

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

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

2.2 Composition qualitative et quantitative

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

Chaque seringue préremplie ou applicateur contient un nombre spécifique de sphéroïdes selon l'étendue de la lésion à traiter (10-70 sphéroïdes/cm²).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour implantation.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les enfants âgés de 15 à 18 ans n'ont pas été établies.

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les patients âgés de plus de 50 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intraarticulaire.

Spherox est administré aux patients par implantation intraarticulaire.

L'implantation doit être réalisée lors d'une intervention chirurgicale (de préférence une arthroscopie ou une mini-arthrotomie). Un débridement de la zone lésée est requis. La plaque sous-chondrale ne doit pas être endommagée. Les sphéroïdes sont fournis dans une seringue préremplie ou dans un applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)]. Les sphéroïdes doivent être appliqués de manière uniforme sur la surface lésée et, si besoin, répartis sur l'ensemble de la zone lésée à l'aide d'instruments chirurgicaux. Les sphéroïdes adhèrent d'eux-mêmes à la surface lésée en l'espace de 20 minutes. Ensuite, la plaie chirurgicale peut être refermée sans recouvrement supplémentaire de la zone traitée (par ex. par un lambeau périosté; une matrice), ni fixation des sphéroïdes au moyen d'une colle de fibrine. Les lésions de surface inférieure ou égale à 10 cm² éligibles au traitement sont les lésions uniques ainsi que les lésions multiples adjacentes (surface combinée).

Les patients traités par Spherox doivent suivre un programme spécifique de rééducation (voir rubrique 4.4). Ce programme peut durer jusqu'à un an, selon les recommandations du médecin.

Pour plus d'informations sur la préparation et la manipulation de Spherox, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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

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

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

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

Précautions d'emploi

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

Lors des études pivots sur Spherox, les patients ont été exclus s'ils présentaient des signes de maladies inflammatoires chroniques.

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

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

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

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

Rééducation

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

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

Cas dans lesquels Spherox ne peut pas être administré

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les antibiotiques ou désinfectants appliqués localement peuvent avoir un effet toxique potentiel sur le cartilage articulaire et il n'est pas recommandé de placer Spherox en contact direct avec ces substances. Lors des études pivots sur Spherox, les patients ont été exclus s'ils recevaient un traitement médical à base de corticostéroïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des informations sont disponibles concernant les effets indésirables constatés chez 127 patients lors d'essais cliniques pivots. Durant le traitement par Spherox, des effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale (implantation de Spherox) ou liés à Spherox peuvent survenir.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 1: Effets indésirables liés à Spherox

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Épanchement articulaire, Arthralgie, Tuméfaction articulaire
	Fréquent	Œdème de la moelle osseuse Bruits articulaires, Articulation bloquée, Kyste synovial
	Peu fréquent	Chondromalacie, Ostéochondrose, Ostéonécrose, Ossification extra-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur, Troubles de la démarche

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Peu fréquent	Hypertrophie, Délamination d'un greffon

Description de certains effets indésirables

Délamination d'un greffon

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

Hypertrophie de la greffe

Une hypertrophie symptomatique de la greffe peut se produire lors du traitement par Spherrox et induire des douleurs.

Effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale :

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à l'intervention chirurgicale, ont été rapportés au cours des essais cliniques et/ou à partir de sources spontanées :

- SOC Affections vasculaires : lymphœdème (fréquent), thrombophlébite (fréquent), thrombose veineuse profonde (peu fréquent), hématome (peu fréquent) ;
- SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané : douleur de cicatrice (fréquent) ;
- SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : épanchement articulaire (très fréquent), arthralgie (très fréquent), tuméfaction articulaire (très fréquent), tendinite (fréquent), faiblesse musculaire (fréquent), syndrome douloureux fémoro-patellaire (fréquent), ostéonécrose (peu fréquent) ;
- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur (fréquent), troubles de la démarche (fréquent), gêne (peu fréquent) ;
- SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions : entorse du ligament (fréquent), complication liée à la suture (peu fréquent), lâchage de suture (peu fréquent).

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

Dans les cas où la dose recommandée a été significativement dépassée (jusqu'à 170 sphéroïdes/cm² dans un essai à l'initiative des chercheurs avec une période de suivi de 12 mois), aucun effet indésirable n'a été observé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques, Code ATC: M09AX02

Mécanisme d'action

L'implantation de chondrocytes autologues (ACI) consiste à extraire des chondrocytes du patient, isolés dans un cartilage sain, à les cultiver *in vitro* puis à les implanter dans le cartilage lésé. Concernant Spherex, les chondrocytes sont cultivés et implantés sous la forme de sphéroïdes tridimensionnels.

Efficacité clinique

Depuis 2004, Spherex est disponible dans le cadre d'un programme d'accès spécial pour le traitement des lésions cartilagineuses classées au stade 3 ou 4 d'Outerbridge ou au stade III ou IV de l'ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Les patients traités présentaient principalement des lésions cartilagineuses au niveau du genou.

Spherex a été étudié dans un essai clinique prospectif, randomisé, non contrôlé, ouvert, multicentrique de phase II incluant 75 patients présentant des lésions cartilagineuses focales (stade III ou IV de l'ICRS) au niveau du genou avec des lésions d'une étendue de 4 à 10 cm². Vingt-cinq patients ont été traités avec 10-30 sphéroïdes/cm² de lésion, 25 patients avec 40-70 sphéroïdes/cm² de lésion et 25 patients avec 3-7 sphéroïdes/cm² de lésion. La population en intention de traiter (ITT) était de 73 patients. L'âge moyen des patients était de 34 ans (intervalle de 19 à 48 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,2. Dans chacun des trois groupes, une amélioration significative ($\alpha < 0,05$) du KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) a été observée après 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport au score relevé avant le traitement. Pour l'ensemble des groupes de doses, le score KOOS moyen global a augmenté de $57,0 \pm 15,2$ à $73,4 \pm 17,3$ dans la première année après le traitement sur une échelle de 0 (le plus mauvais résultat) à 100 (le meilleur résultat), et a continué à augmenter légèrement pour atteindre $74,6 \pm 17,6$ au bout de 18 mois, $73,8 \pm 18,4$ au bout de deux ans, $77,0 \pm 17,8$ au bout de trois ans, $77,1 \pm 18,6$ au bout de quatre ans et $76,9 \pm 19,3$ au dernier suivi après cinq ans. Au sein de chaque groupe de dose, les changements ont été d'une amplitude similaire, et les trois analyses intergroupes (deux à deux) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les groupes. D'autres scores de patients, par exemple l'International Knee Documentation Committee (IKDC; évaluation subjective du genou) et le score de Lysholm, ont également révélé une amélioration significative au bout de 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport à la valeur relevée avant le traitement. Les résultats obtenus par imagerie par résonance magnétique (IRM) selon le système de cotation du Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) (0 = le plus mauvais résultat; 100 = le meilleur résultat) ont montré une amélioration dans les 60 premiers mois, passant de 59,8 points à la visite n° 2 (3 mois après le traitement) à 75,0 points dans le groupe de patients ayant reçu 3-7 sphéroïdes/cm² de lésion, de 64,5 points à la visite n° 2 à 76,4 points dans le groupe de patients ayant reçu 10-30 sphéroïdes/cm² de lésion et de 64,7 points à la visite n° 2 à 73,6 points dans le groupe de patients ayant reçu 40-70 sphéroïdes/cm² de lésion.

En outre, un essai clinique multicentrique, prospectif, randomisé et contrôlé de phase III est en cours. L'objectif de cet essai est de comparer l'efficacité et la sécurité de traitement de lésions cartilagineuses (de surface supérieure ou égale à 1 et inférieure à 4 cm²) au niveau du condyle fémoral de l'articulation du genou par Spherex et par la technique des microfractures, sur une période de 5 ans. Les données d'efficacité pivots sont basées sur une analyse intermédiaire à 12 mois après le traitement. D'autres évaluations statistiques finales ont eu lieu 24 et 36 mois après le traitement.

Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes de taille, de démographie et d'antécédents médicaux. La population étudiée comprenait 102 patients (41 femmes, 61 hommes), d'un âge moyen de 37 ans (intervalle de 18 à 49 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,8. La surface des lésions était comprise entre 0,5 et 4 cm². Les stades de l'ICRS représentés étaient principalement le stade IV A, suivi du III B et du III A (respectivement 56, 23 et 10 patients). Aucun des patients n'avait reçu de traitement antérieur par microfractures pour cette lésion dans l'année précédant la sélection. L'évaluation du «KOOS global» pour la population en ITT a indiqué que les deux traitements entraînaient une amélioration statistiquement significative par rapport à la situation initiale (le jour avant l'arthroscopie). Pour les patients traités par Spherex, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100 \pm ET) s'est accru de $56,6 \pm 15,4$ au départ à $78,7 \pm 18,6$ lors de la visite de suivi 12 mois après le traitement,

s'est amélioré jusqu'à la visite des 24 mois jusqu'à $81,5 \pm 17,3$ pour atteindre $83,2 \pm 14,9$ à la visite des 36 mois et $84,4 \pm 15,8$ à la visite des 48 mois. Pour les patients traités par microfractures, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100) s'est accru de $51,7 \pm 16,5$ à $68,1 \pm 18,6$ après 12 mois, $72,6 \pm 19,5$ après 24 mois, $76,3 \pm 17,1$ après 36 mois et $76,5 \pm 18,2$ après 48 mois ($p < 0,0001$ dans tous les cas pour les deux groupes de traitement). En ce qui concerne l'analyse intergroupe, la non-infériorité du traitement par Spherox par rapport à la microfracture a été démontrée (Δ de 5,7 avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) égale à $-1,0$ lors de l'évaluation à 12 mois, Δ de 6,1 avec une limite inférieure de l'IC égale à $-0,4$ à l'évaluation des 24 mois, Δ de 4,5 avec une limite inférieure de l'IC égale à $-1,3$ à l'évaluation des 36 mois et Δ de 5,5 avec une limite inférieure de l'IC égale à $-0,7$ à l'évaluation des 48 mois). Les scores MOCART totaux 3, 12, 18, 24, 36 et 48 mois après le traitement n'étaient pas substantiellement différents entre les deux groupes de traitement. Les sous-scores de l'IKDC ainsi que les résultats de l'IKDC Current Health Assessment Form et le score de Lysholm modifié ont également révélé des améliorations globales par rapport au niveau initial dans les deux groupes de traitement, avec des chiffres légèrement meilleurs dans le groupe Spherox, sans différence statistiquement significative.

D'autres évaluations de suivi allant jusqu'à 5 ans seront réalisées afin d'obtenir des données d'efficacité à long terme sur le traitement par Spherox.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des sphéroïdes produits *ex vivo* ont été implantés chez des souris (implantation sous-cutanée d'explants cartilagineux avec sphéroïdes humains) ou chez des mini-porcs (sphéroïdes autologues implantés dans des lésions cartilagineuses). Aucun signe d'inflammation, de synovite, d'infection, de rejet, d'hypertrophie ni d'immunotoxicité, de tumorigénicité ni de biodistribution n'a été observé. Une étude de biodistribution et de tumorigénicité chez des souris NSG, conforme aux BPL, n'a montré aucun signe de biodistribution et/ou de migration depuis les sphéroïdes humains implantés. Aucune suspicion d'un effet tumorigène potentiel ou de prévalence augmentée des tumeurs en raison des sphéroïdes implantés n'a été observée. Dans une étude chez le mouton, aucune biodistribution n'a été observée après l'injection de sphéroïdes dans l'articulation du genou. Ces données suggèrent qu'il n'y a pas de risque à utiliser des sphéroïdes chez l'humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

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

72 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Ne pas irradier.

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

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

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

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

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

Présentation

Le nombre d'unités de conditionnement primaire délivrées dépend du type de conditionnement primaire et du nombre de sphéroïdes nécessaires pour la taille de la lésion concernée (10-70 sphéroïdes/cm²).

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si l'emballage primaire ou secondaire est endommagé et donc non stérile, Spherox ne doit pas être appliqué.

Les sphéroïdes restants ne doivent pas être conservés en vue d'une application ultérieure.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CO.DON AG
Warthestraße 21
14513 Teltow
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1181/001

EU/1/17/1181/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 10 juillet 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

CO.DON AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
ALLEMAGNE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CO.DON AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être 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, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement et l'utilisation de Spherox dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme de formation et du

programme de distribution contrôlée, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec chaque autorité nationale compétente.

L'objectif du programme éducatif est de former les chirurgiens et autres professionnels de la santé à l'approvisionnement, au stockage, à la manipulation des échantillons de tissu et de sang et à l'application de Spherox.

Dans tous les États membres où Spherox est mis sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que tous les chirurgiens et autres professionnels de la santé amenés à utiliser Spherox aient accès aux supports pédagogiques, notamment:

- au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Spherox;
- aux supports de formation destinés aux chirurgiens et aux autres professionnels de la santé;
- à la liste de vérification du prescripteur;

- **Le matériel de formation destiné aux chirurgiens et aux autres professionnels de la santé** doit contenir les éléments clés suivants:
 - des informations sur Spherox, notamment l'indication approuvée selon le RCP;
 - une description détaillée de la procédure de prélèvement de la biopsie et de sang, y compris la nécessité de dépister l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH et la syphilis;
 - une description détaillée de l'application de Spherox;
 - la préparation du patient pour la procédure et le suivi ultérieur, y compris les recommandations sur un programme de rééducation après la biopsie et l'implantation;
 - des instructions sur la manière de gérer les effets indésirables ou les réactions susceptibles de survenir pendant/après la biopsie et/ou l'implantation;
 - la nécessité de confirmer officiellement que la formation a été dispensée avant la (première) procédure de biopsie;
 - l'importance de remplir la liste de contrôle du prescripteur.

- **La liste de vérification du prescripteur** doit contenir les éléments clés suivants:
 - confirmation que le patient recevant le médicament est le bon patient recevant le bon médicament dans l'indication approuvée selon le RCP;
 - des instructions sur l'éligibilité du patient, y compris la nécessité d'une sélection et d'un dépistage de l'hépatite C, de l'hépatite B, du VIH et de la syphilis;
 - confirmation du côté approprié de l'implantation;
 - une référence spécifique au fait que le patient a été informé des bénéfices et des risques du médicament et des procédures associées et qu'il les comprend;
 - des instructions sur la manière de gérer les effets indésirables ou les réactions susceptibles de survenir pendant/après la biopsie et/ou l'implantation.

Dans tous les États membres où Spherox est mis sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce qu'un système destiné à contrôler l'accès au produit au-delà du seul niveau

de contrôle garanti par les mesures de réduction du risque soit en place. Les exigences suivantes doivent être satisfaites avant la prescription et l'administration du produit:

- réalisation de tests spécifiques sur le patient afin de garantir le respect de critères cliniques rigoureusement définis;
 - le patient doit confirmer par écrit avoir reçu les informations sur le produit et qu'il les a comprises;
 - le produit sera uniquement accessible aux chirurgiens qualifiés et spécialisés, formés à la procédure ICA de Spherox, et sera dès lors réservé exclusivement aux établissements de soins de santé spécialisés dans ce domaine;
 - mesures destinées à assurer la traçabilité du produit et garantir l'identification du patient et du produit à chaque étape.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): données de suivi sur 60 mois pour l'étude portant le code 16 HS 13.</p> <p>Afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Spherox vs la microfracture chez les patients présentant des anomalies du cartilage du genou dont la taille varie entre 1 et moins de 4 cm², le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser une étude prospective, randomisée, ouverte et multicentrique et communiquer les résultats de cette dernière.</p>	<p>Rapports intermédiaires: À soumettre annuellement.</p> <p>Rapport d'étude final: 1^{er} mars 2021</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Poche

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation
sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice

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

Ce médicament contient un nombre spécifique de sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice selon la taille de la lésion à traiter (10-70 sphéroïdes/cm²).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient: chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension pour implantation.

Système d'application co.fix 150 mm comme conditionnement primaire :

{1 ou 2} système{s} d'application co.fix 150 mm contenant {Nombre de sphéroïdes} sphéroïdes en tube stérile

Seringue comme conditionnement primaire:

1 seringue contenant {Nombre de sphéroïdes} sphéroïdes en tube stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intra-articulaire.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 1 °C et 10 °C, ne pas congeler, ne pas irradier, ne pas ouvrir l'emballage extérieur avant utilisation pour éviter une contamination microbienne.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

CO.DON AG, Warthestraße 21, 14513 Teltow, Allemagne
Tél: + +49 (0)3328 43 77 46 0, fax: + +49 (0)3328 43 77 46 43, e-mail: info@codon.de

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Si le système d'application fourni à titre de conditionnement primaire est co.fix 150 mm:
EU/1/17/1181/001

Si le conditionnement primaire est une seringue:
EU/1/17/1181/002

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Nom et identifiant du patient: {Nom du patient}, {identifiant du patient}
Lot {Numéro du lot}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE SECONDAIRE

Tube

Système d'application co.fix 150 mm
ou
Seringue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie intraarticulaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

{Identifiant du patient (y compris numéro de lot)}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Système d'application co.fix 150 mm comme conditionnement primaire :
{1 ou 2} système{s} d'application co.fix 150 mm en tube stérile

Seringue comme conditionnement primaire:
1 seringue en tube stérile

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

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

Système d'application co.fix 150 mm
ou
Seringue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Système d'application co.fix 150 mm:
Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation

Seringue:
Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie intraarticulaire

3. DATE DE PÉREMPTION

Système d'application co.fix 150 mm:
EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

Seringue:
EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

{Numéro du lot}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

{Nombre de sphéroïdes} sph

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm² suspension pour implantation sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre kinésithérapeute. 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 Spherox et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spherox
3. Comment utiliser Spherox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spherox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spherox et dans quels cas est-il utilisé

Spherox est constitué d'éléments appelés sphéroïdes. Un sphéroïde a l'aspect d'une petite perle faite de cellules cartilagineuses et de matière cartilagineuse provenant de votre propre corps. Les tissus cartilagineux sont présents dans chaque articulation sous la forme d'une couche dure et lisse à la surface des extrémités osseuses. Cette couche protège les os et permet le fonctionnement souple de nos articulations. Afin de produire les sphéroïdes, un petit échantillon de cartilage est prélevé sur une partie de l'une de vos articulations lors d'une petite opération, puis les cellules sont cultivées en laboratoire de manière à synthétiser le médicament. Lors d'une intervention chirurgicale, les sphéroïdes sont implantés dans la zone cartilagineuse lésée et adhèrent au site de la lésion. Ils vont ensuite réparer la lésion par un cartilage sain et fonctionnel au fil du temps.

Spherox est utilisé pour la **réparation des lésions du cartilage du genou** chez l'adulte. Ces lésions peuvent être causées par des blessures aiguës, telles que des chutes. Elles peuvent également provenir de lésions répétées, par exemple une mauvaise répartition des charges sur l'articulation à long terme. Spherox est utilisé pour le traitement de lésions dont la surface est inférieure ou égale à 10 cm².

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spherox

N'utilisez jamais Spherox si

- les os de l'articulation n'ont pas terminé leur croissance
- vous présentez une inflammation avancée de l'articulation et de l'os avec une dégénérescence de l'articulation concernée (arthrose)
- vous êtes infecté par le VIH (le virus responsable du SIDA), le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C

Avertissements et précautions

Parlez avec votre médecin avant de recevoir Spherox si vous souffrez de n'importe quel autre problème articulaire ou d'un surpoids, car ces facteurs peuvent affecter le succès de l'intervention.

Spherox doit être implanté de préférence dans une articulation saine. En effet, les autres problèmes articulaires devraient être corrigés antérieurement ou au moment de l'implantation de Spherox.

Programme de rééducation

Suivez scrupuleusement le programme de rééducation qui vous sera proposé après l'implantation. La reprise d'une **activité physique** se fera **uniquement sur avis** de votre médecin. Une reprise trop précoce d'une activité intense peut réduire les bénéfices et la durabilité de Spherox.

Autres cas dans lesquels Spherox ne peut pas être administré

Même si l'échantillon de cartilage a déjà été prélevé, il se peut que vous ne puissiez pas recevoir de traitement par Spherox. Cela peut être le cas si l'échantillon prélevé n'est pas de qualité suffisante pour produire le médicament. Il se peut que votre médecin soit contraint de vous proposer un traitement alternatif.

Enfants et adolescents

Spherox n'est **pas recommandé** chez l'enfant ou l'adolescent **de moins de 18 ans**.

Autres médicaments et Spherox

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

Grossesse et allaitement

Spherox n'est **pas recommandé** chez la femme enceinte ou allaitante car il implique une intervention chirurgicale. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'intervention chirurgicale aura une influence importante sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent être limitées durant la période de rééducation. Suivez scrupuleusement les conseils de votre médecin ou de votre kinésithérapeute.

3. Comment utiliser Spherox

Spherox peut être implanté uniquement par un médecin spécialisé au sein d'un établissement médical et doit être administré exclusivement au patient pour lequel il a été préparé.

Le traitement par Spherox de l'adulte consiste en une procédure en deux étapes:

1^{re} visite:

Évaluation de la lésion cartilagineuse, prélèvement de l'échantillon cartilagineux et sanguin

Lors de la première visite, le médecin va évaluer votre lésion cartilagineuse au cours d'une opération exploratoire. Généralement, il opère une chirurgie mini-invasive par de toutes petites incisions réalisées à l'aide d'un instrument spécial qui permet d'observer l'intérieur du genou (arthroscopie). Si Spherox peut vous convenir, le médecin prélève un petit **échantillon de cartilage de votre articulation**. Les cellules de votre cartilage sont extraites de cet échantillon dans un laboratoire puis cultivées pour produire les sphéroïdes qui constituent Spherox. Ce processus dure environ 6 à 8 semaines.

2^e visite:

Implantation de Spherox

Spherox est implanté dans la lésion cartilagineuse de l'articulation lors de l'opération suivante. Celle-ci peut également être réalisée par chirurgie mini-invasive.

Rééducation

Pour que votre articulation se rétablisse correctement, vous devrez suivre un programme de rééducation personnalisé, qui pourra durer au maximum un an. Vous serez conseillé par votre médecin ou votre kinésithérapeute.

Très important: Suivez scrupuleusement les recommandations de votre médecin ou de votre kinésithérapeute. Le risque d'échec du traitement peut augmenter **si vous ne suivez pas votre programme de rééducation**.

Faites particulièrement attention lorsque vous vous penchez ou que vous mettez du poids sur votre articulation traitée. Durant la période de rééducation, la charge que vous pourrez faire peser sur votre articulation augmentera progressivement. La rapidité de cette progression dépendra notamment de votre poids corporel et de l'étendue de la lésion cartilagineuse. En fonction de l'articulation traitée, vous devrez peut-être porter une attelle.

Si vous avez d'autres questions concernant le traitement par Spherox, consultez votre médecin ou votre kinésithérapeute.

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. Les effets indésirables qui apparaissent après l'implantation de Spherox sont principalement liés à la chirurgie. En général, ces effets sont relativement légers et disparaissent dans les semaines qui suivent la chirurgie.

Contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants:

- hypersensibilité (allergie) (symptômes tels que réactions cutanées, pression artérielle basse, constriction des voies respiratoires, gonflement de la langue ou de la gorge, pouls faible et rapide, nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, évanouissement, fièvre)
- caillot sanguin dans une veine profonde (symptômes tels que gonflement, douleur, chaleur accrue de la zone affectée)

Autres effets indésirables

Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes:

Très fréquents: pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- accumulation de liquide dans l'articulation
- douleurs au niveau de l'articulation
- gonflement au niveau de l'articulation

Fréquents: pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- bruits de craquement au niveau de l'articulation
- atteinte ligamentaire
- douleur
- inflammation des tendons
- faiblesse musculaire
- articulation bloquée
- altération de la marche
- douleur au niveau de l'avant du genou ou de la rotule
- apparition d'une masse tissulaire au niveau de l'articulation
- gonflement dû à l'obstruction du flux du liquide tissulaire à travers les vaisseaux lymphatiques
- douleur du tissu cicatriciel
- accumulation d'une trop grande quantité de liquide dans la moelle osseuse
- inflammation veineuse associée à la formation d'un caillot sanguin près de la surface de la peau (symptômes tels que rougeur et/ou chaleur de la peau le long de la veine, sensibilité, douleur)

Peu fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- augmentation de la taille des cellules cartilagineuses, ramollissement du cartilage, trouble de la formation de l'os, mort du tissu osseux, formation d'os en dehors du squelette. ***Dans ce cas, vous pourriez remarquer des symptômes tels qu'un gonflement ou une douleur dans les tissus entourant l'articulation.***
- inconfort
- complication liée à la plaie
- réouverture d'une plaie fermée
- détachement partiel ou total du tissu en-dessous de l'os et du cartilage alentour
- saignements internes

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre kinésithérapeute. 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 Spherox

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après «EXP».

À conserver et transporter réfrigéré (entre 1 °C et 10 °C).

Ne pas congeler. Ne pas irradier.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spherox

- La substance active de Spherox est des sphéroïdes constitués de cellules cartilagineuses et de matière cartilagineuse provenant de votre propre corps. Spherox contient 10 à 70 sphéroïdes par cm² de lésion cartilagineuse.
- L'autre composant est le chlorure de sodium, utilisé en tant que solution de transport.

Comment se présente Spherox et contenu de l'emballage

Suspension pour implantation.

Spherox contient des éléments appelés sphéroïdes, qui consistent en des cellules cartilagineuses vivantes avec une portion non cellulaire pour la réparation des lésions cartilagineuses. Les sphéroïdes ont l'aspect de petites perles blanches à jaunâtres. Elles sont transportées dans une solution claire et incolore. Spherox est délivré au médecin dans un récipient prêt pour l'application. Le récipient peut être une seringue ou un système d'application spécial nommé co.fix. C'est un cathéter d'une longueur de tige de 150 mm.

L'applicateur co.fix 150 est emballé dans un tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire.

La seringue préremplie est emballée dans un tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire.

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

CO.DON AG
Warthestraße 21
14513 Teltow, Allemagne
Tél. +49 3328 43460
Fax: +49 3328 434643
E-mail: info@codon.de

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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