

Infuse™ Bone Graft

Important Medical Information

0381204E Rev. D

2019-11-04



Medtronic

ENGLISH

Caution: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician with appropriate training.

DESCRIPTION

Infuse™ Bone Graft consists of two components – a recombinant human bone morphogenetic protein solution and a carrier/scaffold for the bone morphogenetic protein solution and resulting bone. **These components must be used as a system. The bone morphogenetic protein solution component must not be used without the carrier/scaffold component or with a carrier/scaffold component different from the one described in this document.**

Infuse™ Bone Graft consists of recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2, known as dibotermin alfa) placed on an absorbable collagen sponge (ACS). Infuse™ Bone Graft induces new bone tissue at the site of implantation. Based on data from non-clinical studies, the bone formation process develops from the outside of the implant towards the center until the entire device is replaced by trabecular bone.

rhBMP-2 is the active agent in Infuse™ Bone Graft. rhBMP-2 is a disulfide-linked dimeric protein molecule with two major subunit species of 114 and 131 amino acids. Each subunit is glycosylated at one site with high-mannose-type glycans. rhBMP-2 is produced by a genetically engineered Chinese hamster ovary cell line.

rhBMP-2 and excipients are lyophilized. Upon reconstitution, each milliliter of rhBMP-2 solution contains: 1.5mg of rhBMP-2; 5.0 mg sucrose, NF; 25mg glycine, USP; 3.7mg L-glutamic acid, FCC; 0.1mg sodium chloride, USP; 0.1mg polysorbate 80, NF; and 1.0mL of sterile water. The reconstituted rhBMP-2 solution has a pH of 4.5, and is clear, colorless to slightly yellow and essentially free from plainly visible particulate matter.

The ACS is a soft, white, pliable, absorbent implantable matrix for rhBMP-2. ACS is made from bovine Type I collagen obtained from the deep flexor (Achilles) tendon. The ACS acts as a carrier for the rhBMP-2 and acts as a scaffold for new bone formation.

Each kit contains all the components necessary to prepare Infuse™ Bone Graft: the rhBMP-2 which must be reconstituted, sterile water, absorbable collagen sponges, syringes with needles, this package insert and instructions for preparation.

The rhBMP-2 is provided as a lyophilized powder in vials delivering 12mg of protein. After appropriate reconstitution, the concentration of rhBMP-2 is 1.5mg/mL. The solution is then applied to the provided absorbable collagen sponge. Infuse™ Bone Graft is prepared at the time of surgery and allowed a prescribed amount of time (no less than 15 minutes) before placement at the fracture site. The Instructions for Preparation contain complete details on preparation of Infuse™ Bone Graft.

INDICATIONS

Infuse™ Bone Graft is indicated for treating acute, open tibial shaft fractures that have been stabilized with IM nail fixation after appropriate wound management. Infuse™ Bone Graft must be applied within 14 days after the initial fracture. Prospective patients should be skeletally mature.

CONTRAINDICATIONS

- Infuse™ Bone Graft is contraindicated for patients with a known hypersensitivity to recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2, bovine Type I collagen or to other components of the formulation.
- Infuse™ Bone Graft should not be used in the vicinity of a resected or extant tumor, in patients with any active malignancy or patients undergoing treatment for a malignancy.
- Infuse™ Bone Graft should not be used in patients who are skeletally immature (<18 years of age or no radiographic evidence of epiphyseal closure).
- Infuse™ Bone Graft should not be used in patients with an inadequate neurovascular status (e.g. high risk of amputation).
- Infuse™ Bone Graft should not be used in patients with compartment syndrome of the affected limb.
- Infuse™ Bone Graft should not be used in pregnant women. The potential effects of rhBMP-2 on the human fetus have not been evaluated.
- Infuse™ Bone Graft should not be implanted in patients with an active infection at the operative site.

WARNINGS

- In an experimental rabbit study, rhBMP-2 has been shown to elicit antibodies that are capable of crossing the placenta. Reduced ossification of the frontal and parietal bones of the skull was noted infrequently (<3%) in fetuses of rabbit dams immunized to rhBMP-2; however, there was no effect noted in limb bud development. There are no adequate and well-controlled studies in human pregnant women. Women of child bearing potential should be warned by their surgeon of potential risk to a fetus and informed of other possible orthopedic treatments.
- Women of childbearing potential should be advised that antibody formation to rhBMP-2 or its influence on human fetal development has not been assessed. In the clinical trial supporting the safety and effectiveness of the Infuse™ Bone Graft in tibia fractures, 9/149 (6.0%) patients treated with Infuse™ Bone Graft and 1/150 (0.7%) patients treated without exposure to rhBMP-2 developed antibodies to rhBMP-2. The effect of maternal antibodies to rhBMP-2, as might be present for several months following device implantation, on the unborn fetus is unknown. Additionally, it is unknown whether fetal expression of BMP-2 could re-expose mothers who were previously antibody positive. Theoretically, re-exposure may elicit a more powerful immune response to BMP-2 with possible adverse consequences for the fetus. However, pregnancy did not lead to an increase in antibodies in the rabbit study. Studies in genetically altered mice indicate that BMP-2 is critical to fetal development and that a lack of BMP-2 activity may cause neonatal death or birth defects. It is not known if anti-BMP-2 antibodies may affect fetal development or the extent to which these antibodies may reduce BMP-2 activity.
- Infuse™ Bone Graft should not be used immediately prior to or during pregnancy. Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant for one year following treatment with the Infuse™ Bone Graft.
- The safety and effectiveness of the Infuse™ Bone Graft in nursing mothers has not been established. It is not known if BMP-2 is excreted in human milk.

- Infuse™ Bone Graft should not be used in patients suspected of having a malignancy at the site of application.
- The safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft for non-acute fractures, with forms of internal fracture fixation other than IM nails, implanted at locations other than the tibial shaft, or used in surgical techniques other than open reduction and internal fixation after appropriate wound management have not been established.
- Inappropriate use of the product, such as preparing it differently than prescribed, compressing the rhBMP-2/ACS implant more than necessary, or overfilling the volume intended for new bone formation, may change the concentration of the rhBMP-2, which may inhibit the ability of the rhBMP-2/ACS to convert to bone and/or cause complications. Such use of the rhBMP-2/ACS implant may result in radiographic evidence of resorption, fluid formation, and/or edema. These findings may be asymptomatic or symptomatic.
- The formation of fluid collections (sometimes encapsulated) in some cases resulted in pain, which may require clinical intervention (aspiration and/or surgical removal) if symptoms persist. Many of these reports have occurred when rhBMP-2/ACS was used in conjunction with unapproved approaches/devices or in a manner inconsistent with the instructions for use.
- In a clinical study in which the intramedullary canal was reamed to cortical chatter, an increased rate of infection was observed in those patients treated with rhBMP-2/ACS compared to a control group that did not receive rhBMP-2/ACS. Because of this, the use of rhBMP-2/ACS with reamed IM nails is not recommended.
- While there are currently anecdotal and literature evidence to suggest that volume overfilling and/or hyperconcentration of the rhBMP-2 solution may lead to fluid formation and/or edema, animal models for scientifically evaluating these events do not presently exist. A sheep model developed to test the hypothesis that volume overfilling and/or hyperconcentration of the rhBMP-2 solution results in radiographic evidence of bone resorption has preliminarily been evaluated and appears to be supportive of the hypothesized mechanism.
- Placement of rhBMP-2/ACS can cause initial resorption of trabecular bone that may be transient.

PRECAUTIONS

General

- The safety and effectiveness of repeat applications of Infuse™ Bone Graft has not been established.
- Long-bone fracture and soft-tissue management procedures should be based on standard practice including control of infection. Physicians should achieve mechanical stability before implanting Infuse™ Bone Graft. Infuse™ Bone Graft should not be used to fill space in the presence of compressive forces.
- Infuse™ Bone Graft should only be used by surgeons who are experienced in treating acute open tibial shaft fractures involving IM nail stabilization and have undergone adequate training with this device.
- A single package of Infuse™ Bone Graft should be used at the fracture site.
- Infuse™ Bone Graft is intended for single use only. Discard unused product and use a new device for subsequent applications. Infuse™ Bone Graft must not be sterilized by the hospital.
- Prior to use, inspect the packaging, vials and stoppers for visible damage. If damage is visible, do not use the product. Retain the packaging and vials and contact a Medtronic representative.
- Do not use after the printed expiration date on the label.

Hepatic and Renal Impairment

The safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft in patients with hepatic or renal impairment has not been established. Pharmacokinetic studies of rhBMP-2 indicate that the renal and hepatic systems are involved with its clearance.

Geriatrics

Clinical studies of Infuse™ Bone Graft did not include sufficient numbers of patients 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

Bone Formation

- The safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft has not been demonstrated in patients with metabolic bone diseases, or in pathological fractures such as those observed in Paget's disease or in metastatic bone disease.
- The potential for ectopic, heterotopic or undesirable exuberant bone formation exists.

Antibody Formation/Allergic Reactions

- The safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft has not been demonstrated in patients with autoimmune disease.
- The safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft has not been demonstrated in patients with immunosuppressive disease or suppressed immune systems resulting from radiation therapy, chemotherapy, steroid therapy or other treatments.

Immunogenicity

- As with all therapeutic proteins, there is a potential for immune responses to be generated to Infuse™ Bone Graft. The immune response to Infuse™ Bone Graft was evaluated in 149 investigational patients and 150 control patients receiving treatment for acute open tibial shaft fractures stabilized with IM nails.
 - *Anti-rhBMP-2 antibodies:* 9/149 (6%) patients receiving the Infuse™ Bone Graft component developed antibodies vs. 1/150 (0.7%) in the control group.
 - *Anti-bovine Type I collagen antibodies:* 29/149 (20%) of patients receiving the Infuse™ Bone Graft component developed antibodies to bovine Type I collagen vs. 9/150 (6%) of control patients. No patients in either group developed anti-human Type I collagen antibodies.
 - The presence of antibodies to rhBMP-2 was not associated with immune mediated adverse events such as allergic reactions. The neutralizing capacity of antibodies to rhBMP-2 is not known.
- The incidence of antibody detection is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the incidence of antibody detection may be influenced by several factors including sample handling, concomitant medications and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Infuse™ Bone Graft with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

ADVERSE EVENTS

Table 1 describes the adverse events observed in the clinical trial used to support approval of the product. Two Infuse™ Bone Graft doses, 0.75mg/ml and 1.5mg/ml, were evaluated. Infuse™ Bone Graft with IM nail stabilization was implanted in 300 investigational patients (149 in the 1.50mg/ml and 151 in the 0.75mg/ml groups) compared to IM stabilization alone in 150 control patients. Adverse event rates presented are based on the number of patients having at least one occurrence for a particular adverse event divided by the total number of patients in that treatment group.

Table 1: Adverse events reported for patients enrolled in clinical trial supporting approval

													# (%) of Patients Total Adverse Events		
	1st quarter postop			2nd quarter postop			3rd quarter postop			4th quarter postop			Ctrl (n=150) (%)	Low dose (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)
	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv			
Number of patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150 (100)	150 (99)	149 (100)
Abnormal healing															
Surgical Site	64	60	53	19	19	13	7	4	7	4	2	3	65 ¹ (43) ²	62 (41)	57 (38)
													94 ³	85	76
Other locations	9	13	23	0	1	0	1	0	1	0	0	2	10 (7)	10 (7)	13 (9)
													10	14	26
Abnormal lab tests															
Alkaline phosphatase increased	8	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (5)	8 (5)	3 (2)
													8	8	3
Amylase increased	5	23	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3)	20 (13)	10 (7)
													5	23	11
Bilirubinemia	8	9	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (5)	9 (6)	11 (7)
													8	9	11
BUN increased	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	3 (2)	1 (1)
													0	3	1
Creatinine clearance decreased	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (1)	2 (1)
													2	1	2
Gamma glutamyl transpeptidase increased	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	1 (1)	2 (1)
													0	1	2
Hypercalcemia	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (1)	0 (1)
													2	1	0
Hyperkalemia	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	3 (2)	3 (2)
													2	3	3

Table 1: Adverse events reported for patients enrolled in clinical trial supporting approval (continued)

													# (%) of Patients Total Adverse Events					
	1st quarter postop			2nd quarter postop			3rd quarter postop			4th quarter postop								
	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl (n=150) (%)	Low dose (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)			
Number of patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
Hypokalemia	7	9	17	1	0	0	0	0	0	1	0	0	9	(6)	9	(6)	17	(11)
													9		9		17	
Hypomagnesemia	3	11	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	(1)	11	(7)	3	(2)
													3		11		3	
Hypocalcemia	54	63	55	0	0	0	0	0	0	1	0	0	50	(33)	60	(40)	53	(36)
													54		63		55	
Lactic dehydrogenase increased	30	34	32	0	1	0	0	0	0	0	0	0	29	(19)	33	(22)	26	(17)
													30		35		32	
SGOT increased	43	47	42	0	1	0	0	0	0	0	0	0	39	(26)	46	(30)	40	(27)
													43		48		42	
SGPT increased	26	28	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	(16)	26	(17)	21	(14)
													26		28		23	
Other	134	119	117	0	0	0	0	1	0	0	0	0	80	(53)	82	(54)	77	(52)
													134		120		117	
Accidental injuries	1	2	4	1	0	2	0	0	1	0	0	2	2	(1)	2	(1)	6	(4)
													2		2		9	
Cardiovascular																		
Altered function	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	(2)	0	(0)	4	(3)
													3		0		4	
Altered rhythm	3	10	19	2	1	1	0	0	1	2	0	0	6	(4)	11	(7)	10	(7)
													7		11		21	
Hypercoagulability, surgical site	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	2	(1)	1	(1)
													2		2		1	
Hypercoagulability, general	3	5	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	(2)	4	(3)	3	(2)
													3		5		3	
Hypertension/hypotension	7	10	6	2	2	0	0	1	0	2	0	0	8	(5)	12	(8)	6	(4)
													11		13		6	
Other, surgical site	1	3	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1)	3	(2)	3	(2)
													1		3		3	
Other, general	1	1	8	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(1)	2	(1)	5	(3)
													1		2		9	
Digestive system																		
Altered function	11	5	9	1	1	2	0	1	0	0	0	0	10	(7)	6	(4)	8	(5)
													12		7		11	
Bleeding episodes	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	(0)	2	(1)	0	(0)
													0		2		0	
Constipation	20	31	30	0	1	0	0	0	0	0	0	1	20	(13)	29	(19)	27	(18)
													20		32		31	
Dyspepsia	2	2	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	(1)	2	(1)	4	(3)
													2		2		4	
Irritation and Inflammation	5	4	2	2	2	3	2	0	1	0	1	0	5	(5)	7	(5)	5	(3)
													9		7		6	
Nausea and vomiting	34	30	30	5	11	4	1	2	3	2	3	4	26	(17)	30	(20)	24	(16)
													42		46		41	
Other	9	6	14	1	1	3	0	0	0	1	0	0	10	(7)	7	(5)	14	(9)
													11		7		17	
Hematic/lymphatic system																		
Anemia	85	85	86	2	1	0	0	1	1	1	0	1	79	(53)	75	(50)	74	(50)
													88		87		88	
Other	14	20	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12	(8)	17	(11)	12	(8)
													15		20		14	
Immune response																		
Allergic reactions, surgical site	12	11	7	0	4	5	1	4	2	1	1	2	12	(8)	16	(11)	11	(7)
													14		20		16	
Allergic reactions, systemic	13	13	24	3	2	1	0	0	0	0	1	0	14	(9)	12	(8)	16	(11)
													16		16		25	
Autoimmune disorders	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1)	1	(1)	0	(0)
													1		1		0	
Infection																		
Surgical site, superficial	24	20	17	4	3	3	1	5	1	2	2	1	25	(17)	22	(15)	20	(13)
													31		30		22	
Surgical site, deep	15	10	14	2	3	0	1	2	1	0	1	1	16	(11)	13	(9)	14	(9)
													18		16		16	

Table 1: Adverse events reported for patients enrolled in clinical trial supporting approval (continued)

