Fachinformation

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NOVOCART® Inject 2-8 Millionen humane autologe Chondrozyten/ml Zellsuspension, Injektionszubereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

NOVOCART® Inject ist eine Injektionszubereitung, welche aus zwei Komponenten besteht. Komponente A (Vial A) enthält neben autologen, *in vitro* expandierten, charakterisierten und vitalen humanen Gelenkknorpelzellen (Chondrozyten) auch modifiziertes humanes Serumalbumin (MAHSA) sowie eine isotonische Natriumhyaluronat-Lösung. Die BTPEG-Lösung in Vial B (Komponente B) fungiert als MAHSA-Quervernetzer, so dass sich bei gleichzeitiger Injektion beider Komponenten ins Gelenk *in situ* ein Gel bildet, in das die Knorpelzellen eingebettet sind.

2.2 Qualitative und quantitative Beschreibung

Vial A: 0,8 ml Zellsuspension (8-32 Millionen autologe Chondrozyten in Formulierungsmedium); 1,8 ml Zellkulturmedium; 1,0 ml isotonische Natriumhyaluronat-Lösung (3-7 µg/µl Hyaluronsäure); 0,4 ml MAHSA-Lösung (1,8-2,8 mM Albumin)

Vial B: 1,0 ml 12-18 mM BTPEG in isotonischer 1 mM HCl-Lösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionszubereitung für die Durchführung einer Matrixgekoppelten Autologen Chondrozyten-Transplantation (MACT).

4. KLINISCHE ANGABEN

Die folgenden Angaben ergeben sich aus Erkenntnissen bereits erfolgter klinischer Anwendungen bzw. basieren auf präklinischen Daten und Daten einer klinischen Phase III-Studie.

4.1 Anwendungsgebiete

Indikationen

Umschriebene Gelenkknorpelschäden 3. und 4. Grades des Knies gemäß der „International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society“ (ICRS)-Klassifikation.
Defekte mit erhaltenem Containment (= vollständig erhaltene Knorpelrandleiste um den Defekt) stellen besonders geeignete Indikationen dar.

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. Eine Obergrenze der Defektgröße wird nicht definiert. In einer klinischen Studie der Phase III mit NOVOCART® Inject wurden Patienten mit Knorpeldefekten im Kniegelenk bis zu einer Gesamtdefektgröße von 12 cm^2 behandelt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

NOVOCART® Inject darf nur von einem Arzt mit produktspezifischem Fachwissen (Teilnahme an einer Schulung zur Gewebeentnahme und zur Transplantation von NOVOCART® Inject) durchgeführt werden. Ferner sind wichtige gesetzliche Vorgaben, die Durchführung der aseptischen Entnahme von Knorpelgewebe und die aseptische Transplantation von NOVOCART® Inject im behördlich genehmigten Schulungsmaterial von NOVOCART® Inject („*Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für medizinische Fachkräfte***“**) beschrieben und müssen berücksichtigt werden.

Dosierung

NOVOCART® Inject ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).
NOVOCART® Inject enthält ca. 2-8 Mio. Chondrozyten pro ml Zellsuspension.
Gesamtvolumen: 5 ml (4 ml Zellsuspension und 1 ml BTPEG-haltige Vernetzerlösung).
Gesamtzellzahl / Vial A: ca. 8-32 Mio. Zellen/4 ml.
Die zu applizierende Menge an NOVOCART® Inject richtet sich nach der Größe des zu füllenden Defekts. Bei einer Applikationshöhe von 2,5 mm weist das Gel eine Dosierung von ca. 0,4-1,6 Mio. Zellen pro cm^2 Defektfläche auf.

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 der oben genannten Phase III-Studie waren 20 Patienten älter als 50 Jahre. Das Höchstalter betrug 62 Jahre.

Art der Anwendung

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

Für die Behandlung mit NOVOCART® Inject sind zwei Eingriffe erforderlich (eine Gewebeentnahme sowie die Transplantation des Produkts (MACT)). Die MACT muss während eines chirurgischen Eingriffs erfolgen (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie). Sie kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.
Die Zellsuspension wird zusammen mit der BTPEG-haltigen Vernetzerlösung mittels eines speziellen Applikationssystems in den zuvor präparierten Defektbereich injiziert. Dabei sollte die präparierte Defektkammer von einer überwiegend intakten Knorpelrandschulter umgeben und weitgehend trocken sein (siehe Abschnitt 4.4). Die Chondrozyten werden hierbei *in situ* durch das sich bildende Gel auch ohne zusätzliche Abdeckung im Defektareal fixiert und so im Defektgebiet gehalten.

Ausführliche Hinweise zu beiden Eingriffen bzw. zur Vorbereitung und Handhabung von NOVOCART® Inject siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

NOVOCART® Inject 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
- Implantierte Carbonstifte oder Schlittenprothesen
- Entzündliche Gelenkerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)
- Korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“)
- Mehr als zwei voneinander unabhängige Knorpelschäden desselben Gelenks
- Offene Wachstumsfugen bei Kindern und Jugendlichen
- Diffuse Chondromalazie > Grad 1

- 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)
- Patellamalalignment (Korrektur vor oder während der MACT)
- Funktionell relevante, angeborene oder erworbene Deformationen der Patella

Andere Ausschlusskriterien:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Unbehandelte Störungen der Blutgerinnung
- Chronische Infektionskrankheiten (nicht grundsätzlich bei Hepatitis oder HIV)
- Tumorerkrankungen, bestehend oder innerhalb der letzten 5 Jahre
- Strahlentherapie des betroffenen Gelenks (z. B. Radiosynoviorthese)
- Metabolische Arthropathien (z. B. Gicht/Pseudogicht)
- Autoimmunerkrankungen in akut entzündlichen Phasen
- Unbehandelte oder nicht ausgeheilte Borreliose
- Schwere neurologische Erkrankungen oder muskuläre Erkrankungen (ALS; MS)
- Adipositas (Body-Mass-Index > 35 kg/m^2)
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

NOVOCART® Inject ist ein autologes Zelltransplantat. 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® Inject übereinstimmen.

Patienten mit lang bestehender präoperativer Beschwerdedauer (> 3 Jahre) müssen im Aufklärungsgespräch darauf hingewiesen werden, dass unter diesen Bedingungen möglicherweise ein höheres Versagensrisiko für eine Behandlung mit NOVOCART® Inject besteht.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Prophylaktisch sollte perioperativ ein antibiotischer Schutz mit hoher Wirksamkeit bei Knochen- und Weichteilinfekten verabreicht werden.
- Tiefe knöcherne Substanzdefekte bedürfen einer zusätzlichen knöchernen Rekonstruktion, da die mit NOVOCART® Inject zu behandelnden Gelenk-knorpeldefekte eine intakte oder zuvor rekonstruierte knöcherne Grenzlamelle aufweisen sollten.

- Grundsätzlich muss NOVOCART® Inject in einen gesäuberten und weitgehend trockenen Defekt appliziert werden. Steht die Möglichkeit der Arthroskopie mit Gas nicht zur Verfügung, sondern wird für die Transplantation mit Flüssigkeit arthroskopiert, darf keine Purisole®-Lösung verwendet werden, da diese die Gelbildung stören kann. Stattdessen kann Ringer- oder NaCl-Lösung eingesetzt werden. Verwendete Arthroskopielösungen müssen vor der Defektbehandlung mit NOVOCART® Inject aus dem Gelenk abgelassen werden. Ferner kann unter Verwendung einer geeigneten Klemme armiert mit einem sterilen Tupfer ein während der Knorpelentnahme bereits vorpräparierter Defekt nochmals gesäubert und bestehende Flüssigkeits- oder Blutreste vor Applikation von NOVOCART® Inject entfernt werden.
- Entfernen Sie fibröses oder schadhaftes Gewebe vollständig bis auf die subchondrale Knochenplatte und den defektangrenzenden gesunden Gelenkknorpel. Starke Blutungen aus der präparierten subchondralen Knochenplatte sollten verhindert oder ggf. vor der Applikation von NOVOCART® Inject gestillt werden.

  Eine genaue Anleitung zur Präparation des Transplantatlagers können Sie in dem Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® Inject nachlesen.

<u>Postoperative Nachbehandlung und Rehabilitation</u>
Die Form der postoperativen Nachbehandlung wird vor allem von der anatomischen Lage des Defekts bestimmt. Postoperativ sollte das Gelenk für 48 Stunden nicht durchbewegt werden. Anschließend kann der Patient mobilisiert werden.
Details zu notwendigen Begleit- und Nachbehandlungen entnehmen Sie bitte dem Schulungsmaterial von NOVOCART® Inject. Die Nachbehandlung richtet sich generell nach den entsprechenden Empfehlungen der DGOU.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Die intraartikuläre Gabe von Analgetika, wird im Rahmen der Anwendung von NOVOCART® Inject nicht empfohlen, da diese Substanzen eine zytotoxische Wirkung aufweisen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von autologen Chondrozyten und dem eingesetzten Trägermaterial bei Schwangeren und in der Stillzeit vor.

Wird eine Patientin nach der Entnahme von Gewebe, aber vor der Transplantation des autologen Produkts NOVOCART® Inject 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 von NOVOCART® Inject schwanger, sollte die begleitende Schmerzmedikation geprüft und eventuell angepasst werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
In der postoperativen Zeit und während der Rehabilitationsphase ist 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 und unerwünschte Reaktionen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:
Im Rahmen der Behandlung mit NOVOCART® Inject kann es zu unerwünschten Wirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Transplantation oder Gewebeentnahme) oder in Zusammenhang mit dem Transplantat NOVOCART® Inject selbst auftreten können.

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

Liste der unerwünschten Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen werden nachstehend in 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 unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt. Die in Tabelle 1 angegebenen Häufigkeiten basieren auf 102 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® Inject nach Markteinführung.

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Gelenkinfektion, Postoperative (oberflächliche) Wund-infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		subchondrales Knochenmarködem	
Erkrankungen des Nervensystems			Komplexes regionales Schmerzsyndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Narbenschmerz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Gelenkerguss, Gelenk-schwellung	Gelenkkrepitation, Muskelatrophie, Muskelschwäche, Laterales Kompressionssyndrom der Patella, Gelenkblockade, Gelenksteifigkeit	Arthrofibrose, Adhäsionen, Ausbildung freier Gelenk-körper (Gelenkmaus), Hämarthros, Synovitis, Bewegungseinschränkung des Gelenks,

			Chondropathie (wie z. B. Ulzeration oder Chondromalazie) Subchondrale Knochen-zyste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			(oberflächliche) Wundheilungsstörung
Untersuchungen			Erhöhung des C-reaktiven Proteinwerts
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transplantatversagen aufgrund z. B. einer vollständigen Ablösung des Transplantats oder keiner oder unzureichender Bildung von Regenerations-gewebe, Lokales Hämatom, Allgemeine, mit einer Anästhesie verbundene Risiken und Nebenwirkungen wie z. B. Hypotonie oder Bradykardie	(klinisch relevante) Transplantathypertrophie, ggf. mit Ausbildung einer Gelenkstufe, Teil-Ablösung des Transplantats, Postoperative Thrombose, Verletzung von (oberflächlichen) Nerven mit evtl. Gefühlsstörungen und Lähmungs-erscheinungen, Blutung an der Inzisionsstelle

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen:

- Transplantatversagen
Im Rahmen einer NOVOCART® Inject-Behandlung wird eine fehlende Defektauffüllung 6 Monate nach Transplantation oder eine nur unvollständige Defektauffüllung mit neuem Gewebe 2 Jahre nach Transplantation in Verbindung mit anhaltenden oder rezidivierenden Beschwerden als Transplantatversagen angesehen. Auch eine fehlende Defektauffüllung aufgrund einer vollständigen Delamination des Transplantats stellt ein Transplantatversagen dar. Eine vollständige Delamination des Transplantats kann z. B. durch eine Immunantwort hervorgerufen werden, weshalb eine Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe von NOVOCART® Inject als Kontraindikation aufgelistet ist. Zudem kann die Nichteinhaltung des postoperativen Rehabilitations-programms das Risiko für ein Transplantatversagen erhöhen. Das weitere Vorgehen nach einem Transplantatversagen ist individuell festzulegen, eine erneute Behandlung mit NOVOCART® Inject ist aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen.
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.

- Bei den sehr häufig beobachteten Fällen von Arthralgie, Gelenkerguss und Gelenk-schwellung 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 und unerwünschten Reaktionen nach der Genehmigung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von NOVOCART® Inject. Angehörige von Gesundheitsberufen sind daher aufgefordert, jeden Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses oder einer unerwünschten Reaktion / Nebenwirkung, das / die im Rahmen der Gewebeentnahme bzw. Anwendung von NOVOCART® Inject 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 Telefon +49 6103 77 3116/3117, per Telefax +49 6103 77 1268, per Post, per E-Mail (biovigilance@pei.de) oder über die Webseite www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Allgemeine Überdosierungen sind nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die pharmakodynamische Wirkweise ist, bedingt durch die Funktion der biologischen Rekonstruktion symptomatischer Knorpelschäden, lokal begrenzt. Durch die Fixierung der Zellen im verwendeten Trägermaterial soll eine systemische Migration verhindert werden.
Die nicht-zellbasierten Bestandteile des Trägermaterials wurden als biokompatibel gemäß DIN EN ISO 10993 bewertet. Das eingesetzte Natriumhyaluronat des zertifizierten Medizinprodukts (Ostenil® plus) ist eine humananaloge Substanz. Das Humanalbumin zur Herstellung der MAHSA wird als sterile Infusionslösung in der vorgegebenen Qualität der Monografie des Europäischen Arzneibuchs, oder als zugelassenes Arzneimittel (Albiomin® 20%) bezogen.
Klassische pharmakodynamische Daten wurden für NOVOCART® Inject nicht erhoben.

Klinische Wirksamkeit

Phase III-Studie
Zurzeit läuft eine multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von großen fokalen Knorpeldefekten (4 bis 12 cm^2) im Kniegelenk (Femurkondyle, Trochlea, Patella oder Tibiaplateau) mit NOVOCART® Inject über einen Zeitraum von 5 Jahren zu evaluieren. Die Ergebnisse der Primäranalyse nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen vor. Weitere Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahre nach Behandlung werden Langzeitdaten zur Wirksamkeit der Behandlung mit NOVOCART® Inject liefern.

Die Analysepopulation umfasste 100 Patienten (37 Frauen, 63 Männer) im Durchschnittsalter von 39,8 ± 11,5 Jahren (Spanne: 15 bis 62 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 27,0 ± 4,1 kg/m^2. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte nur einen Knorpeldefekt (ICRS-Grad III oder IV), 30,0% der Patienten hatten 2 Knorpeldefekte. Die mittlere Einzeldefektgröße betrug 4,8 ± 1,9 cm^2 (Spanne: 1,0 bis 10,4 cm^2), während die durchschnittliche Gesamtdefektgröße (bei Patienten mit 2 Läsionen wurden beide Läsionen zu einem Einzelwert addiert) bei 6,3 ± 2,1 cm^2 lag (Spanne: 4,0 bis 12,5 cm^2). Insgesamt 52 Patienten (52,0%) hatten sich vor Studieneintritt mindestens einer Operation am Knie unterzogen, darunter 8 Patienten (8,0%) mit fehlgeschlagener vorangegangener Knorpelreparatur.

Die primäre Zielvariable war der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Das primäre Studienziel war zu zeigen, dass die KOOS Responderrate (Anteil der Patienten, die sich gegenüber dem präoperativen Wert um mindestens 10 Punkte im Gesamt-KOOS verbessert haben) 24 Monate nach Behandlung mit NOVOCART® Inject über 40% liegt. Im Ergebnis betrug die KOOS Responderrate zu diesem Zeitpunkt 93% mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) zwischen 86,1 und 97,1 und lag damit statistisch signifikant über 40% ($p<0,0001$). Die Analyse im Zeitverlauf zeigte, dass die KOOS Responderrate sogar schon zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 3 Monaten mit 71% und einem 95%-KI zwischen 61,1 und 79,6 ($p<0,0001$) die Hürde von 40% übertroffen hatte.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Gesamt-KOOS gegenüber dem Ausgangswert; andere sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen in den 5 KOOS-Subscores (Schmerz, Symptome, ADL [Activities of Daily Living], Sport/Freizeit und Lebensqualität [QoL]), Responderraten und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert basierend auf dem subjektiven IKDC (International Knee Documentation Committee)-Score, dem objektiven IKDC (Knieuntersuchung) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L).

Der mittlere Gesamt-KOOS stieg von 39.8 ± 14,3 Punkte bei Studienbeginn auf 82,4 ± 16,4 Punkte bei der Nachuntersuchung 24 Monate nach Behandlung (die Skala reicht von 0 [schlechtestes Ergebnis] bis 100 [bestes Ergebnis]). Die durchschnittliche Verbesserung (Kleinste-Quadrate-Mittelwert) betrug 42,0 ± 1,8 Punkte (95%-KI zwischen 38,4 und 45,7). Die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert waren im Gesamt-KOOS und in allen 5 KOOS-Subscores ab (einschließlich) Monat 3 bis Monat 24 signifikant ($p<0,0001$). Die stärkste Verbesserung an Monat 24 (d. h. ein Anstieg um mehr als 40 Punkte) wurde in den Subscores Sport/Freizeit (mittlerer Anstieg um 54,7 ± 26,2 Punkte [Median: 60,0 Punkte]) und QoL (mittlerer Anstieg um 47,2 ± 25,7 Punkte [Median: 50,0 Punkte]) beobachtet. Auch alle weiteren sekundären Endpunkte zeigten sehr konsistente Ergebnisse im Einklang mit dem primären Endpunkt, d. h. frühe und signifikante Verbesserung ab (einschließlich) Monat 3 und anhaltende oder sogar zunehmende Verbesserung bis Monat 24.

In einer Subgruppe von 25 Patienten wurden magnetresonanztomographische (MRT) Bilder gemäß dem Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART)-Score ausgewertet (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis). Der MOCART Gesamtscore betrug 70,0 Punkte (Median: 75,0) nach 12 Monaten und stieg auf 80,0 Punkte (Median: 90,0) nach 24 Monaten (95%-KI an Monat 24: 70,0 bis 90,0 Punkte). Insgesamt deuteten alle MRT-basierten Ergebnisse (MOCART und T2 Mapping) darauf hin, dass die beobachteten klinischen Verbesserungen von einer fortschreitenden Transplantatreifung und Knorpel-reorganisation begleitet wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Klassische biopharmazeutische Daten zu Absorption, Distribution, Metabolismus und Ausscheidung wurden für die verwendeten autologen Chondrozyten in NOVOCART® Inject als zellbasiertes ATMP nicht erhoben.

In *in vitro* Versuchen sowie im Kleintiermodell (NOD-SCID-Maus) wurden die langfristige Überlebensfähigkeit der Zellen in dem Gel sowie die Synthese hyalinen Knorpels nachgewiesen. Am lebenden Minischwein wurde in einem Beobachtungszeitraum von 2-4 Wochen gezeigt, dass das mit Chondrozyten besiedelte Gel ohne eine weitere Abdeckung im behandelten Defekt verblieb und gut von den Tieren toleriert wurde. Bei Verwendung eines analogen Produkts, bei dem die Gelenkchondrozyten durch Bandscheibenchondrozyten ersetzt wurden, waren in einem Großtiermodell am Schaf (Bandscheibe) nach ca. 6 Monaten keine Gelrückstände mehr nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Untersuchungen zur Toxikologie des verwendeten Arzneiträgers wurden nach DIN EN ISO 10993 durchgeführt:

Studien zu Zytoxizität / Irritation / Sensibilisierung / Akute systemische Toxizität / Hämokompatibilität / Genotoxizität / Transplantationstest (90 Tage) / Pyrogentest nach EP / Subchronische Toxizität und Chemische Analyse ergaben keinen Hinweis auf Sicherheitsrisiken.

Bei Untersuchungen an Chondrozyten aus dem Kniegelenk, die analog zur Herstellung von NOVOCART® Inject isoliert und kultiviert wurden, ergab ein Vergleich des Karyotyps vor und nach der Zellvermehrung keine Hinweise auf pathologische Veränderungen. Das gleiche Ergebnis ist aus der Literatur für Chondrozyten aus dem Kniegelenk bekannt, die länger kultiviert und zwischenzeitlich passagiert wurden.

Für Chondrozyten aus anderen Gelenken liegen keine Daten vor. Es ist aber davon auszugehen, dass oben genannte Ergebnisse auch auf diese Chondrozyten zutreffen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhyaluronat, MAHSA (modifizierte Maleimido-Albuminlösung), BTPEG (α,ω-Bis-thio-polyethylenglykol), HCl, D-Glukose, D-Ca-Pantothenat (Vitamin B_5), Folsäure, L-Inositol, Nikotinamid (Vitamin B_3), Pyridoxin x HCl (Vitamin B_6), Riboflavin (Vitamin B_2), Thiamin x HCl (Vitamin B_1), DL-alpha Liponsäure, D-Biotin (Vitamin H), Linolsäure- Methylester, Cyanocobalamin (Vitamin B_{12}), Hypoxanthin, Thymidin, Putrescin x 2HCl, L-Alanin, L-Arginin x HCl, L-Asparagin, L-Asparaginsäure, L-Cystein x HCl, L-Glutaminsäure, L-Histidin x HCl, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysin x HCl, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin x 2Na, L-Valin, L-Cystein x 2HCl, Glycin, L-Glutamin, HEPES, Na-Pyruvat, NaCl, KCl, $MgSO_4$, NaH_2PO_4, $NaHCO_3$, $FeSO_4$, $Fe(NO_3)_3$, Na_2HPO_4, $CuSO_4$, $ZnSO_4$, $MgCl_2$, $CaCl_2$, Cholinchlorid, Humanserum, Humanalbumin, Natriumcaprylat, N-Acetyl-DL-tryptophanat, Mannitol, 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® Inject ist nach Fertigstellung bis zu 102 h bei 2°C - 8°C haltbar. Bitte entnehmen Sie dem Begleitschreiben und dem Etikett („verwendbar bis“), bis wann das ausgelieferte NOVOCART® Inject haltbar ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerbedingung: Im Kühlschrank lagern (**2°C - 8°C**).

NOVOCART® Inject ist für eine optimale Konsistenz 20-30 min vor Applikation aus dem Kühlsystem zu entnehmen und bis zur eigentlichen Applikation bei Raumtemperatur zu lagern.

NOVOCART® Inject darf **nicht eingefroren werden**, da die biologischen Funktionen von Zellen und Zellprodukten beim Einfrieren beeinträchtigt werden können.
Aufbewahrung von NOVOCART® Inject bis zum Operationsbeginn im dafür vorgesehenen Transportsystem mit TIC™-System (Versandbox mit **48 h** Temperaturschutz) oder Aufbewahrung des TIC™-Systems im Kühlschrank (2°C - 8°C).
Das TIC™-System darf nicht in der Nähe des Strahlungsbereiches von röntgenbasierten bildgebenden Instrumenten (z. B. C-Bogen) und anderen Strahlungsquellen gelagert werden. Während der Anwendung röntgenbasierter bildgebender Verfahren im OP muss der Transportkoffer mit dem darin gelagerten NOVOCART® Inject aus dem Strahlenbereich entfernt werden.

Detaillierte Angaben zur Handhabung des TIC™-Systems finden Sie direkt auf der Kennzeichnung des Systems und im Schulungsmaterial des Produkts.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die zwei Vials mit NOVOCART® Inject befinden sich in einem äußeren Schutz-(Transport-) Behälter (siehe Abb. 2). Dieser enthält einen Vialhalter mit der Zellsuspension in einem 6 ml-Vial und der BTPEG-haltigen Vernetzerlösung in einem 2 ml-Vial (siehe Abb. 3 und 4).



Abb.2
Unsteriler Transportbehälter mit Vial A, B und Vialhalter

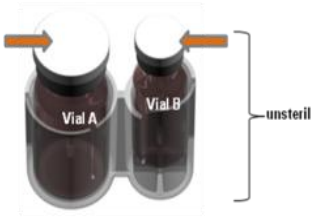


Abb. 3
Vialhalter mit Vial A (Zellsuspension) und Vial B (Vernetzerlösung) mit Flip OFF-Deckel

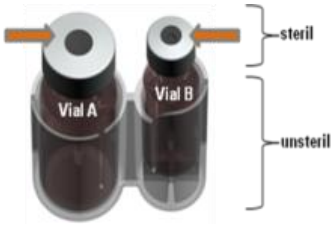


Abb. 4
Vials bei entferntem Flip OFF-Deckel mit sterilem Gummidurchstich für das Applikationssystem. Achtung: die Oberflächen sind nach Zerstörung der Flip-Kappen steril!

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist die Unversehrtheit des äußeren Transportgefäßes zu kontrollieren (intakte Versiegelung des Schraubdeckels durch das Etikett). Ferner müssen die Lösungen der beiden Vials vor Gebrauch visuell geprüft werden und dürfen nur dann verwendet werden, wenn sie klar und ohne Aggregate sind.

Für die Anwendung von NOVOCART® Inject sind zwei Eingriffe erforderlich:

1. Eingriff: Gewebeentnahme

Während des ersten Eingriffs erfolgt unter Verwendung eines speziellen Einmalinstrumentariums (Entnahmetrephine der Firma Aesculap AG) eine arthroskopisch-unterstützte Gewebeentnahme von Knorpel-Knochen-Stanzen (Biopsie) statt. Unter Sicht werden unabhängig vom zu behandelnden Gelenk mit der Trephine drei Knorpel-Knochen-Stanzen außerhalb der Belastungszone des Gelenks entnommen. Das zu entnehmende 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 aufweisen, ist von einer geplanten Behandlung mit NOVOCART® Inject abzusehen.** Die Länge der zu entnehmenden Stanzen sollte ca. 7 mm betragen. Die Entnahme kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

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

2. Eingriff: Transplantation von NOVOCART® Inject

Im zweiten Eingriff findet die Transplantation des autologen Knorpelzellprodukts statt. Die Zellsuspension wird zusammen mit der BTPEG-haltigen Vernetzerlösung mittels eines speziellen Applikationssystems (Doppelkammerspritze mit Adapter und Verwirbler, siehe Abb. 1) in den zuvor präparierten Defektbereich injiziert. Um eine optimale Gelbildung für eine Injektion zu gewährleisten, ist NOVOCART® Inject bis zur Anwendung bei 2-8°C aufzubewahren und muss unmittelbar vor der eigentlichen Applikation für 20-30 min bei Raumtemperatur gelagert werden (siehe Abschnitt 6.4).

Zur Durchmischung der Zellsuspension mit der Vernetzerlösung, müssen zunächst die Adapter der armierten Doppelkammerspritze passgerecht auf das Vialsystem gesetzt werden. Es ist zu beachten, dass die beiden Vials und der Vialhalter außen unsteril sind (Abb. 1A). Danach wird die Spritze gedreht und gleichmäßig bis zum Anschlag aufgezogen (Abb. 1B). Um eine homogene Vermischung der beiden Produktkomponenten zu gewährleisten, muss vor der Injektion ein hierfür vorgesehener Verwirbler auf die Doppelkammerspritze aufgesetzt werden (Abb. 1C). Dann wird die mitgelieferte Einmalknopfkanüle bzw. Feinnadelkanüle auf den Verwirbler geschraubt (Abb. 1D) und das System entlüftet.

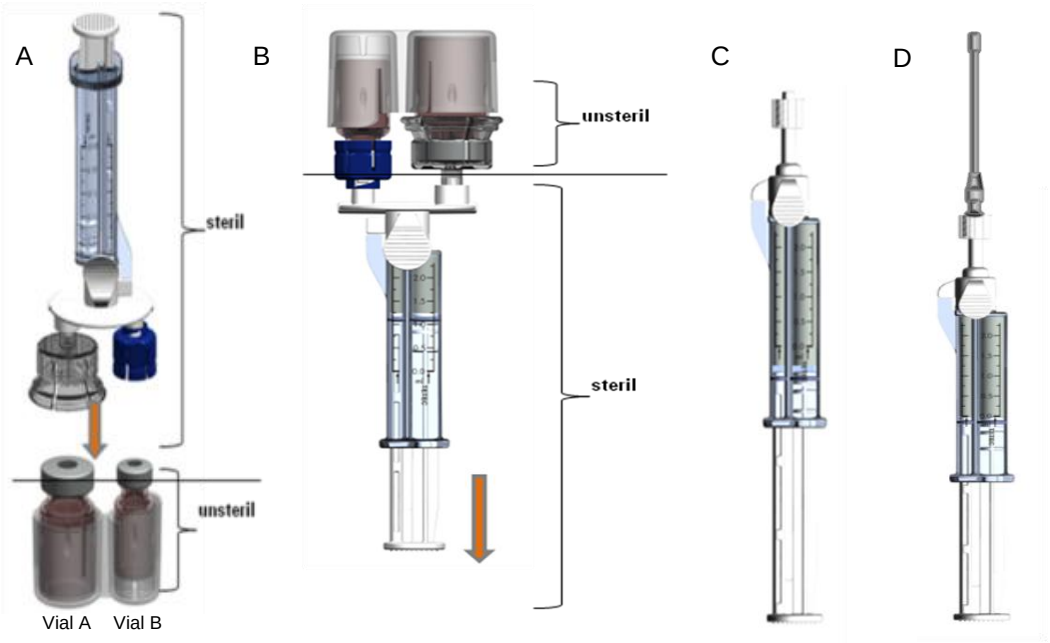


Abb. 1A: Applikationssystem mit armierten sterilen Adaptern zur Arretierung der Vials
Abb. 1B: Applikationssystem mit Adapter und aufgesetzten Vials zur Befüllung der Doppelkammerspritze
Abb. 1C: Doppelkammerspritze mit aufgesetztem Verwirbler
Abb. 1D: Doppelkammerspritze mit aufgesetztem Verwirbler mit Knopfkanüle

Die Applikation von NOVOCART® Inject kann nach erfolgreicher Überprüfung der Gelbildung erfolgen. Zur Kontrolle der korrekten Gelbildung werden ca. 15 Tropfen des Produkts in eine Nierenschale (o. ä.) gegeben und nach ca. 30 Sekunden mittels eines stumpfen Gegenstands (z. B. Schutzhülle der Kanüle) auf erfolgreiche Gelbildung geprüft.
Die Applikation des Produkts sollte schrittweise in kleinen Portionen und unter Vermeidung von zu starkem Applikationsdruck erfolgen. Es ist darauf zu achten, dass keine größeren Gelmengen an andere Stellen des Gelenks appliziert werden bzw. dass NOVOCART® Inject ausschließlich zur Defektbehandlung, d. h. -auffüllung, verwendet wird. Auch sollte der Defekt nicht über Niveau aufgefüllt werden.
Versehentlich an falscher Stelle appliziertes NOVOCART® Inject kann vorsichtig mit Hilfe eines gestielten Tupfers und ggf. auch mit einer Saugstanze entfernt werden. Sollte das in den Defekt eingebrachte Hydrogel dabei an einer Stelle geschädigt bzw. zu weit abgetragen werden, kann nachappliziert werden.

Ca. 1 bis 3 Minuten nach der Applikation des Hydrogels in den Defekt ist durch Bewegen des Gelenks die Stabilität des Transplantats im Defektlager zu überprüfen. Danach kann das Gelenk schichtweise verschlossen werden.

Bitte beachten Sie zur exakten Handhabung des Applikationssystems auch die ausführliche Beschreibung im **Schulungsmaterial von NOVOCART® Inject**.

Fälle, in denen die Lieferung von NOVOCART® Inject nicht möglich ist
Gelegentlich kann eine Freigabe des Produkts und somit eine Transplantation nicht erfolgen, so dass ggf. eine erneute Gewebeentnahme zur Herstellung eines neuen NOVOCART® Inject-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. Ebenso kann eine unzureichende Gelbildung entweder bei dem vor der Applikation durchzuführenden Gelbildungstest oder nach Applikation des Produkts in den Defekt nicht ausgeschlossen werden. Das mögliche weitere Vorgehen in solchen Fällen ist dem NOVOCART® Inject-Schulungsmaterial für den anwendenden Arzt zu entnehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
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
72770 Reutlingen
Tel.: +49 (0) 7121 1626-0
Fax: +49 (0) 7121 1626-199
E-Mail: info@tetec-ag.de

8. GENEHMIGUNGSNUMMER

PEI.A.11763.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG

27.06.2016

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig