

Scheda di Valutazione del dispositivo medico

CARTIFILL™

**Filler di collagene per la riparazione della
cartilagine articolare**

Il presente documento è stato approvato dalla Commissione Regionale Dispositivi Medici nella seduta del 26 Settembre 2016.

CARATTERISTICHE DEL CARTIFILL™ ®

Nome commerciale	Cartifill™
Indicazione d'uso	Cartifill™ viene applicato dove è richiesta la riparazione cartilaginea a causa di un difetto focale.
Codice CND	P900402 – Prodotti riassorbibili per riempimento e ricostruzione
Classe di rischio	III
Numero Banca Dati/ Repertorio Nazionale DM	358528/R
Codice Prodotto <i>(attribuito dal Fabbricante/Produttore)</i>	CAF-001
Certificazione CE	CE n. 1023
Fabbricante	SEWON CELLONTECH CO.,LTD – Seoul, South Korea
Mandatario CE	RMS Innovations UK Ltd (Hertfordshire, UK)
Fornitore	MIDA Bio srl, Milano
Prezzo del DM	1.872 € a confezione (+iva 4%)
Autorizzazione FDA	no
Controindicazioni	<p>Il CartiFill™ non si dovrebbe applicare nei seguenti pazienti che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soffrono o hanno sofferto di una malattia autoimmune. - hanno sofferto di una reazione anafilattica. - hanno sofferto di ipersensibilità ad un impianto. - con storia di allergia alle proteine suina o bovina. - con controindicazioni all'utilizzo di fibrina sigillante. <p>(Le principali controindicazioni sono le seguenti: pazienti con ipersensibilità all'aprotinina e quelli in trattamento per severa emorragia arteriosa o venosa).</p>
Avvertenze	<p>L'utilizzo di questo prodotto è strettamente limitata al personale medico. Esaminare molto attentamente la storia del paziente per quanto riguarda possibili allergie prima di utilizzare CartiFill™, come ipersensibilità all'atolocollagene e altre reazioni avverse che possono verificarsi in tali pazienti.</p> <p>CartiFill™ è per un solo utilizzo. Eliminare tutti i resti nella siringa dopo l'uso. Se riutilizzato il dispositivo di uso singolo può trasmettere una infezione virale.</p> <p>Non utilizzare un prodotto danneggiato. La confezione sterile deve essere ispezionata per danni visibili prima dell'uso. Non risterilizzare. Il dispositivo medico utilizzato deve essere smaltito secondo i regolamenti interni dell'ospedale in base alla legge sul controllo dei rifiuti.</p>

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Cartifill™ è composto da un innesto a base di collagene BioCollagen, uno Stabilizzatore, più alcuni accessori. L'innesto BioCollagen, è un atelocollagene (collagene di tipo I PURO) ricavato da pelle suina, ha una reazione antigenica minima; rappresenta il substrato ideale per l'istoriparazione per la sua capacità di interagire con i recettori delle cellule deputate alla sintesi delle strutture del tessuto connettivo, che aderiscono al collagene eterologo, proliferano e si orientano in modo da rimodellare il tessuto danneggiato. La soluzione Biocollagen, è una soluzione al 3% di collagene altamente purificato in fisiologica salina basterata (totale 3ml).

Lo Stabilizzatore è uno specifico medium contenente numerosi elementi nutritivi (glucosio, CaCl, A.A., vit. Gruppo B) per la proliferazione ed il corretto differenziamento dei componenti cellulari quali mesenchimali e i condrociti. Lo stabilizzatore è una soluzione di nutrienti da 2ml.

Cartifill™ deve essere sempre associato a colla di fibrina umana (Tisseel, Tissucol, Beriplast, Quixill) e gli accessori servono a garantire una corretta miscelazione di ciascun componente.

In particolare il Cartifill™ viene associato alla colla di fibrina (es. Tisseel) per favorirne la gelificazione; per ogni unità di scaffold Cartifill™ applicato occorrono 2 ml di Tisseel.



Figura 1: Confezione di Cartifill

CONTESTO CLINICO E ATTUALE STANDARD DI CURA

Le lesioni della superficie articolare di origine traumatica o degenerativa rappresentano una condizione clinica diagnosticata frequentemente anche in soggetti di giovane età.

Lesioni condrali del ginocchio $>1\text{cm}^2$ sono state riportate nel 4%-5% di pazienti sotto i 40 anni sottoposti ad artroscopia.

La cartilagine articolare ha una capacità rigenerativa limitata a causa dell'assenza di vasi sanguigni e dello scarso potere di differenziazione dei condrociti, per cui la terapia medica non è spesso risolutiva.

Il trattamento standard prevede microfratture (tecnica di Steadmann) o perforazioni dell'osso subcondrale per cui dalla spongiosa perforata vengono rilasciati nel difetto osteocartilagineo cellule mesenchimali e fattori di crescita, determinando la formazione di un tessuto di riparazione fibrocartilagineo qualitativamente diverso dalla cartilagine articolare.

Tra i trattamenti alternativi disponibili vi sono:

- la "mosaicoplastica" o l'Autologous Osteochondral Transplantation (AOT) e l'Osteochondral Allograft Transplantation (OAT), che prevedono l'impianto a pressione di innesti osteocondrali (autologhi o da donatore) nell'area del difetto condrale;
- le tecniche di chirurgia rigenerativa "two-step" come l'Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) e la Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI), che prevedono l'impianto di condrociti autologhi da realizzare in due fasi interventistiche (prelievo delle cellule sane nel primo intervento che vengono coltivate e moltiplicate in laboratorio e, in seguito, impiantate con un secondo intervento, mediante artrotomia, nella zona cartilaginea affetta da usura).

Negli ultimi tempi si sono sviluppate nuove tecniche mini-invasive definite "one step" che in una sola seduta chirurgica prevedono l'utilizzo di biomateriali (*scaffolds biologici*) che, impiantati nella sede del difetto, vanno ad integrare e sostituire il tessuto danneggiato.

Una di queste tecniche è l'Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) che combina la procedura di microfratturazione o di perforazione della cartilagine con l'impianto di una matrice di collagene porcino tipo I/III, sfruttando le cellule midollari che fuoriescono dalla spongiosa dell'osso subcondrale oppure le cellule mesenchimali di midollo osseo prelevate nel corso dell'intervento dalla cresta iliaca del paziente.

Queste tecniche consentono di effettuare una sola seduta chirurgica con riduzione dei tempi occorrenti e dei disagi del paziente.

PROVE DI EFFICACIA

La revisione della letteratura è stata effettuata in settembre 2016 consultando le principali banche dati biomediche di letteratura secondaria e primaria, di trial clinici registrati in corso, di linee guida e siti web di agenzie di HTA e di *horizon scanning*, utilizzando le seguenti parole chiave: “*atelocollagen and cartilage defect and Cartifill*”.

La ricerca sulle banche dati ha prodotto i seguenti risultati PubMed: 4 serie di casi (2 prospettici e 2 retrospettivi); Clinical Trials.gov: 3 trial clinici on-going

6

Studi clinici pubblicati e in corso

Nello studio retrospettivo di Kim (2015) sono stati osservati 17 pazienti, con età media di 3 anni e difetti cartilaginei alla caviglia sottoposti a tecnica artroscopica “one step” AMIC eseguita con microfrattura e applicazione di Cartifill + colla di fibrina (Tisseel).

A 12 mesi dall'intervento è stato dichiarato:

- miglioramento morfologico della cartilagine, valutato con MRI (Anderson's score)¹,
- miglioramento clinico (scala AOFAS: da 62 ± 12.2 preoperatorio a 88 ± 6.7 dopo intervento; $p < .001$); scala HSS: da 62 ± 9.1 preoperatorio a 87 ± 8.7 dopo intervento; $p < .001$);
- miglioramento della sintomatologia dolorosa (scala VAS: da 64 ± 12.2 preoperatorio a 18 ± 7.9 dopo intervento; $p < .001$)
- soddisfazione dei pazienti eccellente-buona (9/17 eccellente (53%), 6/17 buono (36%), 2/17 sufficiente (11%).

Gli studi retrospettivi di Stelzender (2013) e Shetty (2013) condividono la stessa casistica di pazienti. Hanno valutato in totale 10 pazienti, con età media di 45 anni e lesioni cartilaginee del ginocchio, sintomatiche di grado III o IV (IRCS o Outerbridge) di dimensioni comprese tra 3 e 8 cm², sottoposti a tecnica artroscopica “one step” AMIC eseguita con microfrattura e applicazione di Cartifill + colla di fibrina (Tisseel).

Anche in questi studi viene dichiarato, a 1 anno dall'intervento, il miglioramento morfologico della cartilagine, valutato con MRI (score MOCART)²; a 2 anni dall'intervento migliora anche l'esito clinico (scala Lysholm³: pre-operatorio 51.7 ± 27.1 ; post-operatorio 81.3 ± 24.6).

Nello studio prospettico di Volpi (2014), sono stati osservati 5 pazienti, di età media 25.6 anni, con lesioni osteocondrali dell'astragalo, di dimensione media di 3.1 cm², di grado III-IV secondo (classificazione ICRS), sottoposti a tecnica artroscopica “one step” AMIC eseguita con microfrattura e applicazione di Cartifill + colla di fibrina (Tisseel). A 6 mesi di follow-up, è stato dimostrato un miglioramento clinico (scala AOFAS: pre-operatorio 53.8 ± 15.1 (33–68); post-operatorio 86 ± 9 (71–95); $p = 0.0431$). Non migliorano la sintomatologia dolorosa mentre seppur si registra un miglioramento funzionale dell'attività, esso non è significativo (Tegner score⁴: pre-operatorio 6 ± 3.1 (2–9); post-operatorio 5.1 ± 1.3 (3–6)).

Attualmente risultano registrati in Clinicaltrial.gov del National Institute of Health 3 studi clinici controllati randomizzati di cui due valuteranno l'efficacia e la sicurezza della tecnica delle microfratture con Cartifill vs microfratture su pazienti con difetti della cartilagine del ginocchio e della caviglia, mentre 1 RCT ha l'obiettivo di valutare se la microfrattura in combinazione o senza Cartifill migliora la qualità della rigenerazione cartilaginea in pazienti sottoposti a osteotomia tibiale per il trattamento della artrosi mediale monocompartimentale del ginocchio.

¹ **Anderson's score MRI (Magnetic Resonance Imaging)**: scala di valutazione morfologica dello stato della lesione condrale, da stadio 0 migliore punteggio possibile MRI a stadio IV peggiore punteggio possibile

² **Score MOCART** (MRI observation of cartilage repair tissue): 0 peggior risultato possibile MRI, 100 miglior risultato possibile MRI

³ **Scala Lysholm** consente di valutare i risultati clinici e funzionali: <65 Poor; 65-83 Fair; 84-90 Good; >90 Excellent

⁴ **Score Tegner**: scala per valutazione funzionale dell'attività, con score da 0 punteggio peggiore possibile a 10 punteggio migliore possibile

Rapporti di HTA e/o Horizon scanning di altre Autorità sanitarie

Non risultano pubblicati rapporti di HTA e di horizon scanning.

Valutazioni di altri organismi regionali

Non risultano disponibili valutazioni di altri organismi regionali.

7

SINTESI DELLE PROVE DI EFFICACIA

Il Cartifill™ è un filler di collagene composto da un innesto a base di BioCollagen, uno stabilizzatore, più alcuni accessori e viene applicato quando è richiesta la riparazione cartilaginea a causa di un difetto focale. Gli studi disponibili in letteratura sono delle serie di casi che hanno interessato al massimo 17 pazienti. Tali studi riportano miglioramenti significativi degli esiti clinici e della sintomatologia dolorosa, degli esiti morfologici e strutturali, tuttavia si tratta di studi osservazionali con durata dei follow-up limitata (max. 1-2 anni) rispetto alle valutazioni di esito strutturale-morfologico della cartilagine e di tipo clinico (per i trattamenti standard, come la microfrattura della cartilagine, e le tecniche chirurgiche “two-step” sono disponibili follow-up fino a 5 anni).

In tutti gli studi valutati il Cartifill™ è sempre stato impiegato, come da scheda tecnica, in associazione alla colla di fibrina, che stimola la rigenerazione tissutale; pertanto gli esiti clinici osservati potrebbero essere stati raggiunti per effetto «combinato» dei due prodotti. Inoltre, in nessuno degli studi valutati il Cartifill™ è stato confrontato con la tecnica delle microfratture che rappresenta il trattamento standard per le lesioni condrali e osteocondrali.

CONCLUSIONI DELLA CRDM

Sulla base della scarsa qualità delle evidenze disponibili ed in assenza di valutazione nel medio-lungo termine di tipo strutturale-morfologico sulla cartilagine e funzionali sugli esiti clinici, la CRDM ritiene al momento di non raccomandare l'utilizzo del prodotto Cartifill, in attesa dei risultati più promettenti e robusti che potrebbero derivare dagli studi in corso.

BIBLIOGRAFIA (ultimo accesso settembre 2016)

- Filardo et al. 2013 Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, Vol 29, No 1 (January), 2013: pp 174-186
- Kim et al. J Orthop Surg Res. 2015 May 28;10:82*
- Stelzender D. et al. Skeletal Radiol. 2013 Dec;42(12):1657-64
- Shetty AA et al. Orthopedics. 2013 May;36(5):e648-52
- Volpi et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Jun;22(6):1320-6 *
- NCT02539030 - Comparison of Efficacy and Safety of Microfracture and Modified Microfracture
- NCT02519881 - the Efficacy and Safety of a Modified Microfracture Using Collagen Compared to Those of a Simple Microfracture in Ankle
- NCT02685917 - Microfracture With/Without Collagen Augmentation in Patients Undergoing High Tibial Osteotomy

**paper contenente anche 1 studio in vivo su 12 conigli con difetti cartilaginei al ginocchio suddivisi in 4 gruppi e trattati con: microfrattura (1), microfrattura con atelocollagene (2), microfrattura con atelocollagene e colla di fibrina (3), microfrattura con colla di fibrina (4).*

*** paper contenente anche 1 studio in vitro di citocompatibilità tra cellule mesenchimali da midollo osseo e condrociti articolari con Cartifill.*