

Eficacia y seguridad de la proteína-1 osteogénica en la cirugía de fusión lumbar

Efficacy and safety of osteogenic
protein-1 in lumbar spine fusion
surgery. *Full text.*

Flores Moreno, Sandra
Eficacia y seguridad de la proteína 1-
osteogénica en la cirugía de fusión
lumbar. Efficacy and safety of osteogenic
protein-1 in lumbar spine fusion surgery
/ Sandra Flores Moreno, Soledad Márquez
Calderón, Román Villegas Portero.-
Sevilla: Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de Andalucía;
Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo,
2007.

46 p.; 24 cm.

1. Proteínas Morfogenéticas de Hueso 2.
Osteogénesis 3. Fusión Vertebral 4.
Vértebrae Lumbares /Cirugía I. Márquez
Calderón, Soledad II. Villegas Portero,
Román III. Andalucía. Agencia de
Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV.
España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: Sandra Flores Moreno, Soledad Márquez Calderón y Román Villegas Portero
Traducido por: Leda Ojeda Florido y Alison Turner

Dirección técnica y edición:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio ARENA 1

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN:

NIPO:

Depósito Legal:

Imprime:

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia y seguridad de la proteína-1 osteogénica en la cirugía de fusión lumbar

Efficacy and safety of osteogenic
protein-1 in lumbar spine fusion
surgery. *Full text.*



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Puntos clave.....	7
Descripción de la tecnología.....	9
Características clínicas.....	11
Eficacia, efectividad y seguridad	13
Aspectos económicos.....	17
Conclusiones.....	19
Referencias.....	21
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	23
Anexo 2. Criterios de inclusión	25
Anexo 3. Estudios analizados	27
Efficacy and safety of osteogenic protein-1 in lumbar spine fusion surgery.....	29

Puntos clave

- La proteína osteogénica-1(OP-1) se propone como alternativa al autoinjerto para favorecer la fusión entre las vértebras en la cirugía de fusión lumbar, aplicada en diversas patologías de la columna espinal.
- Se han localizado tres ensayos clínicos de la OP-1 en la cirugía de fusión lumbar. Estos estudios se han llevado a cabo con bajo número de pacientes, en poblaciones heterogéneas y con diferentes técnicas quirúrgicas. En todos los ensayos se valoró como variable de eficacia la tasa de fusiones obtenidas en base a valoraciones radiológicas, a pesar de que el criterio de fusión radiológico no siempre se relaciona con un buen estado funcional. En dos de los ensayos se midió además una variable clínica relevante.
- En ninguno de los aspectos valorados, ni clínicos ni radiológicos, se ha demostrado la superioridad del tratamiento con OP-1 respecto a la intervención con autoinjerto, actual patrón oro del tratamiento en este tipo de intervenciones. No se ha llevado a cabo ningún análisis por subgrupos.
- Los efectos secundarios parecen comparables entre ambos grupos de tratamiento, sin embargo no está claro que el diseño de los estudios permita llegar a tal conclusión. Son necesarios estudios con otras variables de resultados finales para evaluar los potenciales efectos adversos de un modo adecuado. Además debido al pequeño tamaño muestral, los ensayos no tienen suficiente poder estadístico para establecer conclusiones significativas acerca de complicaciones con frecuencia media o baja.
- Las recomendaciones de uso de la FDA (alternativa al autoinjerto en pacientes que requieren revisión de una fusión espinal lumbar, especialmente pacientes diabéticos, fumadores o con osteoporosis), no han sido suficientemente validadas mediante ensayos clínicos, ya que no se ha evaluado a esta población en los estudios disponibles.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Proteína osteogénica-1 humana recombinante (rhOP-1,OP-1)

Descripción de la tecnología

Las proteínas morfogenéticas son un grupo de moléculas implicadas en el crecimiento del tejido óseo debido a su acción osteoinductora. Esta acción provoca que las células mesenquimales indiferenciadas se recluten y se diferencien en condroblastos u osteoblastos, contribuyendo así a la regeneración del hueso por promoción de la producción ósea desde células en el sitio del defecto. Dentro de este grupo se encuentra la proteína morfogenética tipo 7, también denominada OP-1.

La OP-1 comercializada se obtiene mediante tecnología del ADN recombinante. Se presenta en forma de polvo liofilizado que es reconstituido en el momento de la cirugía con solución salina para formar una masilla. Se administra por colocación quirúrgica directa en la zona a fusionar. Cuando está ligado a la superficie celular, el principio activo produce una sucesión de eventos celulares que llevan a la formación de condroblastos y de osteoblastos; la matriz de colágeno en la que está incorporada la OP-1 es insoluble y parece proporcionar el esqueleto bioabsorbible adecuado para los procesos de diferenciación y proliferación celular dependientes e inducidos por el principio activo.

Estado de desarrollo de la tecnología

Existen dos formas comercializadas de OP-1, una en forma de un polvo liofilizado junto con colágeno bovino para suspensión implantable (Osigraft®), y otra a la que se le añade carboximetilcelulosa (OP-1 Putty®).

En EEUU las dos presentaciones comerciales, Osigraft® y OP-1 Putty®: Esta última recibió, en abril del 2004, por la FDA la exención de aprobación de producto sanitario por razones humanitarias, para la indicación de alternativa al autoinjerto en la cirugía de fusión espinal posterolateral en pacientes comprometidos (con osteoporosis, diabéticos y fumadores). Este proceso de aprobación permite, con muchas limitaciones, el utilizar un producto sanitario que sólo ha demostrado un

probable beneficio. Actualmente se encuentra en estudio la aprobación formal por dicho organismo para esta indicación.

En Europa no se encuentra comercializado el producto con carboximetilcelulosa (OP-1 Putty®) y únicamente está disponible el combinado con colágeno (Osigraft®) con la indicación aprobada de pseudoartrosis tibial. Se espera, según comunicación personal del laboratorio fabricante, que a finales del año 2007 se inicien los trámites de autorización.

Difusión

En España actualmente se está aplicando la OP-1 en la artrodesis del raquis mediante el procedimiento de uso compasivo.

Tecnologías alternativas

Autoinjerto

Características clínicas

Tipo de Tecnología

MEDICAMENTO

Ámbito de aplicación de la Tecnología

HOSPITALARIO.

Indicaciones

Alternativa al autoinjerto en pacientes que requieran fusión espinal lumbar.

Eficacia, efectividad y seguridad

Efectividad clínica

Informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se recuperó un informe de la Australian and New Zealand Horizon Scanning Network publicado en 2004³. La principal conclusión es que la evidencia disponible sobre la OP-1 en esta indicación es muy limitada y debería volver a revisarse pasado un año (informe aún no disponible).

Revisiones sistemáticas

No se han recuperado revisiones sistemáticas ni metanálisis.

Ensayos clínicos

Descripción

Se recuperaron 7 artículos originales que corresponden a tres ensayos clínicos^{4,5,6,7} (uno de ellos con dos publicaciones), un estudio piloto con grupo control histórico^{8,9} (también con dos publicaciones) y una serie de casos¹⁰.

Para la evaluación del producto se seleccionaron finalmente los tres ensayos clínicos, según los criterios de inclusión preestablecidos (anexo 3).

Los tres ensayos clínicos se llevaron a cabo con asignación aleatoria y en un caso fue ciega. En los tres ensayos los pacientes se sometieron a fusión espinal posterolateral. En dos casos se comparó la OP-1 con el injerto de hueso autólogo de cresta iliaca^{5,6} y en el otro, frente a autoinjerto local más cerámicas de fosfato cálcico⁷.

En el estudio de Vaccaro⁵ se incluyeron 48 pacientes, aunque únicamente se publicaron los datos de dos de los tres grupos evaluados. En total se analizaron 36 pacientes con espondilolistesis degenerativa grado I-II y claudicación neurogénica. Se excluyeron los pacientes fumadores u obesos. Se evaluó la respuesta a la intervención con tres variables principales: porcentaje de pacientes con evidencia radiológica de la fusión, porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción en la escala OSWESTRY de discapacidad de al menos el 20% desde la medición basal y medida de la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36. El seguimiento mínimo fue de dos años.

La población del estudio de Johnsson⁶ estaba compuesta por 20 pacientes con espondilosis a nivel L5 y un deslizamiento vertebral máximo del 50%, con dolor lumbar pero sin necesidad de cirugía descompresiva, a los cuales se les realizó seguimiento durante un año. Los autores evaluaron 2 tipos de variables principales: las translaciones y rotaciones de la L5 con relación al sacro a través del análisis radioestereométrico de forma tridimensional (en total seis variables), y el porcentaje de fusiones a través de radiología convencional (una única variable).

Kanayama et al⁷ estudiaron a 20 pacientes con espondilolistesis degenerativa L3-L4 o L4-L5 y estenosis espinal, con claudicación neurogénica. Se evaluó la fusión mediante radiología.

En ninguno de los ensayos los pacientes habían sido tratados previamente mediante cirugía.

Calidad

Para evaluar los ensayos clínicos se utilizaron las recomendaciones del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe), utilizando sólo las seis preguntas de validez y la escala de Jadad (ANEXO 4). El máximo de puntuación a obtener con esta escala es de 5. Los estudios con puntuación entre 0 y 2 se consideran de mala calidad.

El ensayo clínico de Vaccaro⁵ respondió afirmativamente a las 6 preguntas de validez de los resultados de la guía CASPe y alcanzó 5 en la escala de Jadad, lo que indica una calidad alta en términos de validez interna del ensayo. Existen sin embargo dos limitaciones importantes en este ensayo :

Pérdida del seguimiento superior al 25%.

La reducción del 20% en la escala de ODI no es una medida estándar de resultado. La FDA asegura que lo clínicamente relevante es un cambio de al menos 15 puntos en esta escala, objetivo que no queda claro en el estudio.

El ensayo clínico de Johnson⁶ respondió afirmativamente a 4 preguntas de validez de la guía CASPe y alcanzó 3 puntos en la escala de Jadad. Esto indica una calidad media en términos de validez interna. Su principal problema metodológico fue que la evaluación de la respuesta no se realizó de un modo ciego.

El ensayo clínico de Kanayama⁷ respondió a 4 preguntas de validez de la guía CASPe y obtuvo 2 puntos en la escala de JADAD, ya que no se menciona el método de aleatorización ni si la evaluación fue ciega.

Resultados

En el ensayo clínico de Vaccaro⁵ no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con evidencia de fusión radiológica. Tampoco en las otras dos variables principales, a pesar de que en estos últimos los datos no se analizaron por intención de tratar, sino únicamente sobre los pacientes que finalizaron el estudio. Se midieron también, de forma secundaria, los días de estancia hospitalaria, tiempo de intervención y la tensión de la pierna, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos.

En el ensayo clínico de Johnson⁶, La única diferencia entre ambos grupos fue que una de las variables radioestereométricas, número de casos con estabilización de la translación L5 a lo largo del eje vertical, fue mayor en el grupo de autoinjerto ($p=0.03$, test de Fisher). La evaluación radiológica convencional no mostró diferencias en el número de pacientes con unión ósea. Se valoró además el número de pacientes con dolor grave, moderado o sin dolor al año post-cirugía sin encontrarse diferencias entre ambos grupos, si bien no se menciona la escala o modo de medida. No se valoró ninguna otra variable relacionada con la satisfacción o calidad de vida del paciente.

En el estudio de Kanayama⁷ la fusión se consiguió en el 78% de los pacientes con OP-1y en el 90% de los pacientes con autoinjerto. No se indica si estos resultados son estadísticamente significativos, ni se ajustan por la edad, variable diferente entre ambos grupos al inicio del ensayo ($p<0,05$). Se valoraron además las variables de satisfacción de los pacientes con la escala ODI y la de discapacidad con la escala OWESTRY, sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

Riesgos y seguridad

En el ensayo de Vaccaro⁵ la seguridad se midió comparando la naturaleza y la frecuencia de los efectos adversos. Como efectos adversos se incluyeron los eventos clínicos que precisaron atención médica. No se encontraron diferencias entre ambos grupos. En ningún paciente hubo toxicidad sistémica, formación de hueso ectópico o estenosis espinal recurrente, aunque hubo un caso de pseudoartrosis sistémica que requirió cirugía de revisión.

En el ensayo de Johnson 2002⁶ tampoco se observaron diferencias en cuanto a la aparición de efectos adversos locales o sistémicos.

En el ensayo de Kanayama⁷ no se menciona explícitamente la frecuencia o el carácter de los acontecimientos adversos.

En ninguno de los estudios se hace mención a la aparición de anticuerpos anti-proteína osteogénica.

Estudios en marcha

Se ha localizado dos ensayos. Uno es un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa de la OP-1 en cirugía de fusión lumbar. España participa con dos centros y un total de 20 pacientes. El otro estudio se lleva a cabo en EEUU y evalúa el uso de la OP-1 Putty® en pacientes con espondilistesis lumbar degenerativa y estenosis espinal. Los pacientes se trataran con OP-1 Putty® o autoinjerto en una proporción 2:1.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No se localizaron estudios de evaluación económica.

Coste por unidad y precio

El precio del vial de proteína osteogénica liofilizada (Osigraft ®) es de 3.872 €
Se precisan entre uno y dos viales por intervención.

Conclusiones

- La utilización de la OP-1 en la cirugía de fusión lumbar en pacientes sin tratamiento quirúrgico previo, no ofrece, por el momento, resultados concluyentes en cuanto a eficacia ni seguridad que recomienden su uso en este procedimiento en sustitución del autoinjerto.
- No existen evidencias suficientes que avalen su uso como alternativa al autoinjerto en pacientes con patologías asociadas que precisen revisión de la cirugía lumbar.

Referencias

1. Gibson JNA, Waddell G. Cirugía para la espondilosis lumbar degenerativa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
2. Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, Groff MW, Khoo L, Matz PG, et al. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. *J Neurosurg Spine*. 2005 Jun;2:679-85.
3. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network: OP-1 Putty® for posterolateral lumbar fusion [Internet]. [Consultado Abril 2006]. URL <http://www.horizonscanning.gov.au>.
4. Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz HN, et al. A pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 Putty (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis for degenerative spondylolisthesis. *Spine*. 2004;29:1885-92.
5. Vaccaro AR, Anderson G, Patel T, Fischgrund J, Truumees E, Herkowitz H, et al. Comparison of Op-1 Putty (rhBMP-7) to iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis. *Spine*. 2005;30:2709-16.
6. Johnsson R, Stromqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine*. 2002;27:2654-61.
7. Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, Yamane S, Bauer TW, Togawa D. A Prospective Randomized Study of Posterolateral Lumbar Fusion Using Osteogenic Protein-1 (OP-1) Versus Local Autograft With Ceramic Bone Substitute: Emphasis of Surgical Exploration and Histologic Assessment. *Spine*. 2006;31:1067-74.
8. Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz H, et al. A pilot safety and efficacy study of OP-1 putty (rhBMP-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. *Eur Spine J*. 2003; 12(5):495-500.

9. Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz H. A 2-year study evaluating the safety and efficacy of OP-1 Putty (rhBMP-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. *Spine*. 2005;14:623-29.
10. Govender P, Rampersaud YR, Rickards L, Fehlings MG. Use of osteogenic protein-1 in spinal fusion and preliminary results in a prospective series of high-risk cases. *Neurosurg Focus*. 2002;13:1-6.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE <hasta abril 2006>

- #1. "bone morphogenetic protein*" in TI
- #2. "bmp-7" in TI
- #3. op-1 in TI
- #4. rhBMP-7 in TI
- #5. rhOP-1 in TI
- #6. "osteogenic protein*" in TI
- #7. #1 or #2 or #3 or #5 or #6
- #8. "Arthrodesis"/ adverse-effects , instrumentation ,
- #9. methods , trends , utilization
- #10."Spondylolisthesis"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #11."Spondylitis"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #12."Spondylarthritis"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #13."Spinal-Stenosis"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #14."Spinal-Curvatures"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #15."Intervertebral-Disk-Displacement"/ drug-therapy.
- #16."Spinal-Diseases"/ drug-therapy , surgery , therapy
- #17.#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15.
- #18.#16 and # 7

EMBASE <hasta abril 2006>

- #1. ('bone morphogeneticprotein-7':ab,ti OR 'OP-1':ab,ti)
- #2. spine disease'/exp
- #3. 'arthrodesis'/exp
- #4. 'spine fusion'/exp
- #5. #2 OR #3 OR #4
- #6. #1 AND #5

Anexo 2. Criterios de inclusión

Diseño:

- Metanálisis
- Revisiones sistemáticas
- Ensayos clínicos con o sin asignación aleatoria .
- Estudios observacionales con grupo control (estudios de cohortes o casos y controles).

Población:

- Pacientes mayores de 18 años con patología degenerativa de la columna lumbar.
- Tamaño muestral mínimo de 30 sujetos.

Intervención:

- Proteína osteogénica-1 en cirugía de fusión lumbar sola o combinada con autoinjerto.
- Comparación: Cualquier alternativa, incluida la ausencia de intervención en el grupo control.

Resultados:

- Variables quirúrgicas
- Variables radiológicas
- Variables clínicas centradas en el paciente.
- Efectos adversos.

Criterios de exclusión

- Revisiones de tipo descriptivo narrativo
- Estudios en patología dental
- Estudios experimentales.
- Estudios con seguimiento de los pacientes inferior a 6 meses.
- Cartas al director, editoriales, comunicaciones a congresos.

Anexo 3. Estudios analizados

Autor y año	Sujetos	Pauta Intervención	Pauta Control	Mediciones	Resultados (eficacia y seguridad)																		
Vaccaro et al. 2005	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Espondilolistesis degenerativa grado I-II con estenosis L3-L4 ó L4-L5 con claudicación.</p> <p>No cirugía lumbar previa.</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>Fumadores</p> <p>Obesos</p>	<p>Laminectomía + facetectomía+ artrodesis posterolateral con OP-1</p>	<p>Laminectomía + facetectomía+ artrodesis posterolateral con autoinjerto de cresta íiaca.</p>	<p>Medidas Principales</p> <p>Mejora del 20% en la escala Oswestry</p> <p>Evaluación radiológica de la fusión</p> <p>Medidas Secundarias</p> <p>Estancia hospitalaria</p> <p>Tiempo de intervención</p>	<p>Variable: Fusión radiológica</p> <table border="1"> <tr> <td>Grupo</td> <td>% respuesta</td> <td>p</td> </tr> <tr> <td>Op-1</td> <td>73,7%</td> <td>0,675</td> </tr> <tr> <td>Autoinjerto</td> <td>60,0 %</td> <td></td> </tr> </table> <p>Variable: Mejoría clínica</p> <table border="1"> <tr> <td>Grupo</td> <td>% respuesta</td> <td>p</td> </tr> <tr> <td>Op-1</td> <td>85,7%</td> <td>0,39</td> </tr> <tr> <td>Autoinjerto</td> <td>72,7%</td> <td></td> </tr> </table>	Grupo	% respuesta	p	Op-1	73,7%	0,675	Autoinjerto	60,0 %		Grupo	% respuesta	p	Op-1	85,7%	0,39	Autoinjerto	72,7%	
Grupo	% respuesta	p																					
Op-1	73,7%	0,675																					
Autoinjerto	60,0 %																						
Grupo	% respuesta	p																					
Op-1	85,7%	0,39																					
Autoinjerto	72,7%																						
Johson et al. 2002	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Espondilolisis -L5 con dolor lumbosacarl sin necesidad de cirugía descompresiva</p> <p>No cirugía lumbar previa para el tratamiento del dolor.</p>	<p>Fusión lumbar posterolateral no instru-mentalizada con OP-1 (un implante en cada lado espinal)</p>	<p>Fusión lumbar posterolateral no instru-mentalizada con autoinjerto</p>	<p>Medidas Principales</p> <p>Translaciones y rotaciones de la L5 con relación al sacro través del análisis radioes-tereométrico.</p> <p>Evaluación radiológica de formación ósea</p> <p>Respuesta clínica: dolor, necesidad de analgésicos.</p>	<p>Variable: Evaluación radioestereométrica</p> <p>Sin diferencias entre ambos grupos en 5 de las 6 variables medidas.</p> <p>Variable: Evaluación radiológica de formación ósea</p> <p>Sin diferencias entre ambos grupos.</p> <p>Variable: Respuesta clínica</p> <p>Sin diferencias entre ambos grupos.</p>																		

Autor y año	Sujetos	Pauta Intervención	Pauta Control	Mediciones	Resultados (eficacia y seguridad)									
Kanayama et al. 2006	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Espondilolistesis degenerativa L3-L4 ó L4-L5 con estenosis espinal y claudicación neurogénica. No cirugía lumbar previa.</p> <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumadores - Obesos 	<p>Fusión posterolateral instrumentalizada con OP-1.</p>	<p>Fusión posterolateral instrumentalizada con OP-1.</p>	<p>Medida Principal</p> <p>Evaluación radiológica de la fusión</p> <p>Mejoría clínica según el cuestionario ODI</p> <p>Evaluación quirúrgica de la fusión.</p>	<p>Variable: Fusión radiológica</p> <p>No se facilitan los datos de ambos grupos.</p> <p>Variable: Fusión radiológica</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupo</th> <th>% respuesta</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Op-1</td> <td>77%</td> <td>no se facilita</td> </tr> <tr> <td>Autoinjerto</td> <td>90 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Variable: Mejoría clínica</p> <p>Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.</p>	Grupo	% respuesta	p	Op-1	77%	no se facilita	Autoinjerto	90 %	
Grupo	% respuesta	p												
Op-1	77%	no se facilita												
Autoinjerto	90 %													

Efficacy and safety of osteogenic protein-1 in lumbar spine fusion surgery. *Full Text*

The translation of this report is focused just on its contents. The charts, graphics and bibliography should be looked-up on in the Spanish version

Table of contents

- Key points..... 33
- Description of the technology 35
- Methods 37
- Efficacy, effectiveness and safety 39
- Economic issues 43
- Conclusions..... 45

Key points

- Osteogenic protein -1(OP-1) is proposed as an alternative to autograft to promote the fusion of vertebrae in posterolateral spinal fusion surgery required for various different diseases of the lumbar spine.
- Three clinical trials have been conducted on OP-1 in lumbar spine surgery, with a low number of patients and in heterogeneous populations using different surgical techniques. In all trials, the fusion rate achieved was assessed by radiological techniques even though the criterion of radiological fusion did not always correlate with sound functional status. A relevant clinical endpoint was also included for measurement in two of the trials.
- No superiority has been proven for treatment with OP-1 in any of the clinical or radiological endpoints examined in comparison with autografting, which is the current gold standard for this kind of surgery. No analysis by subgroup was performed.
- The side effects were comparable in both treatment groups. Although the clinical trials suggest that OP-1 is safe, it is unclear whether safety can be conclusively proven in view of the trial design. Further studies with different endpoints for final outcomes are required to assess the potential adverse effects adequately. Also, due to the limited sample size, the trials are insufficiently powered to draw significant conclusions regarding medium- to low-frequency complications.
- The recommendations for use by the FDA (alternative to autograft in patients requiring revision surgery for lumbar spine fusion, particularly diabetic patients, smokers or patients with osteoporosis), have not been validated by clinical trials since this population has not been assessed in the papers available.
- OP-1 involves a major increase in cost compared with current clinical practice and does not seem to provide any advantage in terms of efficacy or safety.

Description of the technology

Name of the technology

Recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1,OP-1)

Description of the technology

OP-1, also known as morphogenetic protein type 7 (BMP-7, Bone Morphogenetic Protein-7) belongs to a group of molecules known as bone morphogenetic proteins (BMPs). Thanks to their osteoinductive action, these molecules are involved in the growth of bone tissue. This action causes recruitment of undifferentiated mesenchymal cells that differentiate into either chondroblasts or osteoblasts, thus contributing to bone regeneration by promoting bone turnover from cells at the defect site.

OP-1 is obtained from a recombinant Chinese hamster ovary cell line. Two forms are currently marketed, namely one is a freeze-dried powder with bovine collagen for an implantable suspension (Osigraft®), and the second has the addition of carboxymethylcellulose (OP-1 Putty®).

The protein is presented in powder form to be reconstituted at surgery with saline to form the putty. This is then placed surgically directly on the area to be fused. When this bonds to the cell surface, the active ingredient triggers a succession of cell events leading to the formation of chondroblasts and osteoblasts. The insoluble collagen matrix in which OP-1 is embedded provides a bio-absorbable “scaffolding” for the processes of cell differentiation and proliferation that are both dependent on and induced by the active ingredient.

Development status of the technology

In Europe, OP-1 is available combined with bovine collagen (Osigraft®) for the approved indication of treatment for tibial pseudo-osteoarthritis.

In the USA, there is also a formulation with the addition of carboxymethylcellulose (OP-1™ Putty) that was granted human device exemption for compassionate use in April 2004, for the indication of an alternative to autografts in *posterolateral spinal fusion* in compromised patients (for instance, diabetics, smokers, etc.) This approval process enables, albeit with several constraints, the use of a health product even

though sufficient data is not yet available to secure FDA approval. In this case, the product has only been proven to provide a likely benefit. Formal approval is currently under consideration by the FDA for this indication.

The carboxymethylcellulose product is not marketed in Europe. According to a personal communication from the manufacturing laboratory, application for marketing authorisation will be submitted towards the end of 2007.

Distribution

Currently, the product OP-1 is being applied in Spain for compassionate use in procedures for spinal arthrodesis.

Alternative Technologies

Autograft

Methods

Type of technology

MEDICINAL DRUG

Scope for application of the technology

HOSPITAL

Indications

Alternative to autograft in patients requiring lumbar spine fusion.

Efficacy, effectiveness and safety

Clinical efficacy

Reports from Health Technology Assessment Agencies

A report by the Australian and New Zealand Horizon Scanning Network in 2004³ was retrieved. The main conclusion drawn was that only limited evidence is available for the use of OP-1 for this indication and should be reviewed in one year's time (this second report is not yet available).

Systematic reviews

No systematic reviews or meta-analyses have been found.

Clinical trials

Description

In all, 7 original papers reporting on three clinical trials were retrieved^{4,5,6,7} (one of these with two publications), a pilot study with a historical control group^{8,9} (also with two publications) and a case report.

The three clinical trials were finally selected to assess the product, in line with the pre-set inclusion criteria (Appendix 3).

All three clinical trials included randomisation while only one was blinded. In all three trials, posterolateral lumbar fusion with OP-1 was compared with posterolateral lumbar fusion by autografting.

In the study by Vaccaro⁵, 48 patients were included although data was published for only two of the three groups assessed. In all, 36 patients with Grade I-II degenerative spondylolisthesis and neurogenic claudication secondary to decompression surgery were evaluated. Minimum follow-up spanned two years.

The study population in Johnson's study⁶ entailed 20 patients with L5 spondylosis and maximum vertebral slip of 50%, involving lumbar pain but with no need for decompression surgery. The patients were monitored for one year.

Kanayama et al⁷ studied 20 patients with degenerative spondylolisthesis at L3-L4 or L4-L5 and spinal stenosis, with neurogenic claudication.

None of the patients in these trials had undergone previous surgical treatment.

Quality

A critical appraisal of the three trials has been performed in line with the CASP recommendations as adapted by CASP Spain (CASPe), using only the six validity questions, and with the Jadad scale (Appendix 4).

For the clinical trial by Vaccaro⁵ there was a positive response to all 6 questions on outcome validity on the CASPe guideline and a score of 5 on the Jadad scale, pointing to the high quality of internal validity of this trial.

Johnson's trial⁶ responded positively to 4 of the CASPE guideline questions on validity and scored 3 on the Jadad scale, indicating only average quality in terms of internal validity. The main methodological flaw is the lack of blinding for response evaluation.

The clinical trial by Kanayama⁷ responded positively to 4 validity questions from the CASPe guideline and scored 2 on the JADAD scale, as there was no mention provided of the randomisation method used or whether assessment was blinded.

Outcomes

In the clinical trial by Vaccaro⁵ the response to the procedure was assessed by three main endpoints: percentage of patients with radiological evidence of fusion, percentage of patients attaining a reduction of at least 20% in the Oswestry disability scale from baseline measurement and a *quality of life* measure using the SF36 questionnaire. No significant differences were seen in the percentage of patients with radiological evidence of fusion. There was no significant difference in the other two endpoints either, in spite of the fact that these data were not provided on an intention to treat basis but only for patients completing the study. The length of hospital stay, procedure time and postoperative straight leg tension were also measured secondarily, with no significant differences between the two treatment groups.

In Johnson's clinical trial⁶, two kinds of main endpoints were assessed, namely translations and rotations in L5 relative to the sacrum through 3-D radiostereometric analysis (six endpoints in all), and the percentage of fusions using conventional radiology (a single endpoint). The only difference between

both groups was that there was a higher radiostereometric endpoint score, namely the number of cases with stabilisation of L5 translation along the vertical axis, in the autograft group ($p=0.03$, Fisher test). Conventional radiological assessment showed no differences in the number of patients with bone fusion. The number of patients with severe, moderate or no pain post-operatively was also studied. No differences were seen between groups although no mention is provided of the scale or measurement method used. No other variables related either to patient satisfaction or to quality of life were considered.

Kanayama⁷ used two endpoints to assess fusion. Firstly, radiological assessment, achieved in 78% of the patients with OP-1 and in 90% of the autograft patients. Arthrodesis through surgical examination was also evaluated as the second endpoint. For this endpoint, radiological fusion was seen in 85% of patients in the OP-1 group and 78% of the autograft group. No indication is given as to whether these outcomes are statistically significant, and whether they have been adjusted for age, which showed a difference between both groups at the beginning of the trial ($p<0.05$). Also, patient satisfaction was assessed with the ODI scale while the Oswestry scale was used to assess disability, again with no differences between both groups.

Risks and safety

In Vaccaro's study⁵, safety was measured by comparing the nature and frequency of adverse effects. Only clinical events requiring medical attention were included as adverse effects. No differences were found between both groups. No patient suffered systemic toxicity, ectopic bone formation or recurrent spinal stenosis.

In Johnson's 2002 study⁶ no differences were seen either in terms of the onset of local or systemic adverse effects.

No explicit mention is given in Kanayama's study⁷ on the frequency or nature of adverse events.

None of the studies refer to the formation of antibodies against osteogenic protein.

Studies underway

A multicentre study on OP-1 and lumbar fusion surgery is currently underway in Europe. Two centres in Spain are taking part in the study with a total of 20 patients.

Economic issues

Economic Assessment Studies

No studies on economic evaluation were found.

Cost per unit and price

The price of the vial with freeze-dried osteogenic protein (Osigraft®) is 3,872 € Between one and two vials are required per procedure.

Conclusions

- For the time being, the use of OP-1 in lumbar fusion surgery does not provide conclusive outcomes in terms of efficacy and safety that would recommend its use in this procedure in place of autograft.
- There is insufficient evidence to support its use as an alternative to autologous graft in patients with diseases requiring lumbar surgery.

