



RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
150	07/07/2020	Neurochirurgia - AOUS
	28/10/2020	Chirurgia oncologica e ricostruttiva della mammella – AOUS

Dati generali della tecnologia in valutazione					
Nome commerciale					
Stimulan Rapid Cure					
Nome generico					
Matrice di calcio per l'impianto osseo e del tessuto molle e carrier di antibiotici					
Nome fabbricante					
Biocomposite					
Nome fornitore					
MBA Italia srl					
RDM	REF				
200968	-620.005 (kit da 5cc con volume finale di 12,5cc) -620.010 (kit da 10cc con volume finale di 25 cc) -620.020 (kit da 20cc con volume finale di 50cc)				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	n. 0123 (01/11/2013)	III	Si		
CND					
P900401 (PRODOTTI SOSTITUTIVI OSSEI E TENDINEI)					
Campo di applicazione					
Ortopedia, traumatologia, neurochirurgia e chirurgia ricostruttiva della mammella.					
Paziente target					
1. Pazienti con osteomieliti, infezioni periprotetiche, spondilodisciti e pazienti sottoposti a revisioni protesiche; 2. Pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria immediata dopo protesi ed ad alto rischio di infezione protesica (ad esempio pazienti post radio e chemio, cardiopatiche, obese, diabetiche, con artrite reumatoride, tabagiste, alcoliste, tossico dipendenti e con infezione da HIV).					
Indicazione d'uso					
INDICAZIONI COME SOSTITUTO OSSEO Stimulan Rapid Cure è destinato all'uso come riempitivo degli spazi ossei/del tessuto molle che non sono intrinseci rispetto alla stabilità della struttura ossea. Tali difetti ossei possono essere di origine chirurgica oppure possono essere causati da una lesione traumatica all'osso. Stimulan è studiato per essere caricato delicatamente negli spazi ossei del sistema scheletrico (ossia arti, pelvi e colonna posterolaterale). I difetti possono avere origine: chirurgica, cistica, tumorale, da osteomielite, da lesione traumatica					
INDICAZIONI COME CARRIER DI ANTIBIOTICI Stimulan Rapid Cure è indicato nei seguenti casi: - osteomieliti;					



- in traumatologia, esiti settici post osteosintesi (chiodi, placche, viti infette, per esempio);
- infezioni periprotetiche;
- revisioni protesiche;
- traumi esposti a prevenzione dell'alto rischio di infezione (circa 40%);
- prevenzione per pazienti ad alto rischio infettivo quali ad esempio pazienti diabetici, cardiopatici, con insufficienza renale;
- chirurgia del piede diabetico;
- chirurgia tumorale;
- in ogni caso di infezione in cui si necessita di eluizione topica di antibiotici fino a 50+ volte sopra MIC, tanto più se il paziente necessita di antibiotici specifici.

Principali competitor

- Cementi ossei sintetici in PMMA a rilascio di antibiotici nelle infezioni periprotetiche;
- Terapia antibiotica standard.

Dettagli tecnologici

Descrizione

Stimulan Rapid Cure è una molecola di solfato di calcio prodotta sinteticamente in laboratorio tramite un processo brevettato di ricristallizzazione. Come sostituto osseo facilita il rimodellamento osseo in 3-6 mesi. Può essere inoltre miscelato con antibiotici ed esserne carrier. In particolare, può eluire gentamicina, vancomicina e tobramicina sia singolarmente che due alla volta. L'eluizione dura per oltre 40 giorni ed è riassorbibile al 100% se posto nei tessuti molli; riassorbibilità post-eluizione in 3-6 mesi se posto contro osso; rimodellamento di osseo a seguito post-eluizione se posto a riempimento di cavità. Stimulan Rapid Cure può essere impiegato in biglie di vari diametri (3mm, 4,8mm, 6mm), in pasta (spalmato su componenti protesiche o mezzi di sintesi in traumatologia, a protezione degli stessi, per esempio) o iniettabile in cavità (in cavità osteomielitiche, per esempio).

Elementi di innovazione

Un elemento di innovazione è rappresentato dal fatto che Stimulan Rapid Cure è il primo carrier di antibiotici autorizzato all'impiego sia per l'impianto osseo che delle parti molli.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca Pubmed condotta il 16/11/2020 con le parole chiave: "(calcium sulphate OR calcium sulfate) AND infection AND antibiotic", ha selezionato 283 studi dei quali 13 sono risultati pertinenti alla valutazione di Stimulan rapid Cure. Dall'analisi dei dati riportati nella Tabella 1, la quale riporta le principali caratteristiche dei trial che hanno valutato Stimulan Rapid Cure, emerge che le evidenze si basano prevalentemente su studi non comparativi e di piccole dimensioni [1-13]. Dei 13 studi, solo due riguardano l'impiego di Stimulan Rapid Cure in pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria [12,13], mentre nei restanti studi l'efficacia di Stimulan Rapid Cure è stata valutata in pazienti con osteomieliti di varia origine e con infezione periprotetica [1-11].

Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato Stimulan Rapid Cure.

Pazienti (referenza)	Intervento (n)	Comparator (n)	End-point	Outcome
Pazienti con osteomielite tibiale (Zhou et al. 2020 [1])	Debridement + Stimulan Rapid Cure (43)	-	Remissione dell'infezione a 42 mesi	88,4%
			Re-infezione	0%



Pazienti con osteomielite del calcagno (Qin et al. 2020 [2])	"Eggshell-like debridement" + Stimulan Rapid Cure (n=33)	-	Remissione dell'infezione a 36 mesi	81,8%
			Re-infezione	18,2%
Pazienti con osteomielite post-traumatica e post-intervento (Luo et al. 2016 [3])	Cemento osseo in PMMA a rilascio di antibiotici + Stimulan Rapid Cure (n=26)	Cemento osseo in PMMA a rilascio di antibiotici (n=25)	Remissione dell'infezione a 2 mesi	92,3% vs 67%, p=0,034
			Re-infezione	7,7% vs 36%, p=0,034
Pazienti con osteomielite tibiale (Qin et al. 2019a [4])	Stimulan (n=54)	Irrigation group (n=20)	Re-infezione a 12 mesi	1,85% vs 30%, p=0,001
Pazienti con infezione da inchiodamento endomidollare (Zhang et al. 2020 [5])	Rimozione del chiodo + debridement + Stimulan Rapid Cure (n=19)	-	Remissione dell'infezione a 38 mesi	94,7%
			Re-infezione	5,3%
Pazienti con osteomielite post-traumatica (Jiang et al. 2019 [6])	Stimulan Rapid Cure (n=55)	-	Calcemia	Non è stata trovata ipercalcemia a 1, 3 e 7 giorni post-intervento
Pazienti con ulcera neuropatica plantare e osteomielite (Dekker et al. 2019 [7])	Debridement + Stimulan Rapid Cure (n=29)	Debridement (n=13)	Tempo per la guarigione	5,5 mesi v 5,8 mesi, p=ns
Pazienti con ulcera neuropatica plantare e osteomielite (Qin et al. 2019b [8])	Resezione dell'osso infetto + Stimulan Rapid Cure (n=20)	Resezione dell'osso infetto (n=28)	Tempo per la guarigione	13,3 mesi vs 11,2 mesi, p=ns
Pazienti con osteomielite degli arti inferiori	Debridement + Stimulan Rapid Cure	-	Guarigione senza l'uso di antibiotici per via orale e/o	86,4%



(Gauland 2011 [9])	(n=323)		endovenosa a 5 anni	
Pazienti con infezione periprotetica (Abosala [10])*	Stimulan Rapid Cure (n=1.109)	-	Re-infezione	dal 2,4% al 48%
Pazienti con infezione periprotetica (Sandiford et al. [11])	Stimulan Rapid Cure (n=29)	-	Calcemia	Nessuna differenza significativa nella concentrazione di calcio tra prima e dopo l'intervento
Donne sottoposte a ricostruzione mammaria (Kenna et al. 2018 [12])	Stimulan Rapid Cure + protocollo standard (68 ricostruzioni)	Protocollo standard (59 ricostruzioni)	Rimozione della protesi a causa dell'infezione	1,5% vs 11,9%, p=0,024
Donne sottoposte a ricostruzione mammaria (Sherif et al. 2017 [13])	Stimulan Rapid Cure (n=12)	-	Rimozione della protesi a causa dell'infezione	33%