													# (%) of Patients Total Adverse Events		
	1st quarter postop			2nd quarter postop			3rd quarter postop			4th quarter postop					
	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl	Low dose	Inv	Ctrl (n=150) (%)	Low dose (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)
Number of patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150 (100)	150 (99)	149 (100)
General	8	9	18	4	0	1	2	0	1	3	1	1	13 (9)	8 (5)	15 (10)
													17	10	21
Inflammation															
Systemic	64	74	78	6	5	5	2	0	4	0	0	0	47 (31)	53 (35)	56 (38)
													72	79	87
Surgical site	72	79	67	30	24	16	6	8	10	8	3	5	78 (52)	78 (52)	71 (48)
													116	114	98
Kidney	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	1 (1)	2 (1)
													0	1	4
Liver, other	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	1 (1)
													0	0	3
Metabolic & nutritional	12	13	10	1	2	0	0	1	0	1	0	0	11 (7)	14 (9)	7 (5)
													14	16	10
Neuromuscular/skeletal															
Altered mental status	63	56	70	1	1	4	1	0	1	1	1	3	47 (31)	40 (26)	41 (28)
													66	58	78
Altered sensory status, general	10	8	11	0	1	3	1	0	1	0	1	0	10 (7)	5 (3)	10 (7)
													11	10	15
Altered sensory status, surgical site	16	22	27	2	4	6	2	1	0	3	1	1	18 (12)	21 (14)	28 (19)
													23	28	34
Altered motor status, general	4	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5 (3)	8 (5)	4 (3)
													5	8	4
Altered motor status, surgical site	13	11	11	2	1	1	0	0	0	1	0	0	10 (7)	10 (7)	11 (7)
													16	12	12
Other, surgical site	160	157	158	127	92	86	33	51	37	41	33	33	121 (81)	111 (74)	109 (73)
													361	333	314
Other, general	68	59	71	9	7	19	14	5	8	11	4	7	54 (36)	43 (28)	44 (30)
													102	75	105
Respiratory system	31	45	39	0	2	1	0	1	0	0	1	0	30 (20)	38 (25)	32 (21)
													31	49	40
Skin and appendages															
Surgical area	2	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (2)	2 (1)	4 (3)
													3	2	4
General	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4 (3)	0 (0)	3 (2)
													4	0	3
Urogenital															
Dysfunction	6	8	10	1	0	2	1	0	1	0	1	0	7 (5)	7 (5)	8 (5)
													8	9	13
Hematuria	0	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0 (0)	2 (1)	4 (3)
													0	2	4
Infection	1	4	4	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1 (1)	4 (3)	6 (4)
													1	4	7

¹ No. of patients with event

² Percent of patients with event

³ Total number of events

A post-approval clinical study was designed to evaluate the performance of reamed IM nails in treating open tibia fractures in which the intramedullary canal was reamed to cortical chatter compared to the standard of care. This study was terminated prior to completion of enrollment due to safety concerns. Specifically, an increased rate of infection was observed in the rhBMP-2/ACS-treated group versus the standard of care control group (19% versus 9%, respectively). In pre-approval studies evaluating the use of rhBMP-2/ACS in combination with reamed or unreamed IM nails to treat open tibia fractures, this difference in infection rates was not observed.

Potential Adverse Events

The following is a list of potential adverse events which may occur with treatment of open tibial fractures requiring stabilization with an IM nail. Some of these adverse events may have been previously reported in the adverse events table. As with any surgery, surgical treatment of a fracture is not without risk. A variety of complications related to surgery or the use of Infuse™ Bone Graft can occur. These may occur singly or in combination. Some of these may be severe, affecting patient outcome.

- Bone fracture.
- Bowel, bladder, or gastrointestinal problems.

- Change in mental status.
- Damage to blood vessels, bleeding (which may require a blood transfusion) or cardiovascular system compromise.
- Damage to nearby tissues.
- Death.
- Development of respiratory problems.
- Disassembly, bending, breakage, loosening, and/or migration of IM nail components.
- Ectopic and/or exuberant bone formation.
- Fetal development complications.
- Foreign body (allergic) reaction.
- Incisional complications.
- Infection.
- Neurological system compromise.
- Non-union (or pseudarthrosis), delayed union, mal-union.
- Pain or discomfort.
- Rash or allergic reaction.
- Scar formation.
- Side effects from anesthesia or the surgical approach.
- Swelling.
- Tissue or nerve damage.

Note: additional surgery may be necessary to correct some of these potential adverse events.

CLINICAL RESULTS

Premarket Study Results

Safety and effectiveness of Infuse™ Bone Graft were evaluated as part of a prospective, randomized, controlled, multinational (11 countries), multi-center (49 sites) study. Subjects were randomized into one of three groups – control or one of two investigational groups (0.75 or 1.50mg/ml rhBMP-2). All subjects received wound management and fracture stabilization with an IM nail, while the investigational subjects also received Infuse™ Bone Graft at the fracture site. No restrictions were placed on the type of IM nail used or whether it was reamed or non-reamed. The use of bone wax, Gelfoam, or other collagen hemostatic agents, corticosteroids, bone growth stimulators (electrical, ultrasound, or magnetic) was specifically prohibited.

Only the subjects and an independent radiology panel were blinded with respect to treatment. The investigators were aware of the treatment assignment.

The enrolled patients had been diagnosed with an acute, open tibia fracture of Gustilo Grade I, II, IIIA or IIIB with the major component of the fracture being diaphyseal. Patients with isolated tibia fractures and those with multiple injuries were included.

Clinical and radiographic effectiveness parameters

Subjects were followed for 12 months after definitive wound closure (DWC). Evaluations were performed postoperatively at 6, 10, 14, 20, 26, 39, and 50 weeks. Adverse events, device-related or not, were evaluated over the course of the clinical trial. At each evaluation timepoint, the primary and secondary clinical and radiographic outcome parameters were evaluated. Success was determined from data collected during the initial 12 months of follow-up. Antibodies to rhBMP-2 and bovine Type I collagen were assessed preoperatively and at timepoints post-operatively. Antibodies to human Type I collagen were assessed if the antibody response to bovine Type I collagen was positive.

Clinical and radiographic fracture assessments were performed at each postoperative visit. However, the protocol did not provide the specific objective criteria that were used to determine fracture healing. The “Assessment of Fractured Limb” case report form provided for the documentation of the following parameters, but did not indicate how these were to be used to determine fracture status or how many needed to be present in order for a complete evaluation to have occurred:

- Wound (healed, not healed, not evaluated).
- Pain (absent, present, not evaluated).
- Swelling (absent, present, not evaluated).
- Tenderness (absent, present, not evaluated).
- Neurovascular status (intact, impaired, not evaluated).
- Infection (absent, present, not evaluated).
- Weight-bearing status (non-, touch down, partial, full, not evaluated).

Radiographic assessments (AP and lateral radiographs) were performed at each post-op visit. Oblique radiographs were to be used if the standard views did not adequately visualize the fracture. The radiographs were evaluated by the investigator and the radiology panel.

Investigators were to evaluate radiographic healing by assigning a score of “united”, “not united”, “uncertain union” or “uninterpretable”. No definitions for these terms were provided in the protocol.

The protocol for the independent radiology panel stated that "...fracture union was determined if there was cortical bridging and/or disappearance of the fracture lines were visible on 3 of the 4 bone aspects (anterior, posterior, medial, and lateral)...." These definitions were not available to the investigators. The first visit at which these criteria were met was considered the time of union radiographically. The independent radiographic evaluation protocol called for the review of each radiograph by all three

members of the panel. An agreement of 2 of the 3 reviewers was necessary for a determination of fracture union. The independent radiographic evaluation was performed on all available radiographs.

Adverse events were assessed for relatedness to the device and severity was based on the WHO recommendations.

Investigators were provided with the following definitions:

- "...*Nonunion* – considered to be established when a minimum of 9 months has elapsed since injury and the fracture site showed no visibly progressive signs of healing for a minimum of 3 months (no change of fracture callus)."
- *Delayed union* – insufficient fracture healing determined by radiographic and clinical assessment. A specific time point at which delayed union was defined was not provided.
- *Secondary intervention for delayed union* – any intervention, surgical or non-surgical, that was performed to induce or accelerate fracture union after DWC. Examples included use of autograft, allograft or bone graft substitutes; IM nail dynamization; exchange nailing; or noninvasive modalities, e.g., ultrasound, magnetic field, or electrical stimulation...." The decision to perform a secondary intervention for delayed union was dependent on the definition of delayed union above.

Investigators determined fracture union based on clinical judgement. The protocol did not provide the specific objective criteria that were used to determine fracture healing or deciding whether to recommend secondary interventions to promote fracture healing.

Patient demographics and accountability

The sample size estimation called for 150 subjects per treatment group. A total of 149 investigational and 150 control patients were enrolled in the study and received treatment. Only the results from the control patients and investigational patients receiving the 1.5mg/ml dose device are described below.

The demographics of the patient population were similar across all study groups except for the parameter of age, specifically the mean and range. The subjects in the investigational group were younger (mean = 33.4 years, range 18-77 years) compared to the control group (mean = 36.8 years, range = 17-87 years). Patients in the control group had a slightly larger percentage of nails that were unreamed and/or less than 9mm, while the investigational group had a higher percentage of reamed nails and /or nails that were greater than 11mm. Nail type did affect the number of secondary interventions (i.e. patients with unreamed nails had a higher incidence of secondary interventions compared to patients receiving reamed nails).

Clinical and radiographic effectiveness evaluation

The primary efficacy endpoint was defined as the proportion of subjects who required a secondary surgical intervention to promote fracture healing within 12 months of DWC. The secondary efficacy endpoints included the following:

- The proportion of subjects healed at 6 months without a secondary intervention as determined by the investigator's clinical and radiographic assessment.
- The independent radiology panel's assessment of time to fracture union.
- The pharmacoeconomic impact of the treatment.

Primary effectiveness endpoint

The rate of secondary interventions was significantly lower in the Infuse™ Bone Graft group ($p=0.001$) as described in the table below. Interventions were categorized in one of three ways – recommended by the investigator and performed, recommended by the investigator and not performed, or not recommended by the investigator but performed anyway. If any of these occurred, the patient was considered to have failed the primary endpoint and, therefore, was considered a study failure. In addition, patients who experienced screw breakage resulting in self-dynamization were also considered treatment failures.

Table 2: Number of patients with secondary interventions^a

	Control (n=150)	Investigational (n=149)
Recommended/performed	38	19
Recommended/not performed	3	5
Not recommended/performed	6	7
Self-dynamizations	19	7
Total failures/patients (%)	66/150 (44)	38/149 (26)

^aIncludes bone grafting, fibula osteotomies, exchange nailing, plate fixation, Ilizarov frame removal, external fixation placement, bone transport, IM nail dynamizations, exchange to a functional brace and electrical stimulation.

Safety and immune response evaluation

The assessment of safety consisted of an evaluation of the reported adverse events, as well as an evaluation of antibodies to rhBMP-2, bovine Type I collagen and human Type I collagen. The complete list of adverse events is described in the Adverse Events section above. Refer to this section for a description of the rates associated with infection and abnormal clinical lab values. Adverse events of special interest are discussed below.

fracture healing

The rates of hardware failure in the investigational and control groups were 18/149 (14%) and 32/150 (24%), respectively. Delayed union was the most frequent serious adverse event reported at one year; occurring in 39 (26%) control and 26 (17%) investigational patients.

The rate of nonunion was lower in the investigational group as compared to control. A total of 80/150 (53.3%) control and 56/149 (37.6%) investigational patients did not require a secondary intervention and were not radiographically healed at 12 months as determined by the independent radiology panel. For the control patients who required a secondary intervention, 18/66 (27%) reported nonunions at 12 months compared to 19/38 (50%) investigational patients. Investigational patients who required a secondary intervention were considered healed later than control patients.

abnormal bone formation

Heterotopic ossification (HO) was not a significant concern and no ectopic ossification was reported. Because only the involved tibia was evaluated radiographically, it is not clear if abnormal bone formation occurred in other anatomical locations. Although twice as many investigational patients reported hypertrophic callus formation compared to controls (8 vs. 4), no action was required to treat any of these events. A total of 12 patients experienced at least one event classified as hypertrophic callus, with the investigational group having the highest number (8) and percentage (6%) of patients with HO. No interventions were required to treat any of the HO-related events.

infections

The combined rate of deep and superficial infections of the injured limb was lower in patients with Gustilo IIIA and B fractures of the investigational group as compared to the control group [16/66 (24%) and 26/61 (43%), respectively].

immune response

The presence of antibodies was assessed using ELISA. If there was a positive response to bovine Type I collagen, the serum was also tested for antibodies to human Type I collagen. The screening ELISA cutpoint for positive antibody responses was set to 2 times the signal generated by pooled normal human sera in each ELISA. Subjects were considered to have an elevated immune response if the preoperative test was negative (titer<50) and postoperative test was positive (titer≥50) or if the preoperative test was positive and the postoperative test was positive with a three-fold higher titer than the preoperative test. There were detectable rhBMP-2 antibodies in 1 control patient and 9 investigational patients after treatment. Of the 9 investigational patients with elevated post-treatment antibody titers, 2 were elevated at visit 6 (20 weeks), the last planned assessment and data from 1 patient were unavailable for visit 6. An additional sample from 1 of these patients was collected and tested following the positive test at visit 6, and the titers decreased to <50. (No follow-up data were available for the other patient.) Anti-rhBMP-2 antibody responses were determined to be transient in 6/9 patients by 20 weeks, and in 7/9 patients after follow-up testing (samples from 2 patients were unavailable to confirm transience of the antibody response). Because of the small numbers involved, it was not possible to determine if a correlation existed between the immune response and clinical outcome.

There were 38 patients who developed antibodies to bovine Type I collagen - 9 (6%) control and 29 (20%) investigational patients. Approximately half of the patients had persistently elevated antibody titers at evaluations 20 weeks and more after DWC. Thirty categories of adverse events that may have been manifestations of an immune response were identified and all were observed to have a comparable incidence across all groups. Although there were 4 patients with an adverse event termed "allergic event", the investigators believed that there was no evidence of allergic response to the investigational treatment.

Table 3: Immune response

	Control [n (%)]	Investigational [n (%)]
Anti-rhBMP-2 antibodies	1 (1)	9 (6)
Anti-bovine Type I collagen antibodies	9 (6)	29 (20)
Anti-human Type I collagen antibodies	0 (0)	0 (0)
# healed patients with antiBMP-2 antibody response (successes)	1	6
# secondary intervention patients with antiBMP-2 antibody response (failures)	0	3

The rates of authentic antibody response to rhBMP-2 were higher than that observed for another application of rhBMP-2/ACS. When rhBMP-2/ACS was placed inside of a metallic spinal fusion cage for anterior interbody fusion treatment of degenerative disc disease, the antiBMP-2 antibody response in the investigational group was 0.7%. This compares to a 6% rate in the investigational group in the trauma study. The contribution of the trauma setting to this outcome is unknown, as is the clinical significance of the antibody response.

Post-market study results (Study 400)

As a condition of its Marketing Authorization in Europe, Wyeth Research conducted a post-market study to evaluate the safety and effectiveness of rhBMP-2/ACS (Infuse™ Bone Graft) when used specifically with reamed intramedullary (IM) nails in the treatment of open tibial shaft fractures. This study, which had a prospective, randomized, single-blind design, was conducted at 28 sites throughout Europe and South Africa. Within 14 days after the initial injury, subjects were randomized (1:1) into one of two treatment groups, which were stratified according to the Gustilo-Anderson classification of the wound at the time of the injury. All subjects received standard of care wound management and fracture stabilization with a statically-locked reamed IM nail, while the investigational subjects also received rhBMP-2/ACS (1.5 mg/ml) at the fracture site.

The study was originally designed for 300 subjects to receive one of the study treatments. A total of 277 subjects (224 men and 53 women) were randomized into one of the two treatment groups, and of these, 271 received treatment prior to the study being stopped due to an observed increase in the rate of infection in the investigational group. Study subjects ranged in age from 18 to 85 years, with an average age of 39 years. The study population was found to be comparable between treatment groups with respect to baseline demographics, morbidity, and fracture and treatment characteristics.

After receiving the assigned study treatment and being discharged from acute-care hospitalization, subjects were followed on an outpatient basis for a total of nine visits over a 52-week time period (at 6, 10, 13, 16, 20, 24, 32, 41, and 52 weeks after the baseline visit). At these protocol-specified time points, the condition of the fractured tibia and the surrounding tissues were assessed, radiographs of the fracture were evaluated, the healing status of the fracture was determined, and treatment recommendations were made. Safety evaluations were also conducted at these time points (or as reported) and included recording of adverse events (AEs) and concomitant treatments, as well as laboratory evaluations. In addition, antibody formation to BMP-2 and Type I collagen were evaluated at certain time points during the study (6, 20, and 52 weeks).

The study's primary efficacy endpoint was the proportion of subjects having a healed fracture, as demonstrated by radiographic and clinical assessment, at 13 and 20 weeks after treatment. At week 13, the rate of fracture healing was higher in the rhBMP-2/ACS group (60%) than in the SOC group (48%), but this difference failed to reach the threshold for statistical significance ($p=0.0541$). At week 20, there was no discernible difference in the proportion of subjects with healed fractures (68% in the rhBMP-2/ACS group and 67% in the SOC group).

With respect to safety, most study subjects (90%) had at least one treatment-emergent adverse event (TEAE), which is consistent with the morbidity associated with an open tibia fracture and the surgical treatment required. The most frequent TEAEs reported in the region under study were pain, peripheral edema, hardware failure, and infections. With the exception of infection, these events occurred with similar frequency in both treatment groups. Twenty-seven (27) subjects (19.4%) in the rhBMP-2 group and 15 subjects (10.9%) in the SOC group reported infections. While this difference was not statistically significant ($p=0.0645$; difference in infection risk = 0.09 [95% confidence interval, 0.0 to 0.17]), it was determined to be clinically significant by the Sponsor and was the basis for early termination of the study.

Thirty-one (22%) subjects in the rhBMP-2 group and 25 (18%) in the SOC group reported serious adverse events, four of which were deemed related to rhBMP-2. One death was reported in each treatment group during the study, but neither was thought to be related to treatment. No difference in laboratory measurements between the two groups were observed, and the rate of anti-BMP-2 and anti-bovine Type I collagen antibody formation was low and not clinically significant. No neutralizing BMP-2 antibodies and no anti-human type I collagen antibodies were found in the subjects presenting with elevated anti-BMP-2 titers and anti-bovine type I collagen antibodies, respectively.

HOW SUPPLIED

Infuse™ Bone Graft is supplied in a kit containing all the components necessary to prepare the device (i.e. the collagen sponge, a vial with the lyophilized rhBMP-2, a vial with the sterile water for reconstituting the rhBMP-2, syringes and needles).

STORAGE CONDITIONS

Store Infuse™ Bone Graft at room temperature [15–30°C (59 to 86°F)].

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Infuse™ Bone Graft is prepared immediately prior to use from a kit containing all necessary components. Once prepared, Infuse™ Bone Graft contains rhBMP-2 at a concentration of 1.5mg/mL. The instructions for preparation must be followed and the rhBMP-2 must be reconstituted to this solution concentration of 1.5mg/ml and then distributed uniformly across the entire ACS.

Only a single Infuse™ Bone Graft kit should be used for each patient.

Infuse™ Bone Graft is implanted after the completion of IM nail fracture stabilization and wound management (i.e. at the time of soft tissue coverage). The number of Infuse™ Bone Graft kits and the volume of Infuse™ Bone Graft to be implanted is determined by the fracture anatomy. Generally, the fracture is treated with one kit. The accessible surface area of the fracture (fracture lines and defects) should be covered with Infuse™ Bone Graft. Because very few patients in the clinical trial received more than one Infuse™ Bone Graft kit (specifically, 2 kits) the response to the use of more than one kit is unknown. When determining the specific volume and placement for Infuse™ Bone Graft, the potential to induce compartment syndrome should be considered.

DIRECTIONS FOR USE

For directions for using the Infuse™ Bone Graft for tibia fractures, see the brochure entitled "Instructions for Preparation and Surgical Application."

PRODUCT COMPLAINTS

Any health care professional (e.g. customer or user of this system of products), who has any complaints or who has experienced any dissatisfaction in the product quality, identity, durability, reliability, safety, effectiveness and/or performance of this product, should notify the distributor or Medtronic. Further, if any of the implanted INFUSE® Bone Graft ever "malfunctions," (i.e. does not meet any of its performance specifications or otherwise does not perform as intended), or is suspected of doing so, the distributor should be notified immediately. If any Medtronic product ever "malfunctions" and may have caused or contributed to the death or serious injury of a patient, the distributor should be notified immediately by telephone, fax or written correspondence. When filing a complaint, please provide the component(s) name and number, lot number(s), your name and address, the nature of the complaint and notification of whether a written report from the distributor is requested.

©2019 Medtronic Sofamor Danek USA, Inc. All rights reserved.

Covered by patents U.S. 5,013,649, U.S.5,618,924, U.S.5,166,058 and U.S.5,631,142

FRANÇAIS

Attention : La loi fédérale des États-Unis n'autorise la vente de ce dispositif que par un médecin ayant suivi une formation appropriée ou sur son ordonnance.

DESCRIPTION

Le greffon osseux Infuse™ est constitué de deux composants : une solution de protéine morphogénétique osseuse humaine recombinante et un porteur/une structure d'échafaudage pour la solution de protéine morphogénétique osseuse et l'os résultant. **Ces composants doivent être utilisés en tant que système. Le composant solution de protéine morphogénétique osseuse ne doit pas être utilisé sans le composant porteur/structure d'échafaudage ou avec un composant porteur/structure d'échafaudage différent de celui décrit dans le présent document.**

Le greffon osseux Infuse™ se compose de la protéine morphogénétique osseuse humaine recombinante de type 2 (rhBMP-2, connue sous le nom de dibotermine alfa) placée sur une éponge de collagène résorbable (ECR). Le greffon osseux Infuse™ produit un nouveau tissu osseux au site d'implantation. Selon des données issues d'études non cliniques, le processus de formation osseuse se produit depuis l'extérieur de l'implant vers le centre jusqu'à ce que la totalité du dispositif soit remplacée par l'os trabéculaire.

La rhBMP-2 est l'agent actif du greffon osseux Infuse™. La rhBMP-2 est une molécule protéique dimérique reliée par un pont bisulfure et comprenant deux sous-unités majeures de 114 et 131 acides aminés. Chaque sous-unité est glycosylée à un site par des glycanes à teneur élevée en mannose. La rhBMP-2 est produite par une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois génétiquement modifiées.

La rhBMP-2 et ses excipients sont lyophilisés. Lors de la reconstitution, chaque millilitre de solution de rhBMP-2 contient : 1,5 mg de rhBMP-2 ; 5,0 mg de sucrose, NF ; 25 mg de glycine, USP ; 3,7 mg d'acide L-glutamique, FCC ; 0,1 mg de chlorure de sodium, USP ; 0,1 mg de polysorbate 80, NF ; et 1,0 ml d'eau stérile. La solution reconstituée de rhBMP-2 a un pH de 4,5, est limpide, incolore à jaune pâle, et ne comprend quasiment aucune particule visible.

L'ECR est une matrice implantable molle, blanche, souple et absorbante pour la rhBMP-2. L'ECR est composée de collagène de type I bovin obtenu à partir du tendon (d'Achille) fléchisseur profond. L'ECR sert de porteur pour la rhBMP-2 et de structure d'échafaudage pour la nouvelle formation osseuse.

Chaque kit contient tous les composants nécessaires à la préparation du greffon osseux Infuse™ : la rhBMP-2, qui doit être reconstituée ; de l'eau stérile ; une ou plusieurs éponges de collagène résorbables ; des seringues avec des aiguilles ; la présente notice et des instructions de préparation.

La rhBMP-2 est fournie sous forme de poudre lyophilisée dans des flacons contenant 12 mg de protéine. Après la reconstitution appropriée, la concentration de la rhBMP-2 est de 1,5 mg/ml. La solution est ensuite appliquée sur l'éponge de collagène résorbable fournie. Le greffon osseux Infuse™ est préparé au moment de l'intervention chirurgicale et autorise un certain délai (pas moins de 15 minutes) avant la mise en place au site de la fracture. Les instructions de préparation contiennent des détails complets sur la préparation du greffon osseux Infuse™.

INDICATIONS

Le greffon osseux Infuse™ est indiqué pour le traitement des fractures ouvertes aiguës de la diaphyse tibiale, qui ont été stabilisées avec une fixation par enclouage centromédullaire après une prise en charge appropriée de la plaie. Le greffon osseux Infuse™ doit être appliqué dans les 14 jours suivant la fracture initiale. Les patients candidats doivent avoir atteint leur maturité squelettique.

CONTRE-INDICATIONS

- Le greffon osseux Infuse™ est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la protéine morphogénétique osseuse humaine recombinante de type 2, au collagène de type I bovin ou à d'autres composants de la formulation.
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé à proximité d'une tumeur réséquée ou existante, chez les patients présentant une malignité active ou chez les patients suivant un traitement contre une malignité.
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé chez les patients qui n'ont pas atteint leur maturité squelettique (<18 ans ou sans preuve radiographique de fermeture épiphysaire).
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un état neurovasculaire inapproprié (p. ex. risque élevé d'amputation).
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un syndrome des loges dans le membre concerné.
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Les effets potentiels de la rhBMP-2 sur le fœtus humain n'ont pas été évalués.
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être implanté chez les patients souffrant d'une infection active au niveau du site opératoire.

AVERTISSEMENTS

- Une étude expérimentale sur le lapin a démontré que la rhBMP-2 entraîne la formation d'anticorps capables de traverser le placenta. Une ossification réduite des os frontaux et pariétaux du crâne a été observée de façon rare (< 3%) chez les fœtus de lapins immunisés contre la rhBMP-2 ; cependant, aucun effet n'a été constaté sur le développement de bourgeon de membre. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur les femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent être averties par leur chirurgien des risques potentiels pour le fœtus et informées des autres traitements orthopédiques possibles.
 - Les femmes en âge de procréer doivent être avisées que la formation d'anticorps dirigés contre la rhBMP-2 ou son incidence sur le développement du fœtus humain n'a pas été évaluée. Dans l'essai clinique attestant la sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ dans les fractures du tibia, 9 patients sur 149 (6,0%) traités par le greffon osseux Infuse™ et 1 patient sur 150 (0,7%) traités sans exposition à la rhBMP-2 ont développé des anticorps dirigés contre la rhBMP-2. L'effet des anticorps maternels dirigés contre la rhBMP-2, qui sont susceptibles de persister pendant plusieurs mois suivant l'implantation du dispositif, sur le fœtus est inconnu. Par ailleurs, on ignore si l'expression fœtale de la BMP-2 pourrait exposer à nouveau les mères qui étaient précédemment positives aux anticorps. En théorie, la ré-exposition peut entraîner une réponse immunitaire plus puissante à la BMP-2 avec de possibles conséquences indésirables pour le fœtus. Cependant, la grossesse n'a pas entraîné d'augmentation des anticorps lors de l'étude sur le lapin. Les études sur les souris génétiquement modifiées ont indiqué que la BMP-2 est essentielle au développement du fœtus et qu'un manque d'activité de la BMP-2 peut entraîner une mort néonatale ou des malformations congénitales. On ignore si les anticorps anti-BMP-2 peuvent affecter le développement du fœtus ou dans quelle mesure ces anticorps peuvent réduire l'activité de la BMP-2.
 - Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou pendant une grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être avisées qu'elles ne doivent pas tomber enceintes durant l'année qui suit le traitement par le greffon osseux Infuse™.
 - La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. On ignore si la BMP-2 est excrétée dans le lait humain.
-
- Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé chez les patients susceptibles de présenter une malignité au site d'application.
 - La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ pour les fractures non aiguës, avec des méthodes de fixation de fracture interne autres que l'enclouage centromédullaire, implanté dans des sites autres que la diaphyse tibiale ou utilisé dans des techniques chirurgicales autres que la réduction ouverte et la fixation interne après une prise en charge appropriée de la plaie n'ont pas été établies.
 - Une utilisation inappropriée du produit telle qu'une préparation ne respectant pas la prescription, une compression de l'implant rhBMP-2/ECR plus importante que nécessaire ou un volume de remplissage excessif par rapport au volume prévu pour la nouvelle formation osseuse peut modifier la concentration de la rhBMP-2 et, par là même, inhiber la capacité du rhBMP-2/ECR à se convertir en os et/ou entraîner des complications. Une telle utilisation de l'implant rhBMP-2/ECR peut entraîner des preuves radiographiques de résorption, une formation de liquide et/ou un œdème. Ces observations peuvent être asymptomatiques ou symptomatiques.
 - Dans certains cas, l'accumulation de liquide (parfois encapsulé) a donné lieu à des douleurs, pouvant nécessiter une intervention clinique (aspiration et/ou retrait chirurgical) si les symptômes persistent. Bon nombre de ces cas ont été rapportés lorsque le rhBMP-2/ECR a été utilisé conjointement à des approches/dispositifs non approuvés ou d'une façon non conforme au mode d'emploi.
 - Dans une étude clinique dans laquelle la cavité médullaire a été alésée jusqu'au contact de l'os cortical, une augmentation du taux d'infections a été observée chez les patients traités par rhBMP-2/ECR par rapport au groupe de contrôle qui n'a pas reçu le rhBMP-2/ECR. Pour cette raison, l'utilisation du rhBMP-2/ECR avec des clous centromédullaires alésés n'est pas recommandée.
 - Tandis qu'il existe actuellement des preuves anecdotiques et documentées suggérant qu'un volume de remplissage excessif et/ou une hyperconcentration de la solution rhBMP-2 peuvent entraîner une formation de fluide et/ou un œdème, il n'existe pas à l'heure actuelle de modèle animal permettant une évaluation scientifique de ces événements. Un modèle de mouton développé pour tester l'hypothèse selon laquelle un volume de remplissage excessif et/ou une hyperconcentration de la solution rhBMP-2 entraînent une preuve radiographique de résorption osseuse a été évalué préalablement et semble confirmer l'hypothèse de ce mécanisme.
 - La pose du rhBMP-2/ECR peut provoquer une résorption initiale de l'os trabéculaire pouvant être transitoire.

PRÉCAUTIONS

Général

- La sécurité et l'efficacité des applications répétées de greffon osseux Infuse™ n'ont pas été établies.
- Les procédures de prise en charge de la fracture diaphysaire et des tissus mous doivent être basées sur la pratique standard, notamment le contrôle de l'infection. Les médecins doivent obtenir la stabilité mécanique avant d'implanter le greffon osseux Infuse™. Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être utilisé pour remplir l'espace en présence de forces compressives.
- Le greffon osseux Infuse™ doit uniquement être utilisé par des chirurgiens expérimentés dans le traitement des fractures ouvertes aiguës de la diaphyse tibiale impliquant une stabilisation par enclouage centromédullaire et qui ont suivi une formation appropriée à l'utilisation de ce dispositif.
- Un seul emballage de greffon osseux Infuse™ doit être utilisé au site de la fracture.

- Le greffon osseux Infuse™ est destiné à un usage unique seulement. Mettre le produit inutilisé au rebut et utiliser un nouveau dispositif pour les applications ultérieures. Le greffon osseux Infuse™ ne doit pas être stérilisé par l'hôpital.
- Avant l'utilisation, inspecter l'emballage, les flacons et les opercules à la recherche de dommages visibles. En cas de dommages visibles, ne pas utiliser le produit. Conserver l'emballage et les flacons, et contacter un représentant de Medtronic.
- Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Insuffisance hépatique et rénale

La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Les études pharmacocinétiques de la rhBMP-2 indiquent que les systèmes rénaux et hépatiques participent à sa clairance.

Gériatrie

Les études cliniques du greffon osseux Infuse™ n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus afin de déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes.

Formation osseuse

- La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ n'ont pas été démontrées chez les patients présentant des maladies osseuses métaboliques ni dans les fractures pathologiques telles que celles observées dans la maladie de Paget ou dans les métastases osseuses.
- Il existe une possibilité de formation osseuse ectopique, hétérotopique ou exubérante indésirable.

Formation d'anticorps/Réactions allergiques

- La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ n'ont pas été démontrées chez les patients présentant une maladie auto-immune.
- La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ n'ont pas été démontrées chez les patients atteints d'une maladie immunosuppressive ou d'une immunosuppression suite à une radiothérapie, une chimiothérapie, un traitement stéroïdien ou d'autres traitements.

Immunogénicité

- Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il est possible que des réponses immunitaires soient déclenchées vis-à-vis du greffon osseux Infuse™. La réponse immunitaire vis-à-vis du greffon osseux Infuse™ a été évaluée chez 149 patients d'un groupe expérimental et 150 patients d'un groupe de contrôle recevant un traitement pour des fractures ouvertes aiguës de la diaphyse tibiale, stabilisées par des clous centromédullaires.
 - *Anticorps anti-rhBMP-2* : 9 patients sur 149 (6%) recevant le greffon osseux Infuse™ ont développé des anticorps contre 1 patient sur 150 (0,7%) dans le groupe de contrôle.
 - *Anticorps anti-collagène de type I bovin* : 29 patients sur 149 (20%) recevant le composant greffon osseux Infuse™ ont développé des anticorps dirigés contre le collagène de type I bovin contre 9 patients sur 150 (6%) dans le groupe de contrôle. Aucun patient des deux groupes n'a développé d'anticorps anti-collagène de type I humain.
 - La présence d'anticorps dirigés contre la rhBMP-2 n'a pas été associée à des événements indésirables à médiation immunitaire tels que des réactions allergiques. La capacité de neutralisation des anticorps dirigés contre la rhBMP-2 n'est pas connue.
- L'incidence de la détection des anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Par ailleurs, l'incidence de la détection des anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la manipulation des échantillons, les traitements concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le greffon osseux Infuse™ et de l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Le tableau 1 décrit les événements indésirables observés dans l'étude clinique utilisée pour soutenir l'approbation du produit. Deux doses de greffon osseux Infuse™, 0,75 mg/ml et 1,5 mg/ml, ont été évaluées. Le greffon osseux Infuse™ avec stabilisation par clous centromédullaires a été implanté chez 300 patients dans le groupe expérimental (149 dans le bras 1,50 mg/ml et 151 dans le bras 0,75 mg/ml) et comparé à la stabilisation par enclouage centromédullaire seule chez 150 patients dans le groupe de contrôle. Les taux d'événements indésirables présentés sont basés sur le nombre de patients ayant eu au moins une occurrence d'un événement indésirable particulier divisé par le nombre total de patients dans ce groupe de traitement.

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés pour les patients inclus dans l'essai clinique soutenant l'approbation

													Nbre (%) de patients Total d'événements indésirables					
	1er trimestre post-op.			2e trimestre post-op.			3e trimestre post-op.			4e trimestre post-op.			Ctrl (n = 150) (%)		Faible dose (n = 151) (%)		Exp. (n = 149) (%)	
	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.						
Nombre de patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
Cicatrisation anormale																		
Site opératoire	64	60	53	19	19	13	7	4	7	4	2	3	65 ¹	(43) ²	62	(41)	57	(38)

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés pour les patients inclus dans l'essai clinique soutenant l'approbation (suite)

													Nbre (%) de patients Total d'événements indésirables					
	1er trimestre post-op.			2e trimestre post-op.			3e trimestre post-op.			4e trimestre post-op.			Ctrl (n = 150) (%)		Faible dose (n = 151) (%)		Exp. (n = 149) (%)	
	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.						
Nombre de patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
Autres emplacements	9	13	23	0	1	0	1	0	1	0	0	2	10	(7)	10	(7)	13	(9)
													10		14		26	
Analyses biologique anormales																		
Phosphatases alcalines élevées	8	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	(5)	8	(5)	3	(2)
													8		8		3	
Amylase élevée	5	23	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	(3)	20	(13)	10	(7)
													5		23		11	
Bilirubinémie	8	9	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	(5)	9	(6)	11	(7)
													8		9		11	
Azote uréique du sang élevé	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	3	(2)	1	(1)
													0		3		1	
Clairance de la créatinine réduite	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	1	(1)	2	(1)
													2		1		2	
Gamma-glutamyl-transpeptidases élevées	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	1	(1)	2	(1)
													0		1		2	
Hypercalcémie	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	1	(1)	0	(1)
													2		1		0	
Hyperkaliémie	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	3	(2)	3	(2)
													2		3		3	
Hypokaliémie	7	9	17	1	0	0	0	0	0	1	0	0	9	(6)	9	(6)	17	(11)
													9		9		17	
Hypomagnésémie	3	11	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	(1)	11	(7)	3	(2)
													3		11		3	
Hypocalcémie	54	63	55	0	0	0	0	0	0	1	0	0	50	(33)	60	(40)	53	(36)
													54		63		55	
Lactico-déshydrogénase élevée	30	34	32	0	1	0	0	0	0	0	0	0	29	(19)	33	(22)	26	(17)
													30		35		32	
ASAT élevées	43	47	42	0	1	0	0	0	0	0	0	0	39	(26)	46	(30)	40	(27)
													43		48		42	
ALAT élevées	26	28	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	(16)	26	(17)	21	(14)
													26		28		23	
Autre	134	119	117	0	0	0	0	1	0	0	0	0	80	(53)	82	(54)	77	(52)
													134		120		117	
Lésions accidentelles	1	2	4	1	0	2	0	0	1	0	0	2	2	(1)	2	(1)	6	(4)
													2		2		9	
Cardiovasculaire																		
Fonction altérée	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	(2)	0	(0)	4	(3)
													3		0		4	
Rythme altéré	3	10	19	2	1	1	0	0	1	2	0	0	6	(4)	11	(7)	10	(7)
													7		11		21	
Hypercoagulabilité, site opératoire	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	2	(1)	1	(1)
													2		2		1	
Hypercoagulabilité, général	3	5	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	(2)	4	(3)	3	(2)
													3		5		3	
Hypertension/hypotension	7	10	6	2	2	0	0	1	0	2	0	0	8	(5)	12	(8)	6	(4)
													11		13		6	
Autre, site opératoire	1	3	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1)	3	(2)	3	(2)
													1		3		3	
Autre, général	1	1	8	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(1)	2	(1)	5	(3)
													1		2		9	
Système digestif																		
Fonction altérée	11	5	9	1	1	2	0	1	0	0	0	0	10	(7)	6	(4)	8	(5)
													12		7		11	
Épisodes de saignement	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	(0)	2	(1)	0	(0)
													0		2		0	
Constipation	20	31	30	0	1	0	0	0	0	0	0	1	20	(13)	29	(19)	27	(18)
													20		32		31	
Dyspepsie	2	2	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	(1)	2	(1)	4	(3)
													2		2		4	
Irritation et inflammation	5	4	2	2	2	3	2	0	1	0	1	0	5	(5)	7	(5)	5	(3)

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés pour les patients inclus dans l'essai clinique soutenant l'approbation (suite)

													Nbre (%) de patients Total d'événements indésirables					
	1er trimestre post-op.			2e trimestre post-op.			3e trimestre post-op.			4e trimestre post-op.			Ctrl (n = 150) (%)		Faible dose (n = 151) (%)		Exp. (n = 149) (%)	
	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.						
Nombre de patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
													9		7		6	
Nausées et vomissements	34	30	30	5	11	4	1	2	3	2	3	4	26	(17)	30	(20)	24	(16)
													42		46		41	
Autre	9	6	14	1	1	3	0	0	0	1	0	0	10	(7)	7	(5)	14	(9)
													11		7		17	
Système hématique/lymphatique																		
Anémie	85	85	86	2	1	0	0	1	1	1	0	1	79	(53)	75	(50)	74	(50)
													88		87		88	
Autre	14	20	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12	(8)	17	(11)	12	(8)
													15		20		14	
Réponse immunitaire																		
Réactions allergiques, site opératoire	12	11	7	0	4	5	1	4	2	1	1	2	12	(8)	16	(11)	11	(7)
													14		20		16	
Réactions allergiques, systémiques	13	13	24	3	2	1	0	0	0	0	1	0	14	(9)	12	(8)	16	(11)
													16		16		25	
Troubles auto-immuns	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1)	1	(1)	0	(0)
													1		1		0	
Infection																		
Site opératoire, superficielle	24	20	17	4	3	3	1	5	1	2	2	1	25	(17)	22	(15)	20	(13)
													31		30		22	
Site opératoire, profonde	15	10	14	2	3	0	1	2	1	0	1	1	16	(11)	13	(9)	14	(9)
													18		16		16	
Général	8	9	18	4	0	1	2	0	1	3	1	1	13	(9)	8	(5)	15	(10)
													17		10		21	
Inflammation																		
Systémique	64	74	78	6	5	5	2	0	4	0	0	0	47	(31)	53	(35)	56	(38)
													72		79		87	
Site opératoire	72	79	67	30	24	16	6	8	10	8	3	5	78	(52)	78	(52)	71	(48)
													116		114		98	
Rein	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	1	(1)	2	(1)
													0		1		4	
Foie, autre	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	0	(0)	1	(1)
													0		0		3	
Métabolique et nutritionnel	12	13	10	1	2	0	0	1	0	1	0	0	11	(7)	14	(9)	7	(5)
													14		16		10	
Neuro-musculo-squelettique																		
État mental altéré	63	56	70	1	1	4	1	0	1	1	1	3	47	(31)	40	(26)	41	(28)
													66		58		78	
État sensoriel altéré, général	10	8	11	0	1	3	1	0	1	0	1	0	10	(7)	5	(3)	10	(7)
													11		10		15	
État sensoriel altéré, site opératoire	16	22	27	2	4	6	2	1	0	3	1	1	18	(12)	21	(14)	28	(19)
													23		28		34	
État moteur altéré, général	4	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	(3)	8	(5)	4	(3)
													5		8		4	
État moteur altéré, site opératoire	13	11	11	2	1	1	0	0	0	1	0	0	10	(7)	10	(7)	11	(7)
													16		12		12	
Autre, site opératoire	160	157	158	127	92	86	33	51	37	41	33	33	121	(81)	111	(74)	109	(73)
													361		333		314	
Autre, général	68	59	71	9	7	19	14	5	8	11	4	7	54	(36)	43	(28)	44	(30)
													102		75		105	
Système respiratoire	31	45	39	0	2	1	0	1	0	0	1	0	30	(20)	38	(25)	32	(21)
													31		49		40	
Peau et annexes cutanées																		
Zone chirurgicale	2	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	(2)	2	(1)	4	(3)
													3		2		4	
Général	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4	(3)	0	(0)	3	(2)
													4		0		3	
Urogénital																		
Dysfonctionnement	6	8	10	1	0	2	1	0	1	0	1	0	7	(5)	7	(5)	8	(5)
													8		9		13	
Hématurie	0	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	(0)	2	(1)	4	(3)
													0		2		4	

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés pour les patients inclus dans l'essai clinique soutenant l'approbation (suite)

													Nbre (%) de patients Total d'événements indésirables							
	1er trimestre post-op.			2e trimestre post-op.			3e trimestre post-op.			4e trimestre post-op.			Ctrl (n = 150) (%)		Faible dose (n = 151) (%)		Exp. (n = 149) (%)			
	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.	Ctrl	Faible dose	Exp.								
Nombre de patients	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)		
Infection	1	4	4	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1	(1)	4	(3)	6	(4)		
													1		4		7			

¹ Nbre de patients présentant un événement

² Pourcentage de patients présentant un événement

³ Nombre total d'événements

Une étude clinique post-approbation a été menée pour évaluer la performance des clous centromédullaires alésés dans le traitement des fractures ouvertes du tibia dans lesquelles la cavité médullaire a été alésée jusqu'au contact avec l'os cortical par rapport au traitement de référence. Cette étude a été terminée avant la fin du recrutement pour des raisons de sécurité. En effet, une augmentation du taux d'infections a été observée dans le groupe traité par rhBMP-2/ECR par rapport au groupe de contrôle ayant reçu le traitement de référence (19% contre 9%, respectivement). Dans les études pré-approbation évaluant l'utilisation du rhBMP-2/ECR en association avec des clous centromédullaires alésés ou non pour traiter les fractures ouvertes du tibia, cette différence de taux d'infections n'a pas été observée.

Événements indésirables potentiels

La liste suivante répertorie les événements indésirables potentiels qui peuvent se produire avec le traitement des fractures ouvertes du tibia nécessitant une stabilisation avec enclouage centromédullaire. Certains de ces événements indésirables peuvent avoir été précédemment signalés dans le tableau des événements indésirables. Comme dans toute intervention chirurgicale, le traitement chirurgical d'une fracture n'est pas exempt de risque. Un éventail de complications liées à l'intervention chirurgicale ou à l'utilisation du greffon osseux Infuse™ peut se produire. Il peut s'agir d'une complication unique ou d'une association de complications. Certaines peuvent être sévères, affectant les résultats pour le patient.

- Fracture osseuse.
- Problèmes intestinaux, vésicaux ou gastrointestinaux.
- Modification de l'état mental.
- Lésion de vaisseaux sanguins, saignement (qui peut nécessiter une transfusion sanguine) ou atteinte du système cardiovasculaire.
- Lésion des tissus environnants.
- Décès.
- Développement de problèmes respiratoires.
- Dislocation, courbure, rupture, desserrement et/ou migration des composants du clou centromédullaire.
- Formation osseuse ectopique, hétérotopique et/ou exubérante.
- Complications du développement fœtal.
- Réaction (allergique) à un corps étranger.
- Complications liées à l'incision.
- Infection.
- Atteinte du système neurologique.
- Absence de consolidation osseuse (ou pseudarthrose), consolidation retardée, cal vicieux.
- Douleur ou gêne.
- Éruption cutanée ou réaction allergique.
- Formation de cicatrices.
- Effets secondaires de l'anesthésie ou de l'approche chirurgicale.
- Gonflement.
- Lésions tissulaires ou nerveuses.

Remarque : Une intervention supplémentaire peut être nécessaire pour corriger certains de ces événements indésirables potentiels.

RÉSULTATS CLINIQUES

Résultats de l'étude préalable à la mise sur le marché

La sécurité et l'efficacité du greffon osseux Infuse™ ont été évaluées dans le cadre d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, multinationale (11 pays) et multicentrique (49 centres). Les sujets ont été randomisés dans l'un des trois groupes : groupe de contrôle ou un des deux groupes expérimentaux (0,75 ou 1,50 mg/ml de rhBMP-2). Tous les sujets ont bénéficié d'une prise en charge de la plaie et d'une stabilisation de la fracture par enclouage centromédullaire, alors que les sujets des groupes expérimentaux ont également reçu le greffon osseux Infuse™ au site de la fracture. Aucune restriction n'a été faite concernant le type de clou centromédullaire utilisé ou s'il était alésé ou non. L'utilisation de cire pour hémostase osseuse, de

Gelfoam ou d'autres agents hémostatiques au collagène, de stimulateurs de croissance osseuse (électrique, échographique ou magnétique) a été spécifiquement interdite.

Seuls les sujets et un panel de radiologues indépendant n'avaient pas connaissance du traitement reçu. Les investigateurs connaissaient le traitement affecté aux sujets.

Les patients recrutés avaient reçu un diagnostic de fracture ouverte aiguë du tibia de grade I, II, IIIA ou IIIB selon la classification de Gustilo et en grande partie diaphysaire. Les patients avec une fracture du tibia isolée et ceux souffrant de lésions multiples ont été inclus.

Paramètres d'efficacité clinique et radiographique

Les sujets ont été suivis pendant 12 mois après la fermeture définitive de la plaie (FDP). Des évaluations ont été effectuées en post-opératoire à 6, 10, 14, 20, 26, 39 et 50 semaines. Les événements indésirables, liés ou non au dispositif, ont été évalués tout au long de l'essai clinique. Lors de chaque point temporel d'évaluation, les paramètres de résultats cliniques et radiographiques principaux et secondaires ont été évalués. Le succès a été déterminé à partir des données collectées pendant les 12 premiers mois du suivi. Les anticorps dirigés contre la rhBMP-2 et le collagène bovin de type I ont été évalués en préopératoire et à différents points temporels en post-opératoire. Les anticorps dirigés contre le collagène humain de type I ont été évalués si la réponse des anticorps au collagène bovin de type I était positive.

Les évaluations cliniques et radiographiques des fractures ont été effectuées à chaque visite post-opératoire. Cependant, le protocole n'indiquait pas de critères objectifs précis servant à déterminer la guérison des fractures. Le cahier d'observation pour l'évaluation du membre fracturé fournissait la documentation des paramètres suivants, mais n'indiquait pas comment utiliser ces derniers pour déterminer l'état de la fracture ou combien d'entre eux devaient être présents pour permettre une évaluation complète :

- Plaie (cicatrisée, non cicatrisée, non évaluée).
- Douleur (absente, présente, non évaluée).
- Gonflement (absent, présent, non évalué).
- Sensibilité au toucher (absente, présente, non évaluée).
- État neurovasculaire (intact, altéré, non évalué).
- Infection (absente, présente, non évaluée).
- État de mise en charge (aucune, contact avec le sol, partielle, totale, non évaluée).

Des évaluations radiographiques (radiographies antéro-postérieures et latérales) ont été effectuées à chaque visite post-opératoire. Des radiographies obliques devaient être utilisées si les vues standard n'offraient pas une visualisation adéquate de la fracture. Les radiographies ont été évaluées par l'investigateur et le panel de radiologues.

Les investigateurs devaient évaluer la guérison radiographique en attribuant un des scores suivants : "consolidée", "non consolidée", "consolidation incertaine" ou "non interprétable". Aucune définition de ces termes n'était fournie dans le protocole.

