

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

21 Novembre 2001

PROTEINE 1 OSTEOGENIQUE HOWMEDICA INTERNATIONAL S. de R.L.
3,5 mg, poudre pour suspension implantable
(Boîte de 1 flacon)

Laboratoires HOWMEDICA INTERNATIONAL

Protéine ostéogénique 1 humaine recombinante

Liste I – réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie

Date de l'AMM : 23 juillet 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Protéine ostéogénique 1 humaine recombinante

Originalité

Protéine recombinante associée à une matrice de collagène d'origine bovine implantée sur le site fracturaire au cours d'une intervention chirurgicale.

Chaque flacon contient 3,5 mg de la protéine ostéogénique 1 (BMP-7) associé au collagène, soit 1 g de poudre.

Indications

Traitement de fractures non consolidées du tibia datant d'au moins 9 mois, secondaires à un traumatisme, chez des patients dont le squelette est adulte, dans les cas où un traitement antérieur par autogreffe a échoué ou quand l'utilisation d'une autogreffe est impossible.

Posologie

Le traitement ne nécessite qu'une seule intervention chirurgicale. Selon les dimensions de la lésion, plusieurs unités de 1 g peuvent être nécessaires. La dose maximale humaine ne doit pas dépasser 2 flacons, étant donné que l'efficacité dans le traitement de fractures non consolidées avec espaces lacunes nécessitant des doses plus élevées n'a pas été établie.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

Ce principe actif n'est pas répertorié dans l'ATC; il peut être rattaché à:

M	:	Système locomoteur
09	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
A	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
X	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les alternatives thérapeutiques sont différentes techniques chirurgicales.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Efficacité

(i) Une étude a inclus 122 patients souffrant d'une fracture traumatique du tibia non consolidée datant d'au moins 9 mois.

Traitement par la protéine ostéogénique 1 (n=61) ou par autogreffe (n=61).

A l'inclusion, la durée moyenne de non consolidation était de 28 mois dans le groupe protéine-1-ostéogénique et de 31 mois dans le groupe autogreffe.

Critères de jugement :

- critère radiographique : formation de cals osseux corticaux et/ou trabéculaires ou, au moins 3 cals corticaux sur 4 possibles reliant les 2 extrémités de la fracture ;
- critère clinique : mise en appui complète au niveau de la fracture et sans douleur ;
- absence de retraitement chirurgical après traitement par protéine-1-ostéogénique;
- satisfaction des médecins.

Le critère combiné correspond à un succès clinique, radiographique et sans retraitement chirurgical.

	Protéine ostéogénique 1		Autogreffe	
	Effectif	Succès	Effectif	Succès
Analyse clinique	37	81% (n=30)	35	77% (n=27)
Analyse radiographique	37	68% (n=25)	34	79% (n=27)
Pas de retraitement chirurgical	37	95% (n=35)	35	89% (n=31)
Satisfaction du médecin	37	84% (n=31)	35	86% (n=30)
Analyse combinée	37	62% (n=23)	34	68% (n=23)

La protéine ostéogénique 1 s'est montrée comparable à l'autogreffe en terme de succès

clinique, mais pas en terme de succès radiographique, ce dernier critère étant le seul analysé en aveugle.

(ii) Une étude ouverte non contrôlée a inclus 17 patients ayant une fracture non consolidée du tibia et des facteurs de risque tels que : tabagisme, échec à l'autogreffe, fractures de grade III.

14 patients avaient préalablement bénéficié d'une ou plusieurs autogreffes (11 patients plus de 3 autogreffes).

Critères de jugement :

- douleur moins sévère à la marche et complète mise en appui avec une mobilité normale ou presque normale
- formation d'un cals osseux développé au moins à 75% ou, au moins 3 éléments corticaux reliant les extrémités osseuses fracturées ;
- absence de retraitement chirurgical.

	Succès
critère clinique	n=8 /17
critère radiographique	n=5 /17

Le taux de succès radiographique est inférieur dans cette population à celui obtenu dans l'étude précédente.

Néanmoins, 3 sujets supplémentaires ont développé des cals corticaux, signe d'une reprise du processus de consolidation.

Effets indésirables

Erythèmes, fièvre, ossifications ectopiques et myosites.

Une réponse immunitaire a été observé chez 14% des patients. L'immunogénicité, et en particulier l'étude des anticorps neutralisants, doit être évaluée dans un essai clinique.

Service médical rendu

La non consolidation osseuse peut apparaître à la suite d'une fracture lorsque le traumatisme initial est important ou chez des patients ayant des facteurs de risque tels que tabagisme, poids élevé, infection de la plaie, âge élevé. La non consolidation d'une fracture du tibia est très invalidante et provoque des douleurs chroniques.

Le diagnostic de non consolidation est porté sur des critères radiographiques et non cliniques (en dehors de la douleur à l'appui) car les patients bénéficient d'un enclouage centro-médullaire stabilisant le foyer.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modéré.

Cette spécialité est un médicament de recours.

L'autogreffe demeure le traitement de première intention
Il n'existe pas d'autre médicament ayant cette indication.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) chez les patients pour lesquels un traitement antérieur par 2 ou 3 autogreffes a échoué ou quand l'utilisation d'une autogreffe est impossible.

Stratégie thérapeutique recommandée

Après échec des greffes autologues, la protéine ostéogénique 1 est une modalité de prise en charge. D'autres méthodes existent, tels que greffons osseux vascularisés, greffes composites ostéomusculaires, transferts osseux par technique dite « d'ascenseur » avec fixateur externe. L'intérêt de leur prise en charge doit être évalué au cas par cas.

Le taux de succès jusqu'à trois tentatives d'autogreffes est estimé à environ 70%.
Après 3 tentatives, il est fortement diminué (environ 39% de succès).

La protéine ostéogénique 1 est un médicament de recours qui ne doit être mis en œuvre qu'après échec de 2 ou 3 autogreffes, ou lorsque l'autogreffe est impossible.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.