*revisione di 5 studi.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=stimulan&cntry=&state=&city=&dist=> condotta il 16/11/2020 con la parola chiave "Stimulan" ha selezionato 6 trial. Di questi, il trial NCT02456194 è monobraccio ed è condotto su pazienti con frattura tibiale, mentre 4 trial sono controllati (trial NCT03976466 per la profilassi di infezioni periprotetiche nel confronto con lo standard of care, trial NCT03875963 per la profilassi delle infezioni nella ricostruzione di difetti tibiali nel confronto con lo standard of care, trial NCT03308253 per la profilassi di infezioni negli interventi vascolari nel confronto con lo standard of care, trial NCT02968693 in pazienti con osteomielite degli arti inferiori nel confronto con PMMA a rilascio di vancomicina e trial NCT02107924 per le infezioni periprotetiche nel confronto con la terapia antibiotica, tale studio è stato sospeso).

Linee guida

Le linee guida dal primo Consensus Meeting Mondiale sulle infezioni periprotetiche aggiornate al 2015 prevedono l'impiego di cemento polimetilmetacrilato (PMMA) impregnato di antibiotico nella riduzione delle infezioni periprotetiche conseguenti sia all'artroprotesi primaria che di revisione. Invece, relativamente all'uso di perle riassorbibili a base di solfato di calcio impregnate di antibiotici, tali linee guida evidenziano che non vi sono prove conclusive circa l'efficacia, in termini di riduzione delle infezioni, di questi materiali [14].

Il documento di indirizzo della regione Emilia Romagna sulla infezione di protesi articolari non cita le matrici di solfato di calcio come carrier di antibiotici e considera l'utilizzo routinario di cemento medicato ai fini della prevenzione delle infezioni solo negli interventi di revisione per infezione [15].

Analisi di costo-efficacia

Non disponibili analisi di costo-efficacia.



Ricerca PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta in data 17/11/2020 con la parola chiave '(cost[titl] OR economic[titl]) AND stimulan”.

Report HTA

Non disponibili.

Benefici attesi

Riduzione delle infezioni in vari setting chirurgici.

Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)*	Costo terapia per paziente (euro)
Stimulan Rapid Cure (Biocomposite)	1.800	1.800

*Fonte dato: Modulo 1.

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Non sono disponibili prodotti con caratteristiche simili a Stimulan Rapid Cure		

Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto

Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)	Codice DRG (descrizione)	Tariffa (euro)
NR			

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
150	07/07/2020 e 28/10/2020	Neurochirurgia – AOUS Chirurgia oncologica e ricostruttiva della mammella – AOUS

Tecnologia in valutazione

Stimulan Rapid Cure

Eventuali esperti esterni coinvolti

-

Conclusioni

Stimulan Rapid Cure è una matrice di solfato di calcio indicata come riempitivo degli spazi ossei e del tessuto molle e come carrier di antibiotici (gentamicina e/o vancomicina) per il trattamento delle osteomieliti, per la prevenzione delle infezioni periprotetichiche e, in generale, per la prevenzione delle infezioni in pazienti ad alto rischio infettivo.

Il profilo clinico di Stimulan Rapid Cure non è stato ancora del tutto definito [1-13] e le linee guida del Primo Consensus Meeting Mondiale sulle infezioni periprotetichiche non supportano l'utilizzo routinario di prodotti a base di solfato di calcio impregnate di antibiotici [14].

Comunque, Stimulan Rapid Cure, rispetto ai cementi ossei sintetici, ha la caratteristica di essere riassorbibile [16,17] ed è autorizzato all'impiego sia per l'impianto osseo che del tessuto molle. Sulla base di queste considerazioni, si esprime parere favorevole all'acquisto di questo prodotto.

Data di redazione della scheda

18 Novembre 2020

Data di revisione della scheda

-



BIBLIOGRAFIA

1. Zhou CH, Ren Y, Ali A, Meng XQ, Zhang HA, Fang J, Qin CH. Single-stage treatment of chronic localized tibial osteomyelitis with local debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate implantation: a retrospective study of 42 patients. *J Orthop Surg Res.* 2020 Jun 1;15(1):201. doi: 10.1186/s13018-020-01721-7. PMID: 32487197; PMCID: PMC7268519.
2. Qin CH, Zhou CH, Ren Y, Cheng GY, Zhang HA, Fang J, Tao R. Extensive eggshell-like debridement technique plus antibiotic-loaded calcium sulphate for one-stage treatment of chronic calcaneal osteomyelitis. *Foot Ankle Surg.* 2020 Aug;26(6):644-649. doi: 10.1016/j.fas.2019.08.008. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31521521.
3. Luo S, Jiang T, Yang Y, Yang X, Zhao J. Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Dec 22;17(1):502. doi: 10.1186/s12891-016-1352-9. PMID: 28007027; PMCID: PMC5178069.
4. Qin CH, Zhou CH, Song HJ, Cheng GY, Zhang HA, Fang J, Tao R. Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019a May 24;20(1):246. doi: 10.1186/s12891-019-2635-8. PMID: 31122219; PMCID: PMC6533721.
5. Zhang HA, Zhou CH, Meng XQ, Fang J, Qin CH. Intramedullary reaming and irrigation and antibiotic-loaded calcium sulfate implantation for the treatment of infection after intramedullary nailing: a retrospective study of 19 cases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Oct 28;21(1):710. doi: 10.1186/s12891-020-03734-z. PMID: 33115479; PMCID: PMC7594263.
6. Jiang N, Liu GQ, Yang JJ, Lin QR, Hu YJ, Yu B. Is Hypercalcemia a Frequent Complication following Local Use of Calcium Sulfate with Antibiotics for the Treatment of Extremity Posttraumatic Osteomyelitis? A Preliminary Study. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 31;2019:7315486. doi: 10.1155/2019/7315486. PM
7. Dekker AP, Uzoho C, Scammell B. Do Antibiotic-impregnated Calcium Sulfate Beads Improve the Healing of Neuropathic Foot Ulcers With Osteomyelitis Undergoing Surgical Debridement? *Wounds.* 2019 Jun;31(6):145-150. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31184595.
8. Qin CH, Zhang HA, Chee YH, Pitarini A, Adem Ali A. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis. *Injury.* 2019b Feb;50(2):508-514. doi: 10.1016/j.injury.2018.10.036. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30447985.
9. Gauland C. Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. *Adv Skin Wound Care.* 2011 Nov;24(11):515-23. doi: 10.1097/01.ASW.0000407647.12832.6c. PMID: 22015750.
10. Abosala A, Ali M. The Use of Calcium Sulphate beads in Periprosthetic Joint Infection, a systematic review. *J Bone Jt Infect.* 2020 Feb 10;5(1):43-49. doi: 10.7150/jbji.41743. PMID: 32117689; PMCID: PMC7045528.
11. Sandiford NA. Complication rates are low with the use of Stimulan calcium sulphate based antibiotic delivery system in the management of patients with hip-related PJI: early results of a consecutive case series. *Hip Int.* 2020 Sep;30(1_suppl):3-6. doi: 10.1177/1120700020925093. PMID: 32907427.
12. Kenna DM, Irojah BB, Mudge K, Eveler K. Absorbable Antibiotic Beads Prophylaxis in Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Apr;141(4):486e-492e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004203. PMID: 29240639.
13. Sherif RD, Ingargiola M, Sanati-Mehrizi P, Torina PJ, Harmaty MA. Use of antibiotic beads to salvage infected breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017 Oct;70(10):1386-1390. doi: 10.1016/j.bjps.2017.05.023. Epub 2017 May 22. PMID: 28651885.
14. Linee guida dal Primo Consensus Meeting Mondiale sulle infezioni periprotetische". *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, vol XLI, 02, anno 2015. Indirizzo web: https://www.giot.it/wp-content/uploads/2015/06/RivGIOT2_15.pdf. Ultimo accesso: 17/11/2020.
15. Documento di indirizzo regione Emilia Romagna sulle infezioni di protesi articolari. Pubblicato il 12 Luglio 2017 e aggiornato il 15 Gennaio 2019. Indirizzo web: <https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/infezioni-protesi-articolari>. Ultimo accesso: 17/11/2020.
16. McConoughey SJ, Howlin RP, Wiseman J, Stoodley P, Calhoun JH. Comparing PMMA and calcium sulfate as carriers for the local delivery of antibiotics to infected surgical sites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015 May;103(4):870-7. doi: 10.1002/jbm.b.33247. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25142105.



17. Risitano S, Sabatini L, Atzori F, Massè A, Indelli PF. Static antibiotic spacers augmented by calcium sulphate impregnated beads in revision TKA: Surgical technique and review of literature. J Orthop. 2018 Feb 21;15(2):313-318. doi: 10.1016/j.jor.2018.02.008. PMID: 29556116; PMCID: PMC5856670.

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.