

Prodisc-L Protesi discale lombare totale.

Struttura e risultati dello studio clinico IDE negli USA.

Uno studio clinico randomizzato, prospettico, multicentrico.



Sommario

Introduzione	2
Indicazioni, controindicazioni e avvertenze	3
Struttura e obiettivo dello studio	4
Criteri di inclusione ed esclusione dello studio	5
Dati demografici e intraoperatori	7
Sicurezza ed efficacia del dispositivo	8
Miglioramento del paziente in termini di dolore e disabilità	9
Valutazione radiografica	10
Soddisfazione del paziente	11
Successo complessivo	12
Casi (training) non randomizzati	13
Conclusioni	14

Questo opuscolo riassume la struttura e i risultati dello studio clinico IDE. Come requisito obbligatorio per l'approvazione da parte dell'FDA statunitense, lo studio clinico IDE è stato condotto con successo per valutare la sicurezza e l'efficacia della protesi discale lombare totale Prodisc-L. La struttura di questo studio statunitense è stato limitato alla discopatia degenerativa (DDD) in un livello vertebrale da L3 a S1. Uno studio a due livelli è attualmente in corso negli USA. **Va notato che, al di fuori degli Stati Uniti, l'impiego a livello singolo e a più livelli del Prodisc-L da L1 a S1 è stato ammesso dal 1990.**

Poiché il testo completo dei capitoli che seguono proviene originariamente da documenti statunitensi relativi a quello studio si possono riscontrare alcuni termini e definizioni non proprio comuni al di fuori degli Stati Uniti. La terminologia più importante dell'FDA è elencata di seguito.

Approvazione precommercializzazione (Premarket Approval, PMA)

La PMA è il processo dell'FDA per la revisione scientifica, normativa e del sistema di qualità per valutare la sicurezza e l'efficacia di dispositivi medici di classe III. I dispositivi medici di classe III sono categorizzati dall'FDA come dispositivi che supportano o sostengono la vita umana, sono di vitale importanza nella prevenzione della compromissione della salute o presentano un rischio potenziale di malattia o lesione. La PMA è il tipo più severo di richiesta di commercializzazione di un dispositivo richiesto dall'FDA. L'approvazione PMA si basa su una determinazione che la PMA contenga sufficienti prove scientifiche valide a garantire che il dispositivo è sicuro ed efficace per l'uso previsto.

Esenzione per il dispositivo oggetto di studio (Investigational Device Exemption, IDE)

Per ottenere dati clinici statunitensi su un dispositivo di classe III occorre presentare all'FDA un'esenzione per il dispositivo oggetto di studio (IDE). L'IDE consente di utilizzare il dispositivo oggetto di studio in sperimentazioni cliniche per ottenere dati sulla sicurezza e l'efficacia per supportare una richiesta di PMA. L'FDA esamina i dati esistenti sul dispositivo (test di laboratorio, dati clinici provenienti da fuori degli Stati Uniti, ecc.) e determina se ci sono prove a supporto dell'avvio di una sperimentazione clinica IDE. L'FDA esamina e approva tutti i protocolli di studio dell'IDE prima che si inizi uno studio clinico. Gli studi IDE sono strettamente vincolati dai protocolli approvati.

510(k)

Una domanda 510(k) viene usata abitualmente per ottenere l'autorizzazione dell'FDA per dispositivi medici di classe I o II (strumenti, innesti ossei, placche, ecc.). I dispositivi medici di classe III (pacemaker, stent cardiovascolari, protesi totali del disco, ecc.) non possono avvalersi della domanda 510(k) e devono invece presentare una PMA.

Dispositivo oggetto di studio

Un dispositivo oggetto di studio è un dispositivo che non ha ricevuto l'approvazione per la commercializzazione da parte dell'FDA ed è in fase di studio. Il Prodisc-L è stato classificato come dispositivo oggetto di studio prima di ottenere l'approvazione da parte dell'FDA. Il Prodisc-C è ancora classificato come dispositivo oggetto di studio.

Multicentrico

Multicentrico si riferisce al fatto che c'è più di 1 centro investigativo.

