

AVIS DE LA COMMISSION

15 octobre 2003

INDUCTOS 12 mg, kit pour implant

B/1

dibotemine alpha

Laboratoires WYETH LEDERLE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique (traumatologie)

Date de l'AMM : 3 mars 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dibotemine alpha (Protéine-2 ostéogénique humaine recombinante ; rhBMP-2)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une protéine humaine dérivée d'une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois (CHO).

1.3. Indication

INDUCTOS est indiqué dans le traitement des fractures du tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire.

1.4. Posologie

INDUCTOS doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

INDUCTOS est préparé immédiatement avant l'usage, à partir d'un kit contenant tous les ingrédients nécessaires. Une fois préparé, INDUCTOS contient de la dibotemine alpha à une concentration de 1,5 mg/ml (12 mg par kit).

INDUCTOS sera implanté une fois que les traitements standards de la fracture et de la plaie seront achevés, c'est-à-dire à la fermeture des tissus mous. Le nombre de kits d'INDUCTOS à utiliser et le volume d'INDUCTOS à planter sont déterminés selon l'anatomie de la fracture. D'une façon générale, chaque site de la fracture est traité avec le contenu du kit. La dose maximum d'INDUCTOS est de 2 kits.

La surface accessible de la fracture (lignes de fracture et défauts osseux) doit être autant que possible recouverte d'INDUCTOS. Il n'est pas nécessaire de superposer le contenu de plusieurs kits pour obtenir l'effet désiré.

Il n'y a aucune expérience chez l'homme de l'utilisation d'INDUCTOS à une concentration de dibotemine alpha supérieure à 1,5 mg/ml.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'INDUCTOS chez les personnes âgées (>65 ans) sont très limitées.

La sécurité et l'efficacité d'INDUCTOS n'ont pas été établies chez l'enfant et le nouveau-né.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

M	:	Muscle et squelette
05	:	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B	:	Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation
C	:	Protéines agissant morphogénétiquement sur l'os
01	:	BMP-2

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Protéine-1 Ostéogénique Howmedica International S. de R.L. 3,5 mg, poudre pour suspension implantable

inscription aux collectivités seules dans l'indication : « traitement des 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 »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les alternatives thérapeutiques sont les différentes techniques chirurgicales.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude prospective randomisée sur 12 mois en simple aveugle a inclus 450 patients présentant une fracture ouverte du tibia nécessitant un traitement chirurgical avec fixation par enclouage centro-médullaire.

Tous les malades ont reçu le traitement standard (Standard Of Care ou « SOC ») recommandé pour la gestion d'une telle fracture.

L'essai a concerné 3 groupes de malades :

- un groupe témoin traité par le SOC (dans les 24 heures : traitement de la plaie, réduction de la fracture et sa stabilisation, puis stabilisation définitive par enclouage centro-médullaire dans les 14 jours suivant l'accident)
- un groupe recevant SOC + INDUCTOS 1,5 mg/ml
- un groupe recevant SOC + INDUCTOS 0,75 mg/ml

Critère de jugement :

Nombre de malades nécessitant une intervention secondaire dans les 12 mois pour retard de consolidation ou non-consolidation de la fracture.

Critères secondaires : taux de consolidation à 6 mois, délai de consolidation (évaluation radiographique), consommation de soins.

Résultats :

	Groupe Inductos 1,5 mg/ml N=142	Groupe contrôle N= 142
Nombre de malades nécessitant une intervention secondaire	37 (26 %)	66 (46 %)
taux de consolidation à 6 mois	83 (58,4 %)	53 (37,3 %)

Il a été observé, au cours de l'étude, un effet dose entre INDUCTOS 0,75 mg/ml et 1,5 mg/ml , ce dernier étant plus efficace qu'INDUCTOS 0,75 mg/ml.

Le taux d'interventions secondaires nécessaires pour accélérer la consolidation de la fracture est moins important dans le groupe traité par INDUCTOS que dans le groupe témoin.

Dans le sous-groupe des patients qui ont reçu une fixation par enclouage centromédullaire avec alésage, le traitement par INDUCTOS n'a pas réduit le taux d'intervention secondaire. Cette analyse en sous-groupe doit toutefois être interprétée avec précaution.

3.2. Effets indésirables

Dans l'ensemble des études réalisées avec INDUCTOS, les effets indésirables observés chez les patients avec des fractures des os longs ont été en général liés soit au traumatisme orthopédique, soit au procédé chirurgical.

L'incidence des effets indésirables fréquents a été semblable dans les groupe contrôle et traité par Inductos, avec 2 exceptions : la douleur et l'infection ont été plus fréquentes dans le groupe contrôle que dans le groupe traité par Inductos.

Les effets indésirables couramment rapportés l'ont été de manière équivalente dans le groupe contrôle et dans le groupe traité par Inductos, avec 4 exceptions : des amylasémies élevées, des céphalées, des tachycardies et des hypomagnésémies étaient significativement plus fréquentes dans le groupe traité par Inductos que dans le groupe contrôle.

La présence d'anti-corps anti-BMP-2 a été observée chez 4 % des malades dans le groupe INDUCTOS contre moins de 1 % des malades dans le groupe témoin.

La présence d'anti-corps anti-collagène bovin de type I a été observée chez 23 malades (15,7 %) dans le groupe INDUCTOS contre 18 dans le groupe témoin (11,8 %).

La durée de suivi des patients à 54 semaines n'est pas suffisante pour exclure une action d'INDUCTOS (qui est un facteur de croissance) sur la formation de tumeurs malignes.

3.3. Conclusion

Dans une seule étude, INDUCTOS a réduit le nombre de malades nécessitant une intervention secondaire (26 %) par rapport au témoin (46 %).

Il persiste toutefois une incertitude sur la quantité d'effet d'INDUCTOS variable selon qu'il y a eu alésage ou non.

Par ailleurs, des données complémentaires sont nécessaires sur la tolérance à long terme.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La non consolidation de la fracture du tibia est très invalidante et provoque des douleurs chroniques, des handicaps et des amputations possibles.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la fracture ouverte du tibia en complément du traitement standard par enclouage centro-médullaire.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen : la quantité d'effet est insuffisamment déterminée et des données complémentaires sont nécessaires sur la tolérance à long terme.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques en complément du traitement standard ; la protéine-1 Ostéogénique n'ayant pas la même indication.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III par rapport à la prise en charge habituelle des fractures ouvertes du tibia par clou centro-médullaire verrouillé chez les patients à fort risque de pseudarthrose qui n'ont pas d'alésage.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

INDUCTOS peut être implanté lorsqu'une fracture ouverte du tibia est traitée par enclouage centro-médullaire.

La prise en charge thérapeutique des fractures ouvertes du tibia est d'une grande diversité selon les caractéristiques de la fracture et selon les centres mais l'enclouage centro-médullaire est une des techniques les plus utilisées.

La pratique de l'alésage, destiné à stabiliser le clou, est actuellement de réalisation très fréquente (de l'ordre de 80 %).

La place d'INDUCTOS dans cette stratégie concerne les patients avec fracture ouverte du tibia et bénéficiant d'un enclouage centro-médullaire.

4.4. Population cible

INDUCTOS n'a été évalué que chez les patients ayant un traitement d'une fracture ouverte du tibia par endouage centro-médullaire. Son efficacité n'est pas formellement démontrée en cas d'alésage.

D'après les données du PMSI, il y a eu 29 200 fractures du tibia pour l'année 2000. Parmi ces fractures, 10 % sont ouvertes soit environ 2900.

L'endouage centro-medullaire dont les indications et la modalité de réalisation sont variables d'un centre à l'autre, concernerait 70 à 80 % des fractures ouvertes du tibia. Sur ces bases, la population cible dans l'indication de l'AMM serait de 2000 à 2300 patients. 80 % de ces patients semblent bénéficier d'un alésage. La population des patients les plus susceptibles de bénéficier d'INDUCTOS représente donc 20 % de ces patients soit au maximum 450 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission de la Transparence souhaite disposer dans un délai de 3 ans de données de suivi des patients implantés concernant les modalités d'utilisation et les résultats d'efficacité et de tolérance.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %