

Ce médicament n'est plus autorisé

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

MACI 500 000 à 1 000 000 cellules/cm², matrice implantable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque implant contient des chondrocytes autologues cultivés, caractérisés, appliqués sur une matrice.

2.1 Description générale

Chondrocytes autologues viables caractérisés amplifiés *ex vivo*, exprimant des gènes marqueurs spécifiques des chondrocytes, placés sur une membrane de collagène de type I/III d'origine porcine marquée CE.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque matrice implantable se compose de chondrocytes autologues caractérisés disposés sur une membrane de collagène de type I/III d'une surface de 14,5 cm², à raison de 500 000 à 1 000 000 cellules par cm², que le chirurgien devra couper afin de l'adapter à la taille et à la forme de la lésion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Matrice implantable.

L'implant est une membrane blanc cassé opaque, sur laquelle sont disposés des chondrocytes, fournie dans un récipient contenant 18 ml de solution incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MACI est indiqué pour la réparation des lésions symptomatiques du cartilage du genou de grade III et IV sur l'échelle modifiée d'Outerbridge, d'une surface de 3 à 20 cm², chez des patients adultes dont le squelette est mature.

4.2 Posologie et mode d'administration

MACI est réservé à un usage autologue uniquement.

Son usage est réservé au milieu hospitalier. MACI ne doit être implanté que par un chirurgien spécialement formé et qualifié pour son utilisation.

Posologie

La quantité de MACI à utiliser dépend de la taille de la lésion cartilagineuse (surface exprimée en cm²). La matrice implantable est coupée par le chirurgien de manière à lui conférer la taille et la forme de la lésion, la zone endommagée devant être complètement couverte. MACI doit être posé de telle sorte que les cellules de l'implant se trouvent au contact de la lésion. La dose administrée est de 500 000 à 1 000 000 cellules autologues/cm² de matrice implantable.

Populations particulières

Personnes âgées (plus de 65 ans)

L'utilisation de MACI chez les patients appartenant à cette tranche d'âge n'a pas fait l'objet d'études. Il n'est pas recommandé d'utiliser MACI chez les personnes âgées présentant une dégénérescence généralisée du cartilage ou une arthrose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MACI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour implantation.

Le lit de la lésion ne doit être débridé que jusqu'à la plaque sous-chondrale ; le débridement ne doit pas la traverser. Il convient d'éviter tout saignement de la plaque sous-chondrale. Toutefois, si cela se produit, celui-ci doit alors être maîtrisé. L'adrénaline ou une colle de fibrine directement appliquée sur les points de saignement constitue un agent hémostatique approprié.

L'implantation de MACI est réalisée dans le cadre d'une intervention chirurgicale et doit être pratiquée dans des conditions stériles. Elle nécessite à la fois la préparation du lit de la lésion et l'application d'une colle de fibrine sur la base et les bords de la lésion afin de bien fixer l'implant. Quelques sutures résorbables discontinues peuvent également être faites, à la discrétion du chirurgien, afin d'assurer une fixation supplémentaire.

L'implantation doit être suivie d'un programme de rééducation adapté (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation de MACI, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux produits d'origine porcine ou à tout composant résiduel issu de la fabrication de MACI, y compris le sérum bovin, et à la gentamicine.
- Arthrose sévère du genou.
- Arthrite inflammatoire, maladie articulaire inflammatoire ou trouble congénital de la coagulation non corrigé.
- Patients dont la plaque de croissance épiphysaire fémorale n'est pas complètement fermée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

MACI est un implant autologue et ne doit être administré qu'au patient pour lequel il a été fabriqué. L'implantation de MACI doit être pratiquée dans des conditions stériles, au cours d'une arthrotomie. Bien que l'expérience relative à la pose de MACI dans le genou par le biais d'une arthroscopie soit limitée, il est toutefois possible, à la discrétion du chirurgien, d'utiliser les techniques arthroscopiques afin de poser MACI.

Précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'inflammation locale ou d'infection active de l'os, de l'articulation ou du tissu mou environnant, l'intervention doit être reportée jusqu'à la guérison, celle-ci doit être documentée.

Dans le cadre de l'étude pivot menée sur MACI, les patients étaient exclus s'ils présentaient des antécédents d'arthrose dans le genou traité (grade 3 ou 4 sur l'échelle de Kellgren-Lawrence) ou une maladie inflammatoire concomitante.

