Vall d'Hebron Hospital

Servei de Farmàcia
Centre d'Informació de Medicaments

Dibotermina alfa (rhBMP-2)

Artrodesis Lumbosacra

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 09/12 /2010 Codi 20/10

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XX
Servei: Traumatologia i Rehabilitació
Justificació de la sol·licitud: proteïna recombinant per la fusió òssia, per fusions lumbars pel tractament de pseudoartrosis prèvies, escoliosi en pacients d'edat superior als 40 anys i en fusions de més de tres segments en pacients amb alt risc de pseudoartrosis
Data recepció de la sol·licitud: 10/11/2010
Autors: Juan Carlos Jiménez, Jana Vidal, Inés Jiménez, Lourdes Girona

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Dibotermina alfa (rhBMP-2)
Nom comercial: InductOs®
Laboratori: Wyeth farma
Grup terapèutic. Denominació: Proteïnes Òssies Morfogenètiques Codi ATC: M05BC01
Via d'administració: Implantació periòstica
Dispensació: Recepta mèdica. Ús hospitalari
Via de registre: Centralitzat

Taula I

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	**Envàs de x unitats**	**Codi nacional**	**Cost per unitat PVP amb IVA (€)**	**Cost per unitat PVL amb IVA (€)**
InductOs® 12 mg kit per implantació	1	749770.7	2799.59 €	2545.45 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

El tractament quirúrgic de la patologia degenerativa del disc vertebral pot requerir, en certs casos, la fusió sòlida al llarg dels segments vertebrals afectats, que poden ser segments alts de columna (T3 o T4) fins a la regió lumbosacra (L4-S1). Aquesta fusió es difícil i pot aparèixer pseudoartrosi com a complicació en més del 50% dels casos. Per prevenir la progressió de la lesió s'utilitzen fixacions per via posterior i es reforça amb implants estructurals anteriors, com ara anelles homòlogues o bé caixes de carbó o PEEK que s'omplen d'os autòleg procedent de cresta ilíaca. Aquesta tècnica pot generar allargament de la durada de la intervenció, majors pèrdues sanguínies i una major morbiditat. Dibotermina alfa és la proteïna 2 morfogenètica recombinant (rhBMP-2) osteoinductiva – perteneixent a la superfamília de factors de creixement i diferenciació TGF (*Factor de Creixement Transformant*)- que indueix la formació de teixit ossi en el lloc de l'implant. Aquest fàrmac substituiria a l'os autòleg a l'implant estructural.

Dibotermina alfa s'uneix als receptors de la superfície de les cèl·lules mesenquimatoses fent que aquestes cèl·lules es diferenciïn en cèl·lules formadores de cartílag i cèl·lules formadores d'os. Les cèl·lules diferenciades formen os trabecular quan la matriu es degrada, amb una invasió cel·lular evident al mateix temps. El procés de formació òssia es desenvolupa des de

l'exterior cap al centre de l'implant fins que la totalitat de l'implant de dibotermina alfa es substitueix per os trabecular.

El remodelat de l'os trabecular circumdant es produeix de forma consistent amb les forces biomecàniques que actuen sobre ell. L'aplicació d'aquest fàrmac dins de l'os trabecular dóna lloc a una resorció transitòria de l'os circumdant a l'implant, seguida d'una substitució amb os nou, més dens. La capacitat d'aquest implant per recolzar la remodelació òssia pot ser la responsable de la integració biològica i biomecànica del nou os induït en l'os circumdant.

Cal destacar que l'avaluació radiogràfica, biomecànica i histològica de l'os induït indica que aquest funciona biològica i biomecànicament com l'os d'origen.

L'experimentació suggereix que la formació òssia iniciada per aquest medicament és un procés autolimitant, probablement per la pèrdua de dibotermina alfa des del lloc de l'implant, així com la presència d'inhibidors BMPs en els teixits circumdants. Per altra banda, diferents estudis indiquen que existeix un mecanisme negatiu de resposta a nivell molecular que limita la inducció òssia per BMPs. A més, també s'ha demostrat que si l'os induït per l'implant es fractura, pot autoreparar-se de tal manera que no es diferencií en absolut de l'os d'origen.

Aquest fàrmac es va avaluar al 2004 i en aquest moment no es va introduir a la GFT de l'Hospital per la falta d'evidència.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMA: substitut per l'empelt d'os autògen, en la fusió vertebral lumbar anterior a nivell de L4-S1, en adults amb malaltia de disc degenerativa que han estat tractats sense cirurgia durant almenys 6 mesos.

Està indicat també en el tractament de fractures de tíbia en adults, com adjuvant al tractament estàndard consistent en la reducció de la fractura oberta i la fixació de claus intramedul·lars no implantats.

FDA: Igual que EMA però de L2-S1 i en indicacions de cirurgia maxil.lofacial. Aprovat amb la marca comercial INFUSE® en combinació amb un dispositiu fixador vertebral de titani (LT-Cage).

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

Ha de preparar-se immediatament abans de la seva utilització, a partir del kit que conté tots els components necessaris. Una vegada preparat, InductOs® conté dibotermina alfa a una concentració de 1.5 mg/ml (12 mg per vial).

3.4 Farmacocinètica

Dibotermina alfa actua en el lloc de l'implant. En estudis amb animals on s'utilitzà l'implant amb dibotermina alfa radiomarcat, el temps mitjà de permanència en el lloc de l'implant va ser de 4-8 dies. Els nivells màxims de dibotermin alfa circulant (0,1% de la dosi implantada) s'observaren a les 6 h posteriors a l'implant. Quan es va injectar per via iv, la vida mitja terminal de dibotermin alfa va ser de 16 min en rates i 6,7 min en primats. Por tant, es pot concloure que, en el lloc de l'implant, dibotermin alfa s'allibera lentament des de la matriu i experimenta un ràpid aclariment al passar a la circulació sistèmica.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

No hi ha alternatives farmacològiques. L'alternativa es quirúrgica: empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca. Les possibles avantatges del fàrmac seria una disminució del temps de la Intervenció quirúrgica, de les necessitats de tranfusions, un augment de la tasa de fusió, disminució del dolor, disminució de la morbiditat i possible disminució del cost global del procés quirúrgic.

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

*4.*1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Els principals assaigs clínics publicats avaluen la utilització de dibotermina alfa amb LT-CAGE® (*Lumbar Tapered Fusion Device)*, una pròtesi de titani, en la fusió vertebral, comparant el fàrmac amb les tècniques habituals utilitzant empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca. Els paràmetres clínics d'eficàcia avaluats són dolor, funcionalitat i estat neurològic segons el *Owestry Low Back Pain Disability Questionnaire* (ODI), el *Medical Outcomes Study Short Form* 36 (SF-36), escales de dolor d'esquena i cames, i el paràmetre radiològic d'eficàcia s'avalua segons el grau de fusió intervertebral, mitjançant radiografia i tomografia computaritzada (TC) a les 6 setmanes i als 3, 6, 12 i 24 mesos post-intervenció.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula II

Estudi	Disseny	Resultats	Observacions
Burkus et al 2004. Estudi controlat, aleatoritzat, simple cec en artrodesi de la columna lumbosacra	- 279 pacients amb degeneració en el disc intervertebral: 143 amb rhBMP-2 136 amb empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca.	Major disminució de la duració de la intervenció pel grup amb rhBMP-2: 1,6h vs 2h. Disminució de la pèrdua de sang pel grup amb rhBMP-2: 109,8 ml vs 153,1 ml)	-Cap dels resultats va ser significatiu. -Seguiment als dos anys sense diferències significatives en la freqüència de fusió lumbar mantinguda (92,8%, IC del 95%, 88,5-96,9% i 88,1%, IC del 95%, 82,6-99,3%, respectivament), ni en la puntuació del dolor lumbar o extremitats inferiors ni en l'estat neurològic.
Burkus et al 2009 Seguiment a 6 anys de l'estudi anterior.	- 146 pacients avaluats amb rhBMP-2: 130 completen l'estudi radiològic. Avaluació de l'ODI i seguiment radiològic	- Taxa de fusió del 91% -6,7% van ser sotmesos a una segona IQ abans dels dos anys. 3,7% pacients entre els 2-6 anys. - Augment significatiu de l'ODI	- Estudi no comparatiu. Seguiment als 6 anys
Dawson et al 2009. Estudi aleatoritzat i prospectiu. Dos anys de seguiment	-25 pacients avaluats amb rhBMP-2 - 21 pacients amb empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca Avaluació de l'ODI i seguiment radiològic	- Millora de l'ODI: 28,2 punts vs 23,0 punts al grup control. - 95% vs 70% al grup control van presentar fusió documentada radiològicament	Sense diferències estadísticament significatives en cap de les variables
Regis et al 2003. Estudi obert, prospectiu	- 34 pacients amb rhBMP-2 - 33 pacients amb empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca Avaluació de l'ODI i seguiment radiològic	- Menor duració del temps d'IQ i pèrdues de sang. - 92,3% vs 77,8% al grup control van presentar fusió documentada - Millor valor de l'ODI al grup tractat.	Sense diferències estadísticament significatives en cap de les variables.
Glassman et al 2008 Prospectiu, controlat	Seguiment als 2 anys en pacients d'edat superior als 60 anys: 50 pacients amb rhBMP-2 52 pacients amb empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca Avaluació de l'ODI, SF-36, dolor a cames i esquena (6,12 i 24 mesos) i seguiment radiològic	-Millor valor de l'ODI i de SF-36 al grup tractat. - Major numero de complicacions al grup amb empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca. - Major grau de fusió al grup tractat, estadísticament significatiu	Estudi més recent, amb resultats estadísticament significatius en el grau de fusió

Hi ha més estudis amb series petites de pacients que mostren resultats similars als anteriors, amb una tendència a augmentar la taxa de fusió per part del fàrmac respecte l'empelt d'os autòleg de la cresta ilíaca, però sense significació estadística a les variables principals.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Malgrat l'augment de l'evidència des de l'ultima avaluació al 2004, els dissenys dels estudis, continuen amb una baixa qualitat (oberts, simple cecs, aplicació de diferents tècniques quirúrgiques) i els resultats que en la majoria no són estadísticament significatius, fan difícil establir una conclusió clara. Cal destacar que l'augment de la qualitat de l'evidència amb aquest fàrmac es difícil, ja que el comparador es una tècnica quirurgica que no es pot cegar.

A més hi ha algun estudi publicat de forma repetida en diferents revistes amb diferent interpretació dels resultats (ampliació de l'estudi en el temps sense especificar clarament els grups de pacients, barratge de pacients d'un estudi amb altres). Això també provoca encara més dificultat per poder extreure conclusions.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

Un dels estudis més interessants publicat és un metanàlisi que avalua la utilització de proteïnes morfogenètiques rhBMP-2 i rhBMP-7 (proteïna osteogènica, OP-1, oxigraf®) vs empelt d'os autòleg . A la taula III es mostren de forma resumida els resultats. S'analitzen 8 estudis, pero no s'inclouen tots en totes les variables avaluades.

Taula III

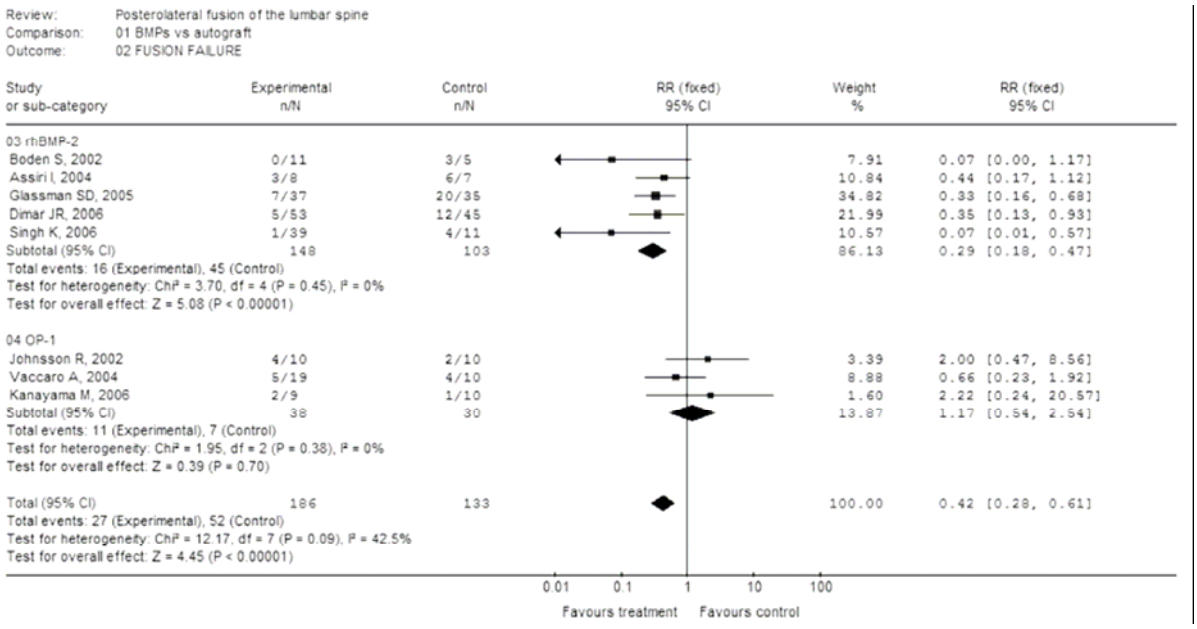
BMP grup vs empelt d'os autòleg	Resultats (IC 95%)	Significació estadistica	NNT
Fallida en la fusió	14,5% vs 39%; RR= 0,42% (0,28-0,61)	Significatiu	4* (3-8)
Temps per la fusió (6,12, 24,36 mesos)	**RR= 0,45 (0,35-0,58)	***Significatiu	--
Reintervenció quirurgica	RR= 0,62 (0,23-1,70)	No significatiu	--
Fallida clínica	****RR= 0,86 (0,29-2,57)	No significatiu	--
Estància Hospitalària	*****Diferència de mitges ponderades = -1,03 (-1,45- (-0,61))	Significatiu	--
Temps d'intervenció	*******Diferència de mitges ponderades = -0.24 (-0,72- (+0,23))	No significatiu	--

*Un pacient de cada 4 tractats amb empelt d'os presenta una fallida
** Menor temps de fusió pel BMP grup a tots els temps avaluats
***L'anàlisi dels estudis inclosos mostra un heterogeneïtat mitja
****Només s'inclouen 2 estudis.
******S'inclouen dos estudis, amb un resultat favorable pel grup BMP, amb menys estància hospitalària.
*******Heterogeneïtat elevada.

L'anàlisi de subgrups mostra que rhBMP-2 es superior a rhBMP-7 en la variable fallida de fusió, ja que hi ha una menor heterogeneïtat als estudis inclosos en el primer fàrmac .

A la figura 1 es mostra el gràfic de la variable fallida de la fusió.

Figura 1



Comentaris: En definitiva, es mostra una tendència favorable per la utilització de BMP i, sobre tot, per rhBMP-2, per la reducció en la fallida de la fusió, la disminució del temps de fusió i de la estància hospitalària. La resta de variables estan faltes d'evidència.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos associats a dibotermina alfa van ser dany accidental amb comprenssió del nervi, neuràlgia i dolor d'esquena. Cal destacar que al grup control es generen efectes adversos associats a la intervenció sobre la cresta ilíaca, lesions del nervi femoral, fractures de la cresta, infecció i hematoma.

Una revisió sistemàtica recent de las complicacions relacionades amb l'ús de proteïnes morfogenètiques, mostra que les complicacions més freqüents a la cirurgia lumbar amb aquests fàrmacs és la resorció o osteolisi, enfonsament de l'empelt i migració de l'estructura (figura 2). També es mostra una incidència destacable de resposta inflamatòria a la matriu de col·lagen. Destaca l'elevat percentatge d'anticossos anti rhBMP-7 vs rhBMP-2 que continua sent molt baix.

Table 1. Summary of Complications Associated With BMP Use in Lumbar Spine Surgery

Outcomes	Studies (n)	References	Patients (n)	Results (mean, %)	Results (range, %)
Resorption/osteolysis (vertebrae, graft, or endplate)	7	16, 18, 22, 28–31	257	44*	0–100*
Extradiscal, ectopic, or heterotopic bone formation	13	14—26	420	8	0–75
Graft subsidence	5	4, 14, 28, 30, 31	163	25†	0–62†
Cage migration	3	4, 14, 30	81	27	0–35
Dysphagia, neck swelling, respiratory difficulties	2	31, 37	14,008	0.3	0–0.3
Elevated antibody response to rhBMP-2	4	4, 14, 18, 35	146	1	0–5
Presence of neutralizing antibodies against rhBMP-7	1	39	208	26	26
Elevated antibody response to bovine type I collagen	3	4, 14, 18	124	16	9–27
Wound complications (including hematoma, seroma, infection, or dehiscence)	1	37	13,792	2.0	2.0
Hematoma	3	23, 35, 36	136	4	1–9
Seroma	1	35	22	0	0
Wound infection or dehiscence	8	4, 18, 22–25, 35, 36	355	3‡	0–17‡
Radiculitis (new onset)	1	38	35	11	11
Inflammatory response to collagen carrier	1	17	7	29	29
Local or systemic toxicity	4	24–26, 36	122	0	0

*One study[21] reported rates for both lumbar and cervical procedures combined (25/25).
† One study[21] reported for various time points; the highest rate reported is used here (23/37).
‡One study[24] reported rates for both lumbar and cervical procedures combined (2/30).

Figura 2

Cal destacar que la FDA ha notificat casos de complicacions mortals (edema cervical greu) associades a la utilització d'aquests fàrmacs en cirurgia cervical. Indicació no aprovada per cap Agència reguladora.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

- Precaucions en pediatria, embaràs, ancians, Insuficiència Renal, etc.

-Embaràs: Els estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva. Es desconeix el risc en éssers humans. D'acord amb els estudis en animals realitzats, no poden descartar-se efectes dels anticossos d'anti-dibotermin alfa sobre el desenvolupament embrio fetal. Degut al desconeixement dels riscs pel fetus associats amb el desenvolupament potencial d'anticossos neutralizants a dibotermin alfa, no hauria d'utilizar-se durant l'embaràs excepte si fos clarament necessari. S'ha d'aconsellar a les dones en edat de risc d'embaràs que utilitzin mesures anticonceptives eficaces durant un període d'almenys 12 mesos després del tractament.

-Lactància: Es desconeix si dibotermin alfa s'excreta a la llet materna. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en mares lactants. S'ha de tenir precaució quan es prescriu a dones en període de lactància.

-Pediatria: No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients pediàtrics. Ús no recomanat.

- Ancians: Hi ha una experiència limitada sobre l'eficàcia i seguretat d'aquesta especialitat farmacèutica en ancians (>65 anys d'edat). Ús amb precaució.

- Contraindicacions:

- Hipersensibilitat coneguda a la dibotermin alfa, al col·lagen boví de Tipus I, o a qualsevol altre excipient de l'especialitat InductOs®.
- Immaduresa esquelètica.
- Infecció òssia: infecció activa en el lloc de la fractura.
- Síndrome compartimental persistent o residus neurovasculars del síndrome compartimental.
- Tractament d'una fractura relacionada amb alguna malaltia, com les fractures degudes a la malaltia de Paget o a càncer d'òs.
- Metàstasi: qualsevol malignitat activa o pacients que segueixen tractament per a una malaltia maligna.

- Interaccions:

> Glucocorticoids: l'ús en pacients tractats amb glucocorticoids no s'associà amb cap efecte advers aparent. En els estudis preclínics, l'administració simultània de glucocorticoids

disminuïa la reparació òssia (mesurada com un percentatge de canvi enfront al control), però no afectava a l'eficàcia d'aquest implant.

> AINEs: en els assaigs clínics, la majoria dels pacients que van rebre AINEs concomitantment durant 14 dies consecutius experimentaren efectes adversos lleus o moderats relacionats amb la cicatrització de la ferida (per ex., drenatge de la ferida) en comparació amb els pacients tractats amb l'implant que no prengueren AINEs. Encara que el resultat en el pacient no es va veure afectat, no pot desestimar-se una interacció entre els AINEs i dibotermin alfa.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència

Des de gener de 2010 s'han utilitzat 26 kits per 17 pacients. En la major part de les intervencions només s'ha necessitat un kit, però en alguns casos s'han utilitzat fins a quatre (mitja 1,53).

El cost unitari d'un kit d'InductOS® és de 2.545,45 €, per tant, la seva adquisició ha suposat un increment de la despesa farmacèutica de 66.182€.

Possiblement la utilització de dibotermina alfa pot suposar una reducció del temps d'intervenció i de la estada hospitalària, però seria necessitaria un avaluació en el nostre centre per poder quantificar l'estalvi.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

L'evidència disponible sobre la utilització de dibotermina alfa, a la indicació sol·licitada, fusió lumbar, és escasa. No hi ha dubte de que en aquesta situació, on es valora un tractament farmacològic amb tècnica quirúrgica, el disseny és difícil i els estudis són de baixa qualitat.

Les dades d'eficàcia disponibles indiquen que dibotermina alfa pot ser superior respecte a l'empelt d'os autòleg de cresta ilíaca en la reducció en la fallida de la fusió, la disminució del temps de fusió i la reducció de l'estada hospitalària. Malgrat això, la tècnica de l'empelt d'os encara ha de considerar-se com de primera elecció i la utilització de dibotermina alfa s'hauria de restringir a casos concrets protocolitzats i avaluats individualment.

A la sol·licitut s'inclouen situacions on es necessita una fusió extensa o en pacients amb intervencions prèvies on la accés o disponibilitat d'ós de la cresta ilíaca és difícil. Per això considerant les dades anteriors, el cost i el perfil de seguretat del fàrmac, si s'introdueix a la GFT s'hauria de fer un seguiment dels pacients tractats i avaluar els resultats després de 1-2 anys de seguiment.

Cal recordar que la utilització en indicacions no aprovades requereix l'autorització d'ús compassiu del pacient.

7.2 Indicacions i serveis aprovats

Àrea Traumatologia, Cirurgia del Raquis.

8. BIBLIOGRAFIA

1. A. Fernández. M. Duero, P. Lalueza, L. Girona, J. Bagó. Dibotermina alfa (rhBMP-2) en la fusión intervertebral del paciente adulto con patología degenerativa dels disco vertebral. El Farmacéutico Hospitales.
2. Fitxa tècnica d'InductOS®. Disponible a ww.agemed.es. Accés 15 de Septembre de 2010.
3. Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA. Anterior Lumbar Interbody Fusion Using rhBMP-2 with Tapered Interbody Cage. Journal of Spinal Disorders & Techniques 2002;15:337-49.
4. Burkus JK, Gornet MF, Schuler TC, Kleeman TJ, Zdeblick TA. Six-year outcomes of anterior lumbar interbody arthrodesis with use of interbody fusion cages and recombinant human bone morphogenetic protein-2. J Bone Joint Surg Am. 2009 May;91(5):1181-9.
5. William F. McKay & Steven M. Peckham & Jeffrey M. Badura. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE® Bone Graft). International Orthopaedics (SICOT) (2007) 31:729–734
6. Leah Y. Carreon, MD, MSc, Steven D. Glassman, MD, Mladen Djurasovic, MD, Mitchell J. Campbell, et al RhBMP-2 *Versus* Iliac Crest Bone Graft for Lumbar Spine Fusion in Patients Over 60 Years of Age A Cost-Utility Study. SPINE (2009) Volume 34, Number 3, pp 238–243
7. Volker Alt, Amit Chhabra, Jörg Franke, Matthieu Cuche, Reinhard Schnettler, Jean-Charles Le Huec, An economic analysis of using rhBMP-2 for lumbar fusion in Germany, France and UK from a societal perspective. Eur Spine J (2009) 18:800–806
8. FDA Public Health Notification: Life-threatening Complications Associated with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein in Cervical Spine Fusion Disponible a: http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/UCM062000 Consultat Desembre 2010.
9. Papakostidis C, Kontakis G, Bhandari M, Giannoudis PV. Efficacy of autologous iliac crest bone graft and bone morphogenetic proteins for posterolateral fusion of lumbar spine: a meta-analysis of the results. Spine 2008 ;33(19):E680-92.
10. Agarwal R, Williams K, Umscheid CA, Welch WC. Osteoinductive bone graft substitutes for lumbar fusion: a systematic review. J Neurosurg Spine. 2009 ;11(6):729-40.
11. Mroz TE, Wang JC, Hashimoto R, Norvell DC Complications related to osteobiologics use in spine surgery: a systematic review. Spine . 2010 ;35(9 Suppl):S86-104.

.