Prospettico

Prospettico si riferisce ad uno studio che è stato strutturato prima che alcun paziente ricevesse l'impianto. Gli studi prospettici iniziano a rintracciare i pazienti prima che ricevano un trattamento. Un protocollo guida lo studio e assicura la raccolta dei dati pertinenti. Uno studio prospettico è ampiamente accettato avendo la struttura più rigorosa in assoluto.

Retrospettivo

Retrospettivo si riferisce ad uno studio che si basa sul recupero, la raccolta e il riesame di dati su casi che sono stati già completati. I dati possono spesso essere incompleti a causa della variazione delle statistiche, dei parametri e delle informazioni raccolte al momento della procedura oltre alla mancanza di un protocollo associato alla procedura al tempo in cui è stata effettuata.

Randomizzato

I pazienti arruolati vengono assegnati a caso a gruppi di trattamento. I pazienti partecipanti allo studio sul Prodisc-L sono stati randomizzati in rapporto 2:1 alla fusione: per ogni 2 pazienti trattati con Prodisc-L, 1 paziente è stato trattato con il controllo della fusione.

Indicazioni

La protesi discale lombare totale Prodisc-L è indicata per l'artroplastica spinale in pazienti con scheletro maturo affetti da discopatia degenerativa (DDD) in uno dei livelli da L3 a S1. La DDD è definita come mal di schiena discogenico con degenerazione del disco confermata dall'anamnesi del paziente e da studi radiografici. I pazienti affetti da DDD devono presentare una spondilolistesi non superiore al grado 1 al livello interessato. I pazienti a cui è stata impiantata la protesi discale totale Prodisc-L devono non aver ottenuto alcun beneficio da almeno sei mesi di trattamento conservativo prima dell'impianto della protesi discale totale Prodisc-L.

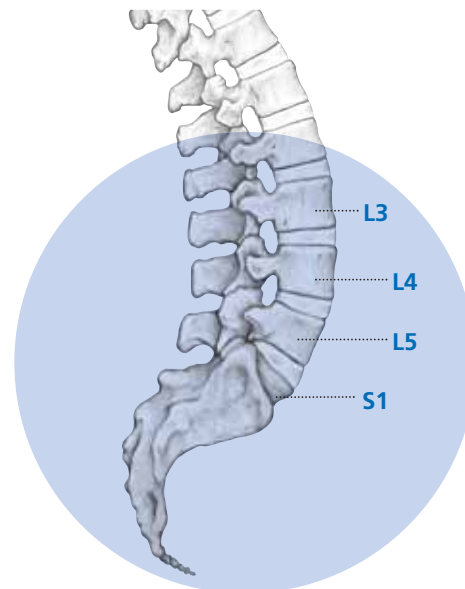
Controindicazioni

La protesi discale totale Prodisc-L non deve essere impiantata in pazienti nelle seguenti condizioni:

- infezione sistemica attiva o infezione localizzata nel sito dell'impianto
- osteopenia o osteoporosi definite come T-score della densità ossea misurata con apparecchiatura DEXA $<-1,0$
- stenosi ossea lombare spinale
- allergia o sensibilità ai materiali dell'impianto (cobalto, cromo, molibdeno, polietilene, titanio)
- sindromi da compressioni radicolari isolate, specialmente dovute a ernia del disco
- difetto costituzionale
- piastra terminale vertebrale interessata di dimensioni inferiori a 34,5 mm nella direzione mediale-laterale e/o 27 mm in quella anteriore-posteriore
- corpi vertebrali clinicamente compromessi al livello interessato a causa di trauma attuale o passato
- spondilolistesi litica o spondilolistesi degenerativa di grado >1

Avvertenze

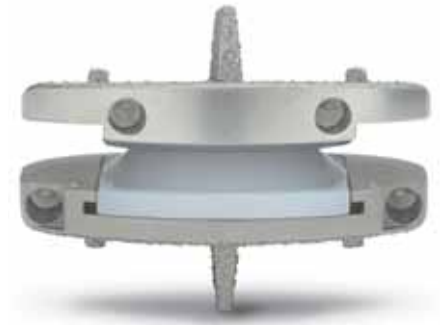
Una posizione corretta del dispositivo è fondamentale per ottenere una performance ottimale. L'impiego della protesi discale totale Prodisc-L deve essere intrapreso solo dopo che il chirurgo ha acquisito una conoscenza perfetta dell'anatomia spinale e della biomeccanica, ha fatto esperienza di chirurgia spinale con approccio anteriore ed è stato addestrato con esercitazioni pratiche all'uso di questo dispositivo.



Struttura e obiettivo dello studio

Obiettivo dello studio

L'obiettivo dello studio consisteva nel valutare la sicurezza e l'efficacia della protesi discale totale Prodisc-L rispetto ad un intervento di fusione circonferenziale spinale per il trattamento del dolore discogeno associato a discopatia degenerativa (DDD) in un livello tra L3 e S1.



Struttura dello studio

La protesi discale totale Prodisc-L è stata confrontata con un controllo con fusione circonferenziale costituito da una fusione intersomatica con un omotrapianto di anello femorale e fusione posterolaterale con innesto osseo autologo dalla cresta iliaca combinato con strumentazione con viti peduncolari.

Protesi discale totale Prodisc-L vs. fusione circonferenziale:

- sperimentazione randomizzata, prospettica, multicentrica
- 17 centri, 292 pazienti
- 162 pazienti trattati con Prodisc-L
 - 80 pazienti sottoposti a fusione
 - 50 pazienti non randomizzati trattati con Prodisc-L*
- trattamento di livello singolo (da L3 a S1)
- randomizzazione 2:1 (2 Prodisc-L:1 fusione)
- follow-up a 6 settimane e a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi

* Tutti i pazienti non randomizzati (casi di training) hanno ricevuto impianti Prodisc-L.



Criteria di inclusione

- Discopatia degenerativa (DDD) in un livello vertebrale da L3 a S1.
La diagnosi richiede:
 - dolore alla schiena e/o alla gamba (dolore radicolare); e
 - conferma radiografica di una qualsiasi delle condizioni seguenti tramite TC, MRI, discografia, esame radiologico diretto, mielografia e/o reperti radiologici in flessione/estensione: instabilità (traslazione ≥ 3 mm o angolazione $\geq 5^\circ$); diminuzione dell'altezza del disco > 2 mm; cicatrizzazione/ispessimento dell'anello fibroso; nucleo polposo erniato o vacuum phenomenon
- età compresa tra 18 e 60 anni
- sottoposto senza esito positivo a trattamento conservativo per almeno 6 mesi
- punteggio dell'Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire pari ad almeno il 40% (20/50 – interpretato come disabilità da moderata a severa)
- psicosocialmente, mentalmente e fisicamente in grado di aderire completamente a questo protocollo nonché di attenersi al programma e ai requisiti del follow-up e di compilare dei moduli
- consenso informato firmato



Criteri di esclusione

- Nel caso in cui più livelli presentino un problema clinico, un trattamento diverso deve essere scelto per tutti i livelli coinvolti
- Pazienti con placche terminali vertebrali interessate di dimensioni inferiori a 34,5 mm nella direzione mediale-laterale e/o 27 mm in quella anteriore-posteriore
- Allergia nota a titanio, polietilene, cobalto, cromo o molibdeno
- Pregresso intervento di fusione a qualsiasi livello vertebrale
- Corpi vertebrali clinicamente compromessi al livello interessato a causa di trauma attuale o passato
- Conferma radiografica di malattia o degenerazione delle faccette articolari
- Spondilolistesi litica o stenosi spinale
- Spondilolistesi degenerativa di grado >1
- Dolore alla schiena o alla gamba di eziologia ignota
- Osteopenia o osteoporosi: un questionario di screening per l'osteoporosi, SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), usato per selezionare i pazienti per determinare se è necessaria una scansione DEXA. Se serve una DEXA, l'esclusione verrà definita come T-score della densità ossea misurata con apparecchiatura DEXA <-2,5.
- Morbo di Paget, osteomalacia o qualsiasi malattia metabolica ossea (fatta eccezione per l'osteoporosi che è stata indicata sopra)
- Obesità patologica definita come indice di massa corporea >40 o peso superiore di oltre 45 kg. al peso corporeo ideale
- Gravida o alla ricerca di una gravidanza nei prossimi 3 anni
- Infezione attiva – sistemica o locale
- Assunzione di medicinali o di qualsiasi farmaco noto per poter potenzialmente interferire con la guarigione dell'osso/tessuto molle (ad es. steroidi)
- Artrite reumatoide o altra malattia autoimmune
- Malattia sistemica compresi AIDS, HIV o epatite
- Tumore maligno attivo: un paziente con anamnesi di qualsiasi tumore invasivo (tranne tumore cutaneo non melanoma), a meno che egli/ella sia stato curato/a con intento curativo e non ci sia stato alcun segno o sintomo clinico del tumore per almeno 5 anni



Dati demografici e intraoperatori

Dati demografici dei pazienti

– I dati demografici dei pazienti sono stati simili sia per il gruppo della fusione sia per quello dell'impianto con Prodisc-L.

Pazienti	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Pazienti	80	162
Percentuale di follow-up	88,5%	91,0%

Dati demografici

Uomini	46,3%	51,2%
Donne	53,8%	48,8%
Età media (anni)	40,2	39,6
IMC medio (kg/m ²)	27,4	26,7

Dati intraoperatori

– Il gruppo dei pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L ha dimostrato una differenza statisticamente significativa a livello di tempo operatorio medio, perdita ematica e degenza ospedaliera rispetto al gruppo di controllo sottoposto a fusione ($p < 0,05$).*

Livello trattato	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
L3/L4	3,8%	1,9%
L4/L5	33,8%	33,3%
L5/S1	62,5%	64,8%

Dati intraoperatori

Tempo operatorio medio (min)	219	121*
Perdita ematica media (ml)	451	203*
Degenza ospedaliera (giorni)	4,4	3,5*

* Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$), Wilcoxon rank sum test

Nota: per i risultati completi dello studio IDE sul Prodisc-L consultare il *Summary of Safety and Effectiveness Data* nel sito www.fda.gov.

Sicurezza ed efficacia del dispositivo

Complicanze intraoperatorie

– I pazienti sottoposti a fusione e ad impianto di Prodisc-L hanno registrato una bassa percentuale di complicanze.

	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Perdita ematica clinicamente significativa (>1500 ml)	2,5%	0,0%
Danno ai vasi /sanguinamento, grave	1,3%	0,6%
Lesione alla radice del nervo	0,0%	0,6%

Successo del dispositivo

– Il successo del dispositivo è stato dimostrato nel 96,3% dei pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L a 24 mesi.

	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Successo del dispositivo [†]	97,3%	96,3%

[†] Nessuna rioperazione, revisione, rimozione o fissazione supplementare

Successo neurologico

– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato un successo neurologico del 91,2% a 24 mesi che è stato statisticamente significativamente diverso dalla percentuale di successo neurologico dei pazienti sottoposti a fusione ($p < 0,05$).*

	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Successo neurologico ^{††}	81,4%	91,2%*

^{††} Nessun declino nello stato motorio, deficit sensorio e riflessi

* Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$), Fisher's Exact Test

Miglioramento del paziente in termini di dolore e disabilità

Indice di disabilità di Oswestry (ODI)

– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nel miglioramento dell'ODI rispetto ai pazienti sottoposti a fusione a 24 mesi ($p < 0,05$).*

– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato un miglioramento medio dei punteggi dell'ODI del 46,1% dalla baseline a 24 mesi rispetto al 37,8% dei pazienti sottoposti a fusione.

Indice di disabilità di Oswestry

Punteggio medio, pre-op

62,9

63,4

Pazienti con miglioramento di 15 pt (24 mesi)

54,9 %

67,8 % *

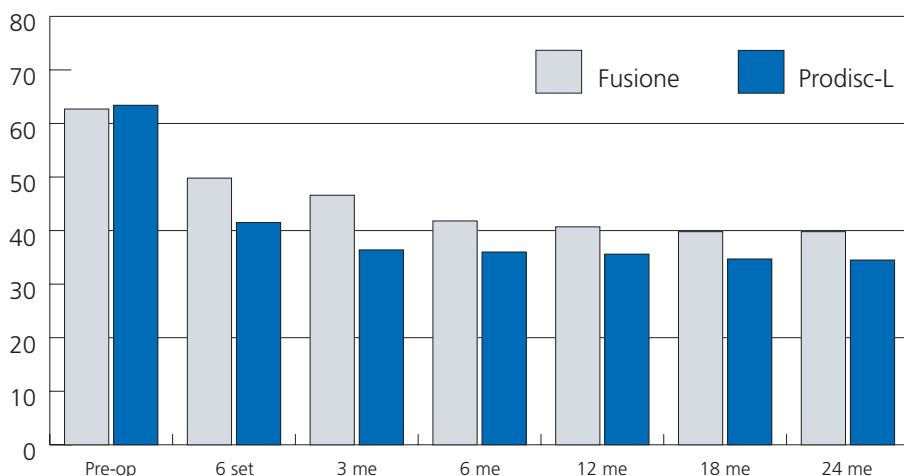
Pazienti con miglioramento del 15% (24 mesi)

64,8 %

77,2 % *

*Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$), Wilcoxon rank sum test

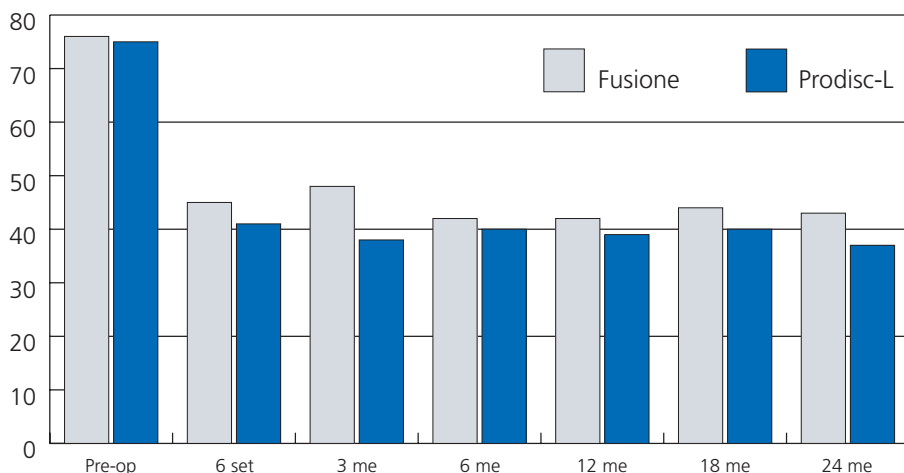
Punteggi ODI medi



Scala analogica visiva (VAS) del dolore

– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato una diminuzione di 39 punti dalla baseline a 24 mesi nel punteggio della scala del dolore VAS rispetto ai 32 punti dei pazienti sottoposti a fusione.

Punteggi medi del dolore VAS

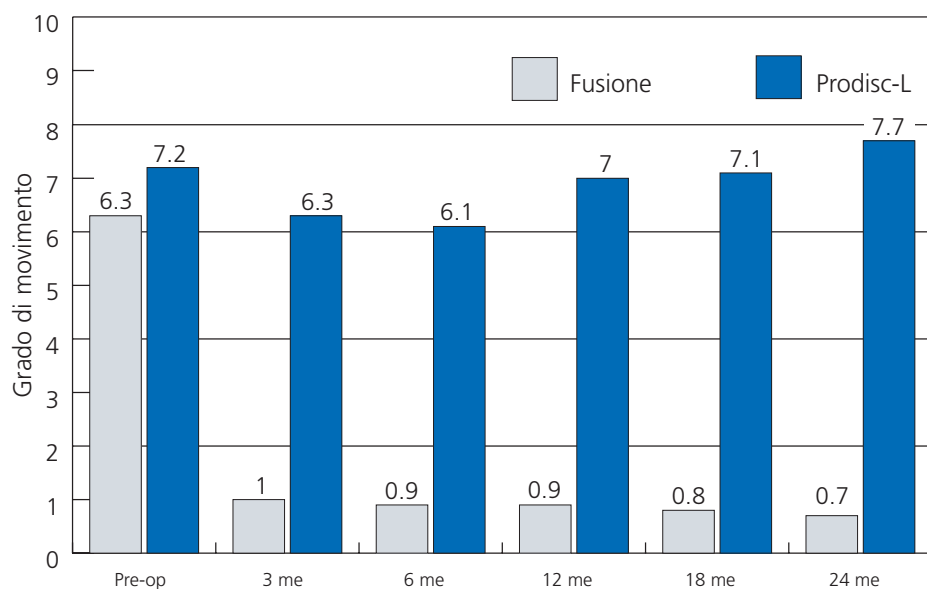


Valutazione radiografica

Grado di movimento (ROM)

- Lo studio clinico IDE sul Prodisc-L è il primo ed il solo a valutare il ROM in un dispositivo per artroplastica spinale come endpoint primario del successo complessivo.
- Il 93,7% dei pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L aveva una capacità di movimento normale[†] a 24 mesi.
- I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato un ROM medio di 7,7° a 24 mesi.
- Nessun paziente a cui è stato impiantato il Prodisc-L ha dimostrato evidenza di fusione ossea o perdita di altezza del disco a 24 mesi.

ROM in flessione / estensione (valore medio)



Successo della fusione

- Il 97,1% dei pazienti sottoposti a fusione ha dimostrato un successo di fusione radiografico^{††} a 24 mesi.



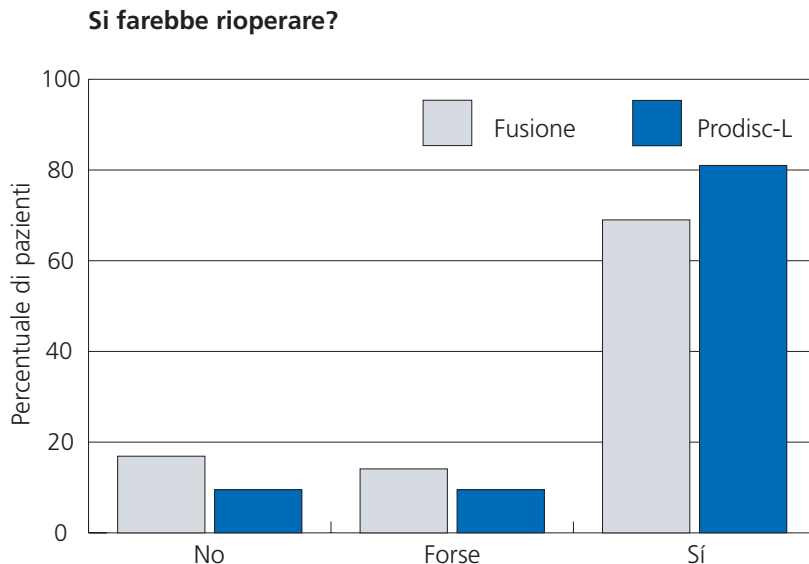
[†] Movimento normale definito come >6° (con un errore di misurazione applicato di $\pm 3^\circ$) a 20° in L3/L4 o L4/L5, e >5° (con un errore di misurazione applicato di $\pm 3^\circ$) a 20° in L5/S1

^{††} Forte evidenza di fusione (>50% osso ponte trabecolare o maturazione della massa ossea, densità ossea aumentata o mantenuta nel sito e nessun gap visibile nella massa di fusione)

Soddisfazione del paziente

Soddisfazione del paziente

– L'81,0% dei pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L sceglierebbe di farsi rioperare.



– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nei punteggi medi di soddisfazione della VAS rispetto ai pazienti sottoposti a fusione a 24 mesi ($p < 0,05$).*

Soddisfazione VAS a 24 mesi	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Punteggio medio soddisfazione VAS	67	77*

* Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$), Fisher's Exact Test

Successo complessivo

Successo complessivo

Un set rigoroso di dieci endpoint è stato utilizzato per definire il successo complessivo a 24 mesi. Un paziente doveva dimostrare il successo per tutti e 10 gli endpoint per essere considerato un successo complessivo nello studio.

Il successo complessivo della protesi discale totale Prodisc-L è risultato essere non inferiore alla fusione circonferenziale (p < 0,0001).**

Criteri	Fusione circonferenziale	Prodisc-L randomizzati
Miglioramento ODI 15%	64,8%	77,2% *
Successo del dispositivo	97,3%	96,3%
Successo neurologico	81,4%	91,2% *
Miglioramento SF-36	70,0%	79,2%
Nessuna migrazione	98,6%	98,0%
Nessun cedimento	100,0%	99,3%
Nessuna radiolucenza	98,6%	100,0%
Nessuna perdita di altezza discale	92,8%	100,0% *
Successo dello stato di fusione	97,1%	100,0%
Successo ROM	98,6%	93,7%
Successo complessivo	45,1%	63,5%**

* Differenza statisticamente significativa (p < 0,05), Fisher's Exact Test

** Valore P < 0,0001 per un test di non inferiorità utilizzando un margine di non inferiorità del 12,5%.

Casi (training) non randomizzati

Casi (training) non randomizzati

Ad ogni centro della sperimentazione è stato chiesto di arruolare i suoi primi tre pazienti a cui sarebbe stato impiantato il Prodisc-L come casi non randomizzati con un totale di 50 pazienti trattati sottoposti a training e non randomizzati.

Dati intraoperatori

– I pazienti non randomizzati a cui è stato impiantato il Prodisc-L hanno avuto tempo operatorio, perdita ematica e degenza ospedaliera simili rispetto ai pazienti randomizzati.

Sicurezza del dispositivo

– I pazienti non randomizzati a cui è stato impiantato il Prodisc-L non hanno registrato fallimenti del dispositivo e non sono stati rioperati.

– La protesi discale totale Prodisc-L ha una tecnica chirurgica sicura e riproducibile con una curva di apprendimento minima.

Successo complessivo

– I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L nel gruppo non randomizzato hanno dimostrato risultati clinici simili rispetto ai pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L nel gruppo randomizzato per tutti gli endpoint.

Pazienti	Prodisc-L randomizzati	Prodisc-L non randomizzati
Pazienti	162	50

Dati intraoperatori

Tempo operatorio medio (min)	121	125
Perdita ematica media (ml)	204	189
Degenza ospedaliera (giorni)	3,5	3,4

Criteri	Prodisc-L randomizzati	Prodisc-L non randomizzati
Miglioramento ODI	77,2%	85,4%
Successo del dispositivo	96,3%	100,0%
Successo neurologico	91,2%	83,3%
SF-36	79,2%	89,6%
Nessuna migrazione	98,0%	97,8%
Nessun cedimento	99,3%	97,8%
Nessuna radiolucenza	100,0%	100,0%
Nessuna perdita di altezza discale	100,0%	100,0%
Successo della fusione	100,0%	100,0%
ROM	93,7%	97,8%
Successo complessivo	63,5%	66,7%

Conclusioni

La protesi discale totale Prodisc-L è un trattamento sicuro ed efficace per il mal di schiena discogeno di livello singolo localizzato tra L3-S1.

- La protesi discale totale Prodisc-L ha una tecnica chirurgica sicura e riproducibile con una curva di apprendimento minima.
- L'impianto Prodisc-L mantiene il movimento.
- I pazienti a cui è stato impiantato il Prodisc-L sono stati più soddisfatti dei pazienti sottoposti a fusione.

Il successo complessivo della protesi discale totale Prodisc-L è risultato essere non inferiore alla fusione circonferenziale ($p < 0,0001$).*

* Valore $P < 0,0001$ per un test di non inferiorità utilizzando un margine di non inferiorità del 12,5%.



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

Consegnato da:



056.000.438 SE_079584 AA 50060067 © Synthes 2007 Prodisc è un marchio commerciale di Synthes Soggetto a modifiche