Afin de créer un environnement propice à la cicatrisation, les pathologies concomitantes doivent être traitées avant ou en même temps que l'implantation de MACI. Celles-ci comprennent :

- Les pathologies méniscales : un ménisque instable ou déchiré doit être réparé, remplacé ou subir à une méniscectomie partielle. MACI n'est pas recommandé chez les patients ayant subi une méniscectomie totale sauf si la pathologie méniscale peut être traitée grâce à une greffe méniscale concomitante ou effectuée en plusieurs temps.
- Les instabilités du ligament croisé : l'articulation ne doit présenter aucune laxité excessive. Les ligaments croisés antérieur et postérieur doivent tous deux être stables ou être soumis à une reconstruction afin de réduire les forces de cisaillement et la pression exercée par la rotation sur l'articulation.
- Les défauts d'alignement : l'articulation tibiofémorale doit être correctement alignée. Une distribution pondérale anormale de l'articulation tibiofémorale en varus ou en valgus peut compromettre l'implantation et doit être traitée au moyen d'une ostéotomie corrective ou d'une intervention similaire. Lors du traitement de lésions trochléennes et rotuliennes, tout alignement rotulien anormal doit être corrigé avant ou en même temps que l'implantation de MACI.

Une hémarthrose postopératoire peut apparaître principalement chez les patients prédisposés aux hémorragies ou chez qui le contrôle hémorragique chirurgical est difficile.

Les fonctions hémostatiques du patient doivent être évaluées avant l'intervention chirurgicale. Un traitement tromboprophylaxique doit être administré conformément aux recommandations en vigueur.

Il convient de suivre les recommandations en vigueur concernant le recours à une prophylaxie antibiotique dans le cadre d'une chirurgie orthopédique.

En raison d'une expérience limitée, l'utilisation de MACI dans d'autres articulations que le genou n'est pas recommandée.

MACI est expédié après la réalisation d'un test de stérilité rapide validé pour contrôler l'absence de toute croissance microbienne. Les résultats finaux du test de stérilité ne sont pas disponibles au moment de l'expédition. S'ils s'avèrent être positifs, le médecin traitant sera alors contacté afin de discuter de l'annulation de l'implantation ou d'un plan d'action en tenant compte de l'état du patient et de l'évaluation du risque.

Rééducation

Afin de stimuler la maturation du greffon, de réduire le risque d'événements thrombo-emboliques postopératoires et de raideur de l'articulation, il est recommandé de mettre en place le plus tôt possible une kinésithérapie comprenant une mobilisation précoce, des exercices visant à restaurer l'amplitude des mouvements et une mise en charge partielle.

Après l'implantation, le patient doit suivre un programme de rééducation progressive, contrôlé de manière appropriée, recommandé par le médecin traitant en s'appuyant sur le manuel de rééducation MACI. Ce programme doit inclure des exercices physiques spécifiques ou progressifs, afin de réduire au minimum le risque d'arthrofibrose, ainsi qu'une remise en charge partielle progressive. La reprise d'activités sportives doit être personnalisée en consultation avec des professionnels de la santé.

Cas dans lesquels MACI ne peut pas être fourni

Dans certains cas, il se peut que les chondrocytes provenant du patient ne soient pas amplifiables ou que les critères de libération (voir rubrique 6.6) 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 MACI ne puisse être délivré.

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

La colle de fibrine contenant du formaldéhyde ne doit pas être utilisée avec MACI dans la mesure où le formaldéhyde est cytotoxique pour les chondrocytes.

Il est recommandé d'administrer des antalgiques par voie orale afin de soulager les douleurs postopératoires. L'administration intra-articulaire d'analgésiques n'est, quant à elle, pas recommandée car des études ont montré des effets indésirables sur le cartilage articulaire et les chondrocytes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation de MACI pendant la grossesse. Les études classiques de toxicité sur la reproduction et le développement embryofœtal ne sont pas jugées pertinentes étant donné la nature et l'utilisation clinique prévue du produit. Compte tenu de la nature et de l'utilisation localisée de MACI, aucun effet indésirable n'est attendu pendant la grossesse sur le développement embryofœtal. Toutefois, MACI étant implanté au moyen de techniques chirurgicales invasives, il n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de MACI pendant l'allaitement. Compte tenu de la nature et de l'utilisation localisée du produit, aucun effet indésirable associé à MACI n'est attendu chez le nourrisson. Toutefois, MACI étant implanté au moyen de techniques chirurgicales invasives, une décision doit être prise concernant l'interruption ou non de l'allaitement en prenant en compte le bénéfice du traitement pour la femme au regard du risque pour le nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets éventuels du traitement par MACI 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, l'implantation avec MACI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant la période de rééducation qui suit l'implantation de MACI, les patients doivent consulter leur médecin traitant et suivre ses conseils.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