Le protocole pour le panel de radiologues indépendant prévoyait que "... la consolidation de la fracture était déterminée par la présence d'une réparation corticale et/ou la disparition des traits de fracture visibles sur 3 des 4 aspects de l'os (antérieur, postérieur, médial et latéral)...". Les investigateurs ne disposaient pas de ces définitions. La première visite lors de laquelle ces critères ont été remplis a été considérée comme le moment de la consolidation sur le plan radiographique. Le protocole d'évaluation radiographique indépendant exigeait un examen de chaque radiographie par chacun des trois membres du panel. Un accord de 2 examinateurs sur les 3 était nécessaire pour considérer la fracture comme consolidée. L'évaluation radiographique indépendante a été effectuée sur toutes les radiographies disponibles.

La relation entre le dispositif et les événements indésirables a été évaluée et la sévérité des EI a été déterminée en fonction des recommandations de l'OMS.

Les investigateurs ont reçu les définitions suivantes :

- "... *Absence de consolidation* – considérée comme établie lorsque 9 mois minimum se sont écoulés depuis la lésion et que le site de la fracture n'a montré aucun signe visible de progression de la guérison pendant 3 mois minimum (aucun changement du cal de la fracture)."
- *Consolidation retardée* – guérison de la fracture insuffisante, déterminée par évaluation radiographique et clinique. Aucun point temporel spécifique n'a été indiqué pour définir la consolidation retardée.
- *Intervention secondaire pour consolidation retardée* – toute intervention, chirurgicale ou non chirurgicale, réalisée pour induire ou accélérer la consolidation de la fracture après la FDP. Les exemples incluaient l'utilisation d'autogreffe, d'allogreffe ou de substituts de greffe osseuse ; la dynamisation de l'enclouage centromédullaire ; le remplacement des clous ; ou des modalités non invasives, p. ex. ultrasons, champ magnétique ou stimulation électrique." La décision d'effectuer une intervention secondaire pour consolidation retardée dépendait de la définition de la consolidation retardée ci-dessus.

Les investigateurs ont déterminé la consolidation de la fracture en fonction de leur jugement clinique. Le protocole ne fournissait pas de critères objectifs précis permettant de déterminer la guérison de la fracture ou de décider de recommander ou non une intervention secondaire pour favoriser la guérison de la fracture.

Caractéristiques démographiques et nombre de patients

L'estimation de la taille d'échantillon exigeait 150 sujets par groupe de traitement. Au total, 149 patients dans le groupe expérimental et 150 patients dans le groupe de contrôle ont été inclus dans l'étude et ont reçu le traitement. Seuls les résultats des patients du groupe de contrôle et des patients du groupe expérimental recevant le dispositif à une dose de 1,5 mg/ml sont décrits ci-dessous.

Les données démographiques de la population de patients étaient similaires dans tous les groupes de l'étude, sauf pour le paramètre de l'âge, à savoir la moyenne et la plage. Les sujets dans le groupe expérimental étaient plus jeunes (moyenne = 33,4 ans, plage 18-77 ans) que ceux du groupe de contrôle (moyenne = 36,8 ans, plage 17-87 ans). Les patients du groupe de contrôle avaient un pourcentage légèrement plus élevé de clous sans alésage et/ou de moins de 9 mm, alors que le groupe expérimental avait un pourcentage plus élevé de clous alésés et/ou de clous supérieurs à 11 mm. Le type d'enclouage a eu un impact sur le nombre d'interventions secondaires (c.-à-d les patients avec des clous non alésés ont présenté une incidence plus élevée d'interventions secondaires par rapport aux patients ayant reçu des clous alésés).

Évaluation de l'efficacité clinique et radiographique

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était défini comme la proportion de sujets qui ont nécessité une intervention chirurgicale secondaire pour favoriser la guérison de la fracture dans les 12 mois suivant la FDP. Les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires incluaient :

- La proportion de sujets guéris à 6 mois sans intervention secondaire, comme déterminé par l'évaluation clinique et radiographique de l'investigateur.
- L'évaluation de la durée jusqu'à la consolidation de la fracture par le panel de radiologues indépendant.
- L'impact pharmaco-économique du traitement.

Principal critère d'évaluation de l'efficacité

Le taux d'interventions secondaires était significativement inférieur dans le groupe du greffon osseux Infuse™ (p = 0,001) comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les interventions ont été classées dans l'une des trois catégories suivantes : recommandée par l'investigateur et effectuée, recommandée par l'investigateur et non effectuée, ou non recommandée par l'investigateur mais effectuée quand même. Si l'une de ces situations se produisait, le patient était jugé comme n'ayant pas rempli le critère d'évaluation principal et était, par conséquent, considéré comme un cas d'échec de l'étude. De plus, les patients qui ont présenté une rupture de vis entraînant une auto-dynamisation ont été considérés comme ayant subi un échec de traitement.

Tableau 2 : Nombre de patients ayant subi des interventions secondaires^a

	Contrôle (n = 150)	Expérimental (n = 149)
Recommandée/effectuée	38	19
Recommandée/non effectuée	3	5
Non recommandée/effectuée	6	7
Auto-dynamisations	19	7
Total d'échecs/patients (%)	66/150 (44)	38/149 (26)

^a Inclut la greffe osseuse, les ostéotomies de la fibula, le remplacement des clous, la fixation par plaque, le retrait du fixateur d'Illizarov, la mise en place d'une fixation externe, le transport osseux, la dynamisation des clous centromédullaires, le passage à un appareil orthopédique fonctionnel et la stimulation électrique.

Évaluation de la sécurité et de la réponse immunitaire

L'évaluation de la sécurité consistait en une évaluation des événements indésirables rapportés ainsi qu'en une évaluation des anticorps dirigés contre la rhBMP-2, le collagène bovin de type I et le collagène humain de type I. La liste exhaustive des événements indésirables est décrite à la section Événements indésirables ci-dessus. Se reporter à cette section pour avoir une description des taux associés à l'infection et aux valeurs anormales des analyses biologiques. Les événements indésirables d'intérêt particulier sont abordés ci-dessous.

Guérison de la fracture

Les taux de défaillance matérielle dans les groupes expérimental et de contrôle étaient de 18 sur 149 (14%) et 32 sur 150 (24%), respectivement. La consolidation retardée était l'événement indésirable grave le plus fréquent rapporté à un an ; elle est survenue chez 39 patients du groupe de contrôle (26%) et 26 patients du groupe expérimental (17%).

Le taux d'absence de consolidation était plus bas dans le groupe expérimental que dans le groupe de contrôle. Un total de 80 patients sur 150 (53,3%) dans le groupe de contrôle et 56 patients sur 149 (37,6%) dans le groupe expérimental n'ont pas eu besoin d'une intervention secondaire et n'étaient pas guéris d'un point de vue radiographique à 12 mois, comme déterminé par le panel de radiologues indépendant. Parmi les patients du groupe de contrôle qui ont nécessité une intervention secondaire, 18 sur 66 (27%) ont présenté une absence de consolidation à 12 mois par rapport à 19 patients sur 38 (50%) dans le groupe expérimental. Les patients du groupe expérimental qui ont nécessité une intervention secondaire ont été considérés comme guéris plus tard que les patients du groupe de contrôle.

Formation osseuse anormale

L'ossification hétérotopique (OH) n'a pas constitué un problème significatif et aucune ossification ectopique n'a été rapportée. Seul le tibia impliqué a été évalué radiographiquement ; on ignore donc si une formation osseuse anormale est survenue dans d'autres sites anatomiques. Bien que deux fois plus de patients du groupe expérimental aient rapporté la formation de cals hypertrophiques par rapport aux patients du groupe de contrôle (8 vs 4), aucune action n'a été nécessaire pour traiter ces événements. Un total de 12 patients a présenté au moins un événement classé comme cal hypertrophique, le groupe expérimental ayant le nombre (8) et le pourcentage (6%) les plus élevés de patients souffrant d'une OH. Aucune intervention n'a été nécessaire pour traiter les événements liés à l'OH.

Infections

Le taux combiné d'infections profondes et superficielles du membre blessé était plus bas chez les patients du groupe expérimental avec des fractures de grade IIIA et B selon la classification de Gustilo que dans le groupe de contrôle [16/66 (24%) et 26/61 (43%), respectivement].

Réponse immunitaire

La présence d'anticorps a été évaluée à l'aide d'un test ELISA. En cas de réponse positive au collagène bovin de type I, les anticorps dirigés contre le collagène humain de type I ont également été recherchés dans le sérum. Pour le dépistage ELISA, le seuil pour les réponses anticorps positives a été défini à 2 fois le signal généré par les sérums humains normaux combinés dans chaque test ELISA. Les sujets étaient considérés comme ayant une réponse immunitaire élevée si le test préopératoire était négatif (titre <50) et si le test post-opératoire était positif (titre ≥50) ou si le test préopératoire était positif et le test post-opératoire l'était aussi avec un titre trois fois supérieur à celui du test préopératoire.

Des anticorps anti-rhBMP-2 détectables ont été trouvés chez 1 patient du groupe de contrôle et 9 patients du groupe expérimental après le traitement. Sur les 9 patients du groupe expérimental avec des titres d'anticorps post-traitement élevés, 2 présentaient un taux élevé à la visite 6 (20 semaines) ; la dernière évaluation prévue et les données de l'un d'entre eux n'étaient pas disponibles pour la visite 6. Un échantillon supplémentaire d'un de ces patients a été prélevé et testé à la suite du test positif à la visite 6, et les titres ont diminué jusqu'à <50 (aucune donnée de suivi n'était disponible pour l'autre patient). Les réponses anticorps anti-rhBMP-2 ont été déterminées comme étant temporaires chez 6 patients sur 9 au bout de 20 semaines, et chez 7 patients sur 9 après le test de suivi (les échantillons de 2 patients n'étaient pas disponibles pour confirmer le caractère passager de la réponse anticorps). En raison du petit nombre impliqué, il n'a pas été possible de déterminer si une corrélation existait entre la réponse immunitaire et le résultat clinique.

Trente-huit patients ont développé des anticorps au collagène bovin de type I : 9 (6%) dans le groupe de contrôle et 29 (20%) dans le groupe expérimental. Environ la moitié des patients avaient en permanence des titres d'anticorps élevés lors des évaluations à 20 semaines et plus après la FDP. Trente catégories d'événements indésirables susceptibles d'avoir été des manifestations d'une réponse immunitaire ont été identifiées. Elles avaient toutes une incidence comparable dans tous les groupes. Même si 4 patients ont présenté un événement indésirable qualifié d'"événement allergique", les investigateurs ont jugé qu'il n'existait aucune preuve de réponse allergique au traitement expérimental.

Tableau 3 : Réponse immunitaire

	Contrôle [n (%)]	Expérimental [n (%)]
Anticorps anti-rhBMP-2	1 (1)	9 (6)
Anticorps anti-collagène bovin de type I	9 (6)	29 (20)
Anticorps anti-collagène humain de type I	0 (0)	0 (0)
Nbre de patients guéris avec réponse anticorps anti-BMP-2 (succès)	1	6
Nbre de patients avec intervention secondaire avec réponse anticorps anti-BMP-2 (échecs)	0	3

Les taux de réponse anticorps authentique à la rhBMP-2 étaient supérieurs à ceux observés pour une autre utilisation du rhBMP-2/ECR. Lorsque le rhBMP-2/ECR a été placé à l'intérieur d'une cage de fusion rachidienne métallique pour le traitement par fusion intervertébrale antérieure d'une discopathie dégénérative, la réponse anticorps anti-BMP-2 dans le groupe expérimental était de 0,7%. Par comparaison, ce taux était de 6% dans le groupe expérimental lors de l'étude de traumatismes. L'influence de la situation de traumatisme sur ce résultat est inconnue, tout comme la signification clinique de la réponse anticorps.

Résultats de l'étude post-approbation (étude 400)

Dans le cadre de sa demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe, Wyeth Research a dû mener une étude post-approbation pour évaluer la sécurité et l'efficacité du rhBMP-2/ECR (greffon osseux Infuse™) lorsqu'il est utilisé spécifiquement avec des clous centromédullaires alésés dans le traitement des fractures ouvertes de la diaphyse tibiale. Cette étude prospective, randomisée et en simple aveugle a été menée dans 28 centres en Europe et en Afrique du Sud. Dans les 14 jours suivant la lésion initiale, les sujets ont été randomisés (1:1) dans l'un des deux groupes de traitement, qui ont été stratifiés selon la classification Gustilo-Anderson de la plaie au moment de la lésion. Tous les sujets ont bénéficié du traitement de référence incluant prise en charge de la plaie et stabilisation de la fracture avec un clou centromédullaire alésé avec verrouillage statique, alors que les sujets du groupe expérimental ont également reçu l'implant rhBMP-2/ECR (1,5 mg/ml) au site de la fracture.

À l'origine, l'étude a été conçue pour que 300 sujets reçoivent l'un des traitements de l'étude. Au total, 277 sujets (224 hommes et 53 femmes) ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement et, parmi eux, 271 ont reçu un traitement avant que l'étude ne soit interrompue en raison d'une augmentation du taux d'infections observée dans le groupe expérimental. Les sujets de l'étude étaient âgés de 18 à 85 ans, avec un âge moyen de 39 ans. La population de l'étude était comparable entre les groupes de traitement en termes de données démographiques, de morbidité et de caractéristiques de fracture et de traitement à l'inclusion.

Après avoir reçu le traitement de l'étude assigné et être sortis de l'établissement de soins actifs, les sujets ont été suivis en consultation externe pendant un total de neuf visites sur une période de 52 semaines (à 6, 10, 13, 16, 20, 24, 32, 41 et 52 semaines après la visite initiale). À ces points temporels prévus par le protocole, l'état du tibia fracturé et des tissus environnants a été évalué, des radiographies de la fracture ont été examinées, l'état de guérison de la fracture a été déterminé et des recommandations de traitement ont été faites. Des évaluations de sécurité ont aussi été réalisées à ces points temporels (ou aux dates indiquées). Elles incluaient la consignation des événements indésirables (EI) et des traitements concomitants,

ainsi que des évaluations des analyses biologiques. De plus, la production d'anticorps dirigés contre la BMP-2 et le collagène de type I a été évaluée à certains points temporels pendant l'étude (à 6, 20 et 52 semaines).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la proportion de sujets présentant une fracture guérie, comme démontré par l'évaluation radiographique et clinique, à 13 et 20 semaines après le traitement. À la semaine 13, le taux de guérison de la fracture était plus élevé dans le groupe rhBMP-2/ECR (60%) que dans le groupe du traitement de référence (48%), mais cette différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique ($p = 0,0541$). À la semaine 20, aucune différence notable n'a été relevée dans la proportion de sujets présentant d'anciennes fractures (68% dans le groupe rhBMP-2/ECR et 67% dans le groupe du traitement de référence).

En ce qui concerne la sécurité, la plupart des sujets de l'étude (90%) ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement (EILT), ce qui est cohérent avec la morbidité associée à une fracture ouverte du tibia et au traitement chirurgical requis. Les EILT les plus fréquents rapportés dans la région concernée par l'étude étaient la douleur, l'œdème périphérique, la défaillance matérielle et les infections. À l'exception des infections, ces événements se sont produits à une fréquence similaire dans les deux groupes de traitement. Vingt-sept (27) sujets (19,4%) dans le groupe rhBMP-2 et 15 sujets (10,9%) dans le groupe du traitement de référence ont signalé des infections. Même si cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,0645$; différence du risque d'infection = 0,09 [intervalle de confiance à 95%, 0,0 à 0,17]), elle a été déterminée comme significative sur le plan clinique par le promoteur et a motivé l'arrêt prématuré de l'étude.

Trente et un sujets (22%) dans le groupe rhBMP-2 et 25 sujets (18%) dans le groupe du traitement de référence ont rapporté des événements indésirables graves, parmi lesquels quatre ont été attribués à la rhBMP-2. Un décès a été signalé dans chaque groupe de traitement pendant l'étude, mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Aucune différence n'a été observée dans les analyses biologiques entre les deux groupes, et le taux de production d'anticorps anti-BMP-2 et anti-collagène bovin de type I était bas et non significatif sur le plan clinique. Aucun anticorps anti-BMP-2 neutralisant et aucun anticorps anti-collagène humain de type I n'a été décelé chez les sujets présentant des titres élevés d'anticorps anti-BMP-2 et anti-collagène bovin de type I, respectivement.

CONDITIONNEMENT

Le greffon osseux Infuse™ est fourni dans un kit contenant tous les composants nécessaires à la préparation du dispositif (à savoir, l'éponge de collagène, un flacon avec la rhBMP-2 lyophilisée, un flacon avec l'eau stérile pour la reconstitution de la rhBMP-2, des seringues et des aiguilles).

CONDITIONS DE STOCKAGE

Stocker le greffon osseux Infuse™ à température ambiante [15–30 °C (59–86 °F)].

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le greffon osseux Infuse™ est préparé immédiatement avant l'utilisation à partir d'un kit contenant tous les composants nécessaires. Une fois préparé, le greffon osseux Infuse™ contient la rhBMP-2 à une concentration de 1,5 mg/ml. Les instructions pour la préparation doivent être suivies et la rhBMP-2 doit être reconstituée à cette concentration de solution de 1,5 mg/ml, puis répartie uniformément sur la totalité de l'ECR.

Un seul kit de greffon osseux Infuse™ doit être utilisé pour chaque patient.

Le greffon osseux Infuse™ est implanté après la stabilisation de la fracture par enclouage centromédullaire et la prise en charge de la plaie (c.-à-d. au moment de la couverture des tissus mous). Le nombre de kits de greffon osseux Infuse™ et le volume de greffon osseux Infuse™ à implanter sont déterminés par l'anatomie de la fracture. En général, un seul kit suffit pour traiter la fracture. La surface accessible de la fracture (traits de fracture et défauts) doit être couverte avec le greffon osseux Infuse™. Dans la mesure où très peu de patients dans l'essai clinique ont reçu plus d'un kit de greffon osseux Infuse™ (à savoir 2 kits), la réponse à l'utilisation de plus d'un kit est inconnue. Lors de la détermination du volume et du positionnement spécifiques du greffon osseux Infuse™, il convient de tenir compte du potentiel d'induction du syndrome des loges.

MODE D'EMPLOI

Pour des instructions concernant l'utilisation du greffon osseux Infuse™ pour les fractures du tibia, consulter la brochure intitulée "Instructions for Preparation and Surgical Application" (Instructions pour la préparation et l'application chirurgicale).

RÉCLAMATIONS CONCERNANT CE PRODUIT

Tout professionnel de santé (p. ex. un client ou un utilisateur de ce système de produits) ayant une réclamation ou un motif d'insatisfaction à formuler sur la qualité du produit, son identité, sa durée de vie, sa fiabilité, son innocuité, son efficacité et/ou ses performances doit le notifier au distributeur ou à Medtronic. En outre, dans l'éventualité d'un "dysfonctionnement" de tout greffon osseux INFUSE® implanté (c'est-à-dire lorsqu'un composant ne répond pas à ses caractéristiques de performance ou ne fonctionne pas comme prévu) ou en cas de suspicion de dysfonctionnement, il convient d'en informer immédiatement le distributeur. Si un produit Medtronic fonctionne mal et peut avoir entraîné le décès du patient ou une lésion grave, ou y avoir contribué, le distributeur doit en être immédiatement informé par téléphone, télécopie ou courrier. Lors du dépôt d'une réclamation, veuillez fournir le nom et le numéro du ou des composants, le ou les numéros du lot, vos nom et adresse, la nature de la réclamation et indiquer si un rapport écrit du distributeur est requis.

©2019 Medtronic Sofamor Danek USA, Inc. Tous droits réservés.

Couvert par les brevets américains U.S.5,013,649, U.S.5,618,924, U.S.5,166,058 et U.S.5,631,142

PORTUGUÊS (BRASIL)

Advertência: a lei federal americana (EUA) limita a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição de um médico com treinamento adequado.

DESCRIÇÃO

O enxerto ósseo Infuse™ consiste em dois componentes: uma solução de proteína óssea morfogenética recombinante humana e um veículo/suporte para a solução de proteína óssea morfogenética e o osso resultante. **Esses componentes devem ser utilizados como um sistema. O componente solução de proteína óssea morfogenética não deve ser utilizado sem o componente veículo/suporte ou com um componente veículo/suporte diferente do descrito neste documento.**

O enxerto ósseo Infuse™ consiste em uma proteína óssea morfogenética 2 recombinante humana (rhBMP-2, conhecida como alfadibotermína) colocada em uma esponja de colágeno absorvível (ACS). O enxerto ósseo Infuse™ induz novo tecido ósseo no local do implante. Com base em dados de estudos não clínicos, o processo de formação óssea se desenvolve do lado de fora do implante em direção ao centro, até que todo o dispositivo seja substituído por osso trabecular.

A proteína rhBMP-2 é o agente ativo no enxerto ósseo Infuse™. A rhBMP-2 é uma molécula de proteína dimérica ligada a dissulfeto com duas espécies principais de subunidades de 114 e 131 aminoácidos. Cada subunidade é glicosilada em um local com glicanos do tipo com alto teor de manose. A rhBMP-2 é produzida por uma linhagem celular de ovário de hamster chinês geneticamente modificada.

A rhBMP-2 e excipientes são liofilizados. Após a reconstituição, cada mililitro de solução de rhBMP-2 contém: 1,5 mg de rhBMP-2; 5,0 mg de sacarose, NF; 25 mg de glicina, USP; 3,7 mg de ácido L-glutâmico, FCC; 0,1 mg de cloreto de sódio, USP; 0,1 mg de polissorbato 80, NF; e 1,0 ml de água estéril. A solução reconstituída de rhBMP-2 tem um pH de 4,5, é límpida, incolor a ligeiramente amarela e é essencialmente isenta de material particulado claramente visível.

A ACS é uma matriz implantável macia, branca, maleável e absorvente para a rhBMP-2. A ACS é produzida a partir de colágeno bovino tipo I, obtido a partir do tendão flexor profundo (Aquilés). A ACS atua como um veículo para a rhBMP-2 e atua como um suporte para a formação de novos ossos.

Cada kit contém todos os componentes necessários para preparar o componente enxerto ósseo Infuse™: a rhBMP-2, que deve ser reconstituída, água estéril, esponjas de colágeno absorvíveis, seringas com agulhas, este folheto informativo e instruções de preparação.

A rhBMP-2 é fornecida como um pó liofilizado em frascos que administram 12 mg de proteína. Após reconstituição adequada, a concentração de rhBMP-2 é de 1,5 mg/ml. A solução é então aplicada à esponja de colágeno absorvível fornecida. O componente de enxerto ósseo Infuse™ é preparado no momento da cirurgia e deixado um período de tempo prescrito (não menos de 15 minutos) antes da colocação no local da fratura. As Instruções de preparação contêm detalhes completos sobre a preparação do enxerto ósseo Infuse™.

INDICAÇÕES

O enxerto ósseo Infuse™ é indicado para o tratamento de fraturas agudas e expostas da diáfise da tíbia que foram estabilizadas por fixação com haste intramedular (IM) após o tratamento adequado da ferida. O enxerto ósseo Infuse™ deve ser aplicado no período de 14 dias após a fratura inicial. Os pacientes em potencial devem estar esqueleticamente maduros.

CONTRAINDICAÇÕES

- O enxerto ósseo Infuse™ é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à proteína óssea morfogenética 2 recombinante humana, ao colágeno bovino tipo I ou a outros componentes da formulação.
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado nas proximidades de um tumor retirado ou existente, em pacientes com qualquer malignidade ativa ou em tratamento para uma malignidade.
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado em pacientes esqueleticamente imaturos (<18 anos de idade ou nenhuma evidência radiográfica de fechamento epifisário).
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado em pacientes com status neurovascular inadequado (por exemplo, alto risco de amputação).
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado em pacientes com síndrome compartimental do membro afetado.
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado em mulheres grávidas. Os efeitos potenciais da rhBMP-2 no feto humano não foram avaliados.
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser implantado em pacientes com uma infecção ativa no local operatório.

AVISOS

- Em um estudo experimental com coelhos, foi demonstrado que a rhBMP-2 induz a produção de anticorpos capazes de atravessar a placenta. Foi observada ossificação reduzida dos ossos frontais e parietais do crânio com pouca frequência (<3%) em fetos de matrizes de coelho imunizadas para rhBMP-2; no entanto, não houve efeito observado no desenvolvimento dos brotos dos membros. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As mulheres com potencial para engravidar devem ser alertadas pelo cirurgião quanto ao risco potencial para o feto e informadas sobre outros possíveis tratamentos ortopédicos.

- As mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas de que a formação de anticorpos para rhBMP-2 ou sua influência no desenvolvimento fetal não foi avaliada. No ensaio clínico que apoia a segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ em fraturas da tíbia, 9/149 (6,0%) dos pacientes tratados com o enxerto ósseo Infuse™ e 1/150 (0,7%) dos pacientes tratados com sem exposição à rhBMP-2 desenvolveram anticorpos para rhBMP-2. O efeito dos anticorpos maternos contra a rhBMP-2, que podem estar presentes por vários meses após o implante do dispositivo, no feto é desconhecido. Além disso, não se sabe se a expressão fetal de BMP-2 poderia reexpor mães que anteriormente eram positivas para os anticorpos. Teoricamente, a reexposição pode provocar uma resposta imune mais poderosa à BMP-2, com possíveis consequências adversas para o feto. No entanto, a gravidez não causou um aumento dos anticorpos no estudo com coelhos. Estudos em camundongos geneticamente modificados indicam que a BMP-2 é fundamental para o desenvolvimento fetal e que a falta de atividade da BMP-2 pode causar morte neonatal ou defeitos congênitos. Não se sabe se os anticorpos anti-BMP-2 podem afetar o desenvolvimento fetal ou até que ponto esses anticorpos podem reduzir a atividade da BMP-2.
- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado imediatamente antes ou durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a não engravidar por um ano após o tratamento com o enxerto ósseo Infuse™.
- A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ em lactantes não foram estabelecidas. Não se sabe se a BMP-2 é excretada no leite humano.

- O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado em pacientes com suspeita de malignidade no local da aplicação.
- A segurança e a eficácia de utilização do enxerto ósseo Infuse™ para fraturas não agudas, com formas de fixação de fraturas internas diferentes de hastas intramedulares (IM), implantado em locais diferentes da diáfise tibial ou utilizado em técnicas cirúrgicas diferentes da redução aberta e fixação interna após o tratamento adequado da ferida não foram estabelecidas.
- A utilização inadequada do produto, como prepará-lo de maneira diferente da prescrita, comprimir o implante de rhBMP-2/ACS mais do que o necessário, ou encher excessivamente o volume destinado à nova formação óssea, pode alterar a concentração da rhBMP-2, que pode inibir a capacidade da rhBMP-2/ACS em se converter em osso e/ou causar complicações. Tal utilização do implante de rhBMP-2/ACS pode resultar em evidências radiográficas de reabsorção, formação de fluidos e/ou edema. Esses achados podem ser assintomáticos ou sintomáticos.
- A formação de acúmulos de fluidos (às vezes encapsulados) em alguns casos resultou em dor, o que pode exigir intervenção clínica (aspiração e/ou remoção cirúrgica) se os sintomas persistirem. Muitos desses relatos ocorreram quando a rhBMP-2/ACS foi utilizada em conjunto com abordagens/dispositivos não aprovados ou de maneira inconsistente com as instruções de utilização.
- Em um estudo clínico em que o canal intramedular foi fresado com chatter cortical, foi observado um aumento da taxa de infecção nos pacientes tratados com rhBMP-2/ACS em comparação com um grupo de controle que não recebeu rhBMP-2/ACS. Por esse motivo, a utilização de rhBMP-2/ACS com hastas IM fresadas não é recomendada.
- Embora existam atualmente evidências episódicas e na literatura que sugerem que o excesso de volume e/ou a hiperconcentração da solução de rhBMP-2 possa levar à formação de fluidos e/ou edema, atualmente não existem modelos animais para avaliar cientificamente esses eventos. Um modelo de ovelha desenvolvido para testar a hipótese de que o enchimento excessivo do volume e/ou a hiperconcentração da solução de rhBMP-2 resulta em evidência radiográfica de reabsorção óssea foi avaliado preliminarmente e parece apoiar o mecanismo hipotético.
- A colocação de rhBMP-2/ACS pode causar reabsorção inicial do osso trabecular que pode ser transitória.

PRECAUÇÕES

Geral

- A segurança e a eficácia de aplicações repetidas do enxerto ósseo Infuse™ não foram estabelecidas.
- Os procedimentos de tratamento de fraturas de ossos longos e tecidos moles devem ser baseados na prática padrão, incluindo o controle da infecção. Os médicos devem obter estabilidade mecânica antes de implantar o enxerto ósseo Infuse™. O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser utilizado para preencher o espaço na presença de forças de compressão.
- O enxerto ósseo Infuse™ deve ser utilizado apenas por cirurgiões com experiência no tratamento de fraturas agudas expostas da diáfise tibial que envolvam estabilização com hastas IM e que tenham recebido treinamento adequado com este dispositivo.
- Deve ser utilizada uma única embalagem de enxerto ósseo Infuse™ no local da fratura.
- O enxerto ósseo Infuse™ se destina a uma única utilização. Descarte o produto não utilizado e utilize um novo dispositivo para aplicações subsequentes. O enxerto ósseo Infuse™ não deve ser esterilizado pelo hospital.
- Antes de utilizar, inspecione a embalagem, os frascos e as tampas quanto a danos visíveis. Se houver danos visíveis, não utilize o produto. Guarde a embalagem e os frascos e entre em contato com um representante da Medtronic.
- Não utilize após a data de validade impressa na etiqueta.

Insuficiência hepática e renal

A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foram estabelecidas. Estudos farmacocinéticos da rhBMP-2 indicam que os sistemas renal e hepático estão envolvidos com a sua depuração.

Geriatrics

Estudos clínicos do enxerto ósseo Infuse™ não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens.

Formação óssea

- A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ não foram demonstradas em pacientes com doenças ósseas metabólicas, ou em fraturas patológicas, como as observadas na doença de Paget ou na doença óssea metastática.
- Existe o potencial para formação óssea exuberante ectópica, heterotópica ou indesejável.

Formação de anticorpos/Reações alérgicas

- A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ não foram demonstradas em pacientes com doença autoimune.
- A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ não foram demonstradas em pacientes com doença imunossupressora ou sistemas imunes suprimidos resultantes de radioterapia, quimioterapia, esteroide ou outros tratamentos.

Imunogenicidade

- Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para gerar respostas imunes ao enxerto ósseo Infuse™. A resposta imune ao enxerto ósseo Infuse™ foi avaliada em 149 pacientes investigacionais e 150 pacientes de controle que receberam tratamento para fraturas agudas expostas da diáfise tibial estabilizadas com hastes IM.
 - Anticorpos anti-rhBMP-2*: 9/149 (6%) pacientes que receberam o componente enxerto ósseo Infuse™ desenvolveram anticorpos contra 1/150 (0,7%) no grupo de controle.
 - Anticorpos anti-colágeno bovino tipo I*: 29/149 (20%) dos pacientes que receberam o componente de enxerto ósseo Infuse™ desenvolveram anticorpos contra o colágeno bovino tipo I contra 9/150 (6%) dos pacientes de controle. Nenhum paciente em ambos os grupos desenvolveu anticorpos anti-colágeno humano tipo I.
 - A presença de anticorpos para rhBMP-2 não foi associada a eventos adversos mediados pelo sistema imune, como reações alérgicas. A capacidade neutralizante dos anticorpos para rhBMP-2 não é conhecida.
- A incidência de detecção de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência de detecção de anticorpos pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio de amostras, medicamentos concomitantes e doenças subjacentes. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos para o enxerto ósseo Infuse™ com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

EVENTOS ADVERSOS

A Tabela 1 descreve os eventos adversos observados no ensaio clínico utilizado para apoiar a aprovação do produto. Foram avaliadas duas doses de enxerto ósseo Infuse™, 0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml. O enxerto ósseo Infuse™ com estabilização por hastes IM foi implantado em 300 pacientes investigacionais (149 nos grupos de 1,50 mg/ml e 151 nos grupos de 0,75 mg/ml) em comparação à estabilização IM isolada em 150 pacientes de controle. As taxas de eventos adversos apresentadas são baseadas no número de pacientes com pelo menos uma ocorrência de um evento adverso específico dividido pelo número total de pacientes nesse grupo de tratamento.

Tabela 1: Eventos adversos relatados para pacientes incluídos no ensaio clínico de apoio à aprovação

													N.º (%) de pacientes Eventos adversos totais		
	1.º trimestre pós-oper.			2.º trimestre pós-oper.			3.º trimestre pós-oper.			4.º trimestre pós-oper.			Ctrl (n=150) (%)	Dose baixa (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)
	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv			
Número de pacientes	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150 (100)	150 (99)	149 (100)
Cicatrização anormal															
Local Cirúrgico	64	60	53	19	19	13	7	4	7	4	2	3	65 ¹ (43) ²	62 (41)	57 (38)
													94 ³	85	76
Outras localizações	9	13	23	0	1	0	1	0	1	0	0	2	10 (7)	10 (7)	13 (9)
													10	14	26
Testes laboratoriais anormais															
Fosfatase alcalina aumentada	8	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (5)	8 (5)	3 (2)
													8	8	3
Amilase aumentada	5	23	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3)	20 (13)	10 (7)
													5	23	11
Bilirrubinemia	8	9	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (5)	9 (6)	11 (7)
													8	9	11
BUN aumentada	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	3 (2)	1 (1)
													0	3	1
Depuração da creatinina diminuída	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (1)	2 (1)
													2	1	2
Gama glutamyl transpeptidase aumentada	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	1 (1)	2 (1)
													0	1	2
Hipercalemia	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (1)	0 (1)
													2	1	0
Hipocalcemia	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	3 (2)	3 (2)
													2	3	3
Hipocalcemia	7	9	17	1	0	0	0	0	0	1	0	0	9 (6)	9 (6)	17 (11)
													9	9	17
Hipomagnesemia	3	11	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2 (1)	11 (7)	3 (2)
													3	11	3

Tabela 1: Eventos adversos relatados para pacientes incluídos no ensaio clínico de apoio à aprovação (continuação)

													N.º (%) de pacientes Eventos adversos totais					
	1.º trimestre pós-oper.			2.º trimestre pós-oper.			3.º trimestre pós-oper.			4.º trimestre pós-oper.			Ctrl (n=150) (%)	Dose baixa (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)			
	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv						
Número de pacientes	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
Hipocalcemia	54	63	55	0	0	0	0	0	0	1	0	0	50	(33)	60	(40)	53	(36)
													54		63		55	
Desidrogenase láctica aumentada	30	34	32	0	1	0	0	0	0	0	0	0	29	(19)	33	(22)	26	(17)
													30		35		32	
SGTO aumentada	43	47	42	0	1	0	0	0	0	0	0	0	39	(26)	46	(30)	40	(27)
													43		48		42	
SGPT aumentada	26	28	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	(16)	26	(17)	21	(14)
													26		28		23	
Outro	134	119	117	0	0	0	0	1	0	0	0	0	80	(53)	82	(54)	77	(52)
													134		120		117	
Lesões acidentais	1	2	4	1	0	2	0	0	1	0	0	2	2	(1)	2	(1)	6	(4)
													2		2		9	
Cardiovascular																		
Função alterada	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	(2)	0	(0)	4	(3)
													3		0		4	
Ritmo alterado	3	10	19	2	1	1	0	0	1	2	0	0	6	(4)	11	(7)	10	(7)
													7		11		21	
Hipercoagulabilidade, local cirúrgico	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(1)	2	(1)	1	(1)
													2		2		1	
Hipercoagulabilidade, geral	3	5	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	(2)	4	(3)	3	(2)
													3		5		3	
Hipertensão/hipotensão	7	10	6	2	2	0	0	1	0	2	0	0	8	(5)	12	(8)	6	(4)
													11		13		6	
Outro, local cirúrgico	1	3	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1)	3	(2)	3	(2)
													1		3		3	
Outro, geral	1	1	8	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(1)	2	(1)	5	(3)
													1		2		9	
Sistema digestivo																		
Função alterada	11	5	9	1	1	2	0	1	0	0	0	0	10	(7)	6	(4)	8	(5)
													12		7		11	
Episódios de sangramento	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	(0)	2	(1)	0	(0)
													0		2		0	
Constipação	20	31	30	0	1	0	0	0	0	0	0	1	20	(13)	29	(19)	27	(18)
													20		32		31	
Dispepsia	2	2	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	(1)	2	(1)	4	(3)
													2		2		4	
Irritação e inflamação	5	4	2	2	2	3	2	0	1	0	1	0	5	(5)	7	(5)	5	(3)
													9		7		6	
Náuseas e vômitos	34	30	30	5	11	4	1	2	3	2	3	4	26	(17)	30	(20)	24	(16)
													42		46		41	
Outro	9	6	14	1	1	3	0	0	0	1	0	0	10	(7)	7	(5)	14	(9)
													11		7		17	
Sistema hemático/infático																		
Anemia	85	85	86	2	1	0	0	1	1	1	0	1	79	(53)	75	(50)	74	(50)
													88		87		88	
Outro	14	20	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12	(8)	17	(11)	12	(8)
													15		20		14	
Resposta imune																		
Reações alérgicas, local cirúrgico	12	11	7	0	4	5	1	4	2	1	1	2	12	(8)	16	(11)	11	(7)
													14		20		16	
Reações alérgicas, sistêmica	13	13	24	3	2	1	0	0	0	0	1	0	14	(9)	12	(8)	16	(11)
													16		16		25	
Distúrbios autoimunes	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1)	1	(1)	0	(0)
													1		1		0	
Infecção																		
Local cirúrgico, superficial	24	20	17	4	3	3	1	5	1	2	2	1	25	(17)	22	(15)	20	(13)
													31		30		22	
Local cirúrgico, profundo	15	10	14	2	3	0	1	2	1	0	1	1	16	(11)	13	(9)	14	(9)
													18		16		16	
Geral	8	9	18	4	0	1	2	0	1	3	1	1	13	(9)	8	(5)	15	(10)
													17		10		21	
Inflamação																		
Sistêmica	64	74	78	6	5	5	2	0	4	0	0	0	47	(31)	53	(35)	56	(38)
													72		79		87	

Tabela 1: Eventos adversos relatados para pacientes incluídos no ensaio clínico de apoio à aprovação (continuação)

													N.º (%) de pacientes Eventos adversos totais					
	1.º trimestre pós-oper.			2.º trimestre pós-oper.			3.º trimestre pós-oper.			4.º trimestre pós-oper.			Ctrl (n=150) (%)	Dose baixa (n=151) (%)	Inv (n=149) (%)			
	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv	Ctrl	Dose baixa	Inv						
Número de pacientes	150	150	149	147	144	146	144	144	144	138	142	141	150	(100)	150	(99)	149	(100)
Local cirúrgico	72	79	67	30	24	16	6	8	10	8	3	5	78	(52)	78	(52)	71	(48)
													116	114	98			
Rim	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	1	(1)	2	(1)
													0	1	4			
Fígado, outro	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0)	0	(0)	1	(1)
													0	0	3			
Metabólico e nutricional	12	13	10	1	2	0	0	1	0	1	0	0	11	(7)	14	(9)	7	(5)
													14	16	10			
Neuromusculoesquelético																		
Estado mental alterado	63	56	70	1	1	4	1	0	1	1	1	3	47	(31)	40	(26)	41	(28)
													66	58	78			
Estado sensorial alterado, geral	10	8	11	0	1	3	1	0	1	0	1	0	10	(7)	5	(3)	10	(7)
													11	10	15			
Estado sensorial alterado, local cirúrgico	16	22	27	2	4	6	2	1	0	3	1	1	18	(12)	21	(14)	28	(19)
													23	28	34			
Estado motor alterado, geral	4	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	(3)	8	(5)	4	(3)
													5	8	4			
Estado motor alterado, local cirúrgico	13	11	11	2	1	1	0	0	0	1	0	0	10	(7)	10	(7)	11	(7)
													16	12	12			
Outro, local cirúrgico	160	157	158	127	92	86	33	51	37	41	33	33	121	(81)	111	(74)	109	(73)
													361	333	314			
Outro, geral	68	59	71	9	7	19	14	5	8	11	4	7	54	(36)	43	(28)	44	(30)
													102	75	105			
Sistema respiratório	31	45	39	0	2	1	0	1	0	0	1	0	30	(20)	38	(25)	32	(21)
													31	49	40			
Pele e apêndices																		
Área cirúrgica	2	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	(2)	2	(1)	4	(3)
													3	2	4			
Geral	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4	(3)	0	(0)	3	(2)
													4	0	3			
Urogenital																		
Disfunção	6	8	10	1	0	2	1	0	1	0	1	0	7	(5)	7	(5)	8	(5)
													8	9	13			
Hematúria	0	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	(0)	2	(1)	4	(3)
													0	2	4			
Infecção	1	4	4	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1	(1)	4	(3)	6	(4)
													1	4	7			

1 N.º de pacientes com evento

2 Percentagem de pacientes com evento

3 Número total de eventos

Um estudo clínico pós-aprovação foi desenvolvido para avaliar o desempenho das hastes IM fresadas no tratamento de fraturas expostas da tibia, nas quais o canal intramedular foi fresado para chatter cortical em comparação com o tratamento padrão. Esse estudo foi encerrado antes da conclusão da inscrição devido a questões de segurança. Especificamente, foi observado um aumento da taxa de infecção no grupo tratado com rhBMP-2/ACS em comparação com o grupo de controle de tratamento padrão (19% versus 9%, respectivamente). Em estudos de pré-aprovação que avaliaram o uso de rhBMP-2/ACS em combinação com hastes IM fresadas ou não fresadas para tratar fraturas expostas da tibia, essa diferença nas taxas de infecção não foi observada.

Eventos adversos potenciais

A seguir é apresentada uma lista de eventos adversos potenciais que podem ocorrer com o tratamento de fraturas expostas da tibia que requerem estabilização com uma haste IM. Alguns desses eventos adversos podem ter sido relatados anteriormente na tabela de eventos adversos. Como em qualquer cirurgia, o tratamento cirúrgico de uma fratura não está isento de riscos. Pode ocorrer uma variedade de complicações relacionadas à cirurgia ou à utilização do enxerto ósseo Infuse™. Estas podem ocorrer isoladamente ou em combinação. Algumas destas podem ser graves, afetando o desfecho do paciente.

- Fratura óssea.
- Problemas no intestino, bexiga ou gastrointestinais.
- Mudança no estado mental.
- Danos nos vasos sanguíneos, sangramento (que pode exigir uma transfusão de sangue) ou comprometimento do sistema cardiovascular.

- Danos nos tecidos próximos.
- Morte.
- Desenvolvimento de problemas respiratórios.
- Desmontagem, dobra, quebra, afrouxamento e/ou migração de componentes das hastes IM.
- Formação óssea ectópica e/ou exuberante.
- Complicações no desenvolvimento fetal.
- Reação (alérgica) a corpo estranho.
- Complicações incisionais.
- Infecção.
- Comprometimento do sistema neurológico.
- Não união (ou pseudartrose), união atrasada, má união.
- Dor ou desconforto.
- Erupção cutânea ou reação alérgica.
- Formação de cicatrizes.
- Efeitos colaterais da anestesia ou da abordagem cirúrgica.
- Inchaço.
- Lesão tecidual ou nervosa.

Observação: pode ser necessária uma cirurgia adicional para corrigir alguns destes eventos adversos potenciais.

RESULTADOS CLÍNICOS

Resultados de estudos pré- comercialização

A segurança e a eficácia do enxerto ósseo Infuse™ foram avaliadas como parte de um estudo prospectivo, randomizado, controlado, multinacional (11 países) e multicêntrico (49 locais). Os indivíduos foram randomizados em um dos três grupos: controle ou um dos dois grupos investigacionais (0,75 ou 1,50 mg/ml de rhBMP-2). Todos os indivíduos receberam tratamento da ferida e estabilização da fratura com uma haste IM, enquanto os indivíduos dos grupos investigacionais também receberam o enxerto ósseo Infuse™ no local da fratura. Nenhuma restrição foi colocada sobre o tipo de haste IM utilizada usada ou se ela era fresada ou não fresada. A utilização de cera óssea, Gelfoam ou outros agentes hemostáticos do colágeno, corticosteroides, estimuladores de crescimento ósseo (elétrico, ultrassonográfico ou magnético) foi especificamente proibida.

Apenas os indivíduos e um painel de radiologia independente foram feitos cegos em relação ao tratamento. Os investigadores estavam cientes da designação do tratamento.

Os pacientes incluídos foram diagnosticados com uma fratura aguda exposta da tíbia de Grau de Gustilo I, II, IIIA ou IIIB, com o principal componente da fratura sendo diafisário. Foram incluídos pacientes com fraturas isoladas da tíbia e pacientes com múltiplas lesões.

Parâmetros de eficácia clínica e radiográfica

Os indivíduos foram acompanhados por 12 meses após o fechamento definitivo da ferida (FDF). As avaliações foram realizadas no pós-operatório em 6, 10, 14, 20, 26, 39 e 50 semanas. Eventos adversos, relacionados ou não ao dispositivo, foram avaliados ao longo do ensaio clínico. Em cada momento de avaliação, foram avaliados os parâmetros de desfecho primário e secundário clínicos e radiográficos. O sucesso foi determinado a partir dos dados coletados durante os primeiros 12 meses de acompanhamento. Os anticorpos para rhBMP-2 e colágeno bovino tipo I foram avaliados no pré-operatório e nos intervalos de tempo do pós-operatório. Os anticorpos para o colágeno humano tipo I foram avaliados se a resposta do anticorpo ao colágeno bovino tipo I tivesse sido positiva.

Foram realizadas avaliações clínicas e radiográficas das fraturas em cada consulta pós-operatória. No entanto, o protocolo não forneceu os critérios objetivos específicos que foram utilizados para determinar a cicatrização da fratura. O relatório do caso “Avaliação de membro fraturado” forneceu a documentação dos seguintes parâmetros, mas não indicou como eles deveriam ser utilizados para determinar o status da fratura ou quantos precisavam estar presentes para que fosse considerado que havia ocorrido uma avaliação completa:

- Ferida (cicatrizada, não cicatrizada, não avaliada).
- Dor (ausente, presente, não avaliada).
- Inchaço (ausente, presente, não avaliado).
- Sensibilidade (ausente, presente, não avaliada).
- Estado neurovascular (intacto, comprometido, não avaliado).
- Infecção (ausente, presente, não avaliada).
- Estado de suporte de peso (sem, pouso, parcial, completo, não avaliado).

Foram realizadas avaliações radiográficas (AP e radiografias laterais) em cada consulta pós-operatória. Radiografias oblíquas deveriam ser utilizadas se as vistas padrão não visualizassem adequadamente a fratura. As radiografias foram avaliadas pelo investigador e pelo painel de radiologia.

Os investigadores deveriam avaliar a cicatrização radiográfica atribuindo uma pontuação de “unido”, “não unido”, “união incerta” ou “ininterpretável”. Nenhuma definição para esses termos foi fornecida no protocolo.

O protocolo para o painel de radiologia independente informava que “... a união da fratura era determinada se houvesse uma ponte cortical e/ou desaparecimento das linhas de fratura fossem visíveis em 3 dos 4 aspectos ósseos (anterior, posterior, medial e lateral)...”. Essas definições não estavam disponíveis para os investigadores. A primeira consulta em que esses

critérios foram atendidos foi considerada, radiograficamente, como o tempo de união. O protocolo de avaliação radiográfica independente exigia a revisão de cada radiografia pelos três membros do painel. Era necessário um acordo de 2 dos 3 revisores para determinar a união da fratura. A avaliação radiográfica independente foi realizada em todas as radiografias disponíveis.

Os eventos adversos foram avaliados quanto à relação com o dispositivo e a gravidade foi baseada nas recomendações da OMS.

Os investigadores receberam as seguintes definições:

- “...*Não união* – considerada estabelecida após um período mínimo de 9 meses desde a lesão e o local da fratura não mostrou sinais visíveis de progresso da cicatrização por um período mínimo de 3 meses (sem alteração do calo da fratura).”
- *União retardada* – cicatrização insuficiente da fratura determinada por avaliação radiográfica e clínica. Não foi fornecido um momento específico no qual a união retardada foi definida.
- *Intervenção secundária para união retardada* – qualquer intervenção, cirúrgica ou não cirúrgica, realizada para induzir ou acelerar a união da fratura após o FDF. Exemplos incluem a utilização de autoenxerto, aloenxerto ou substitutos de enxertos ósseos; dinamização com hastes IM; troca de pinos; ou modalidades não invasivas, por exemplo, ultrassom, campo magnético ou estimulação elétrica...”. A decisão de realizar uma intervenção secundária para união retardada era dependente da definição de união retardada acima.

Os investigadores determinaram a união da fratura com base no julgamento clínico. O protocolo não forneceu os critérios objetivos específicos que foram utilizados para determinar a cicatrização da fratura ou decidir a recomendação de intervenções secundárias para promover a cicatrização da fratura.

Dados demográficos e de responsabilidade do paciente

A estimativa do tamanho da amostra exigia 150 indivíduos por grupo de tratamento. Um total de 149 pacientes investigacionais e 150 pacientes de controles foram incluídos no estudo e receberam tratamento. Apenas os resultados dos pacientes de controle e dos pacientes investigacionais que receberam a dose de 1,5 mg/ml são descritos abaixo.

Os dados demográficos da população de pacientes foram semelhantes em todos os grupos de estudo, exceto no parâmetro de idade, especificamente a média e o intervalo. Os indivíduos do grupo investigacional eram mais jovens (média = 33,4 anos, intervalo de 18 a 77 anos) em comparação ao grupo de controle (média = 36,8 anos, intervalo de 17 a 87 anos). Os pacientes do grupo de controle apresentaram uma percentagem ligeiramente maior de pinos que não eram fresados e/ou com menos de 9 mm, enquanto o grupo investigacional apresentou uma percentagem maior de pinos fresados e/ou maiores que 11 mm. O tipo de pino afetou o número de intervenções secundárias (ou seja, pacientes com pinos não fresados tiveram uma maior incidência de intervenções secundárias em comparação com pacientes que receberam pinos fresados).

Avaliação da eficácia clínica e radiográfica

O desfecho primário de eficácia foi definido como a proporção de indivíduos que necessitaram de uma intervenção cirúrgica secundária para promover a cicatrização da fratura no período de 12 meses do FDF. Os desfechos secundários de eficácia incluíram o seguinte:

- A proporção de indivíduos curados aos 6 meses sem intervenção secundária, conforme determinado pela avaliação clínica e radiográfica do investigador.
- A avaliação do painel de radiologia independente do tempo para união da fratura.
- O impacto farmacoeconômico do tratamento.

Desfecho primário de eficácia

A taxa de intervenções secundárias foi significativamente menor no grupo do enxerto ósseo Infuse™ (p = 0,001), conforme descrito na tabela abaixo. As intervenções foram categorizadas em uma de três maneiras: recomendadas pelo investigador e realizadas, recomendadas pelo investigador e não realizadas ou não recomendadas pelo investigador, mas realizadas de qualquer maneira. Caso tenha ocorrido qualquer uma dessas, o paciente era considerado como tendo falhado no desfecho primário e, portanto, foi considerado um fracasso no estudo. Além disso, pacientes que sofreram quebra do parafuso, resultando em autodinamização, também foram considerados fracasso do tratamento.

Tabela 2: Número de pacientes com intervenções secundárias^a

	Controle (n=150)	Investigacional (n=149)
Recomendado/realizado	38	19
Recomendado/não realizado	3	5
Não recomendado/realizado	6	7
Autodinamizações	19	7
Total de fracassos/pacientes (%)	66/150 (44)	38/149 (26)

^aInclui enxerto ósseo, osteotomias da fíbula, troca de pinos, fixação de placas, remoção da estrutura de Ilizarov, colocação de fixação externa, transporte ósseo, dinamizações por hastes IM, troca por uma cinta funcional e estimulação elétrica.

Avaliação da segurança e da resposta imune

A avaliação da segurança consistiu em uma avaliação dos eventos adversos relatados, bem como uma avaliação de anticorpos para rhBMP-2, colágeno bovino tipo I e colágeno humano tipo I. A lista completa de eventos adversos está descrita na seção Eventos Adversos acima. Consulte esta seção para obter uma descrição das taxas associadas à infecção e valores laboratoriais anormais. Eventos adversos de interesse especial são discutidos abaixo.

cicatrização da fratura

As taxas de falha de hardware nos grupos investigacionais e de controle foram 18/149 (14%) e 32/150 (24%), respectivamente. A união retardada foi o evento adverso grave mais frequente relatado em um ano; ocorrendo em 39 (26%) dos pacientes de controle e 26 (17%) pacientes investigacionais.

A taxa de não união foi menor no grupo investigacional em comparação ao grupo de controle. Um total de 80/150 (53,3%) de pacientes de controle e 56/149 (37,6%) de pacientes investigacionais não necessitaram de intervenção secundária e não se curaram radiograficamente em 12 meses, conforme determinado pelo painel de radiologia independente. Para os pacientes de controle que necessitaram de uma intervenção secundária, 18/66 (27%) relataram não uniões aos 12 meses em comparação com 19/38 (50%) pacientes investigacionais. Pacientes investigacionais que necessitaram de uma intervenção secundária foram considerados curados mais tarde do que pacientes de controle.

formação óssea anormal

A ossificação heterotópica (OH) não era uma preocupação significativa e não foi relatada nenhuma ossificação ectópica. Como apenas a tíbia envolvida foi avaliada radiograficamente, não está claro se ocorreu formação óssea anormal em outros locais anatômicos. Embora o dobro de pacientes investigacionais tenha relatado formação de calos hipertróficos em comparação aos pacientes de controle (8 vs. 4), nenhuma ação foi necessária para tratar qualquer um desses eventos. Um total de 12 pacientes apresentou pelo menos um evento classificado como calo hipertrófico, sendo o grupo investigacional o maior número (8) e porcentagem (6%) de pacientes com OH. Não foram necessárias intervenções para tratar nenhum dos eventos relacionados à OH.

infecções

A taxa combinada de infecções profundas e superficiais do membro lesionado foi menor nos pacientes com fraturas de Gustilo IIIA e B do grupo investigacional em comparação ao grupo de controle [16/66 (24%) e 26/61 (43%), respectivamente].

resposta imune

A presença de anticorpos foi avaliada utilizando o teste ELISA. Se houve uma resposta positiva ao colágeno bovino tipo I, o soro também foi testado quanto a anticorpos para o colágeno humano tipo I. O ponto de corte do ensaio ELISA para respostas de anticorpos positivas foi definido como 2 vezes o sinal gerado por soros humanos normais reunidos em cada ELISA. Os indivíduos foram considerados como tendo uma resposta imune elevada se o teste pré-operatório fosse negativo (título <50) e o teste pós-operatório fosse positivo (título ≥50) ou se o teste pré-operatório fosse positivo e o teste pós-operatório fosse positivo com um título três vezes maior do que o do teste pré-operatório.

Havia anticorpos rhBMP-2 detectáveis em 1 paciente de controle e em 9 pacientes investigacionais após o tratamento. Dos 9 pacientes investigacionais com títulos de anticorpos pós-tratamento elevados, 2 foram elevados na visita 6 (20 semanas), a última avaliação planejada e os dados de 1 paciente não estavam disponíveis para a visita 6. Uma amostra adicional de 1 desses pacientes foi coletada e testada após o teste positivo na visita 6, e os títulos diminuíram para <50. (Nenhum dado de acompanhamento estava disponível para o outro paciente.) As respostas de anticorpos anti-rhBMP-2 foram determinadas como transitórias em 6/9 pacientes em 20 semanas e em 7/9 pacientes após o teste de acompanhamento (amostras de 2 pacientes não estavam disponíveis para confirmar a transitoriedade da resposta do anticorpo). Devido ao pequeno número envolvido, não foi possível determinar se havia uma correlação entre a resposta imune e o desfecho clínico.

Houve 38 pacientes que desenvolveram anticorpos para o colágeno bovino tipo I - 9 (6%) pacientes de controle e 29 (20%) pacientes investigacionais. Aproximadamente metade dos pacientes apresentava títulos de anticorpos persistentemente elevados nas avaliações feitas 20 semanas e mais após o FDF. Foram identificadas trinta categorias de eventos adversos que podem ter sido manifestações de uma resposta imune e todas foram observadas como tendo uma incidência comparável em todos os grupos. Embora houvesse 4 pacientes com um evento adverso denominado "evento alérgico", os investigadores acreditavam que não havia evidência de resposta alérgica ao tratamento investigacional.

Tabela 3: Resposta imune

	Controle [n (%)]	Investigacional [n (%)]
Anticorpos anti-rhBMP-2	1 (1)	9 (6)
Anticorpos anti-colágeno bovino tipo I	9 (6)	29 (20)
Anticorpos anti-colágeno humano tipo I	0 (0)	0 (0)
N.º de pacientes curados com resposta de anticorpos antiBMP-2 (sucessos)	1	6
N.º de pacientes com intervenção secundária com resposta de anticorpos antiBMP-2 (fracassos)	0	3

As taxas de resposta autêntica de anticorpos contra rhBMP-2 foram maiores do que as observadas para outra aplicação de rhBMP-2/ACS. Quando a rhBMP-2/ACS foi colocada dentro de uma gaiola metálica de fusão espinhal para tratamento de fusão intersomática anterior de doença degenerativa do disco, a resposta de anticorpos anti-BMP-2 no grupo investigacional foi de 0,7%. Isso é comparável a uma taxa de 6% no grupo investigacional no estudo do trauma. A contribuição do cenário do trauma para esse resultado é desconhecida, assim como o significado clínico da resposta de anticorpo.

Resultados de estudos pós-comercialização (Estudo 400)

Como condição para sua Autorização de introdução no mercado europeu, a Wyeth Research conduziu um estudo pós-comercialização para avaliar a segurança e a eficácia da rhBMP-2/ACS (enxerto ósseo Infuse™) quando utilizado especificamente com hastes intramedulares (IM) fresadas no tratamento de fraturas expostas da diáfise tibial. Esse estudo, que teve um design prospectivo, randomizado e cego, foi realizado em 28 locais na Europa e na África do Sul. No prazo de 14 dias após a lesão inicial, os indivíduos foram randomizados (1:1) em um dos dois grupos de tratamento, que foram estratificados de acordo com a classificação de Gustilo-Anderson da ferida no momento da lesão. Todos os indivíduos receberam tratamento da ferida e estabilização da fratura de acordo com o padrão de assistência médica (SOC - Standard of Care), com uma haste IM fresada estaticamente bloqueada, enquanto os indivíduos investigacionais também receberam rhBMP-2/ACS (1,5 mg/ml) no local da fratura.

O estudo foi originalmente concebido para que 300 indivíduos recebessem um dos tratamentos do estudo. Um total de 277 indivíduos (224 homens e 53 mulheres) foram randomizados em um dos dois grupos de tratamento e destes, 271 receberam tratamento antes da interrupção do estudo devido a um aumento observado na taxa de infecção no grupo investigacional. Os indivíduos do estudo variaram de 18 a 85 anos, com idade média de 39 anos. A população do estudo foi comparável entre os grupos de tratamento em relação à demografia inicial, morbidade e características de fratura e tratamento.

Após receber o tratamento do estudo designado e receber alta da hospitalização para cuidados agudos, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente por um total de nove consultas em um período de 52 semanas (6, 10, 13, 16, 20, 24, 32, 41 e 52 semanas após a visita inicial). Nesses pontos de tempo especificados no protocolo, a condição da tibia fraturada e dos tecidos circundantes foi analisada, as radiografias da fratura foram avaliadas, o estado da cicatrização da fratura foi determinado e foram feitas recomendações de tratamento. As avaliações de segurança também foram realizadas nesses momentos (ou conforme relatado) e incluíram o registro de eventos adversos (EA) e tratamentos concomitantes, além de avaliações laboratoriais. Além disso, foi avaliada a formação de anticorpos para BMP-2 e colágeno tipo I em determinados momentos do estudo (6, 20 e 52 semanas).

O desfecho de eficácia primário do estudo foi a proporção de indivíduos com uma fratura cicatrizada, conforme demonstrado pela avaliação radiográfica e clínica, 13 e 20 semanas após o tratamento. Na semana 13, a taxa de cicatrização das fraturas foi maior no grupo rhBMP-2/ACS (60%) do que no grupo SOC (48%), mas essa diferença não atingiu o limiar de significância estatística ($p = 0,0541$). Na semana 20, não havia diferença discernível na proporção de indivíduos com fraturas cicatrizadas (68% no grupo rhBMP-2/ACS e 67% no grupo SOC).

Com relação à segurança, a maioria dos indivíduos do estudo (90%) apresentou pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (EAET), o que é consistente com a morbidade associada a uma fratura exposta da tibia e com o tratamento cirúrgico necessário. Os EAET mais frequentes relatados na região em estudo foram dor, edema periférico, falha de hardware e infecções. Com exceção da infecção, esses eventos ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos de tratamento. Vinte e sete (27) indivíduos (19,4%) no grupo rhBMP-2 e 15 indivíduos (10,9%) no grupo SOC relataram infecções. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,0645$; diferença no risco de infecção = 0,09 [intervalo de confiança de 95%, 0,0 a 0,17]), foi considerada clinicamente significativa pelo patrocinador e foi a base para o término precoce do estudo.

Trinta e um (22%) indivíduos no grupo rhBMP-2 e 25 (18%) no grupo SOC relataram eventos adversos graves, quatro dos quais foram considerados relacionados à rhBMP-2. Uma morte foi relatada em cada grupo de tratamento durante o estudo, mas nenhuma delas foi relacionada ao tratamento. Não foram observadas diferenças nas medições laboratoriais entre os dois grupos, e a taxa de formação de anticorpos anti-BMP-2 e anti-colágeno bovino tipo I foi baixa e não foi clinicamente significativa. Não foram encontrados anticorpos neutralizantes de BMP-2 e nenhum anticorpo anti-colágeno humano tipo I nos indivíduos com títulos elevados de anti-BMP-2 e anticorpos anti-colágeno bovino tipo I, respectivamente.

APRESENTAÇÃO

O enxerto ósseo Infuse™ é fornecido em um kit contendo todos os componentes necessários para preparar o dispositivo (ou seja, a esponja de colágeno, um frasco com rhBMP-2 liofilizada, um frasco com água estéril para reconstituir a rhBMP-2, seringas e agulhas).

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Armazene o enxerto ósseo Infuse™ em temperatura ambiente [15–30 °C (59 a 86 °F)].

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

O enxerto ósseo Infuse™ é preparado imediatamente antes da utilização a partir de um kit contendo todos os componentes necessários. Após preparado, o enxerto ósseo Infuse™ contém rhBMP-2 a uma concentração de 1,5 mg/ml. As instruções de preparação devem ser seguidas e a rhBMP-2 deve ser reconstituída para essa concentração de solução de 1,5 mg/ml e depois distribuída uniformemente por toda a ACS.

Apenas um único kit de enxerto ósseo Infuse™ deve ser utilizado para cada paciente.

O enxerto ósseo Infuse™ é implantado após a conclusão da estabilização da fratura com hastes IM e controle da ferida (isto é, no momento da cobertura dos tecidos moles). O número de kits de enxerto ósseo Infuse™ e o volume de enxerto ósseo Infuse™ a ser implantado são determinados pela anatomia da fratura. Geralmente, a fratura é tratada com um kit. A área de superfície acessível da fratura (linhas e defeitos da fratura) deve ser coberta com o enxerto ósseo Infuse™. Como pouquíssimos pacientes no ensaio clínico receberam mais de um kit de enxerto ósseo Infuse™ (especificamente, 2 kits), a resposta à utilização de mais de um kit é desconhecida. Ao determinar o volume específico e a localização do enxerto ósseo Infuse™, deve ser considerado o potencial para induzir a síndrome do compartimento.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para obter instruções para utilização do enxerto ósseo Infuse™ para fraturas da tíbia, consulte o folheto intitulado “Instruções para preparação e aplicação cirúrgica”.

RECLAMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

Qualquer profissional de cuidados de saúde (por ex., um cliente ou usuário deste sistema de produtos) que tenha alguma reclamação ou não esteja satisfeito com a qualidade, identidade, durabilidade, confiabilidade, segurança, eficácia e/ou desempenho deste produto, deve informar o distribuidor ou a Medtronic. Além disso, se qualquer um dos enxertos ósseos INFUSE® implantado apresentar “mau funcionamento” (isto é, não atender a nenhuma das suas especificações de desempenho ou não tiver o desempenho conforme planejado) ou se houver suspeita disso, o distribuidor deve ser notificado imediatamente. Se qualquer produto da Medtronic “apresentar mau funcionamento” e puder ter causado ou contribuído para a morte ou ferimentos graves de um paciente, o distribuidor deve ser notificado imediatamente por telefone, fax ou correspondência por escrito. Ao apresentar uma reclamação, não se esqueça de indicar o nome e o número do(s) componente(s), o(s) número(s) de lote, o seu nome e endereço e a natureza da reclamação e indicando se é ou não necessário um relatório por escrito do distribuidor.

©2019 Medtronic Sofamor Danek USA, Inc. Todos os direitos reservados.

Protegido pelas patentes US 5.013.649, US 5.618.924, US 5.166.058 e US 5.631.142

SUPPLIED BY

Medtronic Sofamor Danek USA, Inc.

1800 Pyramid Place

Memphis, TN 38132

Telephone: 800 933 2635 (USA)

901 396 3133 (Outside USA)

Fax: 901 396 0356