

Reemplazo total de disco lumbar Prodisc-L. Diseño y resultados estudio clínico de exoneración del dispositivo en investigación (EEUU).

Estudio clínico
multicéntrico,
prospectivo
y aleatorizado.



Índice

Introducción	2
Indicaciones, contraindicaciones y advertencias	3
Objetivo y diseño del estudio	4
Criterios de inclusión y exclusión del estudio	5
Datos personales e intraoperatorios	7
Seguridad y eficacia del dispositivo	8
Mejora del paciente en dolor y discapacidad	9
Evaluación radiográfica	10
Satisfacción del paciente	11
Éxito global	12
Casos no aleatorizados (capacitación)	13
Conclusiones	14

En este folleto se resumen el diseño y los resultados del estudio clínico de exoneración del dispositivo en investigación. Como requisito obligatorio para la aprobación por la FDA (Agencia de medicamentos y alimentos) de Estados Unidos, el estudio clínico de exoneración del dispositivo en investigación se llevó a cabo satisfactoriamente para evaluar la seguridad y la eficacia del reemplazo total de disco lumbar Prodisc-L. El diseño del estudio estadounidense se restringió a la enfermedad discal degenerativa en un nivel vertebral de L3 a S1. Actualmente se lleva a cabo en Estados Unidos un estudio en dos niveles. **Obsérvese que, fuera de Estados Unidos, se ha lanzado desde 1990 el uso en un solo nivel y en varios niveles de Prodisc-L, de L1 a S1.**

Dado que el texto completo de los siguientes capítulos se ha elaborado a partir de documentos estadounidenses relacionados con dicho estudio, puede observarse que algunos términos y definiciones no son completamente habituales fuera de Estados Unidos. A continuación se enumera la terminología más importante de la FDA de EE.UU.

Aprobación precomercialización (Premarket approval)

La aprobación precomercialización es un sistema científico, reglamentario y de calidad para evaluar la seguridad y la eficacia de los dispositivos médicos de clase III. Los dispositivos de clase III son clasificados por la FDA como aquellos que sostienen o mantienen una vida humana, tienen una importancia considerable en la prevención del deterioro de la salud o que presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión. La aprobación precomercialización es el tipo más estricto de solicitud de comercialización de dispositivos exigido por la FDA. Se basa en una determinación de que contiene pruebas científicas suficientemente válidas para asegurar que un dispositivo es seguro y eficaz para su uso propuesto.

Exoneración del dispositivo en investigación (Investigational Device Exemption)

Para obtener los datos clínicos estadounidenses sobre un dispositivo de clase III, debe adjuntarse en los documentos una exoneración del dispositivo en investigación con la FDA. Esta exoneración permite usar el dispositivo experimental en ensayos clínicos con el fin de obtener datos de seguridad y eficacia para apoyar una solicitud de aprobación precomercialización. La FDA examina los datos existentes sobre el dispositivo (pruebas de laboratorio, datos clínicos de fuera de los EE.UU., etc.) y determina si hay pruebas para apoyar el inicio de un ensayo clínico de exoneración del dispositivo en investigación. La FDA examina y aprueba todos los proto-

los de estudios de exoneración del dispositivo en investigación antes de comenzar un estudio clínico. Los estudios de exoneración están vinculados estrechamente a los protocolos aprobados.

510(k)

Una solicitud 510(k) se emplea normalmente para solicitar la aprobación por la FDA de dispositivos médicos de clase I o II (instrumentos, injertos óseos, placas, etc.). Los dispositivos médicos de clase III (marcapasos, endoprótesis cardiovasculares, reemplazos totales de disco, etc.) no pueden usar el proceso de solicitud 510(k) y deben solicitar una aprobación precomercialización.

Dispositivo en investigación (Investigational Device)

Un dispositivo en investigación es aquel que no ha recibido la aprobación de comercialización de la FDA y está en estudio. Prodisc-L ha sido clasificado como dispositivo en investigación antes de la aprobación de la FDA. Prodisc-C está clasificado todavía como dispositivo en investigación.

Multicéntrico (Multi-center)

Multicéntrico significa más de un centro de investigación.

Prospectivo (Prospective)

Prospectivo significa que un estudio se ha diseñado antes de que los pacientes recibieran las implantaciones. Los estudios prospectivos empiezan a rastrear a los pacientes antes de recibir un tratamiento. Un protocolo guía el estudio y asegura la recopilación de los datos pertinentes. Los estudios prospectivos se aceptan ampliamente como los de diseño más riguroso.

Retrospectivo (Retrospective)

Retrospectivo significa que el estudio se basa en retroceder en el tiempo, y recopilar y examinar datos de casos que ya se han completado. Muchas veces, los datos pueden ser incompletos debido a la variación de las estadísticas, los parámetros y la información recogida en el momento del procedimiento, además de la ausencia de protocolo asociada al procedimiento en el momento en que se realizó.

Aleatorizado (Randomized)

Los pacientes incluidos son asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Los pacientes del estudio Prodisc-L fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a la fusión: por cada dos pacientes que recibieron tratamiento con Prodisc-L, un paciente recibió tratamiento con el control de la fusión.

Indicaciones

El reemplazo total de disco Prodisc-L está indicado para la artroplastia vertebral en pacientes con el esqueleto maduro y con enfermedad discal degenerativa (EDD) en un nivel, entre L3 y S1. La enfermedad discal degenerativa se define como un dolor lumbar discógeno con degeneración del disco, y está confirmada por la historia del paciente y por los estudios radiográficos. Estos pacientes con EDD deberían tener una espondilolistesis no superior al primer grado en el nivel afectado. Los pacientes que reciben el reemplazo total de disco Prodisc-L no deberán haber respondido por lo menos a seis meses de tratamiento no quirúrgico antes de la implantación del reemplazo total de disco Prodisc-L.

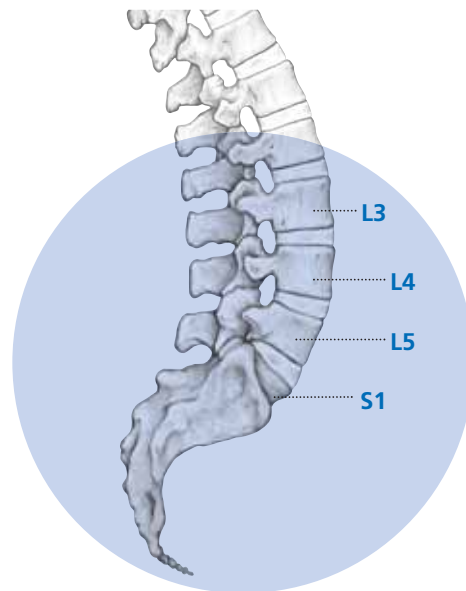
Contraindicaciones

El reemplazo total de disco Prodisc-L no deberá implantarse a los pacientes con las siguientes afecciones:

- Infección sistémica activa o infección localizada en el lugar de la implantación
- Osteopenia u osteoporosis definida por una puntuación T medida de la densidad ósea DEXA $<-1,0$
- Estenosis vertebral lumbar ósea
- Alergia o sensibilidad a los materiales del implante (cobalto, cromo, molibdeno, polietileno, titanio)
- Síndromes de compresión radicular aislada, especialmente debido a herniación del disco
- Defecto de la pars
- Platillo vertebral afectado, dimensionalmente con un tamaño inferior a 34,5 mm en la dirección mediolateral, 27 mm en la dirección anteroposterior o ambas
- Cuerpos vertebrales clínicamente afectados en el nivel afectado debido a traumatismo actual o pasado
- Espondilolistesis lítica o espondilolistesis degenerativa de grado >1

Advertencias

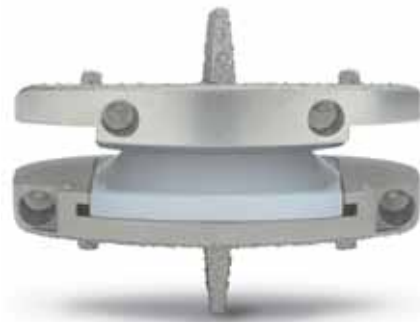
Para un rendimiento óptimo es esencial la colocación correcta del dispositivo. El uso del reemplazo total de disco Prodisc-L sólo deberá efectuarse después de que el cirujano tenga unos conocimientos cabales de la anatomía y la biomecánica vertebrales, haya tenido experiencia con cirugía vertebral de acceso anterior y cuente con capacitación práctica en el uso de este dispositivo.



Objetivo y diseño del estudio

Objetivo del estudio

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia del reemplazo total de disco Prodisc-L en comparación con la cirugía de fusión vertebral circunferencial para el tratamiento del dolor discógeno asociado a la enfermedad discal degenerativa (EDD), en un nivel, entre L3 y S1.



Diseño del estudio

El reemplazo total de disco Prodisc-L se comparó con un control de fusión circunferencial, consistente en una fusión intercorporal con un aloinjerto de anillo femoral y una fusión posterolateral con injerto autólogo de cresta ilíaca combinado con instrumentación con tornillos pediculares.

Reemplazo total de disco lumbar Prodisc-L en comparación con fusión circunferencial:

- Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado
- 17 centros, 292 pacientes
- 162 pacientes con Prodisc-L
 - 80 pacientes con fusión
 - 50 pacientes no aleatorizados tratados con Prodisc-L*
- Tratamiento en un solo nivel (L3 a S1)
- Aleatorización 2:1 (2 Prodisc-L:1 fusión)
- Controles a las 6 semanas, y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses

* Todos los pacientes no aleatorizados (casos de capacitación) recibieron implantes Prodisc-L.



Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión:

- Enfermedad discal degenerativa (EDD) en un nivel vertebral entre L3 y S1
El diagnóstico requiere:
 - Dolor lumbar o en las extremidades inferiores (dolor radicular), y
 - Confirmación radiográfica de cualquiera de las siguientes condiciones mediante TAC, resonancia magnética, discografía, radiografía simple, mielografía o placas de flexión y extensión: inestabilidad (≥ 3 mm traslación o $\geq 5^\circ$ angulación); disminución de la altura del disco > 2 mm; cicatrización o engrosamiento del anillo fibroso; hernia del núcleo pulposos, o fenómeno de vacío
- Edad entre 18 y 60 años
- Fracaso de por lo menos 6 meses de tratamiento no quirúrgico
- Puntuación del cuestionario de Oswestry de discapacidad por dolor lumbar de por lo menos un 40% (20/50: interpretado como discapacidad moderada o grave)
- Psicosocial, mental y físicamente capaz de cumplir completamente este protocolo, incluidos el cumplimiento del calendario y los requisitos de seguimiento, y el llenado de formularios
- Consentimiento informado firmado



Criterios de exclusión:

- No más de un cuerpo vertebral puede presentar EDD y todos los niveles enfermos deben ser tratados
- Pacientes con platillo vertebrales afectados, dimensionalmente con un tamaño inferior a 34,5 mm en la dirección mediolateral, 27 mm en la dirección anteroposterior o ambas
- Alergia conocida al titanio, polietileno, cobalto, cromo o molibdeno
- Cirugía de fusión anterior en cualquier nivel vertebral
- Cuerpos vertebrales clínicamente afectados en el nivel afectado debido a traumatismo actual o pasado
- Confirmación radiográfica de enfermedad o degeneración de la carilla articular
- Espondilolistesis lítica o estenosis vertebral
- Espondilolistesis degenerativa de grado > 1
- Dolor lumbar o en la extremidad inferior de etiología desconocida
- Osteoporosis u osteopenia: se requiere un cuestionario de detección de la osteoporosis, SCORE (siglas en inglés de estimación sencilla del riesgo calculado de osteoporosis), usado para detectar a los pacientes a fin de determinar si se requiere una escanografía DEXA. Si se requiere DEXA, la exclusión se definirá como una puntuación de T medida de densidad ósea en DEXA <-2,5.
- Enfermedad de Paget, osteomalacia o cualquier otra enfermedad del metabolismo óseo (excluida la osteoporosis, que se menciona más arriba)
- Obesidad mórbida, definida como un índice de masa corporal >40 o un peso superior a 45 kg sobre el peso corporal ideal
- Paciente embarazada o interesada en quedarse embarazada en los tres próximos años
- Infección activa: generalizada o local
- Tomar medicamentos o cualquier droga que interfiera potencialmente con la consolidación ósea o la cicatrización de los tejidos (por ejemplo, esteroides)
- Artritis reumatoide u otra enfermedad autoinmunitaria
- Enfermedad generalizada, como sida, infección por el VIH o hepatitis
- Neoplasia maligna activa: paciente con antecedentes de cualquier neoplasia maligna invasiva (excepto el cáncer de piel aparte del melanoma), a menos que haya recibido tratamiento con intención curativa y que no haya habido signos ni síntomas de la neoplasia maligna en los cinco últimos años



Datos personales e intraoperatorios

Datos personales

– Los datos personales de los pacientes fueron similares en ambos grupos, el tratado con fusión y el tratado con Prodisc-L.

Pacientes	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Pacientes	80	162
Tasa de seguimiento	88,5%	91,0%

Datos personales

Varones	46,3%	51,2%
Mujeres	53,8%	48,8%
Media de edad (años)	40,2	39,6
IMC medio (kg/m ²)	27,4	26,7

Datos intraoperatorios

– El grupo de pacientes tratados con Prodisc-L demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo operatorio medio, la pérdida de sangre y la estancia hospitalaria, en comparación con el grupo testigo tratado con fusión ($p < 0,05$).*

Nivel tratado	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
L3/L4	3,8%	1,9%
L4/L5	33,8%	33,3%
L5/S1	62,5%	64,8%

Datos intraoperatorios

Tiempo operatorio medio (minutos)	219	121*
Pérdida media de sangre (ml)	451	203*
Estancia hospitalaria (días)	4,4	3,5*

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

Importante: Para consultar los resultados completos del estudio de un dispositivo en investigación de Prodisc-L, consulte el *Summary of Safety and Effectiveness Data* en www.fda.gov.

Seguridad y eficacia del dispositivo

Complicaciones intraoperatorias

– Los pacientes tratados con fusión y con Prodisc-L presentaron una tasa baja de complicaciones.

	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Pérdida clínicamente significativa de sangre (>1500 ml)	2,5%	0,0%
Daño del vaso o hemorragia mayor	1,3%	0,6%
Lesión de la raíz nerviosa	0,0%	0,6%

Éxito del dispositivo

– Se demostró el éxito del dispositivo en el 96,3% de los pacientes tratados con Prodisc-L a los 24 meses.

	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Éxito del dispositivo [†]	97,3%	96,3%

[†] Sin reintervención, revisión, extirpación ni fijación complementaria

Éxito neurológico

– Los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron un éxito neurológico del 91,2% a los 24 meses, que fue estadísticamente significativo con respecto a la tasa de éxito neurológico de los pacientes tratados con fusión ($p < 0,05$).^{*}

	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Éxito neurológico ^{††}	81,4%	91,2% [*]

^{††} Ausencia de disminución del estado motor, del déficit sensitivo y de los reflejos.

^{*} Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), prueba exacta de Fisher.

Mejora del paciente en dolor y discapacidad

Índice de discapacidad de Oswestry (IDO)

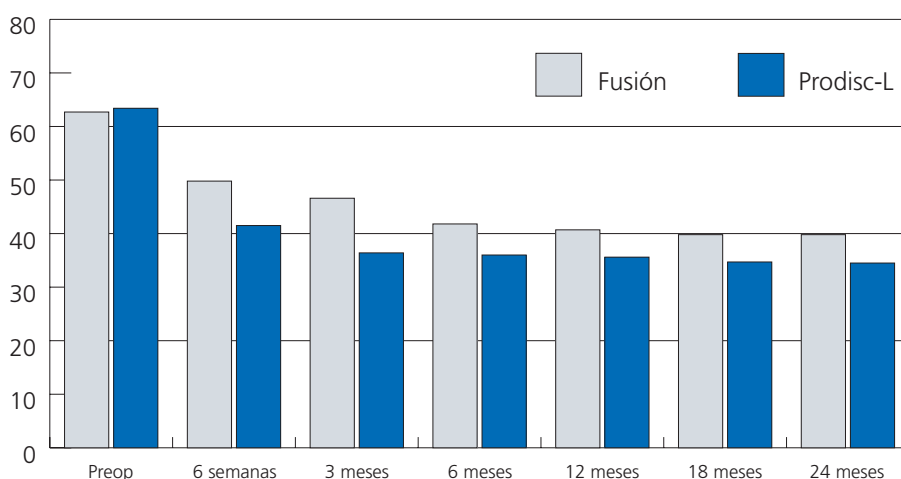
- A los 24 meses, los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría del IDO en comparación con los pacientes tratados con fusión ($p < 0,05$).*
- Los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron una mejoría media de las puntuaciones del IDO del 46,1% con respecto a los valores iniciales a los 24 meses, en comparación con el 37,8% de los pacientes tratados con fusión.

Índice de discapacidad de Oswestry

	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Puntuación media, preoperatorio	62,9	63,4
Pacientes con mejoría de 15 puntos (24 meses)	54,9 %	67,8 % *
Pacientes con mejoría del 15% (24 meses)	64,8 %	77,2 % *

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

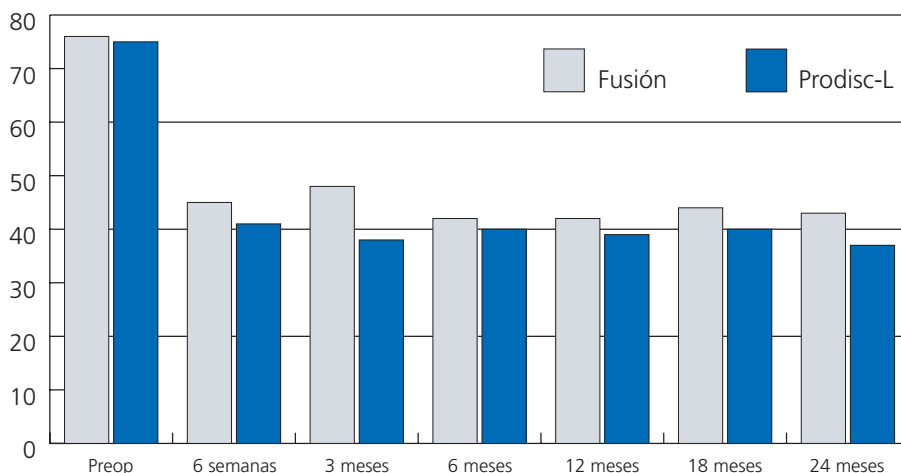
Puntuaciones IDO medias



Escala visual analógica (EVA) de dolor

- Los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron una disminución media de 39 puntos con respecto a los valores iniciales a los 24 meses, en las puntuaciones de dolor en la EVA, en comparación con 32 puntos de los pacientes tratados con fusión.

