



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für medizinische Fachkräfte

NOVOCART[®] Inject

***In vitro* expandierte autologe humane Chondrozyten**

Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Chirurginnen und Chirurgen und andere Angehörige der Gesundheitsberufe die ordnungsgemäße Handhabung von NOVOCART[®] Inject kennen und berücksichtigen.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu NOVOCART[®] Inject

Version 2.0

Stand der Information: November 2025

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis.....	2
2.	Das Arzneimittel und sein Anwendungsgebiet.....	3
2.1	NOVOCART® Inject.....	3
2.2	Indikation.....	3
2.3	Wann darf NOVOCART® Inject nicht angewendet werden?	3
3.	Gewebeentnahme für die Herstellung von NOVOCART® Inject und sterile Blutentnahme	4
3.1	Räumliche und personelle Anforderungen.....	4
3.2	Spendereignung und Patienteneinwilligung.....	5
3.3	Materialien für die Gewebe- und Blutentnahme	6
3.4	Vorbereitungen zur Gewebeentnahme	7
3.5	Gewebeentnahme	7
3.6	Aseptische Blutabnahme	9
3.7	Verpackung und Versand des entnommenen Gewebes und der Blutprobe	9
3.8	Gewebefreigabe zur Verarbeitung	10
4.	Transplantation von NOVOCART® Inject	10
4.1	Transplantatannahme	10
4.2	Transplantatlagerung bis zur Transplantation	10
4.3	Transplantatfreigabe	11
4.4	Operationsvorbereitungen zur Behandlung mit NOVOCART® Inject	11
4.5	Präparation des Transplantatlagers (Defektdebridement).....	12
4.6	Vorbereitung von NOVOCART® Inject zur Transplantation (Injektion).....	12
4.7	Anwendung von NOVOCART® Inject.....	16
5.	Nachbehandlung	17
6.	Nachbeobachtung und Erfolgsbeurteilung	18
7.	Meldung unerwünschter Reaktionen und Zwischenfälle	18

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“, „Operateur“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen.

2. Das Arzneimittel und sein Anwendungsgebiet

2.1 NOVOCART® Inject

NOVOCART® Inject ist eine Injektionszubereitung für die matrixgekoppelte autologe Chondrozyten-Transplantation (MACT), welches aus zwei Komponenten besteht.

In der Komponente A (Vial A) sind u. a. autologe, *in vitro* expandierte humane Gelenkknorpelzellen (Chondrozyten) enthalten. Die Komponente B (Vial B) enthält einen Quervernetzer für einen weiteren Bestandteil der Komponente A, so dass sich bei gleichzeitiger Injektion beider Komponenten ins Gelenk *in situ* ein Hydrogel bildet (Matrix), in das die Knorpelzellen eingebettet sind.

2.2 Indikation

Eine NOVOCART® Inject-Behandlung ist indiziert für umschriebene Knorpelschäden des Kniegelenks mit einem Defektgrad 3 oder 4 gemäß der „International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society“ (ICRS)-Klassifikation.

Defekte mit erhaltenem Containment (= vollständig erhaltene Knorpelrandleiste um den Defekt) stellen besonders geeignete Indikationen dar.

Gemäß den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft (AG) Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) gilt eine **Mindestdefektgröße von 2 cm² für Einzeldefekte**. Eine Obergrenze der Defektgröße wird nicht definiert. In einer klinischen Studie der Phase III (EudraCT 2016-002817-22) wurden Patienten mit Knorpeldefekten im Kniegelenk bis zu einer Gesamtdefektgröße von 12 cm² behandelt.

2.3 Wann darf NOVOCART® Inject nicht angewendet werden?

Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien ist eine Behandlung mit NOVOCART® Inject kontraindiziert:

Anatomisch-orthopädische Ausschlusskriterien:

- Osteoarthritis (radiologisches Ausschlusskriterium: Strukturveränderungen größer Grad 2 nach Kellgren und Lawrence)
- Gelenksteife
- Arthrofibrose
- Implantierte Carbonstifte oder Schlittenprothesen
- Entzündliche Gelenkerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)
- Korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“)
- Mehr als zwei voneinander unabhängige Knorpelschäden desselben Gelenks
- Offene Wachstumsfugen bei Kindern und Jugendlichen. Der vollständige Schluss der Epiphysenfuge des zu behandelnden Kniegelenks muss **vor** Gewebeentnahme mittels eines geeigneten Bildgebungsverfahrens (MRT oder Röntgen) nachgewiesen und dokumentiert werden
- Diffuse Chondromalazie > Grad 1
- Nicht korrigierte Abweichungen von der physiologischen Beinachse von mehr als 3° (eine Korrektur muss zeitnah zur MACT erfolgen)

- Total/subtotal resezierter Meniskus (Teilresektion bis max. ein Drittel des Gesamtvolumens ist zulässig)
- Unbehandelte insuffiziente Bandführung (eine Korrektur muss zeitnah zur MACT erfolgen)
- Nicht korrigiertes Patellamalalignment (eine Korrektur muss vor oder während der MACT erfolgen)
- Funktionell relevante, angeborene oder erworbene Deformationen der Patella

Andere Ausschlusskriterien:

- Überempfindlichkeit gegen einen der, in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Unbehandelte Störungen der Blutgerinnung
- Chronische Infektionskrankheiten (nicht grundsätzlich bei Hepatitis oder HIV)
- Tumorerkrankungen, bestehend oder innerhalb der letzten 5 Jahre
- Strahlentherapie des betroffenen Gelenks (z. B. Radiosynoviorthese)
- Metabolische Arthropathien (z. B. Gicht/Pseudogicht)
- Autoimmunerkrankungen in akut entzündlichen Phasen
- Unbehandelte oder nicht ausgeheilte Borreliose
- Schwere neurologische Erkrankungen oder muskuläre Erkrankungen (ALS; MS)
- Adipositas (Body-Mass-Index > 35 kg/m²)
- Schwangerschaft und Stillzeit

3. Gewebeentnahme für die Herstellung von NOVOCART® Inject und sterile Blutentnahme

3.1 Räumliche und personelle Anforderungen

- Die Gewebeentnahme darf nur in Räumlichkeiten durchgeführt werden, die der für die Entnahmeeinrichtung zuständigen Landesbehörde **ZUVOR** mittels Formblatt **FB056 „Nachweis geeigneter Räume und Einrichtungen“** gemeldet und von dieser für diese Zwecke freigegeben wurden.
- Die Gewebeentnahme darf ausschließlich durch einen in der ACT mit NOVOCART® Inject **geschulten, qualifizierten Facharzt** durchgeführt werden und ist auf entsprechend spezialisierte medizinische Einrichtungen beschränkt.
- Die entsprechenden Schulungen für Ärzte und das mitwirkende Personal sind auf dem Formblatt **FB032 „Schulungsnachweis“** zu dokumentieren.
- Zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme muss mindestens eine Person in der Entnahmeeinrichtung vorhanden sein, die mittels Formblatt **FB137 „Bestellung der angemessenen ausgebildeten Person“** bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt wurde.

Bitte unbedingt beachten (vorab Mitteilung bei geplanten Änderungen):

Jegliche Änderungen der verantwortlichen ärztlichen Person, der angezeigten Räumlichkeiten oder andere relevante Änderungen, sind unverzüglich **vorab** der TETEC AG mitzuteilen.

3.2 Spendereignung und Patienteneinwilligung

Spendereignung

Die Eignung des betroffenen Patienten zur Gewebespende muss **vor** der Gewebeentnahme festgestellt und auf dem Formblatt **FB221 „Feststellung der Spendereignung für Knorpelgewebe (NOVOCART® 3D bzw. NOVOCART® Inject)“** dokumentiert werden.

Zu beachten:

Die Feststellung der Spendereignung muss unter Berücksichtigung der behördlich genehmigten Indikationen (Punkt 2.2) und Kontraindikationen (Punkt 2.3) sowie der aktuellen Fachinformation von NOVOCART® Inject erfolgen.

Zudem müssen aus gesetzlichen Gründen für jeden Gewebespende serologische Untersuchungen bzgl. HIV-1 und HIV-2 (Humanes Immundefizienz Virus 1 und 2), HBV (Hepatitis-B-Virus), HCV (Hepatitis-C-Virus) und *Treponema pallidum* (Erreger der Syphilis) durchgeführt werden, unabhängig davon, ob bereits eine entsprechende Serologie vorliegt.

Die hierfür notwendige aseptische Blutentnahme sollte dabei zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme erfolgen!

Sollten aufgrund der Anamnese weitere Tests erforderlich sein, z.B. Antikörpertest auf HTLV-I/II (Humanes T-lymphotropes Virus bzw. Humanes T-Zell-Leukämie Virus 1 oder 2), ist dies auf den Formblättern **FB221** (siehe oben) und **FB034 „Beauftragung sowie Gewebeentnahmebericht zur Herstellung von NOVOCART® 3D bzw. NOVOCART® Inject“** zu dokumentieren.

Die notwendigen serologischen Tests werden von einem akkreditierten, vertraglich gebundenen Prüflabor im Auftrag von TETEC AG durchgeführt.

Patientenaufklärung und -einwilligung

Vor Gewebeentnahme muss der verantwortliche Arzt eine ordnungsgemäße Aufklärung des Patienten über den Zweck und die Art der Behandlung (2 unabhängige Eingriffe) sowie die damit verbundenen möglichen Risiken einschließlich möglicher Nebenwirkungen durchführen. Im Anschluss hierzu, ist die schriftliche Einwilligung des Patienten ggf. auch die seines gesetzlichen Vertreters (z. B. bei nicht volljährigen Patienten), einzuholen.

Die Einwilligung des Patienten zu den operativen Eingriffen, Gewebe- und Blutentnahme sowie der Transplantation von **NOVOCART® Inject**, erfolgt mit Unterschrift auf dem Dokument **Dok052 „Patienteneinwilligung in die Knorpelgewebeentnahme und Transplantation von NOVOCART® 3D bzw. NOVOCART® Inject“** nach angemessener Bedenkzeit.

Die Gewebeentnahme darf nur durchgeführt werden, wenn der Patient alle Kriterien der Spendereignung erfüllt und der Entnahme von Knorpel-Knochengewebe und Blut, der Durchführung der serologischen Untersuchungen sowie der Behandlung (Transplantation) mit NOVOCART® Inject zugestimmt hat. Diese Punkte muss der Arzt auf dem Formblatt **FB034** (siehe oben) durch seine Unterschrift bestätigen.

Spenderakte

Vor Durchführung der Gewebeentnahme ist für jeden Patienten eine Spenderakte gemäß TPG-Gewebeverordnung anzulegen und für 30 Jahre in den hierfür angezeigten Räumlichkeiten zu archivieren. Eine vollständige Auflistung der gesetzlich geforderten

Angaben sowie weitere Details zur Spenderakte kann dem Dokument **FB140 „Spenderdokumentation - Spenderakte gemäß § 5 Abs. 1 TPG-GewV“** entnommen werden.

3.3 Materialien für die Gewebe- und Blutentnahme

Gewebeentnahme:

- 1 Flasche mit steriler Biopsat-Transportlösung
- 1 sterile Einmal-Trephine

Blutentnahme:

- 1 Vollblut-Monovette inkl. Schutzgefäß für den Transport
- 1 Safety-Kanüle

Die Materialien werden in einem Transportsystem mit TIC™-System zur Verfügung gestellt, welches auch für den Transport des entnommenen Gewebes und des Blutes an die TETEC AG zu verwenden ist (Abb. 1). Das Transportsystem enthält alle notwendigen Formblätter zur Durchführung und Dokumentation der Gewebe- und Blutentnahme.

- Inhalt und Haltbarkeit der zur Verfügung gestellten Materialien ist anhand des Dokuments **Dok005 „Übersicht zum Ablauf der Gewebeentnahme NOVOCART® 3D bzw. NOVOCART® Inject“** zu prüfen.
- Nach Entnahme der Materialien wird das geleerte TIC™-System aus der Thermoversandbox entnommen und ist für mind. 8 Stunden im temperaturüberwachten Gefrierschrank bei -20°C (± 2°C) zu lagern (**bitte keine Lagerung unter -22°C!**), bevor es für den Transport des entnommenen Gewebes einsatzbereit ist. Dabei ist unbedingt zu beachten, dass das TIC™-System **in geöffnetem Zustand (d. h. mit abgenommenem Deckel) gelagert** werden muss, um eine sachgerechte Anwendung zu gewährleisten.
- Lagerung der Flasche mit der Biopsat-Transportlösung muss bis zur Verwendung in einem der Behörde angezeigten, temperaturüberwachten Kühlschrank bei **2°-8°C (NICHT EINFRIEREN!)** erfolgen. Bei abgelaufenem Haltbarkeitsdatum sowie Abweichungen des erforderlichen Temperaturbereichs, wenden Sie sich bitte an den Kundenservice (Kontakt Daten im Kapitel 3.7).



Abb. 1: Aufbau und Inhalt des Transportsystems zur Gewebe- und Blutentnahme

3.4 Vorbereitungen zur Gewebeentnahme

Die Flasche der Biopsat-Transportlösung sowie die voretikettierte Monovette sollte mit Namen (Vor- und Nachname) und Geburtsdatum des Patienten beschriftet werden. Auch ist unbedingt darauf zu achten, dass keine Flasche verwendet wird, bei der die Haltbarkeit der Transportlösung abgelaufen ist. Gleiches gilt für die Monovette zur Blutentnahme.

Die Kennzeichnung des Gewebes mit der **Spendenkennungssequenz (SKS)** erfolgt gemäß EU-Richtlinie 2015/565, welche auf Formblatt **FB034 „Entnahmebericht“** sowie Formblatt **FB140 „Spenderakte“** zu dokumentieren ist. Hierfür werden die beiden Abreiß-Klebeetiketten auf der Flasche der Biopsat-Transportlösung jeweils auf das vorgesehene Feld der beiden Formblätter angebracht. **Es ist zu beachten, dass nur die beiden oberen schmalen Klebeetiketten entfernt werden** (Abb. 2).

Laut EU-Richtlinien 2006/86/EG und 2015/565/EG muss jedes Knorpel-Knochen-Gewebe mit einer eindeutigen **21-stelligen Spendenkennungssequenz (SKS)** versehen werden.

Die beiden kleinen (oberen) Aufkleber auf der Transportflasche sind ablösbar und müssen aufgeklebt werden auf:

- den **Entnahmebericht** und
- die **Spenderdokumentation (Deckblatt Spenderakte)**

BITTE BEACHTEN: Der untere große Aufkleber muss zwingend auf der Biopsat-Transportlösung verbleiben!

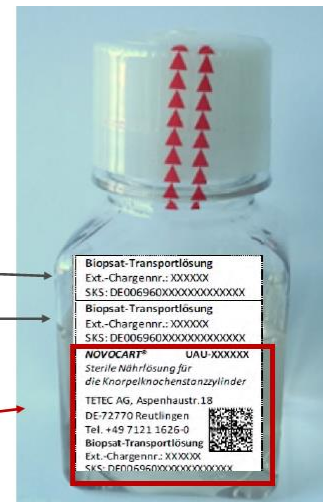


Abb. 2: Etikettierung der Biopsattransportlösung mit beiden Abreiß-Klebeetiketten (oben) und dem verbleibenden Aufkleber (unten)

3.5 Gewebeentnahme

Zu beachten:

- Es wird empfohlen, das zu arthroskopierende Bein in einem Beinhalter zu lagern und den Eingriff bei Blutleere durchzuführen.
- Hautdesinfektion und sterile Abdeckung erfolgen wie zur diagnostischen Arthroskopie.
- Die Entnahme des Knorpelgewebes erfolgt grundsätzlich mit der zur Verfügung gestellten sterilen Einmal-Trephine (Abb. 3). Bei zusätzlich verwendetem Instrumentarium sind die gesetzlichen Vorschriften zur Aufbereitung von Medizinprodukten (Reinigung, Desinfektion, Sterilisation) einzuhalten.
- Die Entnahme des Knorpelgewebes erfolgt grundsätzlich aus einem unbelasteten Bereich des betroffenen Kniegelenks, vorzugsweise aus der interkondylären Notch.
- Für die Herstellung eines NOVOCART® Inject-Produkts werden 3 Knorpel-Knochen-Stanzen benötigt. Diese sollten vollständig mit einer möglichst dicken und nicht degenerativ veränderten Knorpelschicht überzogen sein, d.h. das zu entnehmende Knorpelgewebe sollte kompakt und seine Oberfläche intakt und glatt sein.
- Sollte ein entnommener Zylinder nur eine dünne (< 2 mm) Knorpelschicht aufweisen, so ist zusätzlich eine weitere Stanze zu entnehmen, so dass letztlich drei Stanzen mit

ausreichender Knorpelschicht für die Herstellung von NOVOCART® Inject zur Verfügung stehen.

- Sollte im Einzelfall kein geeigneter Knorpelbereich zur Gewinnung von Knorpel-Knochen-Stanzen zur Verfügung stehen oder sollten die ersten zwei entnommenen Stanzen keine ausreichende Knorpelschicht (min. 2 mm) aufweisen, ist von einer geplanten Behandlung mit NOVOCART® Inject abzusehen.



Abb. 3: Sterile Einmal-Trephine (links) mit Anwendungsinstrumentarium zur Gewebeentnahme (rechts)

Durchführung der Gewebeentnahme:

- Mit dem Arthroskop wird die interkondyläre Notch eingestellt. Unter Sicht muss sich der Operateur vergewissern, die Trephine nur auf Gelenkknorpel außerhalb der Belastungszone aufzusetzen.
- Der stumpfe Trokar wird zurückgezogen und die Trephine von Hand bis auf die subchondrale Knochenlamelle schneidend in den Gelenkknorpel eingetrieben.
- Nun wird die Trephine mit Hilfe eines Hammers unter leichten Schlägen vorsichtig in den Knochen eingeschlagen. Die Einschlagtiefe kann unter arthroskopischer Sicht mühelos mit Hilfe der Messskala auf der Trephine kontrolliert werden. Knorpel-Knochen-Stanzen von 7 mm Länge sind ausreichend.
- Nach Erreichen der Einschlagtiefe wird die Stanze unter leichten Drehbewegungen aus ihrem Lager gezogen (Abb. 4) und anschließend in bzw. mit der Trephine aus dem Gelenk genommen.



Abb. 4: Arthroskopische Entnahme einer Knorpel-Knochen-Stanze aus dem Kniegelenk

- Die entnommene Stanze wird durch vorsichtiges Ausdrehen des Trokars in ein steriles OP-Schälchen abgelegt und mit einem sterilen Tupfer abgedeckt. Dieser Schritt wird für sämtliche entnommenen Stanzen wiederholt.
- Sofort im Anschluss an die Entnahme der letzten Knochen-Knorpel-Stanze werden alle entnommenen Stanzen mit einer sterilen Pinzette in die zuvor etikettierte Flasche mit der Biopsat-Transportlösung überführt. Diese ist erst unmittelbar vor Verwendung zu öffnen, um das Risiko einer möglichen Keimkontamination der Knorpel-Knochen-Stanzen zu minimieren.
- Nach Überführung der letzten Knorpel-Knochen-Stanze wird die Flasche unter strikter Wahrung der Sterilität des Inhalts fest verschlossen und sofort zur Verpackung übergeben oder bis zur Verpackung in dem sich, in den behördlich angezeigten Räumen befindlichen temperaturüberwachten Kühlschrank bei +2°C bis +8°C gelagert.

3.6 Aseptische Blutabnahme

Für die erforderliche aseptische Blutentnahme wird empfohlen die mitgelieferte und mit den Patientendaten beschriftete Monovette (7,5 ml) zu verwenden. Die Monovette muss vollständig mit Blut befüllt werden. Die Blutentnahme sollte unmittelbar vor bzw. mit der Gewebeentnahme durchgeführt werden, um so Verwechslungen von Proben zu vermeiden.

3.7 Verpackung und Versand des entnommenen Gewebes und der Blutprobe

Das Transportsystem besteht aus einem Umkarton, einer Thermoversandbox und dem innenliegenden TIC™-System (Abb. 5), das den Inhalt thermisch isoliert. Vor der geplanten Verwendung des Transportsystems ist zu überprüfen, dass beide Teile unbeschädigt sind.



Abb. 5: TIC™-System mit entnommenem Knorpel-Knochen-Stanzzyllindern und Blutprobe für die Spendertestung

Das TIC™-System ist wie in Abschnitt 3.3 beschrieben zu konditionieren, um die gewünschte Kühlleistung während des Transports zu gewährleisten und somit einen Qualitätsverlust des entnommenen Gewebes zu vermeiden.

Die Biopsat-Transportlösung sowie die Vollblut-Monovette sollten auf korrekte Beschriftung geprüft und anschließend in die vorgesehenen Fächer des TIC™-Systems gestellt werden. Der Inhalt des Transportsystems wird vor dem endgültigen Verschluss anhand des Dokuments **Dok005 „Übersicht zum Ablauf der Gewebeentnahme (Knorpel-Knochen Biopsie) NOVOCART® 3D bzw. NOVOCART® Inject“** kontrolliert.

Anschließend wird der Deckel geschlossen und das TIC™-System zunächst in die grüne Thermoversandbox und beides dann in den Umkarton gestellt und mit dem mitgelieferten Siegelkett versiegelt.

Die Versiegelung stellt den Beginn des Transports dar und dieser Zeitpunkt ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Transportsystem zu dokumentieren.

Die für den Transport gültigen Bedingungen sind auf dem Umkarton aufgedruckt. Für die Abholung wird das Transportsystem an einem sicheren Ort (kein Zugriff durch Unberechtigte) bereitgestellt.

Für die Abholung des Transportsystems schicken Sie bitte das dem Transportsystem beiliegende Formblatt **FB513 Abholauftrag** umgehend an die Abteilung Customer Relations der TETEC AG (kundenservice@tetec-ag.de). Für Fragen ist die Abteilung Customer Relations auch unter der **Telefonnummer: 07121-1626-300** zu erreichen. An Freitagen müssen die Aufträge bis spätestens 13 Uhr eingegangen sein.

Kontaktdaten für den Transport:

TETEC – Tissue Engineering Technologies AG
Aspenhastr. 18, 72770 Reutlingen
Telefon: 07121-1626-300
E-Mail: kundenservice@tetec-ag.de

3.8 Gewebefreigabe zur Verarbeitung

Die Gewebefreigabe erfolgt von der behördlich gemeldeten Person auf Basis sämtlicher erhobener Daten (inkl. Laboruntersuchungen) per Formblatt **FB048 "Empfangsbestätigung und Freigabe zur Herstellung von Produkten der NOVOCART® Familie"**.

Die Verarbeitung des Gewebes zur Herstellung von NOVOCART® Inject durch die TETEC AG findet nur nach Vorliegen unbedenklicher serologischer Ergebnisse sowie der vollständigen Dokumentation unter Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben statt.

4. Transplantation von NOVOCART® Inject

4.1 Transplantatannahme

NOVOCART® Inject wird zu einem mit der Klinik abgestimmten Zeitpunkt in dem im Kapitel 3.7 beschriebenen Transportsystem angeliefert. Ein verantwortlicher Mitarbeiter der Klinik überprüft das Transportsystem auf äußere Unversehrtheit sowie Unversehrtheit der Versiegelung und bestätigt dies auf dem Transportschein durch Unterschrift.

4.2 Transplantatlagerung bis zur Transplantation

Es wird empfohlen, NOVOCART® Inject am Tag des Eingangs in der Klinik zu transplantieren. In diesem Fall sollte das Transportsystem direkt nach Annahme unter Beachtung der lokalen Hygienevorschriften in den nicht-aseptischen Bereich des OP-Saals gebracht und dort bis zur OP an einem sicheren Ort gelagert werden. Bis zum Operationsbeginn wird das TIC™-System mit dem sich darin befindenden Transplantat im Transportsystem belassen.

Sollte NOVOCART® Inject nicht am Tag der Anlieferung eingesetzt werden können, muss nach Ablesen des Thermoindikators (siehe Kapitel 4.3) für eine sachgerechte Lagerung bis zur Transplantation gesorgt werden (2°- 8°C und vor unberechtigtem Zugriff geschützt). **Das Transplantat darf auf keinen Fall eingefroren werden, da dies zu einem Absterben der autologen Knorpelzellen führen würde!**

Im Rahmen der Vorbereitung sind zudem **besondere Vorsichtsmaßnahmen** zu treffen:

- Das TIC™-System mit dem darin gelagerten Transplantat darf NICHT in der Nähe des Strahlungsbereichs von röntgenbasierten bildgebenden Instrumenten (z. B. C-Bogen) oder anderen Strahlungsquellen gelagert werden!
- Das Transplantat darf zu keinem Zeitpunkt in direkten Kontakt mit desinfizierenden oder anderen zytotoxischen Lösungen kommen.
- Das Verfallsdatum des Transplantats ist dem mitgelieferten Dokument „Spezifikation_COA und Ausgangsprüfbericht“ zu entnehmen. Nach **Ablauf des Verfallsdatums** darf das Transplantat **NICHT** mehr verwendet werden!

4.3 Transplantatfreigabe

Der verantwortliche Arzt überprüft anhand des beiliegenden Ausgangsprüfberichts zur Freigabe:

- Identität des Patienten
- Angaben zur Qualität der Zellen
- Verfallsdatum von NOVOCART® Inject
- Anzeige des Thermoindikators: Zeigt der Thermoindikator blau, wurde die optimale Lagertemperatur für das Produkt nicht durchgängig eingehalten → Kontaktieren Sie in diesem Fall umgehend die TETEC AG (Abteilung Customer Relations, Kontaktdaten im Kapitel 3.7)

Erst nach erfolgreicher Prüfung dieser Parameter sollte mit der Einleitung der Anästhesie begonnen werden!

4.4 Operationsvorbereitungen zur Behandlung mit NOVOCART® Inject

- Für die Transplantation von NOVOCART® Inject müssen alle Anforderungen an einen aseptischen Operationsbereich und an eine operative Vorbereitung im Sinne der Guten fachlichen Praxis erfüllt sein.
- **Vor der Applikation muss NOVOCART® Inject im Schutzbehälter (Abb. 7B) für 20-30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.**
- Die Transplantation des Produkts kann unter Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.
- Die Transplantation erfolgt minimalinvasiv via **Arthroskopie** oder **Mini-Arthrotomie**.
- Im Falle einer Arthroskopie ist hierbei die Verwendung von Gas vorzuziehen.
- Alternativ kann mit Flüssigkeit unter Verwendung einer **Ringer- oder NaCl-Lösung** arthroskopiert werden. Bitte verwenden Sie **keine Purisole®-Lösung**, da diese die Gelbildung stören kann.
- Nach sorgfältiger Desinfektion des Kniegelenks wird dieses steril abgedeckt, wobei die Verwendung einer Inzisionsfolie empfohlen wird. Die Hautdesinfektion sollte entsprechend den Hygieneregeln bei Operationen erfolgen.
- Zur Infektionsprophylaxe empfiehlt sich perioperativ eine intravenöse Applikation von Antibiotika mit hoher Wirksamkeit bei Knochen- und Weichteilinfekten (z.B. Cephalosporine)

- Nach Antibiotika-Gabe sollte eine ggf. angelegte Blutsperre geschlossen werden. Es kann auch eine sterile Blutleere geschaffen werden. Diese Vorgehensweise ist auch bei einer rein arthroskopisch durchgeführten Transplantation zu empfehlen.

4.5 Präparation des Transplantatlagers (Defektdebridement)

Ziel der Defektpräparation ist es, ein Transplantatlager definierter Größe zu schaffen, das möglichst vollständig von vitalem Knorpelgewebe umgeben ist.

Die Defektpräparation sollte dabei nach Möglichkeit bereits bei Gewebeentnahme durchgeführt werden, um Sickerblutungen aus der debridierten subchondralen Knochenlamelle bei der eigentlichen Produkttransplantation zu vermeiden. Eventuell auftretende Blutungen aus der debridierten subchondralen Knochenlamelle können durch Unterspritzung mit Epinephrin gestillt werden. Ein während der Gewebeentnahme bereits vorpräparierter Defekt kann unter Verwendung einer geeigneten Klemme und armiert mit einem sterilen Tupfer nochmals gesäubert und bestehende Flüssigkeits- und Blutreste vor Applikation von NOVOCART® Inject entfernt werden. Dies gilt auch für ein unmittelbar vor Produkttransplantation durchgeführtes Debridement.

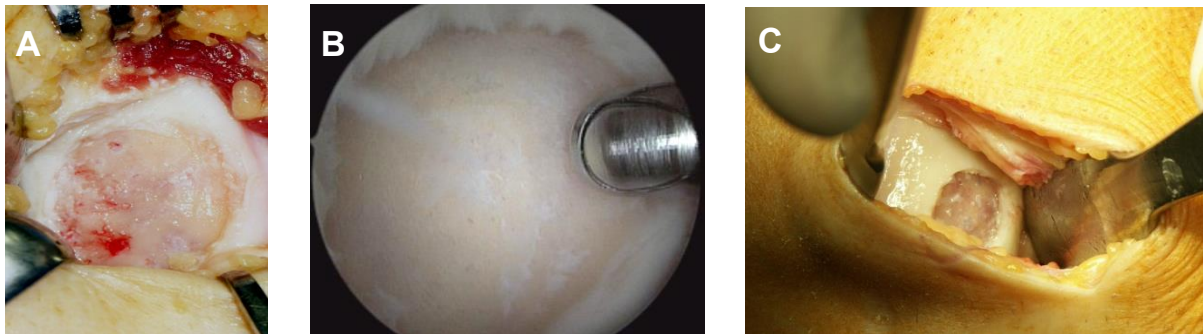


Abb. 6: Kürettage des Knorpelschadens bis auf die subchondrale Knochenlamelle im Rahmen einer Miniarthrotomie (A) oder Arthroskopie (B). Abb. C: Korrekt präparierter Defektbereich, d. h. die subchondrale Platte ist intakt, der Defekt nach allen Seiten von vitalem Knorpelgewebe umgeben.

4.6 Vorbereitung von NOVOCART® Inject zur Transplantation (Injektion)

Inhalt Applikations-Set

Zur Anwendung von NOVOCART® Inject wird ein Applikations-Set zur Verfügung gestellt. Das Applikations-Set enthält ein steriles Applikationssystem sowie zwei sterile Einmalknopfkanülen aus Metall. Das Applikationssystem besteht aus einer Doppelkammerspritze mit bereits armierten sterilen Adaptern für die Transportgefäße von NOVOCART® Inject (Vials) und zwei Verwirblern (Abb. 7A).

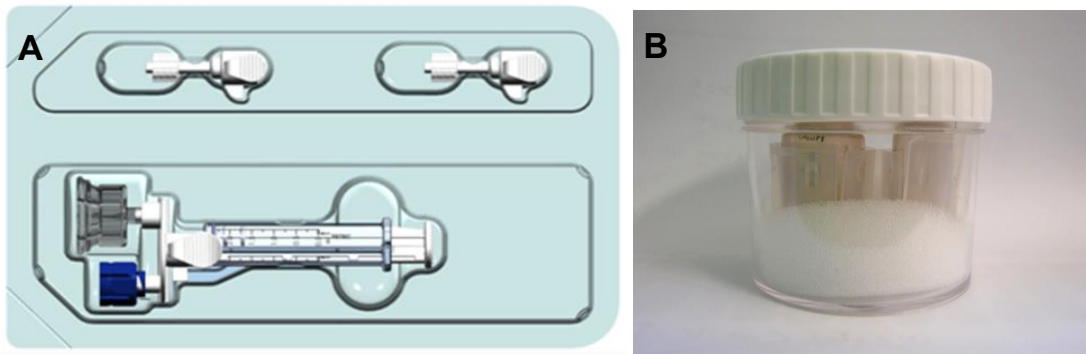


Abb. 7: (A): Komponenten des Applikationssystems in der Blisterverpackung. Doppelkammerspritze mit bereits armierten sterilen Adaptern für die Transportgefäße von NOVOCART® Inject (unten) sowie zwei Verwirbler (oben). (B): Schutzbehälter (Sekundärverpackung) von NOVOCART® Inject. Im Inneren befinden sich die in einem Vialhalter fixierten Transportgefäße (Vial A und Vial B).

Die beiden Komponenten von NOVOCART® Inject befinden sich in zwei separaten Transportgefäßen (Vial A und Vial B), die in einem Vialhalter fixiert sind, der sich in einer Sekundärverpackung befindet (Abb. 7B und Abb. 8). **Die Vials sind außen unsteril und dürfen vom Operateur nicht berührt werden.**

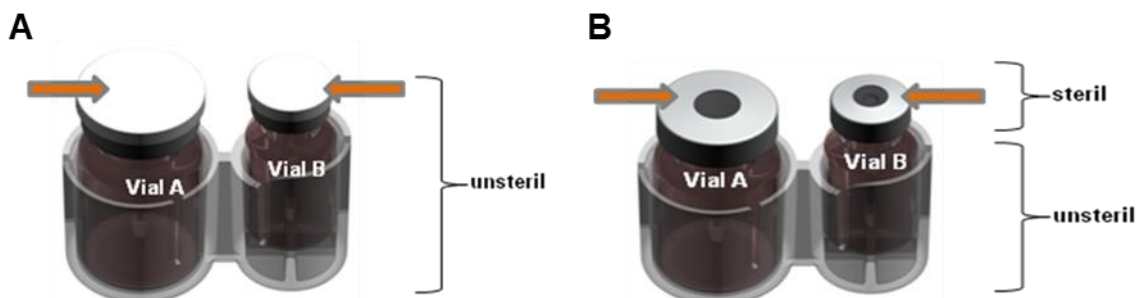


Abb. 8: (A): Transportgefäße (Vial A und B mit Flip-off Deckel) in Vialhalter. (B): offenkundige, sterile Gummidurchstiche nach Entfernen der Flip-off Deckel

Verwendung Applikations-Set

- Schutzdeckel (Flip-off Deckel) über den Gummidurchstichen der beiden Vials werden von einem Assistenten entfernt und der Vialhalter mit den Vials am Rande des Sterilbereichs auf einen festen Untergrund gestellt (Abb. 8).
- Operateur beugt sich mit armierter Doppelkammerspritze über das Vialsystem, setzt die Adapter passgerecht auf und arretiert diese mit etwas Druck, bis ein leichtes Klicken zu hören ist (Abb. 9A).
- Doppelkammerspritze mit aufgesetztem Vialsystem wird vom Operateur langsam senkrecht über Kopf gedreht und gleichmäßig bis zum Anschlag aufgezogen (Abb. 9B).
- Falls die beiden Kammern nicht gleichmäßig gefüllt sind, werden die Lösungen vorsichtig in waagrechter Position in die Vials zurückgedrückt und die Spritze anschließend erneut befüllt.
- Durch Drücken der „Flügel des Adapters“ wird der Adapter mit aufgesetztem Vialsystem von der Doppelkammerspritze gelöst (Abb. 9C und Abb. 10).

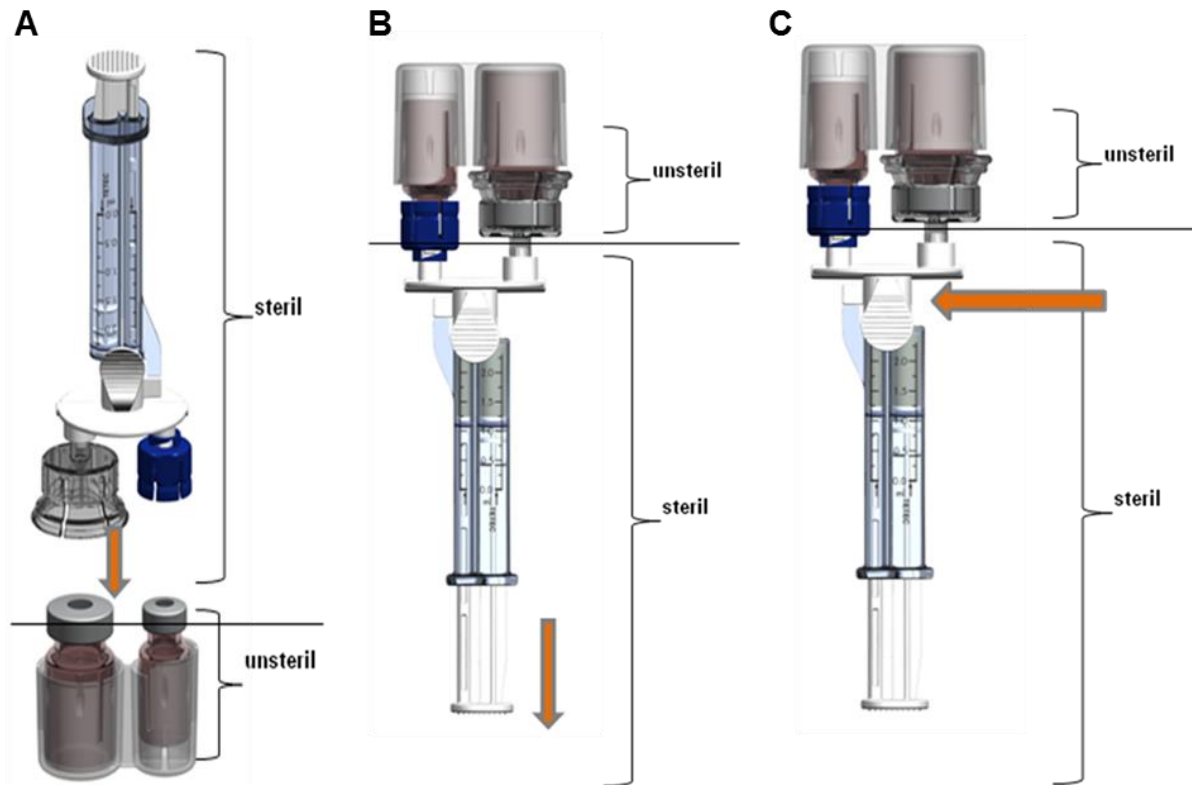


Abb. 9: Applikationssystem mit Adapter. (A): Arretierung der Vials, (B): Befüllen der Doppelkammerspritze, (C): Lösen des Adapters durch Drücken der Flügel des Adapters

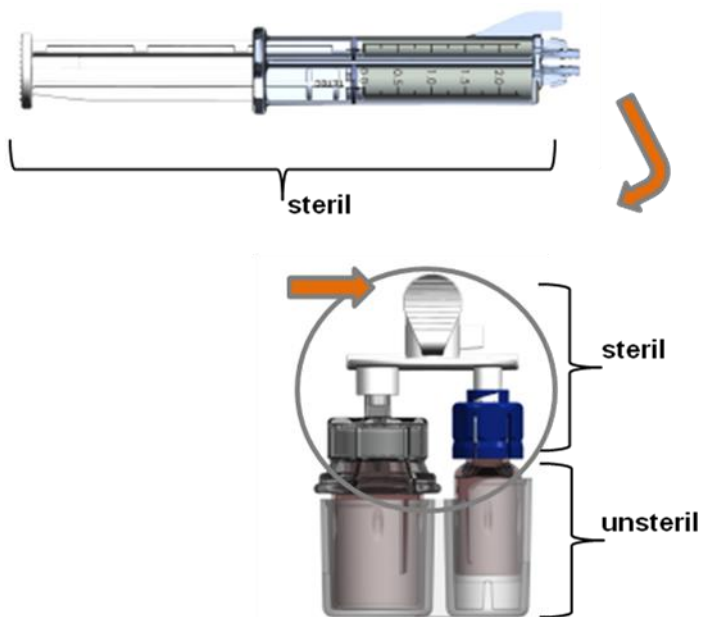


Abb. 10: Doppelkammerspritze und abgenommene Vials mit Adapter

- Für die homogene Vermischung der beiden Produktkomponenten wird im sterilen Bereich ein Verwirbler auf die Doppelkammerspritze gesetzt. Die Nase des Verwirblers sollte dabei auf die Nase der Doppelkammerspritze zeigen. Der Verwirbler wird geradlinig aufgesetzt, ohne dabei die seitlichen Flügel zusammenzudrücken (Abb. 11), bis ein leichtes Klicken zu hören ist.

- Die korrekte Arretierung des Verwirbels sollte überprüft und ggfs. korrigiert werden. Dazu wird der Verwirbler mit gleichmäßigem Druck in die Gegenrichtung gezogen und darf sich dabei keinesfalls lösen oder nachgeben.
- Die bereitgestellte Einmalknopfkanüle wird auf den mit der Doppelkammerspritze verbundenen Verwirbler geschraubt (Luer-Lock-System, Abb. 12A). Zur Entlüftung des Systems werden zunächst durch gleichmäßiges Drücken des Spritzenstempels 5 Tropfen des Produkts verworfen.

Zu beachten: Beide Produktkomponenten in der Doppelkammerspritze sollten frei von Luftblasen sein, vor allem am Ende des Verwirblers. Eventuell vorliegende Luftblasen können durch leichtes Klopfen mit dem Finger an die Kammern zum Stempelende befördert werden oder beim Gelbildungstest (siehe unten) vor der Applikation ausgetrieben werden.

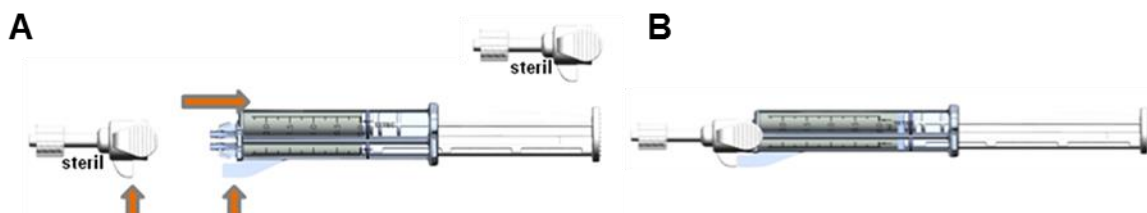


Abb. 11: A: Doppelkammerspritze mit Verwirbler. Die senkrechten Pfeile geben die exakte Positionierung der „Nasen“ von Doppelkammerspritze und Verwirbler an. B: Doppelkammerspritze mit aufgesetztem Verwirbler.

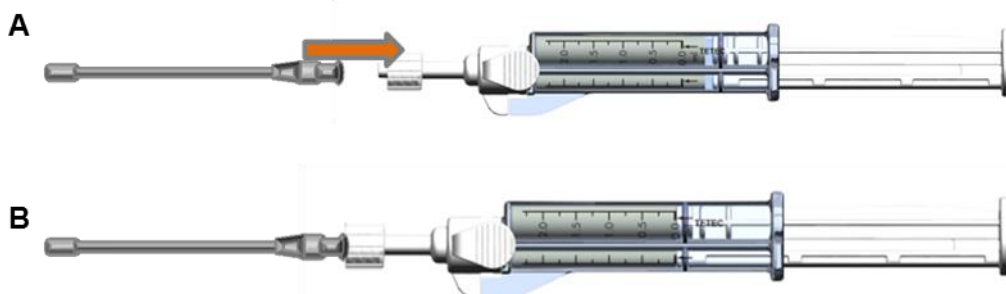


Abb. 12: A: Aufschrauben der Knopfkanüle auf den Verwirbler, B: Doppelkammerspritze nach Entlüften des Systems (Abgabe von ca. 5 Tropfen)

Gelbildungstest

- Vor Transplantation muss eine Kontrolle des Applikationssystems zur korrekten Gelbildung erfolgen. Durch gleichmäßiges Drücken des Spritzenstempels werden ca. 15 Tropfen in eine Nierenschale (o. ä.) abgegeben.
- Nach etwa 30 Sekunden wird die Gelbildung mittels eines stumpfen Gegenstands (z. B. Schutzhülle der Kanüle) getestet (Abb. 13).
- Nach erfolgreicher Gelbildung ist das Transplantat im Applikationssystem mit Verwirbler und aufgeschraubter Kanüle zur Injektion bereit.

Zu beachten: Komponente A und B dürfen nicht einzeln verabreicht werden. Das heißt auch, dass **bei ausbleibender Gelbildung im Gelbildungstest NOVOCART® Inject nicht appliziert** werden darf. In diesen Fällen ist daher kurzfristig/situativ über eine alternative Behandlungsoption zu entscheiden.



Abb. 13: Kontrolle der Gelbildung

4.7 Anwendung von NOVOCART® Inject

Zu beachten:

- Die Applikation von NOVOCART® Inject muss in einen **gesäuberten und weitgehend trockenen Defekt erfolgen**.
- Vor der Transplantation von NOVOCART® Inject sollten daher Blut- und Flüssigkeitsreste von der subchondralen Knochenlamelle entfernt werden.
- Verwendete Arthroskopielösungen sollten vor Transplantation vollständig aus dem Gelenk entfernt werden.

Applikation von NOVOCART® Inject in den präparierten Defekt

- Die Doppelkammerspritze sollte ausschließlich mit Daumen-, Zeige- und Mittelfinger bedient werden, um einen zu starken Applikationsdruck zu vermeiden.
- NOVOCART® Inject darf ausschließlich zur Auffüllung des zuvor präparierten Defekts verwendet werden.
- Eine Applikation über das Niveau des Defekts ist zu vermeiden.
- Um ein Auslaufen des Hydrogels aus dem Defekt zu vermeiden, sollte NOVOCART® Inject schrittweise in kleineren Einzelportionen appliziert werden (Abb. 14). Vor allem bei steil gestellten oder retropatellaren Defekten ist diese Vorgehensweise dringend zu empfehlen.
- Vor der Durchführung weiterer Aktivitäten, muss die Verfestigung des Hydrogels unbedingt abgewartet werden. Diese kann mit Hilfe eines Tasthakens vorsichtig geprüft werden.
- Überschüssiges Hydrogel oder versehentlich an falscher Stelle appliziertes Hydrogel kann mit Hilfe eines gestielten Tupfers und ggfs. auch mit einer Saugstanze entfernt werden.
- Eine Nachapplikation von NOVOCART® Inject (z.B. aufgrund von versehentlicher Entfernung oder Beschädigung des Gels) ist möglich.
- Die Stabilität des Transplantats im Defektlager ist nach vollständiger Verfestigung des Hydrogels durch Bewegen des Kniegelenks zu überprüfen.
- Erst danach kann das Gelenk schichtweise verschlossen werden.

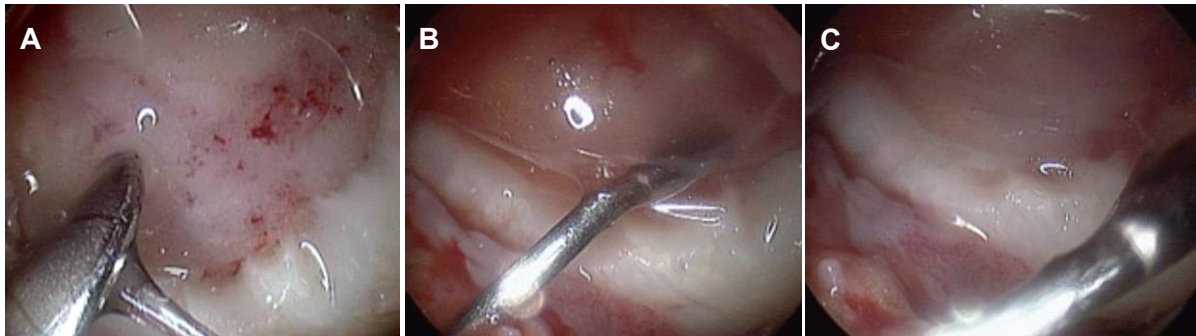


Abb. 14: Schrittweise Applikation von NOVOCART® Inject in den präparierten und weitgehend von Flüssigkeits- und Blutresten gesäuberten Knorpeldefekt im Rahmen eines arthroskopischen Eingriffs (A) mit sorgfältigem Aufbau des Transplantatniveaus (B), aufgefülltem Defekt und abgeschlossener Gelbildung (C).

Nicht verwendetes Transplantatmaterial darf nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden und muss entsprechend der Entsorgungsvorschriften für Gewebe und Zellen der Entnahmeeinrichtung entsorgt werden.

5. Nachbehandlung

Die postoperative Nachbehandlung ist in erster Linie von der anatomischen Lage des Defekts im Gelenk bestimmt. Das Nachbehandlungsschema richtet sich dabei nach den jeweiligen Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie.

1. Defekte in den Hauptbelastungszonen der Femurkondylen:

- **Unmittelbar postoperativ sollte das Gelenk für 48 Stunden nicht durchbewegt werden.** Anschließend kann der Patient mobilisiert werden.
- Woche 1-6: Teilbelastung des betroffenen Beins mit max. 20 kg. Die Gelenkbeweglichkeit ist in der Regel frei, was durch begleitende physiotherapeutische Maßnahmen unterstützt wird.
- Ab Woche 7: Schrittweise Belastungsaufbau mit bis zu 30 kg alle 2 Wochen.
- Bis zum Erreichen der Vollbelastung sind die Patienten mit zwei Unterarmgehstützen mobilisiert.

2. Defekte an der Patella und im retropatellaren Gleitlager:

- **Unmittelbar postoperativ sollte das Gelenk für 48 Stunden nicht durchbewegt werden.** Es wird eine ROM-Schiene angelegt, die gewährleistet, dass das Gelenk nicht mehr als 30° gebeugt werden kann. Anschließend können die Drainagen gezogen und der Patient mobilisiert werden. Grundsätzlich ist die Vollbelastung der betroffenen Extremität erlaubt; nach Maßgabe der postoperativen Beschwerden des Patienten können die Unterarmgehstützen abtrainiert werden.
- Woche 1-6: Flexionslimitierung auf 30° bis 60° (in Abhängigkeit von Defektgröße und Lage)
- Ab Woche 7: Steigerung der Flexion um 30° alle 2 Wochen.
- Ab 90° Flexion kann die ROM-Schiene abtrainiert werden.

Außerdem können verschiedene Nachbehandlungsmaßnahmen sinnvoll bzw. erforderlich sein, die in ihrer Form und ihrem Ausmaß vom behandelnden Arzt berücksichtigt und abhängig

von der Defektsituation festgelegt werden können. Zur Orientierung sind in Tabelle 1 verschiedene Elemente der Nachbehandlung dargestellt.

Tabelle 1: Mögliche Elemente einer Nachbehandlung, abhängig von der Defektsituation.

1.-6. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • Intermittierende Kryotherapie • Isometrische Übungen • Manuelle Mobilisation unter Distraction • Aktiv assistierte Bewegungen • CPM-Schiene für 6 Wochen 2-3 Einheiten/Tag, jeweils >30 Minuten • Manuelle Lymphdrainage
7.-11. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • Fahrradergometer mit geringer Wattzahl (ca. 50 Watt) • Bewegungsbad • Dehnungsübungen • Thera-Band (Latexband) • Propriozeptives Training
ab 12. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • Dynamischer Belastungsaufbau • Aquatherapie • Geräte-/Ergometertraining • Beschwerdeadaptierte Aufnahme von gering belastenden Sportarten (z. B. Radfahren, Schwimmen, Rudern, Skilanglauf).
ab 6. Monat	<ul style="list-style-type: none"> • Beschwerdeadaptierte Aufnahme von mittelgradig belastenden Sportarten (z. B. Joggen);
ab 12. Monat	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Limitierung

6. Nachbeobachtung und Erfolgsbeurteilung

Etwa 24 Monate nach Transplantation wird eine Erfolgskontrolle per Kernspintomographie empfohlen.

Neben den bildgebenden Untersuchungen spielen Messinstrumente für den patientenbezogenen Behandlungserfolg eine zunehmend wichtige Rolle in der Ergebnisbewertung in der Orthopädie und Unfallchirurgie (z. B. die Messung von Algofunktion, Leistungsfähigkeit und Leistungspotential etc.). Hierfür sind validierte klinische Scores vorzuziehen.

Diese Nachuntersuchungen können zeitgleich zur bildgebenden Diagnostik erfolgen.

7. Meldung unerwünschter Reaktionen und Zwischenfälle

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Grundsätzlich sind Angehörige von Gesundheitsberufen aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, per Telefon +49 6103 77 3116/3117, per Telefax +49 6103 77 1268, per Post, per E-Mail (biovigilance@pei.de) oder über die Webseite www.pei.de anzuzeigen.

Treten in Ihrer Klinik Zwischenfälle in Zusammenhang mit der Entnahme der Knorpel-Knochen-Stanzzyylinder bzw. der Anwendung von NOVOCART® Inject oder nach der

Behandlung unerwünschte Reaktionen beim Patienten auf oder besteht auch nur der Verdacht auf einen Zwischenfall oder eine unerwünschte Reaktion, so bitten wir Sie, dies zu dokumentieren und direkt an die TETEC AG (Kontakt Daten siehe unten) oder den entsprechenden Außendienstmitarbeiter zu melden. Die Meldungen können formlos erfolgen. Im Falle eines Zwischenfalls oder einer unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit der Gewebeentnahme entbindet Sie diese Meldung nicht von der Pflicht, den Zwischenfall oder die (schwerwiegende) unerwünschte Reaktion, auch Verdachtsfälle, zeitgleich auch an die zuständige Behörde zu melden.

Bitte melden Sie uns auch unerwünschte Reaktionen, die von Ihnen als nicht-schwerwiegend eingestuft werden, da auch diese Fälle wertvolle Informationen für die Beurteilung der Sicherheit und Qualität von NOVOCART® Inject liefern.

Kontakt Daten für die Meldung unerwünschter Reaktionen oder Zwischenfälle:

TETEC Tissue Engineering Technologies AG
Aspenhastr. 18, 72770 Reutlingen
Telefon: 07121 1626-403 Fax: 07121 1626-249
E-Mail: pv@tetec-ag.de

Weitere Informationen zur Sicherheit von NOVOCART® Inject entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Dieses Schulungsmaterial zu NOVOCART® Inject sowie die Fachinformation sind auch über www.tetec-ag.de verfügbar.

Gedruckte Exemplare können Sie beim pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontakt Daten unten) bestellen.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an:

TETEC Tissue Engineering Technologies AG
Aspenhastr. 18
D-72770 Reutlingen
Telefon: 07121 1626-0
Fax: 07121 1626-199
E-Mail: info@tetec-ag.de