix zurückgeführt werden konnten.

Ferner wurde mittels validierter Verfahren geprüft, ob die Kultivierung humaner Chondrozyten, wie sie zur Herstellung von NOVOCART® 3D verwendet wird, zu unerwünschten Veränderungen ihrer Chromosomeneigenschaften führt. Der Vergleich des Karyotyps vor und nach der Zellvermehrung ergab keine Hinweise auf pathologische Veränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kollagenbasierte biphasische Implantationsmatrix (Kollagen bovinen Ursprungs), D-Glukose, D-Ca-Pantothenat, Folsäure, L-Inositol, Nikotinamid, Pyridoxin x HCl, Riboflavin, Thiamin x HCl, DL-alpha Liponsäure, Biotin, Linolsäure-Methylester, Cyanocobalamin, Hypoxanthin, Thymidin, Putrescin x 2HCl, L-Alanin, L-Arginin x HCl, L-Asparagin x H_2O, L-Asparaginsäure, L-Cystein x HCl x H_2O, L-Glutaminsäure, L-Histidin x HCl x H_2O, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysin x HCl, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin x

H_2O x 2Na, L-Valin, L-Cystin x 2HCl, Glycin, L-Glutamin, HEPES, Na-Pyruvat, NaCl, KCl, $MgSO_4$, NaH_2PO_4, $NaHCO_3$, $FeSO_4$ x $7H_2O$, $Fe(NO_3)_3$ x $9H_2O$, Na_2HPO_4, $CuSO_4$ x $5H_2O$, $ZnSO_4$ x $7H_2O$, $MgCl_2$, $CaCl_2$, Cholinchlorid, Humanserum, L-Ascorbinsäure, Na-Chondroitinsulfat, Humaninsulin, Metacresol, Glycerol, Aqua ad injectabilia.

6.2. Inkompatibilitäten

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

6.3. Dauer der Haltbarkeit

NOVOCART® 3D ist nach Fertigstellung bis zu 3 Tage bzw. 72 h bei 2°C - 8°C haltbar.
Bitte entnehmen Sie dem Begleitschreiben und dem Hinweis „Verw. bis“ auf dem Etikett, bis wann das ausgelieferte NOVOCART® 3D-Transplantat haltbar ist.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

NOVOCART® 3D darf nicht eingefroren werden, da die biologischen Funktionen von Zellen und Zellprodukten beim Einfrieren beeinträchtigt werden können.

Aufbewahrung von NOVOCART® 3D bis zum Operationsbeginn im dafür vorgesehenen Transportsystem mit TIC™-System (Versandbox mit **48h** Temperaturschutz) oder Aufbewahrung des TIC™-Systems im Kühlschrank. Detaillierte Angaben zur Handhabung des TIC™-Systems finden Sie direkt auf der Kennzeichnung des Systems bzw. im Schulungsmaterial zu NOVOCART® 3D.

Das Transportsystem mit dem darin gelagerten Transplantat darf nicht in der Nähe des Gefahrenbereichs von röntgenbasierten bildgebenden Instrumenten (z.B. C-Bogen) und anderen Strahlungsquellengelagert werden., Während der Anwendung röntgenbasierter bildgebender Verfahren im OP muss das Transportsystem mit dem darin gelagerten NOVOCART® 3D-Transplantat aus dem Strahlenbereich entfernt werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Transplantation

Das Primärbehältnis, in dem sich das Transplantatprodukt NOVOCART® 3D befindet, wird in einem Transportgefäß (unsteriler Schutzbehälter) geliefert. Das Primärbehältnis ist ein rundes Gefäß mit Schraubverschluss (siehe Abbildung 1). Die besiedelten Matrixeinheiten von NOVOCART® 3D werden mit einem Transportsystem ausgeliefert.

Das unter Reinraumbedingungen aseptisch hergestellte Transplantatprodukt befindet sich auf einer Polyethylenplatte (PE-Platte) in einem Formulierungsmedium. Es wird durch einen Metallrahmen mit Bügel auf der PE-Platte festgehalten. Das außen unsterile Transportgefäß wird geöffnet und an den sterilen OP-Bereich angereicht.

Mit einer sterilen Fasszange wird das Trägersystem am Metallbügel entnommen und auf den sterilen OP-Beistelltisch zur weiteren Vorbereitung (ausstanzen, zuschneiden) abgelegt.



Abbildung 1: Transportgefäß mit auf der PE-Platte einliegendem NOVOCART® 3D Transplantat

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist die Unversehrtheit des äußeren Gefäßes zu prüfen (intakte Versiegelung des Schraubdeckels durch das Etikett).

Das Transplantat darf nicht gefroren sein und im Verlauf der Anwendung nicht austrocknen oder zu sehr gequetscht werden, da hierdurch die biologischen Funktionen der Chondrozyten und damit die Wirksamkeit von NOVOCART® 3D beeinträchtigt werden können.

Für die Anwendung von NOVOCART® 3D sind zwei Eingriffe erforderlich:

1. Eingriff: Gewebeentnahme

Während des ersten Eingriffs erfolgt mittels eines speziellen Einmalinstrumentariums (vorzugsweise Entnahmetrephine der Firma Aesculap AG) eine arthroskopisch-unterstützte Entnahme von autologem Gewebe (Knorpel-Knochen-Stanzen). Die Entnahme erfolgt unter Sicht mit der Trephine außerhalb der Belastungszone des Kniegelenks (z. B. interkondyläre Notch). In der nachfolgenden Tabelle 2 ist die Anzahl der zu entnehmenden Knorpel-Knochenstanzen im Verhältnis zu den möglichen (Gesamt-)Defektgrößen dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl der Knorpel-Knochenstanzen in Abhängigkeit der (Gesamt-)Defektgrößen

Einzeldefektgröße*	**Anzahl zu entnehmender Knorpel-Knochen-Stanzen**
≥ 2 cm² bis ≤ 10 cm²	3
Summe zweier Einzeldefekte*	**Anzahl zu entnehmender Knorpel-Knochen-Stanzen**
≥ 4 cm² bis ≤ 10 cm²	3
>10 cm² bis ≤ 20 cm² (2 NOVOCART® 3D Produkte)	6

*Bitte beachten Sie die im Abschnitt 4.1 genannten Größenbeschränkungen für die mit NOVOCART® 3D behandelbaren Defekte.

Das Knorpelgewebe sollte kompakt und seine Oberfläche intakt und glatt sein.
Sollte im Einzelfall kein geeigneter Knorpelbereich für die Entnahme von Knorpel-Knochen-Stanzen zur Verfügung stehen oder sollten die ersten zwei entnommenen Stanzen keine ausreichende Knorpelschicht (mindestens 2 mm) aufweisen, ist von einer geplanten Behandlung mit NOVOCART® 3D abzusehen. Die Länge der zu entnehmenden Stanzen sollte ca. 7 mm betragen. Die Entnahme kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

2. Eingriff: Transplantation von NOVOCART® 3D (MACT)

Zur Transplantation wird das mitgelieferte Instrumentenset (Ringstanzen und Küretten) empfohlen. Mit den Instrumenten wird das Defektdébridement bis auf die intakte subchondrale Knochenlamelle vorgenommen. Auftretende Blutungen der Knochenplatte sind durch Epinephrin oder durch punktuell und sparsam aufgetragenen Fibrinkleber zu stillen. Mit der zur Defektpräparation verwendeten Ringstanze wird anschließend die individuelle Transplantatgröße ausgestanzt. Das Transplantat wird in den Defekt eingelegt, wobei die offenporige Seite der biphasischen Matrix dem Defektboden zugewandt sein muss. Die Transplantatfixierung in der präparierten Defektkammer erfolgt mit Hilfe resorbierbarer Einzelknopfnähte.

Eine gut erhaltene Knorpelrandleiste ist zu empfehlen. Bei nicht vollständig erhaltener Randleiste kann das Transplantat durch transossäre Bohrung mit Hilfe von Einzelknopfnähten fixiert werden.

Im Falle der Behandlung eines osteochondralen Defekts, z. B. bei Osteochondrosis dissecans, ist vor der Anwendung von NOVOCART® 3D die subchondrale Knochenlammelle zu rekonstruieren.

Die einzuplanende Zeit zwischen der Gewebeentnahme und der Transplantation des Knorpelzellprodukts beträgt ca. 3 Wochen. Dieser Zeitraum wird für die Zellexpansion und die Herstellung von NOVOCART® 3D benötigt.

Fälle, in denen die Lieferung von NOVOCART® 3D nicht möglich ist
Gelegentlich kann eine Freigabe des Produkts und somit eine Transplantation nicht erfolgen, so dass gegebenenfalls eine erneute Gewebeentnahme zur Herstellung eines neuen NOVOCART® 3D-Transplantats erforderlich ist. Dies ist z. B. dann der Fall, wenn das entnommene Gewebe nicht die erforderlichen Qualitätskriterien für eine weitere Bearbeitung erfüllt oder die erforderliche Zellzahl bzw. -vitalität zur Herstellung des Transplantats nicht erreicht wird.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG NACH §4b AMG

TETEC Tissue Engineering Technologies AG
Aspenhaustraße 18
D-72770 Reutlingen
Tel.: +49 (0) 7121 1626-0
Fax: +49 (0) 7121 1626-199
E-Mail: info@tetec-ag.de

8. GENEHMIGUNGSNUMMER

PEI.A.11511.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG

27.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig