

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre en suspension pour implantation

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### 2.1 Description générale

Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées *ex vivo* exprimant des protéines marqueur spécifiques.

### 2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon de produit contient 4 millions de cellules de cartilage humain autologue dans une suspension cellulaire de 0,4 ml, correspondant à une concentration de 10 000 cellules/microlitre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour implantation

Avant la ré-suspension, les cellules sont sédimentées au fond du récipient formant un dépôt blanc cassé et l'excipient est un liquide clair incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III ou IV) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte. Des lésions cartilagineuses asymptomatiques concomitantes (ICRS grade I ou II) peuvent exister. La démonstration de l'efficacité est basée sur les résultats d'un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de ChondroCelect chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm<sup>2</sup>.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

ChondroCelect ne doit être utilisé que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier. ChondroCelect est exclusivement destiné à un usage autologue et doit être utilisé de façon conjointe avec un débridement chirurgical (préparation de la zone lésée), la suture physique de la lésion (mise en place d'une membrane biologique, de préférence membrane collagénique) et un programme de rééducation.

#### Posologie

La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille de la lésion cartilagineuse (surface exprimée en cm<sup>2</sup>). Chaque flacon correspond à une dose de traitement individuel contenant suffisamment de cellules, obtenues par le biais d'une biopsie, pour permettre de traiter la lésion en fonction de sa taille. La dose recommandée de ChondroCelect est de 0,8 à 1 million de cellules par cm<sup>2</sup>, ce qui correspond à l'utilisation de 80 à 100 microlitres de suspension pour chaque cm<sup>2</sup> de lésion cartilagineuse.

#### *Personnes âgées*

L'utilisation de ChondroCelect n'a pas été étudiée dans ce groupe d'âge.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Par conséquent, l'utilisation de ChondroCelect n'est pas recommandée pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Pour implantation.

ChondroCelect est exclusivement destiné à la réparation autologue du cartilage et doit être implanté chez les patients selon la technique d'implantation de chondrocytes autologues (ICA).

L'implantation de ChondroCelect doit être réalisée en conditions stériles sous arthrotomie et nécessite à la fois la préparation de la zone de lésion cartilagineuse et l'utilisation d'une membrane biologique permettant de maintenir en place les cellules implantées. L'hémostase complète de l'articulation doit être réalisée avant la pose de la membrane et l'implantation des cellules. Lors de la procédure d'ICA, il est important d'assurer l'obtention d'un contact direct et étroit des cellules implantées avec la zone de lésion, car ce contact est absolument indispensable pour une régénération optimale du tissu.

Dans les études cliniques avec ChondroCelect, un lambeau périosté a été utilisé comme membrane biologique. Des publications scientifiques ont montré que les membranes collagéniques actuellement commercialisées peuvent être utilisées en alternative au lambeau périosté dans les techniques d'ICA. Cependant, ChondroCelect n'a pas été évalué en association avec ce type de membranes collagéniques dans les études cliniques, bien que, lors d'une utilisation compassionnelle, elle ait été utilisée chez des patients traités avec ChondroCelect. Les données de sécurité obtenues chez ces patients n'indiquent pas de problème particulier et confirment une plus faible incidence de l'hypertrophie, telle que mentionnée dans la littérature scientifique comparant l'utilisation de membranes de collagène par rapport au lambeau périosté.

Une variante technique de la procédure d'ICA est la méthode d'ensemencement cellulaire, qui consiste, avant implantation, en l'ensemencement de cellules dans une membrane de collagène. Dans cette technique, une bonne fixation à l'aide de sutures sur les marges extérieures de la membrane de collagène est requise dans le but de garantir un contact direct des cellules implantées avec la zone de lésion. L'utilisation de colle de fibrine uniquement au lieu de sutures pour fixer l'implant n'est pas recommandée.

L'implantation doit être suivie d'un programme de rééducation approprié, suivant les recommandations du médecin, d'une durée d'un an environ (voir rubrique 4.4).

L'ensemble des détails techniques des procédures associées à l'implantation sont fournis dans le manuel de l'utilisateur de ChondroCelect.

Pour des informations sur la préparation et la manipulation de ChondroCelect, se reporter à la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou au sérum bovin.

ChondroCelect ne doit pas être utilisé en cas d'arthrose sévère du genou.

Patients ayant un cartilage de conjugaison épiphysaire fémoral qui n'est pas complètement fermé.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Généralités

ChondroCelect est un produit autologue et ne doit être administré sous aucun prétexte à d'autres patients.

Le traitement des patients atteints ou ayant été atteints récemment d'une infection osseuse ou articulaire doit être provisoirement reporté jusqu'au rétablissement, dûment documenté.

### Précautions d'utilisation

Des problèmes intercurrents du genou tels qu'une arthrose précoce, une ostéochondrite disséquante (OCD), une instabilité du genou, des lésions cartilagineuses impliquant d'autres zones que les condyles fémoraux, des lésions des ligaments du genou ou du ménisque, un défaut de l'alignement varus-valgus (distribution pondérale anormale dans le genou) et une maladie inflammatoire articulaire sont des facteurs potentiels de complication. Dans l'étude pivot de ChondroCelect, les patients présentant ces facteurs de co-morbidités du genou ont été exclus du traitement. Les problèmes intercurrents du genou doivent, si possible, être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de ChondroCelect.

Dans l'étude pivot, il n'a pas été observé d'incidence de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sur l'évolution de l'implantation mais les données bibliographiques montrent qu'un IMC supérieur à 30 peut nuire à la réussite d'une ICA.

### Rééducation

Après l'implantation, selon les recommandations du médecin, un programme de rééducation approprié doit être entrepris et une activité physique peut être reprise par le patient. Des indications ont été développées pour le programme de rééducation afin de tenir compte de l'emplacement, de la taille de la lésion et du profil du patient. Une activité trop précoce et trop intense peut en effet compromettre la greffe et réduire le bénéfice clinique de ChondroCelect. Par conséquent, le genou traité doit être rééduqué conformément aux recommandations exposées dans un programme de rééducation adapté afin d'éviter des dommages précoces pouvant conduire à l'échec de la greffe.

De plus amples détails et d'autres informations concernant l'adaptation du programme de rééducation sont fournis dans le manuel de l'utilisateur ChondroCelect.

### Cas dans lesquels ChondroCelect ne peut pas être implanté

Dans certains cas, il est possible que les chondrocytes provenant du patient ne soient pas amplifiables ou que les critères de libération ne soient pas remplis en raison de la qualité médiocre de la biopsie, des caractéristiques du patient ou d'un défaut de fabrication. Par conséquent, il peut arriver que ChondroCelect ne puisse pas être implanté. Le chirurgien sera informé dès le début de la procédure et devra alors choisir un traitement alternatif pour le patient concerné.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La colle de fibrine est souvent utilisée dans les procédures d'ICA pour suturer les marges extérieures et améliorer l'étanchéité du compartiment de la membrane biologique utilisée pour couvrir la lésion cartilagineuse. Toutefois, l'utilisation de colle de fibrine à l'intérieur de la zone de lésion cartilagineuse n'est pas recommandée car elle risque de produire un résultat significativement moins bon (voir la rubrique 5.3).

Les produits adhésifs de fibrine diffèrent de manière significative quant à leur composition quantitative et qualitative. Des études d'interactions ont été menées *in vitro* avec une colle de fibrine actuellement commercialisée et contenant de l'aprotinine (un inhibiteur de la fibrinolyse d'origine bovine). Ces études ont montré que ce type d'adhésif de fibrine peut être utilisé en toute sécurité avec ChondroCelect. Aucune étude d'interactions avec tout autre type de colle de fibrine n'a été réalisée. Cependant, il n'a pas été observé de problème de sécurité dans l'étude pivot quant à l'utilisation concomitante d'une colle de fibrine avec un inhibiteur synthétique de la fibrinolyse (acide tranexamique).

Les médicaments contre la douleur doivent être utilisés suivant les recommandations du chirurgien en charge de l'implantation.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe que des données cliniques limitées sur l'utilisation pendant la grossesse.

Les études classiques de reprotoxicité et d'organogénèse ne sont pas jugées pertinentes étant donné la nature et l'utilisation clinique faite pour le produit thérapeutique contenant des cellules autologues.

Comme ChondroCelect est utilisé pour réparer une lésion cartilagineuse du genou et est implanté suivant la procédure d'ICA en chirurgie à genou ouvert, son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ChondroCelect pendant l'allaitement. Compte tenu de la nature locale de ChondroCelect, des effets indésirables sur le nourrisson ne sont pas anticipés. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets possibles du traitement avec ChondroCelect sur la fertilité.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison de la nature chirurgicale de la procédure subordonnée, l'implantation avec ChondroCelect a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant la période de rééducation qui suit le traitement avec ChondroCelect, les patients doivent consulter leur médecin traitant et suivre strictement ses conseils.

La conduite de véhicules et l'utilisation de machines peut être restreinte pendant la période de rééducation.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Dans une étude randomisée et contrôlée de la population cible, 51 patients ont été traités avec ChondroCelect. Chez ces patients, un lambeau périosté a été utilisé pour fixer l'implant. Des effets indésirables se sont produits chez 78,4 % des patients sur une période de suivi postopératoire de 36 mois.

##### **Associés à ChondroCelect :**

- Arthralgie
- Hypertrophie du cartilage
- Crépitation articulaire
- Épanchement articulaire
- Échec du traitement
- Délamination

Les effets indésirables listés sont ceux qui ont eu lieu plus fréquemment, l'échec du traitement et la délamination étant les plus graves.

##### **Associés à une intervention chirurgicale sur le genou**

- Gonflement (postopératoire) des articulations
- Arthralgie
- Pyrexie
- Arthrofibrose
- Réduction de l'amplitude des mouvements du genou

La plupart des effets indésirables signalés étaient attendus comme étant liés à la procédure chirurgicale à genou ouvert. Ces effets étaient généralement modérés et s'estompaient dans les semaines suivant l'opération.

## Effets indésirables tabulés

Ils sont listés par Classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention ci-après : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; inhabituel ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de sévérité.

| <b>Classe de systèmes d'organes</b>                             | <b>Très fréquent</b><br>$\geq 1/10$  | <b>Fréquent</b><br>$\geq 1/100$ à $< 1/10$  | <b>Peu fréquent</b><br>$\geq 1/1000$ à $< 1/100$ |
|---|--|---|--|
| <b>Troubles vasculaires</b>                                     |  | Thrombose veineuse profonde, hématome, phlébite superficielle   | Embolie graisseuse, thrombophlébite              |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>      |  | Apnée   | Embolie pulmonaire                               |
| <b>Troubles généraux et conditions du site d'administration</b> |  | Inefficacité thérapeutique du produit, troubles de la marche, guérison déficiente, hypersensibilité du site d'implantation, œdème périphérique, fièvre  | Atrophie, gêne, lésion granulomateuse            |
| <b>Blessure, intoxication et complications procédurales</b>     |  | Complications de la greffe, délamination de la greffe, blessure du cartilage, blessure, blessure articulaire, réaction du site de procédure   |  |
| <b>Troubles du tissu musculosquelettique et conjonctif</b>      | Arthralgie, hypertrophie du cartilage, crépitation articulaire, gonflement articulaire | Arthrofibrose, diminution du jeu articulaire, effusion articulaire, blocage articulaire, arthrite, arthropathie, kyste intra osseux, gonflement de l'os bursite, chondropathie, exostose, hémarthrose, instabilité articulaire, raideur articulaire, corps lâche dans l'articulation, réduction de la mobilité, atrophie musculaire, ostéoarthrite, kyste synovial, | Chondromalacie, gonarthrose                      |

| Classe de systèmes d'organes                          | Très fréquent<br>≥ 1/10 | Fréquent<br>≥ 1/100 à < 1/10  | Peu fréquent<br>≥ 1/1000 à < 1/100   |
|---|-------------------------|---|--|
|   |                         | synovite,<br>troubles tendineux,<br>tendinite   |  |
| <b>Troubles neurologiques</b>                         |                         | Neuropathie autonome,<br>syndrome de douleur régionale complexe,<br>douleur des extrémités,<br>neuropathie périphérique,<br>syncope,<br>symptôme de Trendelenburg   | Hyperesthésie,<br>migraine,<br>photophobie,<br>accident ischémique transitoire |
| <b>Investigations</b>                                 |                         | Arthroscopie  |  |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b> |                         | Infection de la plaie,<br>érysipèle,<br>érythème,<br>cicatrice hypertrophique,<br>complication postopératoire de la plaie,<br>prurit,<br>douleur de la cicatrice,<br>déhiscence de la plaie,<br>sécrétion de la plaie | Démangeaisons au niveau de la cicatrice  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                        |                         |   | Angoisse   |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                    |                         | Nausées   |  |

#### Description d'effets indésirables spécifiques

##### *Arthrofibrose*

Lors de l'utilisation en traitement compassionnel, il a été observé une plus forte incidence en ce qui concerne l'arthrofibrose et la diminution du jeu articulaire dans un sous-groupe de patients présentant une lésion patellaire (respectivement 8,2 % et 13,1 %) en comparaison avec ceux présentant des lésions non-patellaires (respectivement 0,6 % et 2,6 %).

##### *Hypertrophie du cartilage*

Pour la majorité des 370 patients inclus dans le Programme de traitement compassionnel, une membrane de collagène a été utilisée au lieu d'un lambeau périosté pour suturer la lésion. Selon les connaissances actuelles, l'incidence de l'hypertrophie du cartilage peut être réduite en utilisant une membrane de collagène pour couvrir le site de la lésion au lieu d'utiliser un lambeau périosté (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Lors de l'utilisation d'une membrane de collagène pour suturer le site de la lésion après application de ChondroCelect, il a été rapporté une incidence de l'hypertrophie du cartilage de 1,8 % en comparaison des 25 % observés dans l'étude randomisée contrôlée.

Une *synovite* et des *blessures sous-chondrales* ont été signalées dans des modèles animaux et sont des risques possibles associés à l'utilisation de ChondroCelect.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique, code ATC : M09AX02

Aucune étude pharmacodynamique classique n'a été réalisée pour ChondroCelect.

##### Efficacité clinique

L'efficacité de ChondroCelect a été étudiée lors d'une étude multicentrique de phase III, randomisée et contrôlée (TIG/ACT/01/2000) ainsi que pendant les deux premières années de la phase d'extension à 4 ans (TIG/ACT/01/2000EXT). Dans le cadre de la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou, ChondroCelect a été comparé à la technique de microfracture. 51 patients ont été traités avec ChondroCelect, 61 patients ont été traités par microfracture. Les patients âgés de 18 à 50 ans qui présentaient une lésion cartilagineuse localisée et symptomatique de 1 à 5 cm<sup>2</sup> du condyle fémoral répondaient aux critères d'inclusion. Les patients pouvaient être vierges de tout traitement ou avaient préalablement subi une procédure de réparation par arthroscopie ou toute autre intervention chirurgicale de réparation. Les patients présentant une lésion fémoro-patellaire du cartilage, une OCD, une profondeur de lésion supérieure à 0,5 cm, une transplantation méniscale, une mosaïcoplastie ou un antécédent de réparation par microfracture au cours des 12 derniers mois ont été exclus. Les patients devaient consentir à participer activement au protocole de rééducation strict et au programme de suivi .

Le délai moyen depuis le début de la lésion au genou était légèrement plus long dans le groupe ChondroCelect que dans le groupe microfracture (2 ans contre 1,6 an). Les patients ayant subi une opération préalable du genou étaient plus nombreux dans le groupe de traitement avec ChondroCelect que dans le groupe traité par microfracture (88 % contre 77 %). Dans le groupe traité avec ChondroCelect, 77 % des patients présentaient une lésion médiale et 23 % une lésion du condyle latéral.

L'examen histologique de la biopsie de la zone de réparation après 12 mois a montré une réparation structurelle supérieure dans le groupe traité avec ChondroCelect par rapport au groupe traité par microfracture. Une amélioration prolongée a été observée jusqu'à 36 mois sur les critères de mesure KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) dans les deux bras du traitement. L'estimation du bénéfice était supérieure dans le groupe ChondroCelect, sans atteindre la signification statistique. L'évaluation a été faite à cette période sur 41 patients du groupe traité par ChondroCelect et 49 patients du groupe traité par microfracture. Dans le sous groupe des patients ayant développé les symptômes depuis moins de 3 ans (n = 27 dans le bras ChondroCelect et n = 32 dans le bras microfracture), un bénéfice supplémentaire a été observé pour ceux traités par ChondroCelect. Pour le groupe dont les symptômes étaient apparus depuis plus longtemps, il n'y avait aucune différence apparente entre les deux groupes. Une nouvelle intervention sur la lésion traitée pour délamination de la greffe ou décollement du périoste a eu lieu pour 2 patients sur 51 dans les 36 mois après l'implantation de ChondroCelect, en comparaison avec 7 patients sur 61 traités par microfracture qui présentaient généralement une réparation du cartilage insuffisante ou inadéquate.



Après une période de suivi de 5 ans, ont été évalués 37 patients du groupe traité par ChondroCelect et 40 du groupe traité par microfracture. De manière générale, le bénéfice cliniquement pertinent apporté par l'implantation de ChondroCelect au bout de 36 mois par rapport à l'entrée dans l'étude s'est maintenu jusqu'à 60 mois après le traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée en termes de bénéfice clinique entre le traitement par ChondroCelect et par microfracture sur cette période de suivi. Dans le sous-groupe de patients pour lesquels l'apparition des symptômes était récente (datant de moins de 3 ans), le bénéfice clinique observé après traitement par ChondroCelect s'est avéré être significativement plus important que celui observé par la microfracture, confirmant les résultats donnés à 36 mois après le traitement. Chez les patients pour lesquels l'apparition des symptômes était plus éloignée dans le temps, les deux traitements ont montré des performances équivalentes. Sept patients traités par ChondroCelect ont nécessité une nouvelle intervention, en comparaison de 10 patients dans le groupe microfracture. L'échec du traitement dans le groupe ChondroCelect était généralement lié à une délamination de la greffe.

Les patients présentant des lésions d'une superficie supérieure à 5 cm<sup>2</sup> ont reçu un traitement à visée compassionnelle uniquement. Les données de sécurité obtenues chez ces patients n'indiquent pas de problème de sécurité particulier. Il est prévu de recueillir des données cliniques supplémentaires chez des patients présentant de plus grandes lésions.

Seize patients de moins de 18 ans ont reçu ChondroCelect dans le cadre d'un traitement compassionnel. Aucun problème spécifique de sécurité n'a été rapporté chez ces patients. Si, sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice / risque effectué par le chirurgien responsable, un traitement d'une personne de moins de 18 ans est envisagé, il faut veiller tout spécialement à ce que le cartilage de conjugaison soit complètement fermé.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le produit est implanté localement.

La nature et l'utilisation clinique envisagées pour ChondroCelect sont telles que les études classiques sur la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne s'appliquent pas.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques basées sur l'implantation de cellules de cartilage amplifiées chez les chèvres et les souris n'ont pas révélé de risque spécial pour les humains.

Dans les études menées sur les chèvres, des signes modérés de synovite ont été observés chez la majorité des animaux, y compris lors de contrôles à 10 semaines après l'opération. L'inflammation s'est résorbée avec le temps et les paramètres sont revenus à la normale avec seulement quelques signes locaux de synovite très modérés persistant chez quelques animaux. Si l'on suppose que ces effets sont principalement en rapport avec la chirurgie, l'influence potentielle des chondrocytes amplifiés n'est pas à exclure complètement.

Dans une étude menée sur les moutons, une pénétration des cellules transplantées dans l'os subchondral a été notée chez la majorité des animaux. Dans deux de ces cas, une pénétration complète de la moelle osseuse sous-jacente a été observée. Cette découverte pourrait être reliée à l'incapacité de réaliser un chargement progressif dans des conditions non portantes postopératoires dans ces modèles et ne peut, par conséquent, être complètement transposée en tant que telle aux humains.

Une variante technique de la procédure d'ICA est la méthode d'ensemencement cellulaire, qui consiste, avant implantation, en l'ensemencement de cellules dans une membrane de collagène. D'après une étude préclinique effectuée chez la chèvre sur un modèle en site orthotopique, il a été observé des résultats comparables entre cette technique et la technique de Brittberg, à la condition qu'une bonne fixation soit établie par des sutures sur les marges extérieures de la membrane de collagène.

L'utilisation de colle de fibrine dans la zone de lésion au lieu de sutures pour fixer l'implant a donné un résultat global moins bon, ce qui semble confirmer la nécessité d'un contact étroit des cellules implantées avec la zone de lésion.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Milieu de Eagle modifié par Dulbecco (milieu DMEM) (contenant des acides aminés, des sels et des hydrates de carbone).

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

48 heures.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver entre 15°C et 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

Conserver le microtube du produit à l'intérieur du tube Falcon dans le récipient plastique avec bouchon à vis afin de protéger le produit de la lumière et de toute contamination bactérienne/fongique.

Ne pas irradier.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

ChondroCelect est fourni en dose de traitement individuel (tube Falcon) contenu dans 1 à 3 flacons en verre de type I de 1 ml. Chaque flacon contient une suspension de 0,4 ml de cellules autologues de cartilage humain et est fermé par un bouchon en chlorobutyle et une bague en aluminium.

Les flacons sont placés dans un tube Falcon stérile muni d'un bouchon à vis en plastique.

Le tube Falcon est placé dans un récipient en plastique muni d'un bouchon à vis avec le matériel chirurgical (une seringue stérile de 1 ml, un cathéter intraveineux 18G et deux sutures de Vicryl 6.0) et d'un contrôleur de température.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

ChondroCelect est réservé à un usage autologue uniquement. Avant l'implantation, vérifier la concordance entre le nom du patient et les coordonnées du patient/donneur sur la documentation d'expédition et sur le flacon de produit.

Avant l'administration, ChondroCelect doit être remis en suspension en tapotant le flacon afin de remettre les cellules en suspension.

ChondroCelect ne doit pas être stérilisé. Si le flacon de ChondroCelect a été endommagé ou si son caractère stérile est compromis, le produit ne doit pas être utilisé et doit être retourné à TiGenix.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

TiGenix NV  
Romeinse straat 12/2  
3001 LOUVAIN  
Belgique

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/563/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation 5 octobre 2009

Date de dernier renouvellement: 22 août 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V.  
Urmonderbaan 20B  
6167 RD Geleen  
Pays-Bas

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

TiGenix N.V.  
Romeinse straat 12/2  
B-3001 LOUVAIN  
Belgique

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché garantit que le médicament sera distribué exclusivement aux établissements de soins de santé répondant aux critères décrits dans le plan de gestion du risque.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **Système de pharmacovigilance**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures.

Un PGR actualisé sera soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché garantit, avant la distribution du produit à un établissement de soins de santé déterminé, que tous les chirurgiens et autres professionnels de la santé amenés à manipuler et à administrer ChondroCelect ou ses composants, ainsi que tous ceux qui seront associés au suivi des patients traités avec ChondroCelect dans l'établissement de soins de santé, reçoivent une formation conforme au programme de formation décrit dans le plan de gestion du risque.

Le programme de formation pour les professionnels de la santé comporte les volets suivants:

- Supports de formation pour chirurgiens
- Supports de formation pour d'autres professionnels de la santé
- Consentement éclairé des patients à signer avant le traitement avec ChondroCelect

Les supports de formation pour les chirurgiens comportant les informations essentielles sont dans les documents suivants:

- Le résumé des caractéristiques du produit
- La procédure de prélèvement biopsique
- La liste chirurgicale de contrôle à remplir en salle d'opération, juste avant la première incision, confirmant qu'il s'agit du bon patient, du produit adéquat, du bon côté de l'implantation, et du type de membrane biologique et de colle de fibrine requis dans la procédure.
- La procédure d'implantation par arthrotomie de l'articulation du genou
- Le protocole de suivi

Les supports de formation pour les autres professionnels de la santé comportant les informations essentielles sont dans les documents suivants:

- Le résumé des caractéristiques du produit
- La nécessité de sélectionner les donneurs au moyen d'un questionnaire pour patient et de tests de laboratoire pour le dépistage de l'hépatite C, de l'hépatite B, du VIH et de la syphilis
- La manipulation du prélèvement biopsique
- La manipulation de ChondroCelect et sa préparation pour l'implantation
- Le calendrier de suivi des patients
- La physiothérapie recommandée

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Réceptif blanc avec bouchon à vis**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre en suspension pour implantation

Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées *ex vivo* exprimant des protéines marqueur spécifiques.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de produit contient 4 millions de cellules autologues de cartilage humain dans une suspension cellulaire de 0,4 ml, correspondant à une concentration de 10 000 cellules/microlitre.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Milieu de Eagle modifié par Dulbecco (milieu DMEM).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour implantation.

1 tube Falcon avec 1, 2, ou 3 flacons (x 0,4 ml)

Les flacons sont fournis avec du matériel chirurgical (une seringue stérile de 1 ml, un cathéter 18G et deux sutures Vicryl 6.0).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour implantation.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Réservé à l'usage autologue

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver entre 15°C et 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

Conserver le (les) flacons(s) dans le tube Falcon dans le récipient en plastique muni d'un bouchon à vis pour protéger le produit de la lumière et de toute contamination bactérienne/fongique.

Ne pas exposer aux radiations radioactives (rayons X).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Eliminer conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

TiGenix N.V., Romeinse straat 12/2, 3001 Louvain, Belgique

Tél. : +32-(0)16 39 60 60

Fax : +32-(0)16 39 60 70

[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/563/001

**13. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot {numéro du lot}

Numéro du patient (N° Pt) {numéro du patient}

Initiales du patient (Initiales Pt) {initiales du patient}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS EMBALLAGES  
INTERMÉDIAIRES**

**Tube Falcon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre en suspension pour implantation.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**4. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot {numéro du lot}

N° Pt {numéro patient}

Initiales Pt {initiales patient}

**5. CONTENU PAR POIDS, VOLUME OU UNITE**

1, 2 ou 3 flacons de 0,4 ml

**6. AUTRES**

Réservé à l'usage autologue

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ChondroCelect

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**4. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot {numéro du lot}

N° Pt {numéro patient}

Initiales Pt {initiales patient}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,4 ml.

**6. AUTRES**

Réservé à l'usage autologue

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : information du de l'utilisateur

### ChondroCelect 10 000 cellules/microlitre en suspension pour implantation

Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées *ex vivo* exprimant des protéines marqueur spécifiques.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, chirurgien ou physiothérapeute .
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre chirurgien ou à votre physiothérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que ChondroCelect et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ChondroCelect
3. Comment utiliser ChondroCelect
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ChondroCelect
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que ChondroCelect et dans quel cas est-il utilisé ?

ChondroCelect est composé de cellules autologues de cartilage développées en culture. Le produit est obtenu à partir d'un petit échantillon de cellules de cartilage prélevées dans votre genou (biopsie).

- **Autologue** signifie que vos propres cellules sont utilisées pour fabriquer ChondroCelect.
- **Le cartilage** est un tissu présent dans chaque articulation. Il protège les extrémités de nos os et permet aux articulations de fonctionner doucement.

ChondroCelect est utilisé chez l'adulte pour réparer les lésions du cartilage au niveau du genou, situés sur les condyles fémoraux. Ces lésions doivent être localisées et symptomatiques. Une lésion peut être causée par un traumatisme sévère, comme une chute. Elle peut également être causée par un traumatisme répétitif, en conséquence d'un surpoids ou à cause d'un appui incorrect sur le genou à long terme à la suite d'une déformation du genou.

- Les **condyles fémoraux** sont situés sur l'extrémité du fémur (l'os de la cuisse), formant une partie de votre genou.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ChondroCelect ?

##### N'utilisez jamais ChondroCelect :

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ou au sérum bovin.
- si vous êtes atteint d'arthrose sévère (maladie articulaire dégénérative) du genou.
- si vous présentez un cartilage de conjugaison au genou qui n'est pas complètement fermé.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, chirurgien ou physiothérapeute avant d'utiliser ChondroCelect .

- Si vous êtes atteint ou avez été atteint d'une infection osseuse ou articulaire, votre traitement doit être provisoirement reporté jusqu'à complet rétablissement, dûment documenté.

- L'utilisation de ChondroCelect n'est généralement pas recommandée si vous êtes en surpoids (Indice de Masse Corporelle supérieur à 30) parce que cela peut compromettre le résultat du traitement. Votre chirurgien vous donnera plus d'informations.
- ChondroCelect n'est pas recommandé pour la réparation de lésions cartilagineuses situées en dehors des condyles fémoraux.
- ChondroCelect doit par ailleurs être implanté dans un genou sain. Cela signifie que tout autre problème au niveau du genou comme des lésions du ligament ou du ménisque doit être corrigé avant ou pendant l'implantation de ChondroCelect.
- La reprise d'une activité physique doit être faite conformément au plan de rééducation recommandé par le physiothérapeute. Une activité trop précoce et trop intense peut compromettre la greffe et réduire le bénéfice clinique de ChondroCelect.

**Autres cas dans lesquels ChondroCelect ne peut pas être administré :**

Bien que le chirurgien ait procédé au prélèvement d'un petit échantillon de cellules de cartilage (biopsie) nécessaire pour obtenir le produit, il est possible que vous ne soyez pas éligible au traitement avec ChondroCelect. Tel sera le cas si la qualité de la biopsie n'est pas suffisante pour produire ChondroCelect, si les cellules n'ont pas pu être cultivées en laboratoire ou si les cellules après amplification ne satisfont pas à toutes les exigences de qualité. Votre chirurgien en sera informé et pourrait devoir vous choisir un traitement alternatif.

**Enfants et adolescents**

L'utilisation de ChondroCelect n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

**Autres médicaments et ChondroCelect**

Informez votre médecin ou votre physiothérapeute si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La sécurité de ChondroCelect utilisé en association avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée. Veuillez demander à votre médecin des informations sur les médicaments utilisés contre la douleur que vous pouvez prendre en toute sécurité.

**Grossesse et allaitement**

Une utilisation sans risque de ChondroCelect n'a pas été démontrée pendant la grossesse ou l'allaitement.

ChondroCelect n'est pas recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes.

Veuillez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'intervention chirurgicale peut grandement influencer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent être restreintes durant toute la période de rééducation. Les conseils de votre médecin, chirurgien ou physiothérapeute devront être strictement suivis pendant cette période.

**3. Comment utiliser ChondroCelect**

ChondroCelect ne peut être prescrit et implanté que par un chirurgien orthopédiste dans un hôpital.

Traitement avec ChondroCelect : une procédure en deux étapes

## **Visite 1 : évaluation de la lésion du cartilage et biopsie**

À la première visite, le chirurgien évaluera la lésion de votre cartilage par une exploration chirurgicale (arthroscopie). Une arthroscopie se réalise à l'aide d'une série de très petites incisions dans la peau et d'un mini-télescope (arthroscope) qui permet d'observer l'intérieur du genou. Si le chirurgien considère que le traitement avec ChondroCelect vous est approprié, il/elle prélèvera un petit échantillon de cellules du cartilage de votre genou (biopsie). Cet échantillon de cartilage sera utilisé pour fabriquer ChondroCelect.

Il faut au moins quatre semaines pour sélectionner et cultiver les cellules nécessaires à la fabrication de ChondroCelect.

## **Visite 2 : implantation de ChondroCelect**

Pendant l'opération à genou ouvert, les cellules de cartilage sont implantées sur la zone de lésion cartilagineuse. Cette technique s'appelle « implantation de chondrocytes autologues » ou « ICA ». Le but est de réparer la lésion avec un cartilage sain et fonctionnel à long terme.

Pour que les cellules du cartilage restent en place, une membrane biologique est cousue sur la lésion.

### **Rééducation**

Après l'opération, vous devrez suivre un programme de rééducation d'une durée d'un an environ afin de permettre à votre genou de bien guérir. Votre médecin ou physiothérapeute vous donnera plus de détails sur votre rééducation.

**Il est très important d'observer attentivement les recommandations de votre médecin et/ou de votre physiothérapeute. Si vous ne suivez pas votre programme de rééducation, vous augmentez le risque d'échec du traitement.**

Vous devrez faire très attention lorsque vous fléchirez la jambe et que vous vous appuyez sur votre genou traité. Pendant la période de rééducation, le niveau de portance augmentera progressivement, selon votre poids et la taille de la lésion cartilagineuse. Afin de protéger votre genou, vous devrez porter une orthèse.

Si vous avez d'autres questions sur le traitement avec ChondroCelect, interrogez votre médecin ou votre physiothérapeute.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables liés à l'implantation de ChondroCelect sont des effets indésirables relatifs à l'opération à genou ouvert. En général, ces effets indésirables sont assez légers et disparaissent dans les semaines qui suivent l'opération.

Vous pouvez reconnaître la plupart des effets indésirables relatifs à l'articulation si vous avez des symptômes tels que douleur, craquement, grincement, coincement, gonflement, difficulté au fléchissement et raideur du genou. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un de ces symptômes.

**Les effets indésirables très fréquents** (affectent plus d'un utilisateur sur 10) sont : douleur articulaire (arthralgie), surcroissance des cellules du cartilage (hypertrophie du cartilage), sensation de crépitement ou de craquement lors de l'articulation du genou (crépitation articulaire) et gonflement articulaire.



**Les effets indésirables fréquents** (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) sont : restriction des mouvements du genou (arthrofibrose, diminution du jeu articulaire, réduction de la mobilité), quantité excessive de liquide articulaire dans l'articulation (effusion articulaire), blocage articulaire, inflammation articulaire (arthrite, bursite, synovite), cavité remplie de liquide dans le genou (kyste intra-osseux, kyste synovial), gonflement de l'os, trouble du cartilage (chondropathie), croissance osseuse bénigne (exostose), sang dans l'articulation (hémarthrose), instabilité articulaire, raideur articulaire, corps lâche dans l'articulation, faiblesse du muscle (atrophie musculaire, syndrome de Trendelenburg), trouble dégénératif de l'articulation (arthrose), trouble du tendon, inflammation du tendon (tendinite), guérison déficiente, échec du traitement, troubles de la marche, hypersensibilité du site d'implantation, œdème périphérique, fièvre (pyrexie), complications postopératoires de la plaie (réaction du site de la plaie), infection de la plaie (y compris l'érysipèle), rougeurs, hypertrophie de la cicatrice, démangeaisons, douleur de la cicatrice, relâchement de la plaie, sécrétion de la plaie, décollement de la greffe ou de la membrane (complication de la greffe, délamination de la greffe), blessure (blessure du cartilage, blessure articulaire), caillot sanguin dans la veine profonde de la jambe (thrombose veineuse profonde), grosse ecchymose (hématome), inflammation de la veine superficielle (phlébite), nausées, douleurs ou troubles neurologiques (douleur des extrémités, neuropathie périphérique, syndrome de la douleur régionale complexe, neuropathie autonome), syncope, apnée, arthroscopie.

**Les effets indésirables inhabituels** (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1000) sont : angoisse, hypersensibilité cutanée et visuelle, migraine, petite attaque (accident ischémique transitoire), graisse pénétrant dans le système circulatoire (embolisme graisseux), formation de caillots et inflammation veineux (thrombophlébite), formation de caillots de l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire), démangeaisons au niveau de la cicatrice, douleur à l'avant du genou (chondromalacie), rupture des tissus du genou (gonarthrose, atrophie), gêne, inflammation chronique (lésion granulomateuse).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre physiothérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver ChondroCelect**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le récipient et le flacon après EXP.

À conserver entre 15°C et 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

Conserver le (les) flacon (s) à l'intérieur du tube Falcon dans le récipient en plastique muni d'un bouchon à vis pour protéger le produit de la lumière et de toute contamination bactérienne/fongique.

Ne pas irradier.

Comme ce produit sera utilisé pendant l'opération de votre genou, le personnel hospitalier est responsable de la conservation correcte du produit avant et pendant son utilisation ainsi que de son élimination adéquate.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient ChondroCelect**

- Le principe actif de ChondroCelect consiste en une dose thérapeutique de cellules autologues viables de cartilage humain placée dans des flacons contenant 4 millions de cellules dans 0,4 ml, soit une concentration de 10 000 cellules/microlitre.
- L'autre ingrédient est une solution tampon stérile DMEM, contenant des acides aminés, des vitamines, des sels et des hydrates de carbone destinés à conserver les cellules dans le flacon.

#### **Qu'est-ce que ChondroCelect et contenu de l'emballage extérieur**

ChondroCelect est une suspension cellulaire (un liquide) destinée à l'implantation. Les cellules sont gardées vivantes dans un flacon stérile. Le produit est emballé dans plusieurs couches de matériel d'emballage garantissant des conditions stériles et de température stables pendant 48 heures pour une conservation à température ambiante.

Chaque paquet contient une dose de traitement individuel consistant en 1 à 3 flacons, selon le nombre de cellules nécessaires pour traiter la lésion spécifique.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LOUVAIN

Belgique

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

Fabricant :

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Pays-Bas

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**Annexe IV**

**Raisons pour un renouvellement supplémentaire**

Ce médicament n'est plus autorisé

### **Raisons pour un renouvellement supplémentaire**

D'après les données qui ont fait leur apparition depuis que l'Autorisation de mise sur le marché initiale a été accordée, le CHMP considère que le bilan entre les risques et les avantages de ChondroCelect demeure positif, mais que son profil d'innocuité doit être surveillé de près pour les raisons suivantes :

seuls 907 patients ont été exposés jusqu'à présent, parmi lesquels des patients traités avec ChondroCelect dans le cadre des essais cliniques menés en faveur de l'Autorisation de mise sur le marché de ChondroCelect. L'expérience après la mise sur le marché en ce qui concerne le nombre de patients, c'est à dire 444 patients et la durée du suivi est encore très limitée, et ne justifie pas l'accord d'un renouvellement à validité illimitée.

Le CHMP a décidé que MAH doit continuer à soumettre des PSUR 1-annuels.

Par conséquent, d'après le profil d'innocuité de ChondroCelect, qui nécessite la soumission de PSUR 1-annuels, le CHMP a conclu que le MAH devra soumettre une demande supplémentaire d'autorisation pour le renouvellement dans 5 ans.

Ce médicament n'est plus autorisé