

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE - Mai 2008 : cas d'infections chez des patients recevant InductOs™ (dibotermine alpha) dans le cadre du traitement des fractures ouvertes du tibia par la technique d'enclouage centromédullaire avec alésage.

Cher Confrère,

Résumé

Dans une étude clinique (étude 400), l'emploi d'InductOs™ dans les fractures ouvertes du tibia associé au traitement standard utilisant une technique d'enclouage centromédullaire (CM) avec alésage, s'est traduit par une augmentation du nombre d'infections localisées au niveau du membre concerné par rapport au traitement standard seul.

Cette étude visait spécifiquement à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'InductOs™ dans le cadre d'une fixation par enclouage centromédullaire avec alésage. Une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs™ par rapport au groupe contrôle recevant le traitement standard (respectivement 19 % versus 9 %).

Par conséquent, la technique d'enclouage avec alésage est déconseillée en association avec InductOs™. L'indication d'InductOs™ a été modifiée en ce sens.

La diffusion de cette information a été approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Information complémentaire

L'étude 400 (étude 3100N8-400-WW) est une étude de phase IV, demandée en complément d'information après commercialisation du médicament par l'Agence Européenne (EMA), menée en simple aveugle. Elle vise à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d' InductOs™ dans le cadre du traitement d'une fracture ouverte du tibia par la technique d'enclouage centromédullaire **avec alésage**. Cette étude a été menée afin d'évaluer l'impact de l'utilisation ou non d'InductOs™ sur la différence du taux de consolidation de fracture chez des patients recevant un traitement standard utilisant la technique d'enclouage **avec alésage** ^①. Les patients appartenaient à un sous-groupe de l'étude soumise lors du dépôt de la demande initiale de l'autorisation de mise sur le marché. Les données d'efficacité de l'étude 400 ne sont pas encore disponibles.

Dans l'étude 400 dans laquelle le canal médullaire était alésé jusqu'au contact de l'os cortical, une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs™ en association

^① L'objectif de l'étude 400 n'était pas d'apporter de nouvelles informations sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'InductOs™ ou du traitement standard associé à la technique d'enclouage **sans alésage**.

au traitement standard comparativement à celui recevant le traitement standard seul (respectivement 19 % versus 9 %).

Il n'a pas été démontré, au cours des essais cliniques autres que l'étude 400, de différence concernant l'incidence d'infection entre la technique de fixation par enclouage centromédullaire (avec ou sans alésage) associée à InductOs™ par rapport au traitement standard seul.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en accord avec le CHMP, continue de surveiller le taux d'infection lors de l'utilisation d'InductOs™ avec la technique d'enclouage centromédullaire **sans alésage**, dans le traitement de fractures ouvertes du tibia.

Au vu de ces résultats, les modifications suivantes ont été apportées au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques.

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

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Les données d'efficacité dans le cas d'une fracture du tibia n'ont été obtenues qu'à partir d'essais cliniques contrôlés dans lesquels les fractures ouvertes de tibia ont été stabilisées au moyen d'un enclouage centromédullaire (voir rubrique 5.1.). Dans une étude clinique où le canal médullaire a été alésé jusqu'au contact de l'os cortical, une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs™ par rapport au groupe témoin recevant le traitement standard (voir rubrique 4.8). En conséquence, l'utilisation d'InductOs™ associé à la technique d'enclouage avec alésage pour la réduction d'une fracture ouverte du tibia est déconseillée.

Rubrique 4.8 Effets indésirables.

Effets indésirables spécifiques à l'utilisation dans les fractures du tibia

Les effets indésirables observés lors des essais chez les patients avec des fractures des os longs étaient en général représentatifs de la morbidité liée soit au traumatisme orthopédique, soit au geste chirurgical.

Dans une étude clinique où le canal médullaire a été alésé jusqu'au contact de l'os cortical, une infection localisée spécifique au membre fracturé est survenue chez plus d'1 patient sur 10. Une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs™ par rapport au groupe témoin recevant seulement le traitement standard (respectivement 19 % versus 9 %; voir rubrique 4.4). Lors de l'utilisation de la technique d'enclouage sans alésage, les taux d'infection étaient similaires entre les groupes étudiés (21% groupe InductOs™, versus 23% groupe témoin).

Rubriques 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Gravité des fractures : Le traitement par InductOs™ 1,5 mg/ml était significativement efficace pour toutes les classes de fracture, y compris les fractures sévères Gustilo IIIB (risque d'intervention secondaire réduit de 52% par rapport aux patients ayant eu des soins standards).

Nous vous prions de vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit mis à jour en pièce jointe.

Informations supplémentaires de recommandations aux professionnels de santé

Nous rappelons aux chirurgiens :

- d'utiliser InductOsTM dans le cadre des indications enregistrées
- que l'utilisation de la technique d'enclouage avec alésage est déconseillée en association avec InductOsTM
- la nécessité de lire scrupuleusement les instructions concernant la préparation et l'implantation du produit

Déclaration des effets indésirables

Il est demandé aux chirurgiens d'être vigilants quant à la survenue d'effets indésirables survenant après l'implantation d'InductOsTM. Tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit être signalé aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées sont disponibles dans le dictionnaire VIDAL ou sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

Complément d'information

Cette lettre est adressée à tous les chirurgiens orthopédiques.

Pour toute information complémentaire, nous vous demandons de bien vouloir contacter le Département d'information médicale du Laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France, Tél : 01 41 02 78 58.

Nous vous prions de croire, cher Confrère, en l'assurance de nos sincères salutations,

Marie-Paule TROUVIN
Pharmacien Responsable

Danièle GIRAULT
Directeur Médical

Pièce jointe :

Nouveau RCP