D'après les données obtenues suite à l'exposition de plus de 6 000 patients à MACI après implantation dans le genou, les complications susceptibles de survenir peuvent être liées soit à l'arthrotomie, soit à l'intervention chirurgicale, soit à d'autres pathologies du genou (telle une pathologie ligamentaire ou méniscale) ou encore à la biopsie. Les complications associées aux chirurgies du genou peuvent également comprendre une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. D'autres complications ont été identifiées comme ayant un lien de causalité avec MACI. Les risques suivants ont été identifiés comme importants et afférents soit à MACI soit à des complications peropératoires :

Afférents à MACI :

- Hypertrophie symptomatique de MACI
- Décollement de MACI (complet ou partiel, entraînant éventuellement l'apparition de fragments libres dans l'articulation ou un échec de l'implantation)

Complications peropératoires afférentes à l'intervention chirurgicale pratiquée sur le genou :

- Hémarthrose
- Arthrofibrose
- Inflammation localisée du site chirurgical
- Infection localisée du site chirurgical
- Événements thrombo-emboliques

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies conformément à la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Arthrite infectieuse Infection de la plaie Infection localisée
Affections des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs		Arthrofibrose Synovite Tendinite Hémarthrose Arthralgie Épanchement articulaire Tuméfaction articulaire Raideur articulaire Œdème de l'os Diminution de l'amplitude articulaire
Troubles généraux et anomalies du site d'implantation		Inflammation Hyperthermie Fièvre Œdème du site d'implantation
Investigations		Augmentation de la protéine C-réactive
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Décollement du greffon Complication de la greffe Hypertrophie du greffon	Perte du greffon Lésion cartilagineuse

Description d'effets secondaires spécifiques

Décollement de MACI :

MACI se sépare de l'os sous-chondral et du cartilage environnant ; ce décollement peut être partiel ou total. Un décollement total est une complication grave, et le patient peut développer un blocage, une douleur et un gonflement à la suite d'une déformation aiguë du genou.

Les facteurs de risque de décollement comprennent, sans toutefois s'y limiter, une mauvaise sélection du patient, une mauvaise observance de la technique chirurgicale recommandée, une mauvaise prise en charge des pathologies concomitantes, le non-respect du protocole de rééducation ou un traumatisme postopératoire du genou.

Hypertrophie de MACI :

L'hypertrophie symptomatique de MACI est une complication possible.

Les symptômes peuvent inclure un ressaut articulaire ou une douleur. On ne connaît aucun groupe à risque ni aucun facteur de risque spécifique pour les patients traités avec MACI. Ces patients peuvent nécessiter un débridement du tissu hypertrophique par arthroscopie.

Signalement d'une suspicion d'effet indésirable

Le signalement d'effets indésirables après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché est important. Il permet d'évaluer en continu le rapport bénéfice/risque du produit. Il est donc demandé aux Professionnels

de Santé de signaler tout effet indésirable suspecté au service national de pharmacovigilance (voir annexe V).

4.9 Surdosage

Non applicable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des désordres musculo-squelettiques, code ATC : M09AX02

Aucune étude pharmacologique clinique classique n'a été menée sur MACI. Les données cliniques et non cliniques actuellement disponibles suggèrent que l'implantation de chondrocytes autologues sur une membrane de collagène stimule la prolifération et la redifférenciation des cellules implantées et peut générer la synthèse d'un tissu cartilagineux de réparation de type hyalin.

MACI a été étudié dans le cadre d'un essai ouvert, randomisé, en parallèle conduit chez 144 patients présentant des lésions cartilagineuses focales du genou, de grade III ou IV sur l'échelle d'Outerbridge, d'une surface de 3 à 20 cm² (médiane de 4 cm²). Soixante-douze patients ont reçu MACI et 72 patients ont été traités par microfracture. L'âge médian des patients était de 34-35 ans (de 18 à 54 ans) et l'indice de masse corporelle médian était de 26. La majorité des patients avait subi au moins une intervention chirurgicale orthopédique au genou. L'usage de MACI a donné de meilleurs résultats que la technique de microfracture en ce qui concerne l'amélioration de la douleur et de la fonction du cartilage selon l'échelle de KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Les taux de réponse figurent dans le Tableau 1 ci-dessous.

Quatre patients étaient en échec de traitement dans le bras recevant le traitement par microfracture contre un patient dans le bras recevant le traitement par MACI. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements au niveau des marqueurs structuraux de la réparation cartilagineuse, selon les scores globaux d'évaluation histologique ICRS (International Cartilage Repair Society) II des biopsies et les scores de comblement de la lésion obtenus par IRM.

Tableau 1 : Taux de réponse KOOS* : Population en intention de traiter (Full Analysis Set, FAS)

n (%)	MACI N = 72	Microfracture N = 72	valeur p
Visite 10 (Semaine 104) Stratifiée par centre			
Ont répondu	63 (87,50)	49 (68,06)	0.016
N'ont pas répondu	9 (12,50)	20 (27,78)	
Aucune donnée	0	3 (4,17)	
Visite 10 (Semaine 104) Non stratifiée			
Ont répondu	62 (86,11)	48 (66,67)	0.011
N'ont pas répondu	7 (9,72)	18 (25,00)	
Aucune donnée	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Taux de réponse KOOS : On entend par réponse une amélioration du score KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) d'au moins 10 points sur une échelle de 100 par rapport aux résultats initiaux.

Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MACI chez les patients pédiatriques à compter de l'ossification de la plaque de croissance épiphysaire fémorale jusqu'à l'âge de 18 ans ou moins. Voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude classique sur la pharmacocinétique (ADME) n'a été conduite sur MACI. Le comportement pharmacocinétique de MACI est lié à la résorption de la membrane de collagène, processus protéolytique effectué par les cellules se trouvant à proximité des lésions. La membrane est résorbée dans les mois qui suivent l'implantation.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues de l'implantation de MACI chez le lapin et le cheval n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les investigations non cliniques effectuées *in vitro* ont montré que la membrane de collagène était non cytotoxique, non mutagène, non réactive (dans le cadre d'une implantation à court ou long terme), non sensibilisante, légèrement irritante et non toxique (Etude de toxicité systémique aiguë).

Une étude menée chez le lapin a montré que 3 mois après l'implantation, on observait une faible quantité de cellules inflammatoires à proximité de la lésion, avec une chondrogénèse variable. Dans le cadre d'une étude menée sur le cheval, des signes correspondant à une réponse inflammatoire mineure ont été observés à 3 mois, correspondant à une légère hausse du volume du liquide synovial et une accumulation modérée de cellules lymphoïdes dans le liquide synovial. À 6 mois, ces signes avaient disparu, et le liquide synovial avait un aspect normal...

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Milieu de Eagle modifié de Dulbecco (DMEM ; Chlorure de calcium anhydre, Nitrate ferrique.9H₂O, Chlorure de potassium, Sulfate de magnésium anhydre, Chlorure de sodium, Bicarbonate de sodium, Phosphate monopotassique, D-glucose, L-arginine.HCl, L-cystine.2HCl, L-glutamine, Glycine, L-histidine.HCl.H₂O, L-isoleucine, L-leucine, L-lysine.HCl, L-méthionine, L-phénylalanine, L-sérine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine.2Na.2H₂O, L-valine, D-pantothénate de calcium, Chlorure de choline, Acide folique, i-inositol, Niacinamide, Riboflavine, Thiamine.HCl, Pyridoxine.HCl) avec du 4-2 (-hydroxyéthyl)-1- pipérazine éthane sulfonate de sodium (HEPES) ajusté pour le pH avec de l'HCl ou du NaOH et pour l'osmolalité avec du NaCl.

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

6 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver MACI dans l'emballage extérieur jusqu'à ce qu'il soit prêt à être utilisé. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Conserver le carton d'expédition à une température ne dépassant pas 37 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et exigences spéciales pour l'utilisation, l'administration ou l'implantation

MACI est expédié dans des récipients stériles en polystyrène transparent, fermés hermétiquement et spécialement conçus.

Chaque récipient contient 1 matrice d'implantation maintenue en place par un joint vert en polycarbonate en forme de croix. Pour l'expédition, le récipient est fermé par un couvercle vert en polycarbonate.

Chaque récipient est placé dans un sac en plastique transparent irradié aux rayons gamma.

MACI est fourni dans 1 ou 2 récipient(s) disposé(s) dans une poche 95 kPa (sac extérieur) avec un matériau absorbant pour son transport.

L'ensemble est placé dans un emballage extérieur isolé avec des sacs de gel à température ambiante.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Au cours de la première intervention, un échantillon de tissu cartilagineux sain (une biopsie) sera prélevé dans l'articulation concernée au moyen d'une arthrotomie ou d'une arthroscopie.

La biopsie sera ensuite expédiée à l'établissement fabricant chargé de la transformation des cellules. Une fois dans cet établissement, les cellules cartilagineuses seront cultivées de manière aseptique afin

d'amplifier le nombre de cellules, puis disposées sur une membrane de collagène d'origine porcine de type I/III stérile marquée CE afin de produire MACI. MACI sera libéré après obtention de résultats satisfaisants aux tests effectués afin d'évaluer la viabilité, l'identité, l'activité et le nombre minimal de chondrocytes, ainsi que les endotoxines, la stérilité pré-libératoire et les mycoplasmes.

MACI sera expédié à l'établissement responsable du traitement. Ensuite, MACI sera implanté, au cours d'une seconde intervention, dans la lésion cartilagineuse située dans l'articulation concernée. L'implant MACI sera fixé à l'aide d'une colle de fibrine.

Le délai entre le prélèvement de la biopsie et l'implantation de MACI peut varier en fonction des facteurs logistiques en sus de la qualité et du nombre de cellules obtenues à partir de la biopsie. Le délai minimum est de 6 semaines. Toutefois, les cellules peuvent également être cryoconservées et gardées jusqu'à ce qu'une date soit fixée pour l'intervention chirurgicale, dans une limite de 24 mois.

Le chirurgien décidera de la date d'implantation de MACI en accord avec le titulaire de l'AMM ou son représentant local. Il peut arriver, dans de rares cas, que le titulaire de l'AMM se trouve dans l'impossibilité de produire un implant MACI à partir des cellules disponibles. Si tel est le cas, le chirurgien informera le patient des meilleures mesures à prendre.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur pour l'élimination des déchets chirurgicaux.

Veuillez consulter le manuel de technique chirurgicale pour de plus amples informations.

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

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhague K
Danemark

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

EU/1/13/847/001

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

Date de première autorisation : 27 juin 2013

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(S) RESPONSABLE(S) 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 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK-2770 Kastrup
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK-2770 Kastrup
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte, réservés à certaines spécialités (voir Annexe 1 : 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**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. Par la suite, 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 et interventions de pharmacovigilance 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la date de soumission d'un rapport périodique actualisé de sécurité coïncide avec celle de l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra convenir du contenu et de la mise en œuvre du support de formation avec l'Autorité nationale compétente avant la mise sur le marché de MACI dans cet état membre. Préalablement à la distribution du produit à un Etablissement de soins donné, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les chirurgiens et autres professionnels de santé impliqués dans la manipulation et l'implantation de MACI ou de ses composantes ainsi que toutes les personnes impliquées dans le suivi des patients traités par MACI au sein de cet Etablissement de soins, ont reçu le programme de formation..

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra garantir la traçabilité de chaque implant en utilisant des numéros d'identification uniques assignés à chaque biopsie (numéro d'identification de la biopsie), membrane et implant MACI final (numéro d'ID du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché), conformément à la description contenue dans le Plan de Gestion des Risques.

Le support de formation destiné aux professionnels de santé devra contenir les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Document pédagogique relatif aux interventions chirurgicales
- Document pédagogique relatif au suivi approprié

Le document pédagogique à l'attention des chirurgiens et autres professionnels de santé impliqués dans le traitement chirurgical des patients recevant MACI devra comprendre les messages clés suivants :

- Des instructions relatives à la sélection des patients éligibles à un traitement par MACI et soulignant l'importance de n'utiliser MACI que dans le cadre de l'indication approuvée ;
- L'importance d'expliquer aux patients :
 - Les risques associés aux interventions chirurgicales et à MACI,
 - La nécessité d'un suivi clinique,
 - La nécessité d'une rééducation suite à la réparation du cartilage articulaire ;
- La nécessité de sélectionner les patients à l'aide de questionnaires à leur attention et d'analyses de laboratoire pour dépister l'hépatite C, l'hépatite B, le VIH et la syphilis,
- Les modalités détaillées d'obtention de la biopsie, de sa conservation et de sa manipulation,
- L'importance du caractère autologue de MACI. MACI devra être administré uniquement au patient ayant fait l'objet de la biopsie. Des modalités détaillées de réception, de conservation et de manipulation de MACI, ainsi que de préparation pour l'implantation, y compris la vérification des données du patient, des numéros d'identification de la biopsie et du produit MACI ;
- Les modalités détaillées de la procédure d'implantation ;
- Les modalités détaillées d'élimination des déchets de l'implant MACI ou des implants MACI non utilisés ;
- Les détails relatifs aux signes et aux symptômes permettant de reconnaître l'apparition des risques importants inhérents à l'implantation de MACI, qu'ils soient identifiés ou potentiels ;
- Les détails du suivi clinique.

Les documents de formation destinés aux professionnels de santé impliqués dans le suivi des patients traités par MACI devront inclure les messages clés suivants :

- La nécessité d'une rééducation suite à la réparation du cartilage articulaire
 - Les détails relatifs à la façon de reconnaître les signes et symptômes des risques importants identifiés ou potentiels du produit
 - Les détails du programme de rééducation
-
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SAC EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MACI 500 000 - 1 000 000 cellules/cm², matrice implantable
Chondrocytes autologues cultivés, caractérisés, appliqués sur une matrice

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chondrocytes autologues sur une membrane de collagène de type I/III d'une surface de 14,5 cm², avec une densité comprise entre 500 000 et 1 000 000 cellules par cm²

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants :
Milieu de Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) avec du 4-2 (-hydroxyéthyl)-1- pipérazine éthane sulfonate de sodium (HEPES)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Matrice implantable.
1 à 2 matrices implantables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour implantation.
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

Réservé à l'usage autologue.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Conserver à une température ne dépassant pas 37 °C dans l'emballage extérieur jusqu'au moment de l'utilisation.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur pour l'élimination des déchets chirurgicaux.

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

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhague K
Danemark

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

EU/1/13/847/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot : {numéro du lot}
Biopsie : {numéro de la biopsie}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

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

RÉCIPIENT

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

MACI 500 000 - 1 000 000 cellules/cm², matrice implantable

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP : {JJ.Mmm.AAAA}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot : {numéro du lot}
Patient : (nom - date de naissance {JJ.Mmm.AAAA})
Biopsie : {numéro de la biopsie}
Matrice : 1/1
Matrice : 1/2
Matrice : 2/2

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 matrice implantable

6. AUTRES

Réservé à l'usage autologue.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur
MACI 500 000 à 1 000 000 cellules/cm², matrice implantable

Chondrocytes autologues cultivés, caractérisés, appliqués sur une matrice implantable

▼ Ce médicament est soumis à une surveillance particulière afin de permettre une remontée rapide de toute information relative à sa sécurité d'utilisation. Vous pouvez participer à cette surveillance en signalant tout effet secondaire que vous ressentez (voir fin du paragraphe 4 « Effets indésirables éventuels » comment signaler un effet indésirable)

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, votre chirurgien ou votre kinésithérapeute.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre chirurgien ou votre kinésithérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir paragraphe 4 « Effets indésirables éventuels » comment signaler un effet indésirable).

Que contient cette notice ?

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

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

MACI est utilisé chez les adultes pour réparer les lésions cartilagineuses de l'articulation de votre genou. Le cartilage est un tissu présent dans toutes les articulations du corps ; il protège les extrémités des os et permet aux articulations de bien fonctionner.

MACI[®] est un implant composé d'une membrane d'origine porcine qui contient vos propres cellules cartilagineuses (appelées chondrocytes autologues) et qui est greffé dans votre genou. Le terme autologue implique que ce sont vos propres cellules qui sont utilisées. Elles ont été prélevées sur votre genou par biopsie et ont été cultivées à l'extérieur du corps.

Le produit est obtenu à partir d'un petit échantillon de cellules (une biopsie) prélevé dans votre genou. Puis, ces cellules sont envoyées dans un établissement spécialisé dans la transformation des cellules où elles sont cultivées dans des conditions d'asepsie (sans germe) afin d'augmenter leur nombre. Elles sont ensuite disposées sur une membrane de collagène stérile afin d'obtenir un implant MACI.

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

N'utilisez jamais MACI :

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans MACI (mentionnés dans la rubrique 6), aux produits d'origine porcine (dérivés des porcs), au sérum bovin (protéines provenant des vaches) ou à la gentamicine (antibiotique) ;
- si vous êtes atteint d'une maladie sévère du genou, appelée « arthrose » (maladie qui se manifeste par des articulations douloureuses et enflées) ;
- si vous souffrez actuellement d'une arthrite inflammatoire ou d'une maladie articulaire inflammatoire du genou ;
- si vous êtes atteint d'un trouble de la coagulation ;
- si la croissance de votre fémur n'est pas complètement terminée.

Avertissements et précautions

Votre implant MACI a été fabriqué spécialement pour vous et ne peut être administré à un autre patient.

MACI doit être implanté dans une articulation raisonnablement saine. Cela signifie que tout autre problème au niveau de l'articulation doit être corrigé avant ou pendant l'implantation de MACI.

Si vous développez soudainement ou présentez des antécédents récents d'**infection osseuse ou articulaire**, l'implantation de MACI devra être provisoirement reportée jusqu'à ce que votre médecin estime que vous êtes guéri(e).

Informez votre médecin ou votre chirurgien si vous avez une prédisposition à saigner ou si l'on a du mal à contrôler vos saignements suite à une intervention chirurgicale.

Il se peut également que vous receviez des antibiotiques ou des antalgiques afin de contribuer à réduire certains des effets indésirables.

Il est important que vous suiviez strictement le programme de rééducation recommandé par votre médecin. Veuillez consulter votre médecin ou votre kinésithérapeute afin de savoir quand recommencer des activités physiques spécifiques.

Votre chirurgien vous donnera plus d'informations sur les questions spécifiques à votre cas.

Autres situations dans lesquels MACI ne peut être implanté

Même si le chirurgien a déjà prélevé un petit échantillon de cellules cartilagineuses (une biopsie) nécessaire pour obtenir l'implant MACI, **il se peut que vous ne remplissiez pas les conditions pour recevoir le traitement avec MACI.**

C'est le cas si :

- la qualité de la biopsie n'est pas suffisante pour produire MACI pour vous ;
- les cellules ne peuvent pas être cultivées en laboratoire ;
- les cellules amplifiées ne satisfont pas à toutes les exigences en matière de qualité.

Dans de telles situations, votre chirurgien sera informé et devra éventuellement vous proposer un autre traitement.

Personnes âgées

Il n'est pas recommandé d'utiliser MACI chez les personnes âgées de plus de 65 ans présentant une dégénérescence généralisée du cartilage ou une arthrose (maladie qui se manifeste par des articulations douloureuses et enflées).

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et MACI

Informez votre médecin, votre chirurgien ou votre kinésithérapeute si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Demandez à votre médecin ou votre chirurgien de plus amples renseignements afin de savoir quel antalgique vous pouvez utiliser en toute sécurité.

L'administration d'antalgiques dans les articulations n'est pas recommandée.

Grossesse et allaitement

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

MACI n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Veillez informer votre médecin ou votre chirurgien si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Informez votre médecin ou votre chirurgien si vous allaitez. En fonction de votre cas, votre médecin ou votre chirurgien vous conseillera ou non de continuer à allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'intervention chirurgicale aura un grand impact sur 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, de votre chirurgien ou de votre kinésithérapeute devront être suivis strictement pendant cette période.

3. Comment utiliser MACI

MACI ne doit être implanté que par des chirurgiens spécialement formés pour ce type d'intervention chirurgicale.

Une personne qualifiée vous prélèvera une petite quantité de sang (4 ml) pour des analyses.

Vous devrez subir **deux interventions chirurgicales** pour recevoir ce traitement :

1. Au cours de la première intervention, un échantillon de cellules cartilagineuses saines (une biopsie) sera prélevé dans votre articulation par **arthrotomie** ou **arthroscopie**. Votre chirurgien vous expliquera en quoi consistent l'arthrotomie et l'arthroscopie.
La biopsie sera ensuite expédiée à un établissement spécialisé dans la transformation des cellules. Dans cet établissement, vos cellules cartilagineuses seront cultivées dans des conditions d'asepsie (sans germe) afin d'augmenter leur nombre, puis placées sur une membrane de collagène stérile pour obtenir MACI.
2. L'implant MACI final sera ensuite renvoyé à votre chirurgien. Puis, MACI sera implanté dans la lésion cartilagineuse de votre articulation au cours d'une seconde intervention. MACI sera fixé à l'aide d'une **colle de fibrine**. La colle de fibrine est une sorte de colle obtenue à partir de protéines humaines impliquées dans la coagulation du sang.

Le délai entre le prélèvement de la biopsie et la réimplantation de MACI peut varier en fonction de la date de l'intervention, de la qualité et du nombre de cellules obtenues à partir de la biopsie. En moyenne, il sera de 6 semaines. Toutefois, les cellules peuvent également être congelées et conservées pendant 2 ans au

maximum, jusqu'à ce que vous conveniez d'une date avec votre chirurgien. Votre chirurgien fixera la date de l'implantation.

Il peut arriver, dans de rares cas, que l'établissement spécialisé dans la transformation de cellules se trouve dans l'impossibilité de produire MACI à partir de vos cellules. Si tel est le cas, votre chirurgien vous informera des meilleures mesures à prendre.

Votre médecin vous parlera du programme de rééducation spécifique à suivre après l'intervention chirurgicale.

4. Effets indésirables éventuels

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

Des effets indésirables peuvent se manifester peu de temps après l'implantation de MACI. Ces effets se dissiperont au cours du temps.

Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments afin de contribuer à réduire tout effet indésirable (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Des complications peuvent être associées à MACI ou à l'intervention chirurgicale, voire aux deux. Les complications généralement associées à la chirurgie du genou peuvent être une thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans une veine profonde) et une embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons résultant d'une obstruction d'une artère pulmonaire). **Veillez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez l'une des manifestations suivantes**, qui peuvent être des symptômes évoquant la formation d'un caillot sanguin :

- difficulté à respirer, douleur thoracique et palpitations
- jambe enflée, douloureuse ou rouge

Risques associés à l'implantation de MACI :

Les effets indésirables suivants, qui sont **peu fréquents**, peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

- une croissance excessive de cartilage.
- MACI peut se détacher complètement ou partiellement de la lésion dans l'articulation. Il se peut que vous deviez subir une intervention chirurgicale afin de corriger cela.

Risques associés à l'arthrotomie, l'arthroscopie ou MACI

Toutes les interventions chirurgicales comportent un certain risque. Votre chirurgien pourra vous en parler.

Les effets indésirables suivants, qui sont **rare**s, peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

- infection
- inflammation
- douleur postopératoire
- saignement dans l'articulation
- raideur/engourdissement de l'articulation
- gonflement de l'articulation
- fièvre

Votre chirurgien ou votre anesthésiste vous expliquera les risques associés à ces procédures ainsi que tout risque supplémentaire spécifique s'appliquant dans votre cas, en raison de vos antécédents médicaux et de votre état de santé actuel.

Comment signaler un effet indésirable

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre chirurgien ou votre kinésithérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également signaler des effets indésirables directement à l'Agence Nationale des Produits de Santé (ANSM) en utilisant la procédure que vous trouverez en annexe V. En signalant un effet indésirable, vous aidez à fournir une information plus complète sur la sécurité d'utilisation de ce produit.

5. Comment conserver MACI

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

N'utilisez pas MACI après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et le récipient après la mention EXP.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Conserver à une température ne dépassant pas 37 °C dans l'emballage extérieur jusqu'au moment de l'utilisation.

MACI doit être utilisé dans les 6 jours qui suivent sa libération

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur pour l'élimination des déchets chirurgicaux.

Étant donné que ce produit sera utilisé pendant votre chirurgie du genou, le personnel de l'hôpital est responsable de la conservation appropriée de MACI, à la fois avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination conforme.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MACI

Le **principe actif** de MACI consiste en cellules cartilagineuses humaines autologues viables sur une membrane de collagène de type I/III d'une surface de 14,5 cm² à raison de 0,5 et 1 million de cellules par cm².

Les **autres composants** sont le milieu de Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) avec du 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonate de sodium (HEPES).

Qu'est-ce que MACI et contenu de l'emballage extérieur

L'implant est une membrane blanc cassé opaque fournie dans un récipient contenant 18 ml de solution incolore.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Copenhague K, Danemark

Fabricant

Genzyme Biosurgery ApS, Oliefabriksvej 51B, DK-2770 Kastrup, Danemark

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>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Au cours de la première intervention, un échantillon de cellules cartilagineuses saines (une biopsie) sera prélevé dans l'articulation concernée au cours d'une arthrotomie ou d'une arthroscopie.

La biopsie sera expédiée à un établissement spécialisé dans la transformation des cellules. Dans cet établissement, les cellules cartilagineuses seront cultivées dans des conditions d'asepsie afin d'amplifier leur nombre, puis disposées sur une membrane de collagène stérile afin de produire MACI.

MACI sera ensuite renvoyé au chirurgien. MACI sera alors implanté, au cours d'une seconde intervention, dans la lésion cartilagineuse située dans l'articulation touchée. L'implant MACI sera fixé à l'aide d'une colle de fibrine.

Le délai entre la biopsie et l'implantation de MACI peut varier en fonction de la logistique, de la qualité et du nombre de cellules obtenues à partir de la biopsie. Le délai est en moyenne de 6 semaines. Toutefois, les cellules peuvent être cryoconservées et gardées pendant une période maximale de 2 ans, jusqu'à ce que le patient et le chirurgien conviennent d'une date pour l'intervention chirurgicale.

Le chirurgien décidera de la date de réimplantation en accord avec le titulaire de l'AMM ou son représentant local. Il peut arriver, dans de rares cas, que le titulaire de l'AMM se trouve dans l'impossibilité de produire un implant MACI à partir des cellules disponibles. Si tel est le cas, le chirurgien informera le patient des meilleures mesures à prendre.

Veuillez consulter le manuel de technique chirurgicale pour de plus amples informations.