

EPTOTERMINA alfa en pseudoartrosis tibial

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
19/08/2013

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	3
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	3
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	4
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	5
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	5
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	7
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	7
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	7
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.	8
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	8
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	8
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	9
7. AREA ECONÓMICA	9
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.	9
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	9
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.	10
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	11
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	11
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.	11
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	11
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	11
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.	13
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	13
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.	13
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).	13
9.- BIBLIOGRAFÍA.	13
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	14
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	15
ANEXO APARTADO 5.2.b	16

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Eptotermina alfa

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de pseudoartrosis tibial, de al menos 9 meses de duración, debida a traumatismo, en pacientes con esqueleto maduro, en casos en que el tratamiento con autoinjerto no haya dado resultado previamente, o sea inviable.

Autores / Revisores: Nuria Martínez Casanova, Francisco Sierra García.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. No se recibió ninguna propuesta o alegación.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Eptotermina alfa (Proteína osteogénica-1 humana recombinante).

Nombre comercial: Osigraft®

Laboratorio: Olympus Biotech Corporation

Grupo terapéutico. Denominación: Proteína morfogenética ósea

Código ATC: M05BC02

Vía de administración: Implantación

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades envase	por	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Osigraft 3,3 mg polvo para suspensión para implantación*	1		914606	2.920 €

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción

Eptotermina alfa, inicia la formación ósea induciendo la diferenciación celular en células mesenquimatosas que acuden a la zona del implante desde la médula ósea, el periostio y el músculo. Una vez que se une a la superficie celular, el principio activo produce una sucesión de eventos celulares que llevan a la formación de condroblastos y osteoblastos, que desempeñan una función clave en el proceso de formación ósea. La matriz de colágeno es insoluble y consta de partículas cuyo tamaño oscila entre 75 y 425 micrometros. Esta matriz proporciona un "andamio" bioabsorbible adecuado para los procesos de diferenciación y proliferación celular que requieren anclaje y están inducidos por el principio activo. Los eventos celulares inducidos por el principio activo se producen dentro de esta matriz de colágeno. La

matriz es también osteoconductora y permite el crecimiento óseo hacia el interior del defecto desde el hueso sano circundante.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Tratamiento de la pseudoartrosis tibial de al menos 9 meses de duración, debida a traumatismo, en pacientes con esqueleto maduro, en casos en los que el tratamiento con autoinjerto no haya dado resultado previamente o sea inviable (mayo 2001).

EMEA(1): Tratamiento de la pseudoartrosis tibial de al menos 9 meses de duración, debida a traumatismo, en pacientes con esqueleto maduro, en casos en los que el tratamiento con autoinjerto no haya dado resultado previamente o sea inviable (mayo 2001).

FDA: Con colágeno: alternativa al autoinjerto en pseudoartrosis recalcitrante de huesos largos, en los casos que el tratamiento con autoinjerto sea inviable y otras alternativas hayan fracasado (2001).

FDA: Si se le añade carboximetilcelulosa (OP-1 Putty ®): una alternativa al autoinjerto en pacientes comprometidos para favorecer la fusión entre las vértebras en la cirugía de fusión lumbar para quienes la extracción de hueso autólogo ó de médula ósea no son factibles o no se espera que promuevan la fusión.

4.3 Posología, forma de preparación y administración

Eptotermina debe ser utilizado por un cirujano debidamente cualificado.

La dosis recomendada es de una única administración en adultos. Dependiendo del tamaño del defecto del hueso, se puede necesitar más de un vial. La dosis máxima recomendada no debe sobrepasar los 2 viales, ya que no se ha establecido la eficacia en el tratamiento de la pseudoartrosis con defectos óseos que requieran dosis más altas.

Población pediátrica

Eptotermina está contraindicado en niños y adolescentes (menores de 18 años) y en casos de esqueleto inmaduro.

Técnica de administración

Uso intraóseo.

El producto reconstituido se administra mediante aplicación quirúrgica directa en la zona con pseudoartrosis en contacto con la superficie ósea preparada. A continuación, los tejidos blandos circundantes se cierran alrededor del implante. La experiencia de ensayos clínicos controlados se limita a la estabilización de la fractura mediante enclavado intramedular.

4.4 Farmacocinética

No existen datos relativos a la farmacocinética del principio activo en humanos. No obstante, los resultados de los estudios de implantación de Osigraft en animales demuestran que el principio activo (eptotermina alfa) en su mayor parte no presenta disponibilidad sistémica.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación

No hay otro fármaco para esta indicación.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (Noviembre de 2011).

El principal estudio que evaluó la eficacia y seguridad de eptotermina alfa (OP-1) fue el estudio de Friedlaender G y col.(2) En este estudio se comparó OP-1 con autoinjerto de hueso (considerado como el gold estándar) en el tratamiento de no uniones tibiales establecidas con al menos 9 meses de duración.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1a. Resultados ensayo pivotal Fase III NCT00679328

Referencia: Friedlaender G y col. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8(2).

-Nº de pacientes: 122 pacientes (124 fracturas no unidas) aleatorizados ratio 1:1 (63 rhOP-1+clavo intramedular, 61 autoinjerto de hueso+ clavo intramedular) en ambos grupos existían paciente que habían sido sometidos a un autoinjerto previamente

-Diseño: comparativo, prospectivo, randomizado y parcialmente ciego (el cirujano conocía a qué grupo pertenecía cada paciente, el radiólogo no), controlado con autoinjerto de hueso.

-Tratamiento grupo 1: rhOP-1 3,5 mg junto con colágeno bovino+ clavo intramedular (nuevo o ya presente)

-Tratamiento grupo 2: autoinjerto (nuevo o ya presente)

-Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de pseudoartrosis de tibia de 9 meses de duración sin evidencia de curación progresiva en los 3 meses anteriores

-Criterios de exclusión:

- Pacientes que según criterio del cirujano fuesen candidatos a una fijación interna como único manejo
- Presencia de infección en la fractura.
- Pacientes con inmadurez esquelética.
- Enfermedad autoinmune.
- Con hipersensibilidad confirmada al principio activo o al colágeno
- Embarazo o lactancia.
- En tratamiento con quimioterapia, radioterapia o con inmunosupresión

-Pérdidas: 33 pacientes no recibieron ninguno de los tratamientos ensayados y 110 no tenían evaluación tumoral de base o a las 12 semanas (o ambas).

-Variable principal: eficacia clínica y radiológica a los 9 meses

-Variables secundarias: presencia de dolor en la fractura, capacidad para soportar peso en la extremidad a los 9 meses; necesidad de una segunda intervención; pérdida de sangre durante la intervención y duración hospitalaria

-Tipo de análisis: por protocolo

VARIABLE PRINCIPAL

Variable	rhOP-1 (n=63)	Autoinjerto (n=61)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	P
Eficacia clínica (9 meses)	81% (n=51)	85% (n=52)	4 (-17,5-8,9)	N.S	0,524
Eficacia clínica (24 meses)	82% (n=37/45)	82% (n=31/38)	0	N.S	0,939
Eficacia radiológica (1 corte)	75% (n=47)	84% (n=51)	9 (-23,2-(+)5,2)	N.S	0,218
Eficacia radiológica (3 ó 4 cortes)	62%	74%	12 (-28,2%-(+)4.4%)	N.S	0,158

VARIABLES SECUNDARIAS

Variable	rhOP-1 (n=63)	Autoinjerto (n=61)	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	P
Necesidad de una nueva intervención en los 9 meses de seguimiento	5%	10%	5 (-14,2-(+)4,1)	N.S	0,276
Pérdida de sangre operatoria (ml)	254 (10-1150)	354 (35-1200)	100	N.S	0,049
Duración hospitalaria	3,7 (0-18)	4,1 (1-24)	0,4 días		0,941
Soporte de peso	86% (n=54)	85% (n=52)	1	N.S	0,817
Dolor al soportar peso	89% (n=56)	90% (n=55)	1	N.S	
Incidencia de osteomielitis	3% (n=2)	21% (n=13)	18% (7,0-29,3)	6 (4-15)	0,002

La eficacia clínica se definió como capacidad total de soporte de peso, presencia de dolor no severo en el momento de soportar el peso y la no necesidad de intervenciones posteriores con el propósito de mejorar el resultado.

A los pacientes sometidos a autoinjerto se les midió el dolor que presentaban en la zona de extracciones: 75% de los casos presentaron dolor postoperatorio de moderado a grave. Dolor crónico se presencia en el 23% de los pacientes a los 6 meses y en el 5% a los dos años de la intervención.

En el 10% de los pacientes tratados con OP-1 se detectaron anticuerpos frente a la proteína, transitorios y de bajo título, los cuales no tuvieron ninguna relevancia clínica.

De los 122 pacientes, del grupo tratado con OP-1, el 43%, había sido sometido a un autoinjerto anteriormente frente al 31% del otro grupo. En este subgrupo de pacientes no se observaron diferencias significativas.

Se utilizó un único vial de OP-1 en 47 de 63 no uniones.

Un alto porcentaje de pacientes del grupo de OP-1 eran fumadores (74% en el grupo de OP-1 vs 57% en el grupo de autoinjerto) y presentaba una mayor prevalencia de no uniones atróficas (41% vs 25%), ambos factores pronóstico negativos para la curación de fracturas.

La duración de la estancia, el tiempo de intervención y la pérdida de sangre operatoria en el grupo de autoinjerto tienden a ser superiores, pero está en relación con la extracción de hueso donado.

- **Estudio observacional no controlado.** Fueron objeto de estudio 68 pacientes diagnosticados de pseudoartrosis de tibia de al menos 9 meses de duración tratados con OP-1. Comprendía 36 fracturas cerradas y 29 abiertas. En el 35,3% de los casos había fracasado el autoinjerto de hueso anteriormente. En el 25% de los pacientes la terapia se combinó con el autoinjerto óseo, entre los cuales, a 14 ya se había realizado esta técnica. En 40 pacientes la terapia se combinó con terapia adyuvante. La media de seguimiento fue de 18 meses (intervalo 12-30). La tasa de éxito fue de 89,7% y la media de tiempo hasta alcanzar la curación fue de 6,5 meses (intervalo 3-15 meses). En el 10,3% fracasó la terapia(3).
- **Zimmermann et al. describieron la experiencia en 21 pacientes** con no unión de fracturas de huesos largos. Un total de 23 unidades de OP-1 se implantaron en el fémur (7), tibia (12), húmero (2) y antebrazo (2). En 15 de los casos el OP-1 se combinó con injerto óseo y en 8 pacientes se utilizó como procedimiento único. No se documentaron complicaciones peri- o postoperatorias. Tras un seguimiento mínimo de 6 meses, 22/23 implantes fueron satisfactorios con curación ósea desde el punto de vista clínico y radiológico (un paciente no mostró consolidación de la no unión)(4).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El ensayo pivotal no se realizó por intención de tratar. En el grupo tratado con OP-1 había un porcentaje mayor de pseudoartrosis atróficas ($p=0,048$), lo que podría resultar en una aparente falta de efectividad. Debido a que los pacientes fueron sometidos a fijación por clavo intramedular resulta difícil achacar todo el éxito clínico a OP-1 o al autoinjerto.

El estudio no compara la utilización de proteínas morfogenéticas frente a ningún control. Al realizarse otro tipo de intervenciones resulta difícil concretar el papel desarrollado por dicha proteína. Los autores destacan que en un porcentaje considerable el autoinjerto óseo, conocido como el gold estándar en este tipo de fracturas, había fracasado lo que representa un obstáculo a la hora de obtener resultados prometedores.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Informe EPAR en 2004(5), en base a los resultados del ensayo clínico referido anteriormente, indican que OP-1 no debe considerarse como tratamiento de primera línea de no unión tibial debido a que tras un análisis por protocolo no se pudo demostrar la no inferioridad de OP-1 frente al autoinjerto de hueso (considerado el gold estándar) a nivel radiológico, aunque sí demostró la no inferioridad en términos de curación clínica (dolor de intensidad no severa, apoyo completo de la carga).

Desde un punto de vista general, se consideró que un paciente alcanzaba el éxito terapéutico global si se obtenían datos de eficacia tanto clínica como radiológica y no existía la necesidad de una nueva intervención. Si no se alcanzaba alguno de los 3 criterios, el paciente se consideró fracaso.

El margen de no inferioridad, o valor delta, establecido fue del 20%. Por ello, el intervalo de confianza del RAR debe ser igual o inferior a 20%. Analizando las diferentes variables principales, observamos que en el caso de la eficacia clínica a los 9 meses, el IC 95% resultante es inferior a 20 (17,5%), por lo que se puede rechazar la hipótesis nula de no inferioridad y aceptar la hipótesis alternativa: eptotermina no es inferior al autoinjerto en más del 20%. Sin embargo en el caso de la eficacia radiológica, tanto en los resultados de un punto de unión como los de 3 o 4 puntos, el IC 95% superó el 20 % (23,2% y 28,2% respectivamente), por lo que no se pudo demostrar que eptotermina no sea inferior al autoinjerto. Basándose en estos resultados la EMA no recomienda el uso de eptotermina alfa como primera línea de tratamiento.

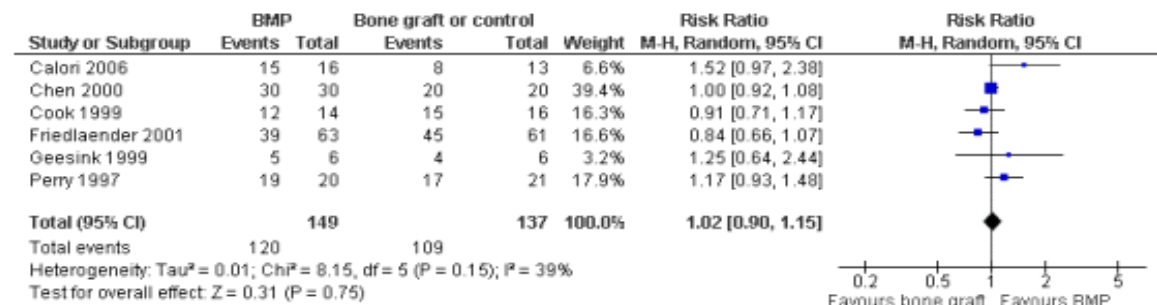
Encontramos una **revisión Cochrane con fecha del 2010**(6), donde se analizó los diferentes estudios aleatorizados disponibles sobre las proteínas morfogenéticas al mismo tiempo que las evaluaciones económicas disponibles. Se analizaron once estudios, de los cuales 2 utilizaban la proteína morfogenética tipo 2. De los 9 restantes, 4 analizaban el uso en pseudoartrosis de tibia y uno en pseudoartrosis de huesos largos. Ninguno de los estudios describe el método de aleatorización.

Estudios de pseudoartrosis de tibia comparando OP-1 con el autoinjerto.

- Chen 2000: escrito en chino; n= 80; 20 se sometieron a autoinjerto de hueso; 30 recibieron OP-1; 30 fueron sometido a otro tipo de intervención no descrita. La tasa de éxito a los 6 meses fue de 100% en ambos grupos
- Cook 1999: n=30; diagnosticados de pseudoartrosis de tibia de al menos 9 meses de duración. 14 recibieron OP-1; 16 se sometieron a autoinjerto de hueso de la cresta iliaca. En todos ellos se estabilizo la fractura con clavo intramedular fresado. Se midió el dolor, la capacidad de soportar peso y los resultados radiológicos. La tasa de éxito fue del 86% en el grupo tratado con OP-1 y del 94% en el del autoinjerto. Un paciente tratado con autoinjerto desarrollo infección.
- Perry 1997: solo disponible el abstract. n= 41; Se dividieron en tres grupos, unos recibieron OP-1; otros autoinjerto de hueso; los terceros estabilización mediante clavo intramedular.

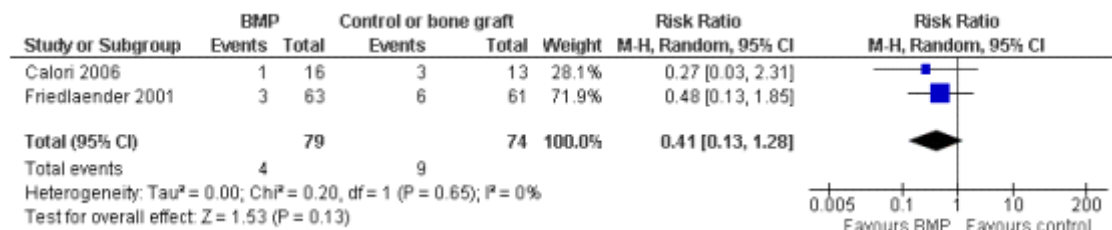
En la revisión concluyen que el riesgo relativo en pseudoartrosis para alcanzar el éxito es de 1,02 (95% IC 0,90 a 1,15).

Representación de resultados de comparación: resultados de proteína osteogénica frente a injerto de hueso. Participantes con pseudoartrosis de los huesos largos que alcanzan la consolidación (Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults (Review) 2010 The Cochrane Collaboration)



RAR= 1; NNT= N.S

Representación de resultados de comparación: resultados de proteína osteogénica frente a injerto de hueso. Participantes con pseudoartrosis de tibia o de huesos largos que requirieron un segundo procedimiento para alcanzar la consolidación. (Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults (Review) 2010 The Cochrane Collaboration)



RAR=7; NNT=N.S

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

No encontradas.

6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el ensayo pivotal todos los pacientes sufrieron algún efecto adverso leve o moderado. Los principales fueron fiebre, náuseas y vómitos, edema, molestia y hematoma en el lugar de la operación. El 40% de los pacientes de ambos grupos sufrieron efectos adversos graves, en apariencia no relacionados ni con la proteína morfogenética ni con el autoinjerto óseo. Se observó desarrollo de anticuerpos frente a OP-1 en el 10% de los casos y frente al colágeno tipo 1 en el 5% pero destacar que el título de anticuerpos fue bajo y transitorio. Solo un 3% de los pacientes desarrollaron osteomielitis frente a un 21% de los pacientes tratados con autoinjerto óseo (p = 0,002).

Si bien el autoinjerto es el único material que posee las 3 propiedades: osteogénicas, osteoinductoras u osteoconductoras, considerado como el gold estándar, no está exento de

complicaciones. Este tratamiento presenta el inconveniente de que la operación tiene una duración superior, ya que hay que abrir un segundo foco para extraer la cresta, y que por tanto hay un mayor riesgo de infección, entre las que encontramos la osteomielitis.

El resto de estudios no destaca ningún efecto adverso relevante.

Referencia:					
Resultados ensayo pivotal Fase III NCT00679328					
Referencia: Friedlaender G y col. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8(3).					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Proteína osteogénica-1 (n=61)	Autoinjerto (n=61)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH o NND (IC 95%)
-Artralgia	13	8	5	N.S	N.S.
-Dolor	13	15	2	N.S	N.S.
-Osteomielitis miembros inferiores	3	21	18(a favor de OP-1) (7,0-29)	0,002	6(4-15)
-Pirexia	51	46	5	N.S	N.S
-Vómitos	30	31	1	N.S	N.S
-Edema en la pierna	8	11	3	N.S	N.S
-Complicación mecánica del dispositivo ortopédico	41	46	5	N.S	N.S
-Hematoma	8	13	5	N.S	N.S
-Infección post-operatoria	23	20	3	N.S	N.S

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Sin datos adicionales.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

No encontradas.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones de empleo:

Eptotermina alfa no contribuye directamente a la fuerza biomecánica por lo que, si se necesitara estabilización mecánica inicial, se deberá usar con una fijación externa o interna. No obstante, puede que una fijación externa no garantice una inmovilización suficiente. El movimiento en la zona de pseudoartrosis podría afectar al proceso de curación de la fractura. La experiencia obtenida en ensayos clínicos controlados se limita a la estabilización de la pseudoartrosis tibial con la aplicación concomitante de clavos intramedulares .

El material implantado desplazado de la pseudoartrosis puede provocar osificación ectópica en los tejidos circundantes y posibles complicaciones. Por lo tanto, sólo puede administrarse en el defecto si se dispone de una visión adecuada y con sumo cuidado. Debe prestarse especial atención para evitar cualquier pérdida del fármaco debido a irrigación de la herida, cierre defectuoso del tejido circundante o hemostasia inadecuada.

Anticuerpos:

En la ficha técnica aparece que el 66% de los pacientes del estudio sobre pseudoartrosis tibial se detectaron anticuerpos frente a la proteína OP-1 tras la administración de eptotermina alfa, dato que no concuerda con lo encontrado en la literatura. El análisis de estos anticuerpos indicó que el 9% presentaba capacidad neutralizadora. En los ensayos clínicos no se observó asociación alguna con el resultado clínico ni con los efectos adversos. Deberá tenerse en cuenta la respuesta inmunitaria al fármaco y realizarse las pruebas necesarias para detectar la presencia de anticuerpos en suero en aquellos casos en que se sospeche de la existencia de un efecto inmunomodulador no deseado, incluidos aquellos casos en los que el producto no resulte eficaz.

Uso repetido:

No puede recomendarse el uso repetido del producto. Los estudios con anticuerpos anti-OP-1 demuestran cierta reactividad cruzada con las proteínas íntimamente relacionadas BMP-5 y BMP-6. Los anticuerpos anti-OP-1 tienen la capacidad de neutralizar la actividad biológica in vitro de, al menos, BMP-6. Por ello, tras la readministración de eptotermina alfa puede existir el riesgo de desarrollar autoinmunidad contra las proteínas BMP endógenas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

El ensayo clínico fundamental que respalda la autorización de eptotermina alfa no incluía el uso de rellenos óseos sintéticos. Los datos de seguimiento postcomercialización señalan que el uso del producto en combinación con un relleno óseo sintético puede provocar un aumento de la inflamación e infección locales y migración ocasional de los materiales implantados, por lo que no se recomienda.

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben informar a su cirujano en caso de que exista la posibilidad de un embarazo antes de recibir el tratamiento con el medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante al menos los 12 meses posteriores al tratamiento.

Embarazo:

Los estudios realizados con animales no permiten descartar los efectos de los anticuerpos anti-OP-1 sobre el desarrollo embrionario y fetal. Debido a los riesgos desconocidos para el feto en relación con el desarrollo potencial de anticuerpos neutralizadores de la proteína OP-1, no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto.

Lactancia:

En estudios con animales, se ha demostrado la excreción de anticuerpos anti-OP-1 de clase IgG en la leche. Como la IgG humana se secreta en la leche humana y se desconoce el posible daño que pueda causar al lactante, las mujeres no deberán dar el pecho durante el tratamiento. Eptotermina sólo se debe administrar a mujeres en período de lactancia cuando el médico a cargo decida que los beneficios son superiores a los riesgos. Se recomienda suspender la lactancia después del tratamiento.

Fertilidad:

No hay pruebas que sugieran que la eptotermina alfa influya en la fertilidad.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

7.- ÁREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	Medicamento
	Eptotermina alfa
Precio unitario (PVL+IVA)	2.920 €
Posología	1-2 viales
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	2.920-5.840 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables binarias					
Ensayo pivotal Fase III NCT00679328	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
	Osteomielitis	Autoinjerto	6 (4-15)	2.920€	17.520 € (11.680€ - 43.800€)

Debido a que las variables principales del estudio no presentan diferencias significativas frente al autoinjerto, el coste incremental no puede calcularse. Aun así lo realizaremos frente a una variable secundaria: desarrollo de osteomielitis y necesidad de una segunda intervención.

Coste del tratamiento de osteomielitis frente a la posibilidad de evitar esta infección:

Se estima que el coste eficacia incremental, es decir, los recursos necesarios para evitar una osteomielitis son de 17.520 €, pero también es compatible con un gasto entre 11.680€ y 43.800€, teniendo en cuenta sólo el coste del medicamento.

Se debe tener en cuenta que en el ensayo pivotal, 16 de las 63 pseudoartrosis fueron tratadas con 2 dosis de eptotermina lo que implica un aumento del CEI.

7.2.b-Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se llevó a cabo un estudio Eugen 2003(7) en pseudoartrosis de tibia, donde el objetivo fue realizar un análisis de coste efectividad comparativo entre el uso de proteínas morfogenéticas frente al autoinjerto de hueso y la técnica Ilizarov en el caso de Reino Unido y frente a la fijación con placa, combinado con autoinjerto si necesario, en el caso de Alemania.

Los autores tuvieron en cuenta los costes de los fármacos, de las intervenciones, de la cama y de las consultas. El seguimiento del paciente, incluido la fisioterapia fue tenido en cuenta. Los costes corresponden al año 2001 y se obtuvieron de "Unit Costs of Health and Social Care" publicado por personal de Servicios Sociales Unidad de Investigación (PSSRU) de la Universidad de Kent:

- Coste de OP-1: Reino Unido: £2.720; Alemania: 4.400€.
- Coste del tiempo quirúrgico (coste /hora): Reino unido £400 por hora por paciente; Alemania: 103 € por hora por paciente.
- Coste por estancia hospitalaria postoperación: Reino unido £223 por hora por paciente; Alemania: 309 € por hora por paciente.

El estudio no especifica de dónde obtuvo los datos. En los brazos de OP-1 y autoinjerto, los autores presuponen que se realizó una estabilización con clavo intramedular con anterioridad.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
	Eptotermina alfa 3,3 mg Vial (Osigraft®)		Autoinjerto óseo de cresta iliaca	Terapia de referencia
Precio unitario (precios de 2001)	Reino Unido £2.720	Alemania 4.400 €		
Coste médicos totales	£8.797	15.156 €	Reino Unido £9.084	Alemania 14.348 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia por fractura curada	Reino Unido: £ -287			
	Alemania: 808€ (a favor del control)			

Síntesis coste/beneficios:

	Coste por fractura curada con OP-1	Coste por fractura curada por autoinjerto/terapia de referencia	Coste incremental
Reino Unido	£10.860	£10.687	£173
Alemania	18.711€	16.880€	1.831€

Los autores concluyen que en el **Reino Unido**: el coste total promedio por paciente tratado con autoinjerto es mayor al de los tratados con OP-1. La diferencia en el coste, está relacionada con la alta probabilidad de tener complicaciones tras el autoinjerto. Los ratios de coste /efectividad de ambas opciones son comparables.

Los autores concluyen que en **Alemania**: el coste total promedio por paciente tratado con OP-1 es mayor que cuando se realiza la terapia estándar. El ratio coste /efectividad es algo más favorable en el caso de la terapia estándar.

Se dispone de un estudio farmacoeconómico(8) publicado que compara los costes de tratamiento de no unión de fracturas persistentes antes y después de la utilización de OP-1 en la misma muestra de pacientes. Se analizó el coste de 25 fracturas (tibia (9), femoral (8), húmero (3), ulnar (3), patelar (1), y clavícula (1)), de las cuales 9 fueron tratadas con OP-1 solo y 16 utilizando OP-1+injerto óseo.

El número medio de procedimientos por fractura antes de la aplicación de OP-1 fue 4,16, versus 1,2 tras su aplicación. A todos los pacientes se les aplicó 1 vial de OP-1 / intervención. La estancia media hospitalaria y el coste del tratamiento por fractura antes y después de recibir tratamiento con OP-1 fue:

	Estancia media hospitalaria	Coste del tratamiento/fractura
Antes del tratamiento con OP-1	26,84 días	13.844,68 £
Después de tratamiento con OP-1	7,8 días	7.338,4 £

Asumen que los pacientes tratados con OP-1 no necesitaran nuevas intervenciones y que por lo tanto no habrá gasto adicional. Debido a la utilización de la misma muestra de pacientes puede existir sesgo de selección.

El mismo autor realiza otro estudio(9) prospectivo, no aleatorizado, comparativo de los costes médicos directos en el primer intento de tratar pseudoartrosis de tibia con eptotermina alfa o con autoinjerto de cresta iliaca. Se estudió a un total de 27 pacientes, 12 tratados con autoinjerto y 15 con eptotermina alfa. En 100% de los pacientes se alcanzó el éxito clínico. El 25% de los tratados con la terapia de referencia requirieron revisión de la intervención frente a sólo el 6,6% de los pacientes tratados con OP-1.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Se estima que para una población de 250.000 habitantes, durante un año serán tratados un total de 4-5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital en cuanto al medicamento será de 11.680 – 14.600 euros, considerando que se utiliza únicamente un vial/intervención, puesto que la idea es añadir al tratamiento actual.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Si se tiene en cuenta la población andaluza, se podrían tratar unos 170 pacientes/año, siendo el impacto anual para Andalucía de 500.000 €.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

En base a los resultados del ensayo clínico publicado de Friedlaender en pacientes con pseudoartrosis tibial, eptotermina alfa ha mostrado:

- ser tan efectiva (éxito clínico y radiológico) como el autoinjerto óseo (gold estándar) en el tratamiento de no unión tibial cuando se utiliza con clavos medulares.
- Sin embargo, en el informe EPAR de la EMA (2004), en base a los resultados del ensayo clínico referido anteriormente, indican que Eptotermina alfa no debe considerarse como tratamiento de primera línea de no unión tibial debido a que tras un análisis por protocolo no se pudo demostrar la no inferioridad frente al autoinjerto de hueso a nivel radiológico, aunque sí demostró la no inferioridad en términos de curación clínica (dolor de intensidad no severa, apoyo completo de la carga).
- su utilización en lugar de extraer injerto óseo de cresta ilíaca, evitaría el dolor y la morbilidad asociada al punto de extracción.
- una incidencia de efectos adversos similar al autoinjerto, aunque una menor incidencia de casos de osteomielitis en el punto de fractura.

A pesar de los años que lleva este fármaco en el mercado, la evidencia disponible sobre la utilización de eptotermina alfa es escasa. Si bien, esta situación en la que se valora un tratamiento farmacológico con una técnica quirúrgica, entendemos que es de diseño difícil, es poco justificable que con la baja calidad de los estudios se pueda justificar un cambio radical en los tratamientos actuales.

Los datos de eficacia disponibles indican que eptotermina alfa puede ser superior respecto al injerto de hueso autólogo de cresta ilíaca en la reducción de la pérdida de sangre operatoria, en la no presencia de dolor en el punto de donación y la reducción de la estancia hospitalaria.

Sin embargo, la técnica del injerto de hueso aún debe considerarse como de primera elección (tal y como indica la EMA) y la utilización de eptotermina alfa debería restringirse a casos concretos protocolizados y evaluados individualmente, en aquellos pacientes en los que el autoinjerto no sea viable.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

Categoría C-1.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**, sin perjuicio de que sea utilizado en pacientes concretos.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Osigraft® EPAR Product Information [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000293/WC500050843.pdf (Acceso Agosto 2013)
2. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic Protein-1 (Bone Morphogenetic Protein-7) in the Treatment of Tibial Nonunions: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING RHOP-1 WITH FRESH BONE AUTOGRAFT. *Journal of Bone Joint Surgery America* [Internet]. 2001;83-A, Supp(1_suppl_2):S1–151–158. Available from: <http://www.jbjs.org/article.aspx?articleid=24828>
3. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, Burssens P, De Biase P, Capanna R, et al. Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury* [Internet]. 2008 Sep;39 Suppl 2:S83–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804578>
4. Zimmermann G, Moghaddam A, Wagner C, Vock B, Wentzensen A. [Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones]. *Der Unfallchirurg* [Internet]. 2006 Jul [cited 2012 Dec 3];109(7):528–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16786327>
5. EMEA. informe EPAR Eptotermina Osigraft® [Internet]. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000293/WC500050378.pdf
6. Kr G, Shemilt I, Donell S, Jj R, Mugford M, Harvey I, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults (Review). 2010;(6).
7. Van Engen AK, Vinken A AG. The cost-effectiveness of Osigraft (Osteogenic Protein 1) in the treatment of tibial nonunions in the UK and Germany [poster]. 2003.
8. Dahabreh Z, Dimitriou R, Giannoudis P V. Health economics: a cost analysis of treatment of persistent fracture non-unions using bone morphogenetic protein-7. *Injury* [Internet]. 2007 Mar [cited 2012 Nov 20];38(3):371–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070526>
9. Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK, Nikolaou VS, Giannoudis P V. A cost analysis of treatment of tibial fracture nonunion by bone grafting or bone morphogenetic protein-7. *International orthopaedics* [Internet]. 2009 Oct [cited 2012 Dec 3];33(5):1407–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2899110&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 04/11/2013

Decisión adoptada por el Comité: **Categoría C-1:** El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto, **NO SE INCLUYE EN LA GFT.**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar.

ANEXO APARTADO 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: **Nuria Martínez Casanova y Francisco Sierra García, 9/10/2013**

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado: **Resultados ensayo pivotal Fase III NCT00679328**

Referencia: Friedlaender G y col. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8(2).

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0 parcialmente ciego (el cirujano conocía a qué grupo pertenecía cada paciente, el radiólogo no), controlado con autoinjerto de hueso.
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	No procede
TOTAL	3
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Sí	Se considera el gold estándar
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	No debe considerarse como tratamiento de primera línea de no unión tibial debido a que tras un análisis por protocolo no se pudo demostrar la no inferioridad de OP-1 frente al autoinjerto de hueso (considerado el gold estándar)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	No en una primera línea, tal vez cuando el gold estándar no sea posible
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		El ensayo pivotal no se realizó por intención de tratar. En el grupo tratado con OP-1 había un porcentaje mayor de pseudoartrosis atróficas (p=0,048), lo que podría resultar en una aparente falta de efectividad. Debido a que los pacientes fueron sometidos a fijación por clavo intramedular resulta difícil achacar todo el éxito clínico a OP-1 o al autoinjerto