Puntuaciones EVA medias del dolor

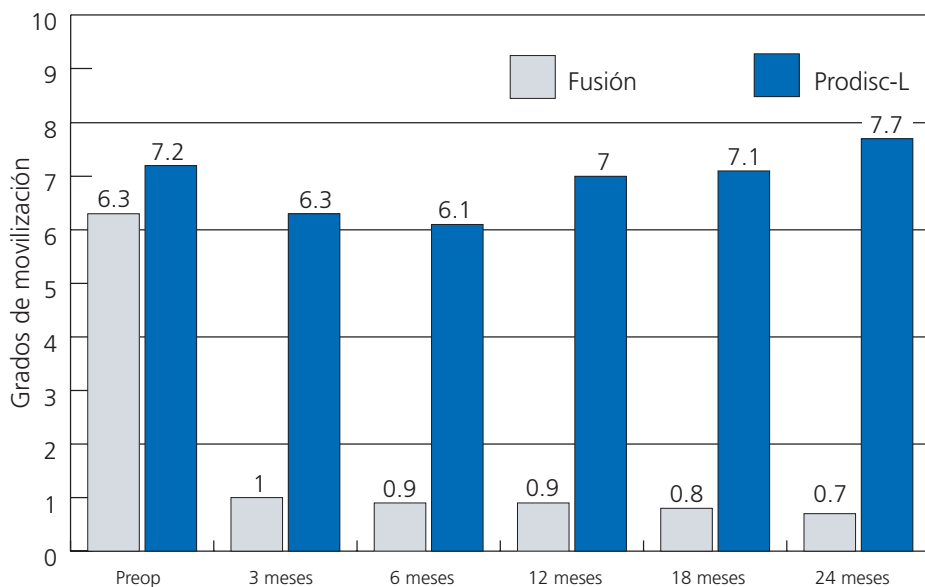


Evaluación radiográfica

Amplitud del movimiento

- Este estudio es el primero y el único que investiga la amplitud del movimiento en un dispositivo de artroplastia vertebral como criterio primario de valoración de éxito global.
- El 93,7% de los pacientes tratados con Prodisc-L tenían una movilización normal[†] a los 24 meses.
- Los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron una amplitud media de los movimientos de 7,7° a los 24 meses.
- Los pacientes que no recibieron Prodisc-L mostraron pruebas de fusión ósea o de pérdida de la altura del disco a los 24 meses.

Amplitud del movimiento en flexión y extensión (valores medios)



Éxito de la fusión

- El 97,1% de los pacientes con fusión demostraron un éxito radiográfico de la fusión^{††} a los 24 meses.



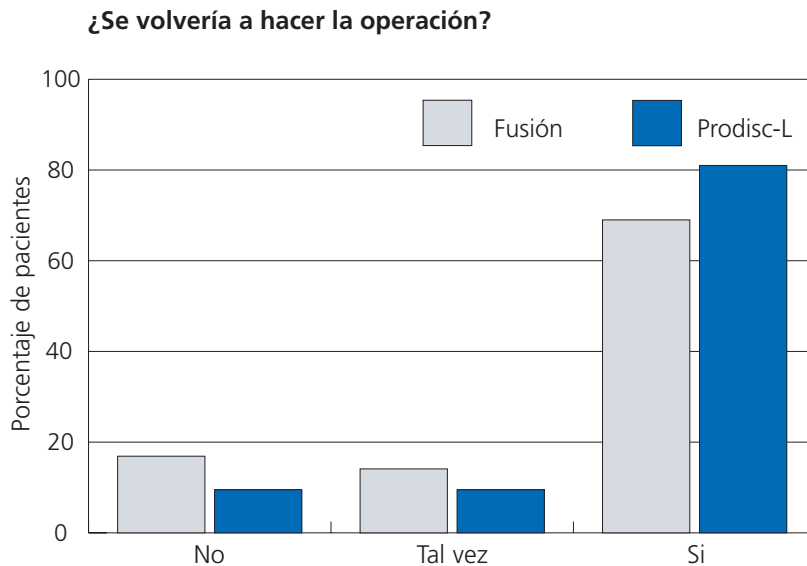
[†] El movimiento normal se define como $>6^{\circ}$ (con la aplicación de un error de medición de $\pm 3^{\circ}$) a 20° en L3/L4 o L4/L5, y $>5^{\circ}$ (con la aplicación de un error de medición de $\pm 3^{\circ}$) a 20° en L5/S1

^{††} Fuertes indicios de fusión ($>50\%$ hueso puente trabecular o maduración de la masa ósea, aumento o mantenimiento de la densidad ósea en el lugar y ausencia de espacios visibles en la masa de fusión).

Satisfacción del paciente

Satisfacción del paciente

– El 81,0% de los pacientes tratados con Prodisc-L elegiría repetir de nuevo la cirugía.



– A los 24 meses, los pacientes tratados con Prodisc-L demostraron una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de satisfacción en la escala visual analógica en comparación con los pacientes tratados con fusión ($p < 0,05$).*

Satisfacción en la escala visual analógica a los 24 meses	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Puntuación media de satisfacción en la escala visual analógica	67	77*

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), prueba exacta de Fisher.

Éxito global

Éxito global

Para definir el éxito global a los 24 meses se empleó un conjunto riguroso de 10 criterios de valoración. Un paciente tuvo que demostrar el éxito de los 10 criterios de valoración para ser considerado un éxito global en el estudio.

Se determinó que el éxito global del reemplazo total del disco con Prodisc-L no fue inferior a la fusión circunferencial ($p < 0,0001$).**

Criterios	Fusión circunferencial	Aleatorizados a Prodisc-L
Mejoría del 15% del IDO	64,8%	77,2%*
Éxito del dispositivo	97,3%	96,3%
Éxito neurológico	81,4%	91,2%*
Mejoría del SF-36	70,0%	79,2%
Ausencia de migración	98,6%	98,0%
Ausencia de hundimiento	100,0%	99,3%
Ausencia de radiotransparencia	98,6%	100,0%
Ausencia de pérdida de la altura discal	92,8%	100,0%*
Éxito del estado de la fusión	97,1%	100,0%
Éxito de la amplitud del movimiento	98,6%	93,7%
Éxito global	45,1%	63,5**

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), prueba exacta de Fisher.

** Valor de $p < 0,0001$ correspondiente a una prueba de no inferioridad con un margen de no inferioridad del 12,5%.

Casos no aleatorizados (capacitación)

Casos no aleatorizados (capacitación)

Se requirió a cada centro del estudio que incluyera a sus tres primeros pacientes con Prodisc-L como casos no aleatorizados, con un total de 50 pacientes en capacitación, no aleatorizados, tratados

Datos intraoperatorios

– Los pacientes no aleatorizados tratados con Prodisc-L tuvieron un tiempo operatorio, una pérdida de sangre y una estancia hospitalaria similares en comparación con los aleatorizados.

Seguridad del dispositivo

- Los pacientes no aleatorizados con Prodisc-L no presentaron ningún fracaso del dispositivo y ninguna re-intervención.
- El reemplazo total de disco con Prodisc-L tiene una técnica quirúrgica segura y reproducible, con una curva de aprendizaje mínima.

Éxito global

– Los pacientes tratados con Prodisc-L en el grupo no aleatorizado demostraron unos resultados clínicos similares en comparación con los pacientes tratados con Prodisc-L en el grupo aleatorizado, en cuanto a todos los criterios de valoración.

Pacientes	Aleatorizados a Prodisc-L	Prodisc-L no aleatorizados
Pacientes	162	50
Datos intraoperatorios		
Tiempo operatorio medio (minutos)	121	125
Pérdida media de sangre (ml)	204	189
Estancia hospitalaria (días)	3,5	3,4
Criterios		
	Aleatorizados a Prodisc-L	Prodisc-L no aleatorizados
Mejoría del 15% del IDO	77,2%	85,4%
Éxito del dispositivo	96,3%	100,0%
Éxito neurológico	91,2%	83,3%
SF-36	79,2%	89,6%
Ausencia de migración	98,0%	97,8%
Ausencia de hundimiento	99,3%	97,8%
Ausencia de radiotransparencia	100,0%	100,0%
Ausencia de pérdida de la altura discal	100,0%	100,0%
Éxito de la fusión	100,0%	100,0%
Amplitud del movimiento	93,7%	97,8%
Éxito global	63,5%	66,7%

Conclusiones

Conclusiones

El reemplazo total de disco con Prodisc-L es un tratamiento seguro y eficaz para el dolor lumbar discógeno de un solo nivel entre L3 y S1.

- El reemplazo total de disco con Prodisc-L tiene una técnica quirúrgica segura y reproducible, con una curva de aprendizaje mínima.
- El implante Prodisc-L mantiene la movilización.
- Los pacientes tratados con Prodisc-L estuvieron más satisfechos que los pacientes tratados con fusión.

Se determinó que el éxito global del reemplazo total del disco con Prodisc-L no fue inferior a la fusión circunferencial ($p < 0,0001$).*

* Valor de $p < 0,0001$ correspondiente a una prueba no inferioridad con un margen de no inferioridad del 12,5%.



Synthes GmbH
Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
www.synthes.com

Presentado por:

