


ChondroCelect® en pacients amb lesions del cartílag del genoll

CT18/2011
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Montfort i el Dr. Surís declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). ChondroCelect® en pacients amb lesions del cartílag del genoll. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, setembre 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 34920-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

ChondroCelect® en pacients amb lesions del cartílag del genoll

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

David Elvira

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán

Experts clínics

Dr. Jordi Monfort


Servei de Reumatologia, Hospital del Mar de Barcelona

Dr. Xavier Surís

Pla director de les malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor de la Generalitat de Catalunya

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDIX

Resum.....	5
Resumen.....	6
English summary.....	7
Introducció.....	8
Objectius.....	12
Metodologia.....	12
Resultats.....	13
Avaluació comparada.....	20
Conclusions.....	24
Annex 1. Tractament de les lesions del cartílag articular.....	25
Annex 2. La tecnologia.....	28
Annex 2. Metodologia.....	33
Abreviacions.....	37
Bibliografia.....	38

RESUM

Antecedents

ChondroCelect® és un producte medicinal derivat del propi cartílag dels pacients. Es trasplanta seguint el procés de trasplantament de condrocits autòlegs (TCA), una tècnica dissenyada per regenerar cartílag articular. A diferència d'altres mètodes de TCA, ChondroCelect® es basa en la utilització d'una població ben caracteritzada i potent de cèl·lules.

És el primer producte de teràpia avançada aprovat per l'Agència Europea del Medicament (octubre de 2009).

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de ChondroCelect® en pacients adults amb lesions úniques del còndil femoral del genoll.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al desembre de 2010.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia del ChondroCelect® provenen d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III i risc elevat de biaix que compara ChondroCelect® (n=57) amb microfractura (n=61) en pacients adults amb lesions úniques del cartílag dels còndils femorals del genoll (1-5 cm², graus III-IV de la International Cartilage Repair Society) als dotze i trenta-sis mesos. D'acord amb aquestes dades, Chondrocelect® és superior a la microfractura en les variables de reparació estructural, tant la histomorfomètrica com la histològica, als dotze mesos de la intervenció alhora que és comparable a la microfractura en la vessant més clínica, mesurada amb la puntuació KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Tot i que la millora de la puntuació global KOOS va ser significativa als trenta-sis mesos, la diferència entre grups no es considera rellevant clínicament. La implantació de Chondrocelect® és generalment ben tolerada.

Els esdeveniments adversos més freqüents van ser l'artràlgia, la hipertròfia simptomàtica del cartílag, la crepitació articular, la inflamació del genoll i el vessament articular. La freqüència d'esdeveniments adversos va ser similar a la dels pacients sotmesos a microfractura.

Conclusions

Chondrocelect® és superior a la microfractura a curt termini en termes de reparació estructural d'acord amb els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III. A llarg termini, és superior també en variables clíniques però les diferències no es consideren rellevants.

RESUMEN

Título

ChondroCelect® en pacientes con lesiones del cartílago de la rodilla.

Antecedentes

ChondroCelect® es un producto medicinal derivado del propio cartílago de los pacientes. Se trasplanta siguiendo el proceso de trasplante de condrocitos autólogos (TCA), una técnica diseñada para regenerar cartílago articular. A diferencia de otros métodos de TCA, ChondroCelect® se basa en la utilización de una población bien caracterizada y potente de células.

Es el primer producto de terapia avanzada aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (octubre de 2009).

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de ChondroCelect® en pacientes adultos con lesiones únicas del cóndilo femoral de la rodilla.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta diciembre de 2010.

Resultados

Los datos principales de eficacia del ChondroCelect® provienen de un ensayo clínico aleatorizado de fase III y riesgo elevado de sesgo que compara ChondroCelect® (n=57) con microfractura (n=61) en pacientes adultos con lesiones únicas del cartílago de los cóndilos femorales de la rodilla (1-5 cm², grados III-IV de la International Cartilage Repair Society) a los 12 y 36 meses. De acuerdo con estos datos, Chondrocelect® es superior a la microfractura en las variables de reparación estructural, tanto la histomorfométrica como la histológica, a los 12 meses de la intervención a la vez que es comparable a la microfractura en la vertiente más clínica, medida con la puntuación KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Aunque la mejora de la puntuación global KOOS fue significativa a los 36 meses, la diferencia entre grupos no se considera relevante clínicamente. La implantación de Chondrocelect® es generalmente bien tolerada.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la artralgia, la hipertrofia sintomática del cartílago, la crepitación articular, la inflamación de la rodilla y el derrame articular. La frecuencia de acontecimientos adversos fue similar a la de los pacientes sometidos a microfractura.

Conclusiones

Chondrocelect® es superior a la microfractura a corto plazo en términos de reparación estructural de acuerdo con los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase III. A largo plazo, es superior también en variables clínicas pero las diferencias no se consideran relevantes.

ENGLISH SUMMARY

Title

ChondroCelect® in patients with knee cartilage injury.

Background

ChondroCelect® is a medicinal product obtained from the patient's own cartilage. It is transplanted following the transplantation procedure for autologous chondrocyte transplantation (ACT), a technique designed to regenerate articular cartilage damage. In contrast with other ACT methods, ChondroCelect® is based on the use of a well-characterised and potent cell population.

This is the first advanced therapy product that has been approved by the European Medicines Agency (October 2009).

Objectives

To review the available scientific evidence on the efficacy, safety and efficiency of ChondroCelect® in adult patients with single lesions of the femoral condyle of the knee.

Methodology

A systematic review of the available scientific evidence up to December 2010 was performed.

Results

The main data on the efficacy of ChondroCelect® have been provided by a randomised phase III clinical trial with high risk of bias which compared ChondroCelect® (n=57) to microfracture (n=61) in adult patients with single cartilage lesions of the femoral condyles of the knee (1-5 cm², International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III or IV) at twelve and thirty-six months. According to these data, Chondrocelect® is superior to microfracture in structural repair variables, both histomorphometrically as well as histologically, at twelve months after surgery, and comparable to microfracture in the most clinical aspect, as measured by the KOOS score (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Even though the improvement of the overall KOOS score was significant at six months, the difference between groups is not considered clinically relevant. The implantation of Chondrocelect® is generally well tolerated.

The most common adverse events were arthralgia, symptomatic cartilage hypertrophy, articular crepitation, knee swelling and articular effusion. The frequency of adverse events was similar to that of patients that had undergone microfracture.

Conclusions

Chondrocelect® is superior to microfracture at short-term in terms of structural repair in accordance with the results yielded by a phase III randomised clinical trial. At long-term, it also shows a superior performance with regard to clinical variables although the differences are not considered relevant.

INTRODUCCIÓ

Antecedents

El cartílag és un teixit connectiu especialitzat present en les articulacions, el tracte respiratori, les costelles i les orelles. Se'n distingeixen diferents tipus (hialí, elàstic i fibrocartílag) segons la composició bioquímica, la microestructura molecular, les propietats biomecàniques i la seva funció.

El cartílag hialí és la capa, d'un màxim de 5 mm de gruix, que cobreix la superfície articular i redueix la fricció i la càrrega mecànica de les articulacions sinovials, com el genoll. El cartílag hialí és, alhora, l'únic teixit de l'organisme que no rep aportació vascular (es nodreix del líquid sinovial), nerviosa i limfàtica. L'únic component viu del cartílag són els condrocits, que conformen l'1%-10% del seu volum. La resta de cartílag és una matriu cartilaginosa sintetitzada pels propis condrocits sobre la base de fibres de col·lagen i proteoglicans. El cartílag hialí no té capacitat regeneradora i només presenta capacitat reparadora limitada amb fibrocartílag, de menor resistència.

Les lesions o la degeneració del cartílag (també anomenades lesions condrials o condropaties) redueixen la mobilitat i poden produir deformacions, dolor constant, inestabilitat i aparició precoç d'artrosi. Les causes de les lesions són múltiples, essent les més freqüents els traumatismes, per exemple resultat d'una activitat esportiva, i l'osteocondritis dissecant.

Hi ha diferents sistemes de classificació de la gravetat de les lesions del cartílag articular. De les classificacions existents, la d'Outerbridge i l'escala de la ICRS (International Cartilage Repair Society) són les més freqüentment utilitzades. D'acord amb ambdós sistemes, les lesions es poden classificar en graus I, II, III i IV de menys a més greu¹. La segona és més completa i combina l'avaluació artroscòpica i clínica, i analitza tant la profunditat com l'extensió de la lesió.

Es desconeix la incidència i prevalença de les lesions de cartílag de genoll però hi ha diversos estudis publicats sobre la seva localització i tipologia. Curt et al. (1997) van descriure una prevalença de lesions condrials del 63% en una mostra de 31.513 artroscòpies de genoll. Segons la classificació d'Outerbridge, el 9,7% van ser de grau I, el 28,1% de grau II, el 41% de grau III i el 19,2% de grau IV. Un 0,7% es van classificar com a osteocondritis dissecant i un 1,3% eren fractures articulars. La mitjana d'edat en el moment de la presentació de la lesió de grau III va ser de 30 anys i la localització més freqüent la ròtula i el còndil femoral medial (o còndil intern). Les lesions de grau IV es van presentar en persones majors de 40 anys i la localització més freqüent va ser també el còndil femoral medial.

Al Regne Unit s'ha descrit que anualment 10.000 pacients pateixen lesions del cartílag que requereixen reparació². D'acord amb dades aportades pel laboratori titular³, s'estima que anualment es realitzen a l'Estat espanyol aproximadament 93.600 artroscòpies de genoll. Sobre la base d'aquesta xifra, i tenint en compte la distribució de la població espanyola,

s'espera que prop de 1.000 persones de 18 a 50 anys presentin lesions de graus III/IV al còndil femoral $\geq 2 \text{ cm}^2$.

Tractament quirúrgic de les lesions del còndil femoral

En persones d'edat avançada, les pròtesis amb una vida mitjana superior a deu anys són una alternativa vàlida. Això no obstant, en adults joves, especialment esportistes, les pròtesis requeririen el recanvi una o diverses vegades durant la vida de l'individu, fet que augmentaria no només la complexitat de la tècnica de cada intervenció sinó també les possibles complicacions.

En pacients joves hi ha disponibles diferents tècniques (Taula 1) que es divideixen entre les dirigides a reduir els símptomes i les dirigides a restablir la superfície articular. El seu objectiu és prevenir l'expansió de les lesions i, alhora, afavorir la regeneració del cartílag per evitar l'evolució a artrosi o a un possible recanvi articular. Una descripció més detallada d'aquestes tècniques pot consultar-se en l'Annex 1.

Taula 1. Classificació dels tractaments per a les lesions de cartílag

Tractament simptomàtic	Rentat Desbridament
Tractament amb cèl·lules pluripotencials	Perforació Microfractura Abrasió superficial Abrasió profunda o esponjosització
Inducció cel·lular de la condrogènesi	Trasplantament de periosti Trasplantament de pericondri Trasplantament autòleg de condrocits
Trasplantament osteocondral	Trasplantament d'al·loempelts Trasplantament d'autoempelts - Mosaicoplàstia

La resolució ideal d'una lesió condral hauria d'implicar la regeneració d'un teixit idèntic al cartílag hialí capaç de segellar l'àrea defectuosa amb un bona adhesió a l'os subcondral, integrar-se de manera completa amb el cartílag circumdant, resistir el desgast mecànic i sumar-se gradualment al procés de recanvi natural del teixit normal. Totes les tècniques quirúrgiques fins ara disponibles tenen en comú la formació de fibrocartílag amb propietats biomecàniques inferiors a les del cartílag articular i una vida mitjana relativament curta.

La resposta al tractament de les lesions del cartílag articular pot avaluar-se histològicament i amb l'ajuda de sistemes d'avaluació de símptomes i de classificació funcional. Des del punt de vista histològic es considera que la resposta ha estat bona quan en les anàlisis s'observa un predomini de cartílag hialí.

Trasplantament de condrocits autòlegs

El trasplantament de condrocits autòlegs (TCA) és un mètode que s'ha utilitzat per tractar lesions del cartílag de genoll des de l'any 1994. L'objectiu del TCA és afavorir la regeneració de cartílag hialí i amb això restablir la funció normal de l'articulació. Cal tenir present que el TCA no s'utilitza en situacions d'instabilitat articular que no poden corregir-se de manera simultània ni en cas d'artrosi.

El TCA inclou dos procediments quirúrgics. En primer lloc, s'extrau, mitjançant artroscòpia, cartílag d'una àrea del genoll que no resisteixi massa càrrega i s'aïllen els condrocits. Aquests són cultivats durant 21-28 dies i posteriorment són injectats al genoll –prèvia artrotomia, desbridament i cobertura de la zona lesionada amb un penjall periòstic, una membrana de col·lagen porcí o una matriu de col·lagen–. Finalitzat aquest segon procés quirúrgic, els pacients inicien un programa de rehabilitació d'unes sis setmanes de durada que constitueix un element clau en la recuperació de la lesió ja que aquest estimula la regeneració dels condrocits i redueix la possibilitat d'adherències intraarticulars.

El TCA pot ser tradicional, en matriu (MACI) o amb Hyalograft C®, NeoCart®, Cartipatch® o ChondroCelect®⁴. Només aquest darrer ha rebut l'autorització de comercialització a la Unió Europea com a producte medicinal.

ChondroCelect®

ChondroCelect® (Tigenix) és un producte medicinal per a TCA que s'obté per enginyeria de teixits^a. És una suspensió de 10.000 cèl·lules de cartílag per microlitre de medi de cultiu per a ús autòleg. Les cèl·lules s'obtenen per expansió *ex vivo* de condrocits aïllats de biòpsia del cartílag articular del genoll del pacient.

ChondroCelect® està indicat per a la reparació de lesions simptomàtiques úniques del cartílag del còndil femoral del genoll (graus III o IV de la ICRS) en adults. Poden existir lesions cartilaginoses asimptomàtiques concomitants (graus I o II de la ICRS) (Agència Europea del Medicament –EMA–, octubre 2009).

El tractament amb ChondroCelect®, de manera idèntica al descrit per al TCA, comprèn dues etapes quirúrgiques. La primera etapa consisteix en una artroscòpia de diagnòstic i l'obtenció de biòpsia de cartílag d'una zona del genoll que suporti poca càrrega. La mostra és transportada a les instal·lacions de cultiu cel·lular de Tigenix. Allà, els condrocits són aïllats per digestió enzimàtica, cultivats *in vitro*, caracteritzats i finalment dispensats en forma de suspensió d' 1×10^4 cèl·lules/ml unes quatre setmanes després. Durant la segona etapa, es realitza una artrotomia i s'injecta la suspensió de condrocits cultivats juntament amb una membrana biològica de col·lagen. La dosi recomanada de cèl·lules a injectar és de 0,8 a 1 milió de cèl·lules per cm^2 de lesió⁵.

La substància activa és un pèl·let centrifugat presentat en vials de 4 a 12 milions de cèl·lules cultivades, expandides *ex vivo* i rentades. El procés d'expansió està dissenyat per mantenir el potencial de diferenciació i l'estabilitat fenotípica de les cèl·lules i mantenir així la capacitat de les cèl·lules per sintetitzar cartílag hialí. Aquest mètode ha estat desenvolupat i validat per limitar la desdiferenciació de condrocits habitualment observada en cultius. Es realitzen anàlisis de marcadors cel·lulars per demostrar que les condicions de cultiu no afavoreixen altres línies cel·lulars, per exemple fibroblasts, i proporcionen alleugeriment sobre l'homogeneïtat de la població de cèl·lules ChondroCelect®⁵.

^a L'enginyeria de teixits és un camp multidisciplinari d'investigació que combina els coneixements de les ciències de material amb la biologia cel·lular i molecular. El principi de l'enginyeria tissular és el cultiu i l'expansió de cèl·lules sembrades en estructures tridimensionals biocompatibles i biodegradables que, amb l'ajuda de factors de creixement, donen lloc a la formació de teixit nou útil per reparar o regenerar l'estructura o funció de teixits lesionats o absents.

La caracterització i expansió *ex vivo* de condrocits es realitza a les instal·lacions de Tigenix a Bèlgica on s'han d'enviar les biòpsies en equips especials proveïts pel mateix laboratori.

Per a més detalls sobre ChondroCelect®, es pot consultar també la fitxa tècnica en l'Annex 2.

Marc legal del trasplantament de condrocits autòlegs

D'acord amb la normativa europea vigent, el TCA es considera una teràpia avançada i, en concret, un producte d'enginyeria de teixits.

La normativa de teràpies avançades (CE 1394/2007), aplicable des del 30 de desembre de 2008 a tota la Unió Europea, estableix que tot producte obtingut a partir de teixits humans haurà d'obtenir l'autorització de comercialització com a teràpia avançada de l'EMA i complir els mateixos estàndards de seguretat, eficàcia i qualitat que els medicaments.

S'ha establert un període transitori fins al mes de desembre de 2012 per a l'obtenció de l'autorització de comercialització de totes les teràpies avançades, incloses les diferents alternatives disponible per al TCA.

A partir d'aquesta data no podran utilitzar-se, en l'àmbit de la Unió Europea, productes que no hagin estat presentats a registre a l'EMA.

A Catalunya, i segons informa el laboratori, només els centres acreditats per l'Organització Catalana de Trasplantaments podran implantar ChondroCelect® en pacients amb lesions de cartílag de genoll. D'acord amb allò expressat pel mateix laboratori s'espera que el nombre de centres acreditats per a la intervenció sigui de tres o quatre a tot Catalunya, que atendrien una població diana de 150 pacients anualment.

OBJECTIUS

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de ChondroCelect® per a lesions simptomàtiques i úniques de cartílag del genoll.

METODOLOGIA

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 3.

RESULTATS

Resum de l'evidència científica

Les dades principals d'eficàcia del ChondroCelect® provenen d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III que compara ChondroCelect® (n=57) amb microfractura (n=61) en pacients amb lesions úniques del cartílag dels còndils femorals del genoll als dotze mesos⁶ i trenta-sis mesos⁷ de seguiment (Taula 2).

Taula 2. Característiques principals de l'estudi pivotal de ChondroCelect®

Estudi	Disseny	Participants	Mesura principal	Intervenció	Comparador	Seguiment
TIG/ACT/01/2000 ^{6,7}	Fase III Aleatoritzat Comparatiu Multicèntric	≥18 i ≤50 anys Lesió cartílag articular única i simptomàtica (1 a 5 cm ²) als còndils femorals i disposats a complir el programa de rehabilitació posterior	Reparació estructural (histologia) Canvi puntuació KOOS	ChondroCelect®	Microfractura	12 mesos 36 mesos

KOOS: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*

Críteris d'inclusió i exclusió

L'estudi pivotal va incloure pacients de 18 a 50 anys amb una única lesió del cartílag articular d'1 a 5 cm² als còndils femorals. Es van excloure pacients amb lesions del cartílag patel·lofemoral, osteocondritis dissecant, artrosi avançada, lesió a més de 0,5 cm de profunditat i trasplantament de menisc, mosaicoplàstia o microfractura en els dotze mesos previs a l'entrada en l'estudi.

Intervenció

Els pacients van ser aleatoritzats a ChondroCelect® o microfractura una vegada confirmat el defecte del cartílag en l'artroscòpia inicial realitzada a tota la mostra de pacients.

En pacients assignats a ChondroCelect® es va realitzar una biòpsia i les mostres van ser enviades a Bèlgica per ser processades i aïllar-ne condrocits. Els condrocits aïllats van ser posteriorment cultivats *ex vivo* i sotmesos a un procediment de caracterització fenotípica. Al cap de 27 ± 5 dies els condrocits expandits van ser novament enviats als centres per ser injectats a dosis de 0,8 a 1,0 cèl·lules/cm² sota un penjall periòstic de la tibia proximal medial.

La microfractura es va realitzar seguint el procediment descrit en la bibliografia^b. El procediment va ser idèntic a tots els centres.

^b D'acord amb els autors de l'estudi la tècnica aplicada és la descrita per Steadman et al. Clin Orthop Relat Res 2001;391:S362-S369.

El mateix dia de la cirurgia (el dia de la microfractura o el dia de la injecció de condrocits caracteritzats en pacients assignats a ChondroCelect®) tots els pacients van iniciar un programa estandarditzat i idèntic de rehabilitació basat en el procés de cicatrització. El programa va limitar la càrrega màxima en la cama intervinguda i el rang de moviments permesos en tot moment.

L'avaluació de resultats va implicar la realització d'una segona artroscòpia a tots els pacients.

Objectiu

L'objectiu principal de l'estudi pivotal va ser doble. D'una banda, demostrar la superioritat de ChondroCelect® comparat amb la microfractura en la reparació estructural als dotze mesos, i de l'altra, –i arran del suggeriment dels revisors de l'EMA– demostrar la no inferioritat de ChondroCelect® comparat amb la microfractura en el canvi de la puntuació del qüestionari KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) als dotze i divuit mesos.

Les variables de mesura de la reparació estructural van ser la suma de les puntuacions histomorfològiques assistida per ordinador de les tincions de safranina i col·lagen II (suma de dues ràtios) i la puntuació de l'escala visual analògica de la ICRS II que analitza tretze paràmetres rellevants del teixit cartilaginós com el fenotip dels condrocits.

Els objectius secundaris van incloure el canvi en la puntuació KOOS (global i d'una de les dimensions de manera individual), la seguretat i la taxa de fracàs terapèutic als trenta-sis mesos de la intervenció.

Es va definir fracàs terapèutic com la necessitat de fer una nova intervenció del genoll per tractar símptomes persistents o recurrents de la lesió original segons allò expressat pels pacients i una vegada confirmat pels investigadors locals a partir de les anàlisis de les imatges de ressonància magnètica.

Anàlisis

D'acord amb els investigadors, les anàlisis d'eficàcia es van realitzar per intenció de tractar però aquestes només van incloure els pacients aleatoritzats que van finalitzar el tractament quirúrgic.

La resta d'anàlisis es van realitzar per intenció de tractar (tota la mostra) i per protocol.

Participants

La majoria (67%) de pacients inclosos en l'estudi pivotal van ser homes. La mitjana d'edat va ser aproximadament de 34 anys. El temps amb simptomatologia va ser més llarg en pacients assignats a ChondroCelect® i un nombre més elevat de pacients del grup ChondroCelect® havien estat intervinguts del genoll prèviament comparat amb els pacients assignats a microfractura (88% enfront de 77%). Tots els pacients, excepte un, tenien lesions de grau III o IV segons la classificació ICRS. El percentatge de pacients amb lesions de grau IV va ser superior en el grup amb ChondroCelect® comparat amb el grup

amb microfractura (82% enfront de 74%). La mida mitjana de la lesió va ser de 2,5 cm², aproximadament.

Qualitat metodològica dels estudis

L'estudi pivotal és un assaig clínic aleatoritzat de fase III amb dos objectius principals. Van participar-hi un total de 13 centres i 13 cirurgians de 4 països europeus.

L'aleatorització es va fer de manera centralitzada i seguint un algorisme de minimització (per controlar les variables següents: cirurgia, situació de la lesió, presència d'altres lesions) que es considera adequat. No es descriu, però, el mètode d'encobriment de la seqüència d'aleatorització.

La intervenció va ser necessàriament oberta però totes les anàlisis histològiques (variable coprincipal d'eficàcia) van ser realitzades per dos histopatòlegs especialitzats en cartílag, independents i cecs que desconeixien l'assignació del tractament. Segons la publicació principal, els mateixos histopatòlegs van assignar les puntuacions de l'escala visual analògica però d'acord amb el laboratori van ser dos radiòlegs independents i cecs. No hi ha informació de la concordança intraobservadors (índex kappa) en les diferents anàlisis però el laboratori informa de nou que en cas de discrepància un tercer histopatòleg i radiòleg van desfer l'empat.

Tots els equips quirúrgics van ser especialment ensinistrats per practicar la microfractura i el trasplantament de condrocits d'igual manera i d'acord amb els procediments acceptats i descrits en la bibliografia. Dins de cada centre es va designar un fisioterapeuta que va ser responsable d'ensinistrar, coordinar i supervisar tots els fisioterapeutes (hospitalaris i personals) que entressin en contacte amb els pacients. Alhora, van ser responsables també de fer un seguiment del programa de rehabilitació de cada pacient inclòs així com d'emetre *feed-backs* setmanals a cada un dels fisioterapeutes. No hi ha dades publicades sobre el compliment del programa i/o que assegurin que el programa de rehabilitació va ser seguit de la mateixa manera per tots els pacients. No hi ha tampoc informació sobre el cegament dels fisioterapeutes.

La subescala ICRS II és una modificació de l'escala MODS que es va desenvolupar durant l'assaig clínic i no ha estat validada abans d'iniciar-se l'estudi⁵. Utilitza una escala visual analògica contínua i catorze criteris per avaluar paràmetres relacionats amb el fenotip dels condrocits i l'estructura tissular. L'escala visual analògica de la ICRS II ha demostrat millor consistència entre avaluadors que les escales prèvies (MODS i ICRS I)⁸.

El KOOS és un qüestionari validat, autoadministrat i específic per a lesions de genoll amb cinc dimensions que recull informació sobre la gravetat dels símptomes, rigidesa, dolor, capacitat per realitzar activitats diàries, esportives i qualitat de vida. La puntuació global i la puntuació individual de cada dimensió es va transformar en una escala de 0 a 100, en què 0 representa problemes de genoll greus i 100 cap problema de genoll. La puntuació global del KOOS no va incloure el domini d'activitats esportives ja que molts pacients no van respondre molts dels ítems d'aquesta dimensió.

Es van observar algunes diferències en les característiques basals. S'ha descrit que és més difícil regenerar cartílag hialí en pacients amb més símptomes o amb cirurgia prèvia. En el cas concret de l'estudi pivotal la diferència afavoriria la microfractura.

Hi va haver pèrdues de seguiment i les anàlisis principals no van incloure tots els pacients aleatoritzats. Sis participants assignats a ChondroCelect® no van ser finalment trasplantats per expansió insuficient o puntuació negativa en les anàlisis de caracterització mentre que tots els participants del grup comparació van ser intervinguts. A més a més, es van perdre set pacients de cada grup entre els mesos 12 i 18 per retirada del consentiment en la fase de seguiment a més llarg termini.

Es considera que el risc de biaix és alt amb un grau d'evidència SIGN d'1-.

Eficàcia de ChondroCelect®

Reparació del cartílag articular

La regeneració estructural de la superfície del cartílag va ser superior en el grup amb ChondroCelect® que en el grup amb microfractura. La puntuació mitjana ajustada de la histomorfometria va ser d'1,01 en el grup amb ChondroCelect® comparada amb 0,75 en el grup amb microfractura (diferència mitjana de 0,26 punts, $p=0,003$) (Taula 3). La puntuació en l'escala visual analògica de la ICRS II assignada pels avaluadors cegats (anàlisi histològica) també va ser superior en el grup amb ChondroCelect® comparat amb el grup amb microfractura. La puntuació mitjana en el grup amb ChondroCelect® va ser de 55,1 enfront de 44,2 dels pacients amb microfractura (diferència mitjana de 0,16 mm, $p=0,012$) (Taula 3).

Taula 3. Resultats principals d'eficàcia de ChondroCelect®

Paràmetre	Tractament	n	Mitjana ajustada (ES)	Diferència (IC95%)	P-valor
Histomorfometria	ChondroCelect®	47	1,01 (0,08)	0,26 (0,09; 0,44)	0,003
	Microfractura	54	0,75 (0,08)		
ICRS II als 12 mesos	ChondroCelect®	49	55,11 (3,98)	10,92 (2,63; 19,24)	0,012
	Microfractura	55	44,20 (3,74)		

ICRS: International Cartilage Repair Society

Canvis en les puntuacions en l'escala KOOS

Les mitjanes ajustades pels canvis des de l'inici de l'estudi fins als dotze i divuit mesos en la puntuació KOOS general i les dimensions de dolor, símptomes/rigidesa, activitats de la vida diària i qualitat de vida van ser similars en ambdós grups. Els autors comenten que el límit inferior de l'IC95% derivat de la diferència entre les mitjanes ajustades (-3,28 punts percentuals) quedava per sota del test de no inferioritat (delta), fet que confirmaria que els beneficis del ChondroCelect® i la microfractura serien comparables.

Als trenta-sis mesos la puntuació global ajustada del KOOS va ser significativament més alta en el grup amb ChondroCelect® que en el grup amb microfractura ($p=0,048$) i en la dimensió del dolor ($p=0,044$) i qualitat de vida ($p=0,036$).

En anàlisis de resposta al tractament (definint resposta com un augment de com a mínim 10 punts percentuals en la puntuació global del KOOS o una disminució de 20 punts percentuals en l'escala analògica del dolor als trenta-sis mesos) es va observar una major taxa de responedors en el grup amb ChondroCelect® en totes dues valoracions comparat amb el de microfractura (83% vs. 66% i 83% vs. 66%, respectivament). Les diferències entre grups no van ser, però, significatives ($p=0,084$ i $p=0,165$, respectivament).

Es van realitzar anàlisis de subgrups de les millores de la puntuació KOOS en funció del temps des del començament dels símptomes. D'acord amb aquests la millora de la puntuació va ser superior en pacients amb ChondroCelect® i símptomes <2 anys comparat amb aquells amb símptomes ≥ 2 anys ($24,98 \pm 4,34$ enfront de $16,50 \pm 3,99$, respectivament) i més accentuada en el subgrup de pacients amb símptomes <3 anys ($26,08 \pm 4,10$ vs. $17,09 \pm 3,77$, respectivament).

Altres variables

Als trenta-sis mesos de la intervenció quirúrgica, 2 (3,9%) pacients amb ChondroCelect® i 7 (11,5%) del grup microfractura van experimentar fracàs terapèutic i van requerir una nova intervenció.

Seguretat de ChondroCelect®

Tres pacients del grup microfractura van abandonar l'estudi per efectes adversos, mentre que cap no ho va fer en el grup amb ChondroCelect®. Proporcions similars de pacients van registrar un o més efectes adversos després de l'aleatorització al grup ChondroCelect® i microfractura (50/57 [88%] vs. 50/61 [82%] dels pacients). La majoria dels efectes adversos van ser de gravetat lleu o moderada. La proporció de pacients amb un o més efectes adversos greus va ser similar en ambdós grups (7/57 [12%] vs. 8/61 [13%] dels pacients).

En el grup ChondroCelect®, 38/57 (67%) dels pacients van presentar efectes adversos que es consideren relacionats amb el procés, dels quals 5 (8,8%) van ser descrits com a greus. D'aquests, 2 van requerir hospitalització: un per trombosi de vena profunda dinou dies després de la cirurgia i l'altre per tendinitis severa de la fàscia lata divuit mesos després de la injecció de ChondroCelect®. En el grup microfractura, 36/61 (59%) pacients van presentar efectes adversos que es considera que van estar relacionats amb aquest procediment, dels quals 8 (13%) van ser reportats com a greus. Cap no va requerir hospitalització.

L'anàlisi d'esdeveniments adversos d'acord amb el sistema orgànic afectat no mostra diferències entre el ChondroCelect® i la microfractura, tret dels que van afectar el teixit musculoesquelètic i connectiu i els classificats dins de dany, enverinament i complicacions de procés, que van ser superiors en el grup amb ChondroCelect® comparat amb el de microfractura (92% vs. 77%, $p=0,038$ i 41% vs. 25%, $p=0,07$, respectivament). La hipertròfia del cartílag, la inflamació articular, la crepitació articular, el vessament articular i la síndrome gripal van observar-se amb major freqüència en el grup amb ChondroCelect®. La majoria d'aquests esdeveniments es van observar dins els divuit mesos postintervenció.

No es va registrar cap mort durant l'estudi i cap pacient no va abandonar l'estudi per esdeveniments adversos durant els primers dotze mesos. Tres pacients del grup amb

microfractura van abandonar l'estudi entre els dotze i els trenta-sis mesos comparat amb cap del grup amb ChondroCelect®.

Eficiència

S'ha identificat un estudi cost-utilitat del ChondroCelect® en pacients <50 anys amb lesions simptomàtiques del còndil femoral del genoll que no presenten artrosi realitzat des de la perspectiva del sistema sanitari públic de Bèlgica.

D'acord amb les dades publicades, ChondroCelect® té un cost addicional de 20.802 € i genera un guany de 1,282 anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ) a quaranta anys. La ràtio cost-efectivitat incremental (RCEI) és de 16.229 €/AVAQ. En anàlisi de sensibilitat l'RCEI oscil·la entre els 10.883–394.812 €/AVAQ quan s'aplica una taxa de descompte del 0% i es considera un horitzó temporal de cinc anys, respectivament.

En la Taula 4 es descriuen les característiques principals.

Taula 4. Característiques principals de les avaluacions econòmiques amb ChondroCelect®

Variable	Descripció
Tipus d'estudi	Cost utilitat
Font de les dades	Assaig clínic pivotal, estadístiques nacionals
Perspectiva	Pagador (públic + copagament)
Costos	Directes
Model	Arbre de decisió
Horitzó temporal	40 anys
Comparador	Microfractura
Taxa de descompte	3% (costos), 1,5% (efectes)
Anàlisi de sensibilitat	Sí (univariant)
Resultats principals	Base-case: 16.229 €/AVAQ Rang: 10.883 - 394.812 €/AVAQ

AVAQ: any de vida ajustat per qualitat

D'acord amb la informació aportada pel laboratori, el model de cost-efectivitat s'ha adaptat al context espanyol³. Les dades són limitades però assumint característiques similars del model i utilitzant alhora la perspectiva del Sistema Nacional de Salut, una taxa de descompte del 3% i el cost del tractament^c amb microfractura i amb ChondroCelect® de 9.131 € i 28.053 €, respectivament, s'estima que la ràtio cost-efectivitat incremental del Chondrocelect® en comparació de microfractura a l'Estat espanyol és de 19.918 €/AVAQ.

Impacte pressupostari

El laboratori titular ha proporcionat una estimació de l'impacte pressupostari a tres anys de la introducció de ChondroCelect® a l'Estat espanyol.

Els càlculs assumeixen que:

^c Inclou els costos de la cirurgia, el tractament farmacològic i la rehabilitació.

- El nombre anual de pacients, entre 18 i 50 anys, amb lesions de genoll graus III i IV i una durada de la lesió de menys de tres anys candidats a intervenció és de 662.
- El primer, segon i tercer any 100, 200 i 250 pacients, respectivament, seran tractats amb ChondroCelect®. La resta de pacients seran tractats amb microfractura.
- El preu d'adquisició de ChondroCelect® (PVL) és de 19.837,3 €.
- El cost total de tractar un pacient amb ChondroCelect® i microfractura (horitzó temporal de quaranta anys) és de 28.053 € i 9.131 €, respectivament.

i s'estima un impacte pressupostari segons el descrit en la Taula 5.

Taula 5. Impacte pressupostari a tres anys de la introducció de ChondroCelect® a l'Estat espanyol

	Cost microfractura (EUROS)	Cost ChondroCelect® (EUROS)	Impacte pressupostari (EUROS)
Estat Espanyol			
Per pacient	9.131	28.053	18.922
Primer any (n=100)*	5.131.622	2.805.300	1.892.200
Segon any (n=200)*	4.218.522	5.610.600	3.784.400
Tercer any (n=250)*	3.761.972	7.013.250	4.730.500

* Entre parèntesis nombre estimat de pacients tractats amb ChondroCelect®.

Sobre la base de les dades de la Taula 5, i considerant el nombre de pacients susceptibles de ser tractats amb ChondroCelect® a Catalunya (150 anualment), s'ha estimat l'impacte pressupostari de la seva introducció en l'àmbit del CatSalut (Taula 6).

Taula 6. Impacte pressupostari a tres anys de la introducció de ChondroCelect® a Catalunya

	Cost microfractura (EUROS)	Cost ChondroCelect® (EUROS)	Impacte pressupostari (EUROS)
Catalunya			
Per pacient	9.131	28.053	18.922
Primer any (n=23)*	209.829	645.219	435.390
Segon any (n=30)*	273.930	841.590	567.660
Tercer any (n=37)*	337.847	1.037.961	700.114

* Entre parèntesis nombre estimat de pacients tractats amb ChondroCelect®.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

Les dades disponibles del ChondroCelect® s'han obtingut en adults joves (>18 i ≤50 anys) amb lesions simptomatològiques d'1 a 5 cm² dels còndils femorals i graus III/IV segons la classificació ICRS.

S'espera que una gran part dels pacients candidats a ChondroCelect® siguin persones que realitzen activitat física intensiva i esportistes.

Dotze nens han rebut ChondroCelect® en un programa d'ús compassiu⁵.

No hi ha dades en pacients amb lesions >5 cm² ni majors de 50 anys.

Comparador

El ChondroCelect® ha estat comparat amb la microfractura. Aquesta darrera s'utilitza freqüentment en pacients amb lesions petites (<4 cm²) del cartílag del genoll. Sovint és el tractament de primera línia per a pacients amb lesions del cartílag de genoll. Aquesta tècnica ha demostrat millores funcionals dins els dos primers anys però no es recomana en lesions >4 cm². Tanmateix, el seu ús com a comparador en l'estudi pivotal es considera adequat segons els revisors de l'EMA, inclosos els pacients amb lesions entre 4 cm² i 5 cm². Dades internes del laboratori no disponibles provinents principalment del programa d'ús compassiu indicarien que l'efecte de ChondroCelect® és independent de la mida de la lesió.

Actualment el TCA es realitza en centres privats. D'acord amb l'opinió d'experts es considera que la microfractura és un comparador adequat en el supòsit que la implantació de ChondroCelect® es realitzi en centres hospitalaris finançats pel sistema públic.

ChondroCelect® no s'ha comparat amb altres productes disponibles per a TCA.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia del ChondroCelect® provenen d'un estudi de fase III amb risc elevat de biaix. D'acord amb aquestes, Chondrocelect® és superior a la microfractura en les variables de reparació estructural, tant la histomorfomètrica com la histològica, als dotze mesos de la intervenció. Alhora va demostrar ser comparable a la microfractura en la vessant més clínica, mesurada amb la puntuació KOOS. Tot i que la millora de la puntuació global va ser significativa (p=0,048) la diferència entre grups no es considera rellevant clínicament.

Des que Brittbert (1994) va descriure l'estimulació del teixit de reparació similar al cartílag hialí i la conseqüent reparació de les lesions del còndil femoral del genoll amb condrocits autòlegs cultivats, diversos estudis suggereixen que el TCA és un tractament efectiu per al tractament de les lesions del cartílag del genoll. Un dels problemes més habituals del TCA és la desdiferenciació dels condrocits i la formació d'un teixit amb característiques diferents a les del cartílag hialí. ChondroCelect® és un producte medicinal obtingut per enginyeria de

teixits que conté condrocits caracteritzats fenotípicament per preservar la seva capacitat de producció de cartílag hialí.

Des del començament de l'estudi s'esperava que els beneficis a curt termini del trasplantament de condrocits caracteritzats fossin similars als de la microfractura. Atès que la remodelació i la maduració del cartílag del teixit de reparació després d'un TCA s'allarga en el temps, es va ampliar el període d'estudi fins als trenta-sis mesos, temps en què van observar-se millores clíniques, tal com s'extreu de la millora observada en la puntuació en l'escala KOOS, especialment a partir del mes 18 en què la puntuació en el grup microfractura s'estabilitza i la diferència entre ambdós tractaments és cada vegada més gran.

Després de trenta-sis mesos de la intervenció quirúrgica, 2 (3,9%) pacients del grup ChondroCelect® i 7 (11%) del grup amb microfractura van ser classificats com a "fracassos terapèutics". Tanmateix, considerant tots els casos coneguts abans de tancar la base de dades (i no només el període de trenta-sis mesos després de la intervenció primària), aquesta xifra augmenta a 5/51 (9,8%) i 9/61 (15%) per a pacients amb ChondroCelect® i microfractura, respectivament ($p=0,56$), taxes que coincideixen alhora amb les publicades per a TCA i microfractura⁵. En els pacients amb ChondroCelect® els fracassos es van associar a un cert grau de pèrdua de periosti o la delaminació de l'empelt, i en el grup amb microfractura la majoria de reintervencions van ser degudes a la formació insuficient o inadequada de teixit de reparació. S'espera que l'ús de membranes biològiques disminueixi la fricció sobre la superfície de l'empelt i per això que s'hagi hipotetitzat que aquest ús, en substitució de penjalls periòstics, redueixi la taxa de fracàs terapèutic amb ChondroCelect®⁵. En relació amb l'ús de penjalls de periosti com a membrana biològica hi ha estudis que demostren que en substitució d'aquests poden utilitzar-se membranes de col·lagen comercialitzades com a alternativa en el TCA. Cal destacar-ne que aquestes no han estat estudiades en assaigs clínics en combinació amb ChondroCelect®; però sí que s'han utilitzat en pacients inclosos en programes d'ús compassiu.

Recentment, Harris et al.⁹ han publicat una revisió sistemàtica d'estudis experimentals o quasiexperimentals (nivells d'evidència I i II) l'objectiu principal de la qual va ser conèixer si l'evidència científica recolza l'ús de TCA per sobre d'altres tipus d'intervenció en pacients amb lesions del genoll i, en el cas concret del TCA, conèixer si algun dels procediments disponibles és superior a d'altres. Els autors van incloure un total de 13 estudis ($n=917$) que van estudiar el TCA, la microfractura i el trasplantament osteocondral. Els resultats mostren que totes les tècniques representen una millora per als pacients. En 7 estudis van comparar el TCA amb la microfractura: en 3 es van observar millors resultats en pacients amb TCA comparats amb microfractura al cap d'un a tres anys; 1 va mostrar millores amb microfractura als dos anys; i 3 no van mostrar diferències. La comparació entre el TCA de primera i segona generació (entre els quals, el ChondroCelect®) mostra resultats similars, però també una taxa més elevada de complicacions amb els procediments de primera generació. Alhora, la revisió posa de manifest l'existència de factors que influeixen en l'èxit del TCA. En concret, l'edat del pacient, la durada dels símptomes abans de la intervenció i la cirurgia prèvia. No es van poder identificar factors predictius a favor d'una o altra tècnica de TCA.

Els beneficis poden veure's molt influenciats pel grau de compliment tant del personal sanitari com del pacient en cada una de les etapes del procés (des de l'artroscòpia fins al programa de rehabilitació). Per aquest motiu, l'EMA ha inclòs el programa de formació de personal sanitari i cirurgians per a l'autorització⁵.

No hi ha dades dels beneficis del ChondroCelect® a llarg termini. El programa de recerca clínica inclou un seguiment de fins a cinc anys dels pacients inclosos en l'estudi pivotal. A data d'avui no hi ha dades disponibles dels resultats a cinc anys. D'acord amb el laboratori, aquestes confirmen allò observat a tres anys en la variable clínica però les dades han de ser considerades amb precaució.

No hi ha dades publicades d'efectivitat dels pacients inclosos en el programa d'ús compassiu (n=334), on es van incloure també pacients <18 anys⁵.

No s'ha estudiat el possible efecte de les intervencions quirúrgiques prèvies en els resultats. D'acord amb dades publicades, semblaria que els beneficis de les intervencions són menors en pacients a qui s'ha realitzat una intervenció amb anterioritat.

Seguretat

Els esdeveniments adversos més probables amb ChondroCelect® són l'artràlgia, la hipertròfia simptomàtica del cartílag, la crepitació articular, la inflamació del genoll i el vessament articular.

L'artràlgia és un esdeveniment advers comú i esperat en pacients amb intervenció del genoll i es va observar a totes dues branques de tractament. Segons la informació disponible en l'informe de l'EMA, les dades del programa d'ús compassiu així com altres resultats publicats suggeririen que és possible reduir la hipertròfia del cartílag relacionada amb ChondroCelect® si s'utilitzen membranes de col·lagen ja que aquestes disminuirien la morbiditat associada a l'obtenció del penjall del periosti. La inflamació del genoll és conseqüència de l'artrotomia i no es pot evitar. Tanmateix, és lleu i transitòria. Les anàlisis dels casos individuals indiquen que l'estat basal de la lesió i una major activitat física podrien estar relacionades amb el vessament articular. Els casos registrats en l'estudi no van ser greus i segons els revisors de l'EMA no representen un problema important. Es desconeix el perquè es van registrar amb major freqüència després del mes 18 de la intervenció.

La microfractura és un procediment que es realitza en una etapa mentre que el TCA requereix dues intervencions.

No es van observar complicacions relacionades amb l'obtenció de biòpsies a l'inici del procés.

A manca de dades a llarg termini, el perfil de seguretat es considera acceptable.

Cost-efectivitat i impacte pressupostari

Les úniques dades disponibles del cost-efectivitat de ChondroCelect® provenen d'un estudi cost-utilitat que compara el ChondroCelect® amb la microfractura.

Els resultats mostren que l'RCEI és de 16.229 €/AVAQ, xifra inferior al llindar de cost-efectivitat de 40.000 €/AVAQ acceptat al Regne Unit. Aquestes dades, però, suposen un horitzó temporal de quaranta anys quan les dades disponibles dels beneficis de ChondroCelect® arriben només fins als trenta-sis mesos.

L'adaptació del model a l'Estat espanyol estima un cost-efectivitat més favorable a ChondroCelect® que en el model belga.

A data de 2 de maig, ChondroCelect® no té preu fixat a l'Estat espanyol. D'acord amb la informació facilitada pel laboratori, el preu sol·licitat és de 19.837,3 €. Aquest inclou el material necessari per processar les mostres als centres hospitalaris, transportar-les i processar-les.

Sobre la base del preu sol·licitat, el laboratori ha estimat un impacte pressupostari aproximadament de 700.000 € d'aquí a tres anys. El càlcul assumeix només el tractament de 37 pacients dels 150 possibles candidats (25%) i que en tots els casos s'ha aconseguit la caracterització, expansió de condrocits. Segons allò expressat pel laboratori, ChondroCelect® només es facturarà en cas que es faci entrega de la mostra a injectar.

CONCLUSIONS

- ChondroCelect® és un producte medicinal obtingut per enginyeria de teixits a partir de cèl·lules formadores de cartílag, o condrocits.
- ChondroCelect® és el primer tractament de teràpia avançada aprovat per procés centralitzat per l'EMA complint el nou reglament per a teràpies avançades de la Unió Europea.
- ChondroCelect® s'obté per un procés de cultiu optimitzat que té com a objectiu evitar la desdiferenciació i/o mantenir el fenotipus diferenciat dels condrocits cultivats.
- L'aprovació de comercialització de ChondroCelect® es basa en un estudi amb risc elevat de biaix realitzat ad hoc pel laboratori titular que compara el nou producte medicinal amb la microfractura.
- Per comparació a la microfractura, ChondroCelect® va ser superior en variables de regeneració estructural i en l'avaluació histològica global a curt termini.
- Les dades disponibles sobre ChondroCelect® en la variable clínica semblen indicar que no és inferior a la microfractura als tres anys de seguiment. Seria convenient disposar de les dades a cinc anys per confirmar-ne la tendència.
- Tant ChondroCelect® com la microfractura presenten un perfil de seguretat acceptable.
- La ràtio cost-efectivitat a llarg termini del ChondroCelect® quan es compara amb microfractura és inferior als llindars de cost-efectivitat internacionalment acceptats.

ANNEX 1. TRACTAMENT DE LES LESIONS DEL CARTÍLAG ARTICULAR

En els paràgrafs següents es descriuen els tractaments disponibles per a les lesions del cartílag articular descrites en la Taula 1 de la Introducció¹⁰.

Tractament simptomàtic

1. Rentat artroscòpic

És una de les tècniques més bàsiques i tradicionalment més utilitzades. Permet el “rentat” del líquid sinovial de restes articulars lliures, enzims i mediadors de la inflamació. El seu efecte és temporal i no resol la patologia subjacent.

2. Desbridament artroscòpic

És un tractament dirigit a eliminar els símptomes mecànics que interfereixen amb la funció articular. Els alleugera a curt termini però no resol la causa que ha originat la lesió. És el tractament d'elecció en les lesions parcials i totals del cartílag articular i quan existeix destrucció massiva de l'articulació, endopròtesi o altres tractaments estiguin contraindicats. A curt termini, els resultats més satisfactoris s'han observat en pacients joves, prims, amb una bona alineació de l'articulació, antecedents de traumatisme i simptomatologia de menys d'un any d'evolució.

Tractament amb cèl·lules pluripotencials o fibroblasts de medul·la òssia

1. Perforació múltiple

Aquesta tècnica afecta els ossos subcondrals i trabecular i acostuma a ser complementària al desbridament. Consisteix en la realització de perforacions amb instrumental motoritzat. S'utilitza per tractar àrees focals en què hi ha aparició de cartílag articular i exposició de l'os subcondral amb l'objectiu de promoure la formació de fibrocartílag de reparació.

2. Microfractura

És una tècnica similar a la de perforació. Consisteix en la realització de petits orificis amb instrumental mecànic per realitzar, de manera manual, múltiples forats a l'os subcondral. El teixit reparat està format principalment per col·lagen tipus I i s'assembla més al fibrocartílag que al cartílag hialí.

Tant la perforació múltiple com la microfractura es basen en l'accés a l'os i la cavitat medul·lar. Aquest fet dona lloc a l'alliberament de sang i cèl·lules mare mesenquimàtiques. Això afavoreix la formació d'un coàgul de reparació que, sota determinades condicions de càrrega i moviment, prolifera donant lloc a la formació de fibrocartílag de reparació. Aquest no té alguns dels components del cartílag hialí normal i és més susceptible a fractures, fet que dificulta el manteniment de resultats a llarg termini.

3. Abrasió superficial o afaitat

Aquesta tècnica consisteix en l'exèresi de l'os subcondral necròtic manualment i generalment mitjançant artrotomia. Permet arribar a la vascularització intracortical on els fibroblasts i les cèl·lules pluripotencials poden repoblar el defecte desbridat. Està

contraïndicada en pacients amb processos inflamatoris o en genolls amb gran rigidesa, deformitat i inestabilitat.

4. Abrasió profunda o esponjosització

Aquesta tècnica permet l'extirpació completa de la placa de l'os subcondral i l'eliminació d'1 a 2 mil·límetres de la superfície òssia, mantenint les superfícies de l'os trabecular. Aquest procediment no s'utilitza en lesions aïllades sinó en lesions més extenses, especialment de ròtula i de la tròclea.

Inducció cel·lular de la condrogènesi

La utilització d'aquests procediments es basa en la limitada capacitat intrínseca de reparació espontània del cartílag i en la utilització d'altres teixits, el potencial de diferenciació dels quals permet, teòricament, la transformació a condrocits i, per tant, la formació de neocartílag.

1. Empelt periòstic

L'estrat més profund del periosti (el càmbium) s'enfronta a l'articulació en combinació amb un procés de rehabilitació (mobilització passiva). Alguns autors recomanen practicar túnels a la base òssia del defecte per tal de poder disposar d'un punt de fixació al cantó lliure del periosti. Els resultats d'aquesta tècnica indiquen que la superfície produïda s'assembla al cartílag hialí des del punt de vista bioquímic però s'observen diferències estructurals importants. Amb el pas del temps s'observa un teixit amb estructura histològica deteriorada.

2. Empelt de pericordi

Aquesta tècnica permet la substitució del cartílag lesionat per pericordi.

3. Trasplantament autòleg de condrocits

Descrit en la introducció.

Transplantament osteocondral

1. Al·loempelt osteocondral

Consisteix en la substitució d'una part de les articulacions afectades per una destrucció osteocondral greu per al·loempelts de teixit fresc o conservat. Els seu ús es limita a pacients joves amb lesions focals condrals o osteocondrals per causa del possible risc de reaccions immunològiques i/o transmissió de malalties víriques.

2. Autoempelts osteocondrals

Els avantatges més destacables d'aquesta tècnica són la supervivència de l'empelt al procés de transplantament tot permetent la formació d'una superfície de cartílag hialí en el lloc de la lesió, la possibilitat de realitzar el transplantament en bloc de cartílag hialí i d'os subcondral, el que preserva la superfície d'unió cartílag-os, i que no hi ha risc de transmissió vírica. Un aspecte rellevant és la congruència de l'empelt ja que els no congruents tenen tendència a degenerar fet que fa que l'elecció del llocs d'extracció sigui molt important. S'ha de tenir en compte que és difícil obtenir llocs de donants més grans de 4 cm² sense tocar superfícies importants. Per eliminar els problemes relacionats amb el lloc d'extracció i la congruència, es va idear una tècnica d'empelt en mosaic (mosaicoplàstia). Aquesta tècnica consisteix en l'extracció de petites peces cilíndriques

de les zones de mínim recolzament i perifèria dels còndils femorals per trasplantar-les a les zones de càrrega de pes. La combinació de diferents mides permet omplir el defecte en un 90%-100%. Com a avantatges de la tècnica cal destacar, d'una banda, que l'ús de múltiples peces permet trasplantar una major quantitat de teixit, el temps de preservació de la integritat del lloc donant, i de l'altra, la seva col·locació permet donar contorn a la superfície articular. Com a limitacions importants cal destacar que el lloc d'extracció del cartílag donant ha de provenir de superfícies articulares que no suportin recolzament, fet que resulta molt limitat, i que l'ús de grans empelts pot causar incongruència articular i alterar així la biomecànica de l'articulació.

Ficha técnica Chondrocelect®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión para implantación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de producto contiene 4 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.

Antes de la resuspensión, las células están sedimentadas en el fondo del vial donde forman una capa de color blanquecino y el excipiente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. Pueden existir lesiones cartilaginosas asintomáticas concomitantes (grado I ó II de la ICRS). La demostración de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con lesiones de entre 1-5cm².

4.2 Posología y forma de administración

ChondroCelect debe ser administrado por un cirujano especializado y está restringido exclusivamente a uso hospitalario. ChondroCelect está destinado sólo para uso autólogo y su administración requiere desbridamiento (preparación del lecho de la lesión), sellado físico de la lesión (colocación de una membrana biológica, preferiblemente de colágeno) y rehabilitación.

Posología

La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de ChondroCelect es de 0,8 a 1 millón de células/cm², lo que equivale a entre 80 y 100 microlitros del producto por cm² de lesión.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en pacientes adultos mayores de 50 años.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años). Por consiguiente, ChondroCelect no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

ChondroCelect está indicado sólo para reparación autóloga de cartílago y se administra a los pacientes mediante un procedimiento de implantación de condrocitos autólogos (ICA).

La implantación de ChondroCelect debe realizarse durante una artrotomía en condiciones estériles y requiere tanto la preparación del lecho de la lesión como un sellado (membrana biológica) para fijar el implante. Se tiene que conseguir la hemostasia completa de la articulación antes de la fijación de la membrana y la implantación celular. En ensayos clínicos realizados con ChondroCelect se ha utilizado un colgajo de periósteo como membrana biológica. Las publicaciones científicas han demostrado que pueden usarse membranas de colágeno comercializadas como alternativa al periostio en los procedimientos de ICA. Ahora bien, ChondroCelect no se ha evaluado en combinación con membranas de colágeno en ensayos clínicos, aunque sí se ha utilizado una membrana comercializada en pacientes tratados con ChondroCelect en un programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad y confirman una incidencia de hipertrofia menor que la sugerida en la bibliografía científica para el uso de membranas de colágeno frente a periostio.

La implantación debe ir seguida de un programa de rehabilitación adecuado durante aproximadamente un año, según la recomendación del médico (ver sección 4.4).

En el manual del usuario de ChondroCelect se describen todos los detalles técnicos sobre los procedimientos asociados a esta técnica de implantación.

Para más información sobre la preparación y el manejo de ChondroCelect, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes o al suero bovino.

ChondroCelect no debe utilizarse en caso de osteoartritis avanzada de rodilla.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generalidades

ChondroCelect es un producto autólogo y en ningún caso debe ser administrado a otros pacientes. El tratamiento debe aplazarse temporalmente en pacientes con antecedentes recientes o síntomas agudos de infección ósea o articular hasta que se confirme su recuperación.

Precauciones de empleo

Los problemas concomitantes de rodilla, como artrosis temprana, osteocondritis disecante (OCD), inestabilidad de la rodilla, lesiones cartilaginosas en otros lugares distintos al cóndilo femoral, lesiones de los ligamentos de la rodilla o del menisco, defectos de alineación en varo o en valgo (distribución anormal del peso en la rodilla) y artropatía inflamatoria, son factores que pueden complicar el cuadro.

En el ensayo clínico pivotal de ChondroCelect, no se administró el tratamiento a pacientes con estos problemas concomitantes de rodilla. En la medida de lo posible, estos problemas deben corregirse antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de ChondroCelect.

Durante el ensayo clínico pivotal no se observó influencia alguna del índice de masa corporal (IMC) en el resultado, pero los datos bibliográficos indican que un IMC superior a 30 puede afectar negativamente el éxito del procedimiento.

Rehabilitación

Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado y reanudar la actividad física según las recomendaciones del médico. Se han preparado una serie de instrucciones para una rehabilitación adecuada en función de la localización y el tamaño de la lesión y del perfil del paciente. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la duración del beneficio clínico de ChondroCelect. Por tanto, la rodilla intervenida debe protegerse según las recomendaciones descritas en el programa de rehabilitación para evitar lesiones precoces que puedan conducir al fracaso del injerto.

En el manual de usuario de ChondroCelect se proporcionan datos e información sobre el programa de rehabilitación adecuado.

Casos en los que no puede utilizarse ChondroCelect

En ciertos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no se cumplen los criterios para la liberación del producto, debido a una biopsia de calidad deficiente, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Puede ocurrir, por tanto, que sea imposible fabricar ChondroCelect. El cirujano será informado lo antes posible y tendrá que buscar un tratamiento alternativo para ese paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los procedimientos de ICA suelen utilizarse adhesivos de fibrina para sellar los márgenes exteriores y mejorar la estanqueidad del compartimento de la membrana biológica utilizada para cubrir la lesión.

Los adhesivos tisulares de fibrina difieren notablemente en su composición cuantitativa y cualitativa.

Se han realizado estudios de interacciones *in vitro* con un adhesivo de fibrina ya comercializado que contiene aprotinina (un inhibidor de la fibrinólisis de origen bovino). Estos estudios han demostrado que el empleo de este tipo de adhesivo de fibrina con ChondroCelect es seguro. No se han realizado estudios de interacciones con otros tipos de adhesivos de fibrina. Sin embargo, el uso concomitante de otro tipo de adhesivo de fibrina con un inhibidor sintético de la fibrinólisis (ácido tranexámico) en el ensayo clínico pivotal no mostró ningún problema de seguridad.

Los analgésicos deben usarse conforme a las recomendaciones del cirujano responsable.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de condrocitos autólogos en mujeres embarazadas.

Los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción y desarrollo no se consideran relevantes, dada la naturaleza y las indicaciones clínicas de este tratamiento con células autólogas.

ChondroCelect se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y se implanta con el procedimiento de ICA durante cirugía abierta de rodilla, por lo que no debe usarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento, la influencia de la implantación de ChondroCelect sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el período de rehabilitación posterior al tratamiento con ChondroCelect, los pacientes deben acudir al médico que les esté tratando y seguir exactamente sus indicaciones.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser limitada durante el período de rehabilitación.

4.8 Reacciones adversas

Durante un ensayo clínico aleatorizado y controlado en la población diana, 51 pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect. En estos pacientes se utilizó un colgajo perióstico para fijar el implante.

Se observaron reacciones adversas en el 78,4 % de los pacientes durante un período de seguimiento postoperatorio de 36 meses. Las más frecuentes fueron artralgia (47,1 %), hipertrofia del cartílago (27,4 %), crepitación articular (17,6 %) e inflamación articular (13,7 %). Las reacciones adversas observadas en los 370 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo son similares a las observadas en la población diana. La mayoría de las reacciones adversas notificadas eran esperadas al estar relacionadas con la cirugía abierta de rodilla. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas inmediatamente después de la cirugía fueron inflamación articular, artralgia y pirexia. Estas reacciones fueron en general leves y desaparecieron en las semanas siguientes a la intervención quirúrgica.

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas observadas en los pacientes a los que se implantó ChondroCelect.
Se utilizan las siguientes categorías para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes de $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía autonómica, síndrome de dolor regional complejo, dolor en la extremidad, neuropatía periférica, síncope, síntoma de Trendelenburg	Hiperestesia, migraña, fotofobia, accidente isquémico transitorio
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda, hematoma, flebitis superficial	Embolia grasa, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Apnea	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Infección de la herida, erisipela, eritema, cicatriz hipertrófica, complicación de la herida postoperatoria, prurito, dolor en la cicatriz, dehiscencia de la herida, supuración de la herida	Prurito en la cicatriz
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, hipertrofia cartilaginosa, crepitación articular, inflamación articular	Artrofibrosis, reducción de la amplitud del movimiento articular, derrame sinovial, bloqueo articular, artritis artropatía, quiste óseo, inflamación ósea, bursitis, condropatía, exostosis, hemartrosis, inestabilidad articular, rigidez articular, cuerpo suelto en la articulación, reducción de la movilidad, atrofia muscular, artrosis quiste sinovial, sinovitis, trastorno tendinoso, tendinitis	Condromalacia, gonartrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Ineficacia del medicamento, alteración de la marcha, problemas de cicatrización, hipersensibilidad en el lugar del implante, edema periférico, pirexia	Atrofia, molestias, lesión granulomatosa
Exploraciones complementarias Lesiones traumáticas,		Artroscopia	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Complicación del injerto, deslaminación del injerto, lesión del cartílago, lesión, lesión articular, reacción en el lugar del procedimiento	

Reacciones adversas de interés especial

Artrofibrosis

En el programa de uso compasivo se observó una mayor incidencia de artrofibrosis y reducción de la amplitud del movimiento articular en el subgrupo de pacientes con lesión rotuliana (8,2 % y 13,1 % respectivamente) frente a los pacientes con lesiones no rotulianas (0,6 % y 2,6 % respectivamente).

Hipertrofia del cartílago

En la mayoría de los 370 pacientes incluidos en el programa de uso compasivo, se utilizó una membrana de colágeno en lugar de un colgajo perióstico para sellar la lesión. Según la bibliografía actual, la incidencia de hipertrofia cartilaginosa puede reducirse empleando una membrana de colágeno para cubrir el lugar de la lesión, en lugar de un colgajo perióstico (Gooding y cols., 2006; Niemeyer y cols, 2008). Cuando se utilizó una membrana de colágeno para sellar el lugar de la lesión tras la aplicación de ChondroCelect, se observó que la incidencia de hipertrofia cartilaginosa era del 1,8 %, frente al 25 % obtenido en el ensayo controlado y aleatorizado.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: {grupo}, código ATC: {código} <pendiente de asignación>

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales de ChondroCelect.

Eficacia clínica

La eficacia de ChondroCelect se evaluó en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (TIG/LEY/01/2000) y en los dos primeros años de su fase de extensión de 4 años (TIG/LEY/01/2000EXT). Se comparó ChondroCelect frente al procedimiento de microfracturas para la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago de los cóndilos femorales de la rodilla.

Cincuenta y un pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect y 61 mediante el el procedimiento de microfracturas. Los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 50 años que presentaban una lesión sintomática única del cartílago de los cóndilos femorales de entre 1 y 5 cm² cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes podían no haber recibido ningún tratamiento previo o haberse sometido a una artroscopia o a otro procedimiento quirúrgico de reparación previo. Se excluyó a los pacientes con lesión del cartílago femororrotuliano, OCD, una profundidad de lesión mayor de 0,5 cm, trasplante previo de menisco, mosaicoplastia previa y microfractura previa (en los 12 meses anteriores).

Los pacientes debían acceder a participar activamente en un protocolo estricto de rehabilitación y en un programa de seguimiento.

La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión de rodilla era ligeramente mayor en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas (2,0 años frente a 1,6 años). Un mayor número de pacientes en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas se había sometido a una operación previa de rodilla (88 % frente al 77 %). En el grupo de ChondroCelect, el 77 % de los pacientes presentaba una lesión del cóndilo medial y el 23 %, del cóndilo lateral.

La exploración histológica de la biopsia a los 12 meses de la reparación indicó una reparación estructural superior en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas. Hubo una mejora continua de hasta 36 meses en la medida de la variable clínica KOOS (puntuación en la escala de valoración de la artrosis y las lesiones de rodilla) en los dos grupos de tratamiento. El beneficio estimado era mayor en el grupo de ChondroCelect pero el resultado no era estadísticamente significativo. En este punto temporal, se evaluó a 41 pacientes del grupo de ChondroCelect y a 49 del grupo de microfracturas. Los pacientes que hacía menos de 3 años que presentaban síntomas (n=27 en el grupo de ChondroCelect y n=32 en el grupo de las microfracturas) fueron los que más se beneficiaron de ChondroCelect. En cuanto a los pacientes en los que había transcurrido más tiempo desde la aparición de los síntomas, no se observó ninguna diferencia aparente entre los dos grupos. En 2 de los 51 pacientes fue necesario reoperar la lesión tratada debido a la deslaminación del injerto o por aflojamiento de periostio en los 36 meses siguientes a la implantación de ChondroCelect, frente a 7 de los 61 pacientes tratados con microfracturas, que generalmente mostraron una reparación insuficiente o inadecuada del cartílago.

Los pacientes con lesiones de tamaño superior a 5 cm² han recibido tratamiento únicamente dentro del programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad. En el futuro se obtendrán más datos clínicos en pacientes con lesiones de mayor tamaño.

Dieciséis pacientes menores de 18 años han sido tratados con ChondroCelect en el programa de uso compasivo. No se han observado problemas de seguridad específicos en estos pacientes. Si tras la evaluación de la relación beneficio/riesgo, el cirujano responsable considera adecuado tratar con este medicamento a pacientes menores de 18 años, deberá prestarse atención especial para confirmar que la placa de crecimiento está totalmente cerrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto se implanta localmente.

Debido a la naturaleza y las indicaciones clínicas de ChondroCelect, no procede realizar estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos sobre la implantación de condrocitos expandidos en ganado caprino y en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En los estudios realizados en cabras, se observaron signos leves de sinovitis en la mayoría de los animales, incluidos los controles, 10 semanas después de la operación. La inflamación remitió con el tiempo y los parámetros volvieron a sus valores basales, persistiendo sólo algunos signos muy leves y locales de sinovitis en unos pocos animales. Aunque se cree que estas reacciones están principalmente relacionadas con la intervención quirúrgica, no se puede descartar del todo una posible influencia de los condrocitos expandidos.

En la mayoría de los animales de un estudio realizado en ovejas, se observó penetración de las células trasplantadas en el hueso subcondral; en dos de estos casos se observó penetración completa en la médula ósea subyacente. Este hallazgo podría estar relacionado con la incapacidad para lograr un apoyo gradual sin carga después de la intervención quirúrgica en estos modelos y, por tanto, no puede extrapolarse directamente a la situación humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (con aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono).

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

48 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15°C y 25°C.

No refrigerar o congelar.

Conservar el vial del producto dentro del tubo Falcon en el envase exterior con cierre de rosca de plástico para protegerlo de la luz y de la contaminación bacteriana/fúngica.

No irradiar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

ChondroCelect se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 3 viales de vidrio tipo I de 1 ml. Cada vial contiene 0,4 ml de suspensión de condrocitos humanos autólogos y está cerrado con un tapón de clorobutilo y un precinto de aluminio.

Los viales se introducen en un tubo Falcon estéril con tapón de rosca de plástico.

El tubo Falcon se coloca en un envase exterior con tapón de rosca de plástico junto con los materiales quirúrgicos (jeringa estéril de 1 ml, catéter intravenoso de calibre 18 y dos juegos de suturas Vicryl 6.0) y un monitor de temperatura.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ChondroCelect está indicado sólo para uso autólogo. Antes de su implantación, compruebe que el nombre del paciente se corresponde con la identificación del paciente/donante que figura en la documentación enviada y en el vial del producto.

Antes de la administración de ChondroCelect, el vial debe golpearse suavemente para resuspender las células.

ChondroCelect no debe esterilizarse. Si el vial de ChondroCelect está dañado o su esterilidad se ha visto comprometida, no deberá utilizarse el producto y habrá que devolverlo a TiGenix.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TiGenix NV

Romeinse straat 12/2

B-3001 LEUVEN

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN****10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al desembre de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED) i Tripdatabase. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg.33).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual estava indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients amb lesions de cartílag.

- **Tipus d'intervenció:** implantació de condròcits caracteritzats comparat amb alternativa quirúrgica.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#25	Search (#18 OR #19) AND #22	
#24	Search (#17 OR #18 OR #19) AND #21	
#23	Search (#17 OR #18 OR #19) AND #20	
#22	Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR "extension[ti] 2194935	
#21	Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti]	364667
#20	Search systematic[sb]	146806
#19	Search "Chondrocytes"[Majr] AND "Transplantation, Autologous"[Majr]	43
#18	Search "Cartilage, Articular"[Majr] AND "Transplantation, Autologous"[Majr]	41
#17	Search #6 AND #16	1124
#16	Search #11 AND #15	9753
#15	Search #12 OR #13 OR #14	61423
#14	Search condyle[ti] AND femoral[ti]	312
#13	Search cartilage[MESH] OR cartilag*[ti]	61192
#12	Search "cartilage, articular"[MESH]	19389
#11	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10	63886
#10	Search knee[MESH]	43124
#9	Search "knee*[ti]	35343
#8	Search "Knee joint"[MESH]	35099
#7	Search "knee injuries"[MESH]	13081
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	230738
#5	Search Transplant*[ti] OR auto*[ti]	193292
#4	Search "Transplantation, Autologous"[MESH]	38918
#3	Search chondro*[ti] AND (auto*[ti] OR own*[ti])	41
#2	Search chondrocytes[MESH]	8448
#1	Search Chondrocelect	1

COCHRANE LIBRARY, CRD, TRIPDATABASE

Cerca al títol, *keywords* i *abstract* dels termes següents:

Chondroselect

chondrocytes AND knee

chondrocytes AND (transplantation OR own OR auto*)

cartilage* AND (transplantation OR own OR auto*)

GOOGLE (CERCA AVANÇADA)

Chondroselect health technology assessment OR evaluation report OR drug report
filetype:pdf

ABREVIACIONS

AVAQ:	any de vida ajustat per qualitat
EMA:	Agència Europea del Medicament
ICRS:	International Cartilage Repair Society
KOOS:	<i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
PVL:	preu de venda laboratori
RCEI:	ràtio cost-efectivitat incremental
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCA:	trasplantament de condrocits autòlegs

BIBLIOGRAFIA

1. Strauss EJ, Fonseca LE, Shah MR, Yorum T. Management of focal cartilage defects in the knee - Is ACI the answer? Bull NYU Hosp Jt Dis. 2011;69(1):63-72.
2. The use of autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage defects in knee joints. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008. Review of technology appraisal: 16.
3. El valor de chondrocelect en la reparación de los defectos sintomáticos del cartílago del cóndilo femoral. Dossier de valor terapéutico. Leuven (Belgium): TiGenix; 2010.
4. Meyerkort D, Wood D, Zheng MH. One-stage vs two-stage cartilage repair: a current review. Orthop Res Rev. 2010;2:95-106.
5. Assessment report for ChondroCelect (characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad maig 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000878/WC500026035.pdf
6. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Am J Sports Med. 2008;36(2):235-46.
7. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. Am J Sports Med. 2009;37 Suppl 1:10S-9S.
8. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, Saris D, Creemers L, Mainil-Varlet P, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. Cartilage. 2011;2(2):153-72.
9. Harris JD, Siston RA, Pan X, Flanigan DC. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(12):2220-33.
10. Jato Díaz M, Ruano Raviña A. Eficacia y efectividad del trasplante autólogo de condrocitos. Santiago de Compostela:Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia-t. Servizo Galego de Saúde; 2005.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu