

Spinal Tumor Ablation with Radiofrequency (STAR™) system Istruttoria

a cura di

Susanna Maltoni,¹ Antonella Negro,¹ Maria Camerlingo,¹ Giulia Falasca²

febbraio 2018

Per la stesura dell'istruttoria è stata utilizzata la metodologia descritta nel documento disponibile all'indirizzo <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/metodologia-istruttorie-tecnologie-sanitarie>

NOTA BENE: Le istruttorie si basano su una ricerca bibliografica LIMITATA e NON ESAUSTIVA e sono uno strumento per la CRDM per stabilire se, per esprimere un parere sulla tecnologia, sia necessaria o meno una valutazione rapida.

Le istruttorie NON sono valutazioni ma descrivono brevemente la tecnologia, l'impiego per cui viene proposta, il numero e la tipologia di studi disponibili.

Premessa

Il presente documento è stato prodotto dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale in seguito alla richiesta di valutazione HTA avanzata dall'Azienda ospedaliero-universitaria (AOU) di Bologna attraverso l'Applicativo web per la gestione delle richieste di valutazione dei dispositivi medici (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/dispositivi-medici>).

L'unità operativa di Neuroradiologia Diagnostica ed Interventistica dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna ha richiesto 4 consolle RF MetaSTAR™ con codice repertorio '981374' intendendo, probabilmente, riferirsi a 4 ablatori SpineSTAR™ che insieme alla consolle RF MetaSTAR™ costituiscono lo STAR™ system.

La richiesta è stata presa in carico dal nucleo operativo locale (NOL) dell'AOU di Bologna in luglio 2017.

1. Razionale

Sul sito del produttore e in scheda tecnica, il sistema di ablazione tumorale STAR™ mediante radiofrequenza mirata (t-RFA) viene proposto per il trattamento di metastasi spinali. Un singolo trattamento, spesso effettuato in ambulatorio, permette sia di distruggere localmente il tumore, sia di alleviare il dolore. Inoltre, fornisce ai medici la possibilità di creare zone di ablazione sito-specifiche e di monitorare lo sviluppo in tempo reale della zona da ablate all'interno del corpo vertebrale. Infine, aumenta il numero di opzioni disponibili per il trattamento dei pazienti con metastasi vertebrali dolorose in quanto compatibile con le altre terapie sistemiche [scheda tecnica, sito del produttore].

¹ Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna

² Servizio strutture, tecnologie e sistemi informativi, Direzione Generale cura della persona salute e welfare, Regione Emilia-Romagna

2. Indicazioni per le quali è stata richiesta la tecnologia

La tecnologia è stata richiesta per il trattamento di pazienti con metastasi vertebrali prima della vertebroplastica.

3. Destinazione d'uso della tecnologia

L'ablattore SpineSTAR™ è indicato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale [scheda tecnica].

Il generatore RF MetaSTAR™ è progettato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale [scheda tecnica].

4. Condizione clinica/patologia d'impiego

Le metastasi spinali sono lesioni localizzate a livello delle vertebre e rappresentano la forma più comune di metastasi per molti tipi di tumori solidi (40% dei pazienti), in particolar modo polmone, seno e prostata. Solitamente sono localizzate a livello toracico (70%); meno frequentemente a livello lombare (20%) e cervicale (10%). Più del 50% dei pazienti con metastasi vertebrali presenta più di una lesione metastatica [ASERNIP-S 2017].

Le metastasi spinali sono correlate all'insorgenza di dolore intenso (costituiscono una delle principali cause di dolore cronico nei pazienti oncologici), fratture patologiche, ipercalcemia e compressione del midollo spinale, quest'ultima presente in circa il 20% dei pazienti con conseguente incontinenza urinaria e intestinale e debolezza degli arti. Le metastasi spinali costituiscono un fattore prognostico negativo (sopravvivenza mediana di circa 10 mesi) [ASERNIP-S 2017].

Il trattamento è di tipo palliativo e ha come obiettivi principali l'ottimizzazione del controllo del dolore, la conservazione o il ripristino delle funzioni neurologiche e della deambulazione, il mantenimento della stabilità vertebrale, il controllo locale del tumore e il miglioramento della qualità della vita [Barzilai 2017, Kurup 2017, Rosian 2016, Yu 2017].

5. Tecnologia

5.1 Descrizione

Il sistema di ablazione del tumore STAR™ (Merit Medical Systems, Inc, USA) si compone di uno strumento di ablazione bipolare (SpineSTAR™ Ablation Instrument) e di un generatore (generatore a RF MetaSTAR™) ed è un dispositivo indicato per il trattamento palliativo di lesioni maligne metastatiche presenti a livello vertebrale mediante ablazione transcutanea con radiofrequenza (radiofrequency ablation, RFA). Il sistema di ablazione del tumore STAR™ non risulta essere l'unico sistema ablativo a RF presente in commercio per il trattamento palliativo delle metastasi vertebrali [Rosian 2017].

L'ablazione con radiofrequenza (RFA) è una tecnica guidata da immagini che sfrutta il calore per produrre una ablazione del tessuto tumorale [Dupuy 2010, Sutcliffe 2013]. Oltre che con radiofrequenza, l'ablazione percutanea delle metastasi vertebrali può essere effettuata anche con crioenergia o ultrasuoni focalizzati. Negli ultimi anni, l'RFA è emersa come un'opzione praticabile nel trattamento palliativo delle metastasi vertebrali in quanto tecnica miniminvasiva, eseguibile in tempi brevi (circa 90 minuti) e in regime ambulatoriale [Bagla 2016, Dabravolski 2015, ASERNIP-S 2017].

Nel caso dello STAR™ System, la procedura viene effettuata con paziente prono, sveglio ma in presenza di sedazione leggera e anestesia locale. Viene praticata un'incisione circa 0,5 cm sulla cute attraverso cui, sotto guida radiologica (RX o TAC) tramite accesso transpeduncolare o extrapeduncolare, l'operatore posiziona l'introduttore StabiliT® che raggiunge la lesione metastatica a livello del corpo vertebrale. Una volta posizionato l'introduttore, l'operatore inserisce e posiziona l'ablattore a RF SpineSTAR™. L'ablattore, sterile e monouso, ha un angolo di curvatura fino a 90° che permette un posizionamento accurato a livello della lesione da trattare. Una volta posizionato, l'ablattore viene collegato al generatore a RF MetaSTAR™ mediante il cavo AE e viene avviata l'erogazione di energia a RF che produce una lesione termica della metastasi. La temperatura all'interno

del corpo vertebrale viene misurata mediante sensori prossimali e distali. Il catetere ablativo può essere riposizionato più volte per permettere la completa ablazione della lesione metastatica ma non può essere utilizzato in più di una vertebra. Come con altri sistemi, in caso di rischio di frattura della vertebra sottoposta ad ablazione, può essere eseguita una vertebroplastica (cementazione del corpo vertebrale) [Georgy 2009, Filippiadis 2014]. Per il rischio di compromissione del canale vertebrale, la vertebroplastica dovrebbe essere eseguita con cautela e da medici qualificati [Anchala 2014, Munk 2011].

I pazienti trattati con SpineSTAR™ possono continuare il loro trattamento oncologico sistemico senza interruzioni [ASERNIP-S 2017].

La scheda tecnica di SpineSTAR™ specifica che il DM "deve essere utilizzato solo da medici qualificati e addestrati specificatamente alla procedura clinica in cui viene impiegato e che, per un uso sicuro del dispositivo, il chirurgo dovrà essere adeguatamente addestrato e possedere esperienza e completa familiarità con l'uso e l'applicazione di questo prodotto". Viene inoltre specificato che SpineSTAR™ non deve essere utilizzato in vertebre affette da patologia osteoporotica dolorosa senza tumore, in pazienti con lesioni metastatiche osteoblastiche alla spina dorsale, ossa dense (sclerotiche), in pazienti non affetti da lesioni maligne metastatiche dei corpi vertebrali, in pazienti con mieloma multiplo, plasmocitoma solitario o lesioni maligne primarie nelle vertebre; un singolo ablatore SpineSTAR™ non va utilizzato su più di un corpo vertebrale.

L'ablazione a RF percutanea è controindicata in modo assoluto in caso di diatesi emorragica non correggibile, intolleranza all'anestesia e inaccessibilità della lesione target tramite accesso percutaneo. Tra le controindicazioni relative sono riportate le infezioni in corso, la presenza di metastasi vertebrali diffuse e lesioni vicine a strutture vitali non monitorabili tramite imaging. L'estensione della lesione a livello epidurale solitamente preclude l'utilizzo dell'ablazione percutanea per il rischio di lesione al midollo spinale o a nervi circostanti [Kurup 2017]. SpineSTAR™ è inoltre controindicato in pazienti con pacemaker o altri impianti elettrici e per l'ablazione a livello dei corpi vertebrali C1-C7.

5.2 Prodotti iscritti nella banca dati repertorio Ministeriale

Nella banca dati repertorio ministeriale³ risultano attualmente (gennaio 2018) iscritti 2 generatori MetaSTAR™ (Tabella 1) dei quali solo uno, con codice repertorio "1612637", ha il certificato CE ancora valido (scadenza 8/10/2018).

Per l'ablatore SpineSTAR™ sono stati identificati 4 prodotti (Tabella 1) ma solo 2, con codice repertorio "1612675" e "1612660", hanno il certificato CE ancora valido (scadenza 8/10/2018).

I certificati CE scaduti sia del generatore MetaSTAR™ che dell'ablatore SpineSTAR™ si riferiscono a DM prodotti dalla Dfine, successivamente acquisita dalla Merit Medical System Inc.

L'ablatore SpineSTAR™ può essere acquisito sia come dispositivo singolo (con codice repertorio "1612675") o come kit con nome commerciale "STAR™ tumor Ablation KIT" e codice repertorio "1612660" (Tabella 1). Il kit comprende anche dispositivi per raschiare o perforare le ossa spinali e per l'applicazione di cemento durante la vertebroplastica (VertecoR Straightline e/o Midline VertecoR).

5.3 Attuale diffusione

Relativamente ai prodotti con codici repertorio riportati in Tabella 1, dalla Banca dati Flusso consumi (NSIS) [Flusso Consumi] non è stato rilevato nessun consumo nel periodo 2014-2017.

Il generatore MetaSTAR™ non risulta presente nella nostra regione anche dall'analisi della banca dati delle apparecchiature installate in Regione Emilia-Romagna [Osservatorio Tecnologie del Gruppo Regionale Tecnologie Biomediche].

Pur non essendo presente in queste due banche dati il sistema di ablazione STAR™ potrebbe comunque essere stato utilizzato nelle Aziende del Sistema Sanitario nella forma di prestazioni di "Service all-inclusive".

³ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=dispositivi-medici, accesso con credenziali (ultimo accesso 9/2/2018)

6. Comparatore/i, attuali opzioni terapeutiche

Le opzioni terapeutiche per il trattamento del dolore associato a metastasi vertebrali comprendono terapie locali quali radioterapia, chirurgia e/o vertebroplastica o cifoplastica e terapie sistemiche quali chemioterapia, terapie ormonali, radiofarmaci, bifosfonati e analgesici (oppioidi e farmaci antinfiammatori non steroidei) [Kurup 2017, Yu 2017].

La radioterapia esterna (external beam radiation therapy, EBRT) associata o meno a chemioterapia è lo standard di trattamento per le metastasi vertebrali sintomatiche ed è associata a una significativa riduzione del dolore nel 50-80% dei pazienti [Kurup 2017, Rosian 2017]. In pazienti con un numero limitato di lesioni metastatiche vertebrali può essere utilizzata anche la radioterapia stereotassica (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) in 1-4 dosi. Tuttavia, nel 20-30% dei pazienti la radioterapia risulta inefficace o di breve durata e il re-trattamento può non essere sempre indicato per la sua tossicità [Kurup 2017].

Il trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali è indicato nei casi in cui vi sia compromissione neurologica.

La vertebroplastica/cifoplastica viene riservata generalmente a pazienti con metastasi vertebrali sintomatiche senza interessamento epidurale o senza frammenti ossei nel canale spinale.

Un numero significativo di pazienti con metastasi vertebrali sintomatiche non ha tuttavia sollievo da questi trattamenti e richiede terapie aggiuntive [Kurup 2017, Yu 2017].

Data la breve aspettativa di vita della maggior parte di questi pazienti e le comorbidità associate [Yu 2017], sono stati sviluppati trattamenti ablativi mininvasivi per la rimozione localizzata delle metastasi ossee. Questi trattamenti sono riservati a pazienti che all'imaging presentano un numero limitato (generalmente da 1 a 3) di metastasi vertebrali che all'esame clinico correlano con la sede del dolore (che deve risultare da moderato a grave, con un punteggio ≥ 4 in una scala VAS a 10 punti). Per essere trattate con ablazione, le lesioni metastatiche devono essere lontane o isolabili da strutture sane e vitali [Kurup 2017]. Oltre che con RF, l'ablazione transcatetere può essere effettuata con sistemi che sfruttano la crioablazione e gli ultrasuoni focalizzati; alcuni sistemi sperimentali utilizzano inoltre le microonde, il laser o l'elettroporazione irreversibile [Kurup 2017].

7. Analisi preliminare della letteratura scientifica disponibile

7.1 Letteratura secondaria

Sono stati identificati 5 documenti che hanno valutato l'impiego del sistema MetaSTAR™ per l'ablazione percutanea a RF per il trattamento del dolore da metastasi vertebrali di cui si riportano le conclusioni in Tabella 2.

Gli studi primari inclusi dai documenti di letteratura secondaria in parte si sovrappongono; in alcuni casi c'è il sospetto che, per alcuni studi, si sovrappongano anche le casistiche dei pazienti.

Il report prodotto dall'Istituto Ludwig Boltzmann austriaco [Rosian 2017] si basa su una revisione sistematica della letteratura e ha incluso, per l'efficacia, solo studi prospettici (controllati o non controllati) e per la sicurezza studi prospettici e retrospettivi (in quest'ultimo caso solo se con un numero di pazienti > 30). Il report ha incluso 3 studi (1 prospettico, 2 retrospettivi) non controllati sul sistema STAR™ che hanno valutato complessivamente 214 pazienti, tutti trattati con RFA e vertebroplastica [Anchala 2014, Bagla 2016, Wallace 2015].

Il technology brief prodotto dall'agenzia australiana ASERNIP-S [ASERNIP-S 2017] ha incluso complessivamente 7 studi sul sistema STAR™ per un totale di 365 pazienti sottoposti a RFA seguita, nella stragrande maggioranza dei casi, da vertebroplastica [Anchala 2014, Bagla 2016, Dhand 2013, Georgy 2015, Greenwood 2015, Hillen 2014, Wallace 2015].

L'avviso del CEDIT [Barna 2015] basa le sue conclusioni su alcune evidenze e sull'opinione di esperti. Ha preso in considerazione 5 studi di cui 4 preclinici e 1 retrospettivo non controllato su 92 pazienti [Anchala 2014].

La medical policy prodotta dalla americana Kaiser Permanente [Kaiser Permanente 2015] basa la decisione riguardo alla rimborsabilità della RFA associata alla vertebroplastica nel trattamento delle lesioni metastatiche spinali su 2 studi di cui uno sul sistema STAR™ [Anchala 2014].

La revisione sistematica di Cazzato e colleghi [Cazzato 2018] ha incluso complessivamente 3 studi sul sistema STAR™ [Anchala 2014, Bagla 2016, Greenwood 2015] per un totale di 163 pazienti tutti trattati con RFA e vertebroplastica.

Dalle informazioni reperite dal titolo e abstract degli studi o dalle tabelle dei documenti di letteratura secondaria si evince che la maggior parte dei pazienti inclusi negli studi erano stati già pre-trattati con radio e/o chemioterapia.

7.2 Letteratura primaria

La ricerca della letteratura pubblicata da marzo 2017 a gennaio 2018 eseguita in Pubmed con la strategia di ricerca del report dell'Istituto L. Boltzmann [Rosian 2017] ha portato ad individuare 2 ulteriori studi primari sul sistema STAR™ e una revisione sistematica già precedentemente analizzata [Cazzato 2018].

Gli studi primari [Maugeri 2017, Reyes 2018] sono non controllati, retrospettivi, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della RFA eseguita con il sistema STAR™ in associazione a vertebroplastica in 67 pazienti. Tutti i pazienti inclusi da Maugeri e collaboratori [Maugeri 2017] erano refrattari al trattamento radioterapico. Dei 49 pazienti inclusi da Reyes [Reyes 2018], 9 non avevano ricevuto chemio o radioterapia a livello della vertebra successivamente trattata con RFA, 11 avevano ricevuto la RFA in concomitanza a radio e chemioterapia, 5 erano stati pre-trattati con radioterapia senza ricevere adeguato sollievo dal dolore, 3 erano stati sottoposti a RFA e chemioterapia in associazione. Per i rimanenti 21 pazienti i dati sulle terapie concomitanti non erano disponibili.

In Tabella 3 si riportano molto brevemente le caratteristiche degli studi.

7.3 Studi in corso

Sono stati reperiti 5 studi in corso (NCT02419703, NCT02217150, NCT02225223, NCT02081053, NCT01986829) pertinenti di cui: 2 registri prospettici (NCT02419703, NCT02217150) conclusi; 2 studi prospettici senza controllo (NCT02081053, NCT02225223) conclusi; 1 studio prospettico senza controllo (NCT01986829) in corso.

I dettagli sono riportati in Tabella 4.

7.4 Sicurezza

Dalla ricerca nei database sono stati recuperati due report dal database dell'FDA relativi a due casi classificati come "injury".

Nella scheda tecnica sono riportate le seguenti tipologie di eventi avversi riscontrate dalla ditta produttrice: danni ai tessuti circostanti attraverso lesioni iatrogene; lesioni ai nervi comprese lesioni termiche; perforazione del midollo spinale o delle radici nervose e conseguente possibile radiculopatia, paresi o paralisi; embolia polmonare; emorragia; emotorace o pneumotorace; ematoma; infezione, compresa infezione della ferita, profonda o superficiale; dolore; lesioni da perforazione accidentale, compresa perforazione vascolare e lacerazione durale.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'Ing. Elisabetta Sanvito, Direttore del Servizio Ingegneria Clinica dell'Azienda USL Bologna, per i dati forniti relativamente all'utilizzo delle tecniche ablativo nel proprio contesto.

Tabella 1. Dispositivi del sistema di ablazione STAR™

Materiale monouso dedicato							
Nome commerciale	Codice repertorio	Classe di rischio	CND	Destinazione d'uso	Fabbricante	N° certificato CE	Data scadenza certificato CE
SPINESTAR™ ABLATION INSTRUMENT	981166	Iib	P091399 - STRUMENTARIO MONOUSO PER PROTESICA ORTOPEDICA - ALTRO	L'Ablatore SpineSTAR™ è indicato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale.	DFINE, INC.	G1130761370014	08/01/2017
SPINESTAR™ ABLATION INSTRUMENT, LONG	1378465	Iib	P091399 - STRUMENTARIO MONOUSO PER PROTESICA ORTOPEDICA - ALTRO	L'Ablatore SpineSTAR™ è indicato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale	DFINE, INC.	G1130761370014	08/01/2017
SPINESTAR™ ABLATION INSTRUMENT,	1612675	Iib	Z12010902 - ELETTROBISTURI PER USO GENERALE	L'Ablatore SpineSTAR™ è indicato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale	MERIT MEDICAL SYSTEMS INC	CE541900	08/10/2018
STAR™ tumor Ablation KIT	1612660	Iib	Z12010902 - ELETTROBISTURI PER USO GENERALE		MERIT MEDICAL SYSTEMS INC	CE541900	08/10/2018
Generatore							
Nome commerciale	Codice repertorio	Classe di rischio	CND	Destinazione d'uso	Fabbricante		
METASTAR™ RF GENERATORE	981374	Iib	Z12139099 - STRUMENTAZIONE VARIA PER ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA NON ALTRIMENTI CLASSIFICATA	Il Generatore RF MetaSTAR™ è progettato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale.	DFINE, INC.	G1130761370014	08/01/2017
METASTAR™ GENERATOR	1612637	Iib	Z12010902 - ELETTROBISTURI PER USO GENERALE	Il Generatore RF MetaSTAR™ è progettato per il trattamento palliativo nelle procedure spinali attraverso l'ablazione di lesioni maligne metastatiche in un corpo vertebrale.	MERIT MEDICAL SYSTEMS INC	CE541900	02/10/2018

Tabella 2. Conclusioni dei 5 documenti di letteratura secondaria

Referenza, aggiornamento della letteratura	Titolo/quesito affrontato	Conclusioni/raccomandazioni
Barna 2015 <i>Non specificato</i>	Dispositivo STAR™™ per l'ablazione a radiofrequenza delle metastasi vertebrali	<p>Raccomandazioni del CEDIT: il sistema STAR™™ può rappresentare un'alternativa per i pazienti in cui l'ablazione a RF risulta controindicata per la vicinanza delle metastasi con strutture nervose</p> <p>Nonostante il costo unitario elevato, l'impatto sul budget dovrebbe essere limitato in considerazione dello scarso numero di pazienti candidati. Di conseguenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il CEDIT raccomanda che il dispositivo STAR™™ possa essere messo a disposizione dei servizi di radiologia e neuroradiologia interventistica dell'Assistance Publique – Hopitaux de Paris abbiano esperienza con il trattamento di pazienti con metastasi vertebrali - il CEDIT raccomanda la realizzazione di uno studio di cui la metodologia e gli obiettivi restano da definire.
Kaiser Permanente 2015 <i>Aprile 2015</i>	Ablazione con radiofrequenza accompagnata a vertebroplastica per il trattamento di metastasi sintomatiche	<p>Conclusioni</p> <p>Le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti a supportare l'efficacia dell'associazione della vertebroplastica (VA) e dell'ablazione a radiofrequenza (RFA) in confronto alla sola VA nel trattamento delle metastasi spinali sintomatiche. Le evidenze al momento disponibili non sono sufficienti a supportare la sicurezza della RFA e della VA in confronto alla sola VA nel trattamento delle metastasi spinali sintomatiche.⁴</p> <p>L'uso della RFA insieme alla VA per il trattamento delle metastasi spinali sintomatiche non soddisfa i criteri della Kaiser Permanente per le tecnologie sanitarie.⁵</p>

4 Conclusions: There is insufficient evidence to support the effectiveness of the combination of RFA and VA, compared with VA alone, for the management of pain in metastatic spinal tumors. There is insufficient evidence to support the safety of RFA and VA, compared with VA alone, for the management of pain in metastatic spinal tumors

5 The use of Radiofrequency Ablation with Vertebral Augmentation for Painful Spinal Metastases does not meet the Kaiser Permanente Medical Technology Assessment Criteria.

Referenza, aggiornamento della letteratura	Titolo/quesito affrontato	Conclusioni/raccomandazioni
Rosian 2017 Dicembre 2016	Ablazione a radiofrequenza per le lesioni spinali metastatiche [Is radiofrequency ablation with/without vertebroplasty (or other add-on therapies) in comparison to the standard of care (SoC) or no treatment in patients with metastatic spinal lesions more effective and safe concerning pain, functional status, health-related quality of life (HRQoL) and complications?]	Raccomandazione: L'inclusione nel catalogo dei benefici ⁶ è raccomandata con restrizioni Motivazione: Il decorso naturale delle lesioni metastatiche spinali è fatale con dolore intollerabile. Pertanto, per motivi etici, ogni terapia che offra sollievo dal dolore e non provochi complicazioni maggiori può essere giustificata. Le evidenze attualmente disponibili indicano che l'RFA è, a determinate condizioni, efficace e sicura per il trattamento delle lesioni spinali metastatiche sintomatiche. L'intervento dovrebbe essere eseguito solo in centri specializzati e, se possibile, con la raccolta degli eventi avversi potenziali e rari mediante un apposito registro. A causa della bassa qualità degli studi inclusi, si raccomanda l'ablazione con radiofrequenza per le lesioni metastatiche della colonna vertebrale con restrizioni. La tecnologia potrebbe essere utilizzata come trattamento palliativo del dolore in pazienti con lesioni metastatiche spinali in cui i trattamenti alternativi non sono sufficientemente efficaci o sono controindicati. Si raccomanda una rivalutazione dopo il 2021 quando saranno conclusi gli studi attualmente in corso e pertinenti, incluso uno studio su un registro che potrebbe fornire nuovi dati sulla tecnologia. ⁷

⁶ Catalogue of benefits

⁷ Recommendation: The inclusion in the catalogue of benefits is recommended with restrictions

Reasoning: The natural course of metastatic spinal lesions is fatal with intolerable pain. Thus, on ethical grounds, every therapy providing pain relief and causes no major complications may be justified. The current evidence indicates that the assessed technology RFA is, under certain conditions, effective and safe for the treatment of painful metastatic spinal lesions. The intervention should only be performed in specialized centers and, as possible, with registry acquisition for potential and rare adverse events.

Due to the low quality of evidence of the included studies, we recommend radiofrequency ablation for metastatic spinal lesions with restrictions. The technology might be used for patients with metastatic spinal lesions as palliative pain treatment in whom alternative treatments do not achieve sufficient effect or are contraindicated.

A re-evaluation is recommended after 2021 because of relevant ongoing studies, including a registry study that may provide new evidence of the technology

Referenza, aggiornamento della letteratura	Titolo/quesito affrontato	Conclusioni/raccomandazioni
ASERNIP-S 2016 – 2017 23/11/2016	STAR™™ Tumor Ablation System Reason for assessment The STAR™ Tumor Ablation System provides a new treatment for use in the palliative care of patients with spinal metastases	<p>ASERNIP-S Advice 2016 Nonostante siano disponibili solo serie di casi, informativi sulla sicurezza, piuttosto che sull'efficacia della tecnologia, il t-RFA può offrire potenziali benefici a un piccolo gruppo di pazienti con piccole lesioni non operabili. Se introdotta nella pratica clinica, la t-RFA dovrebbe essere inserita in un programma oncologico complesso disponibili in pochi centri di eccellenza. Attualmente, ASERNIP-S non supporta gli investimenti pubblici a favore dell'inserimento della t-RFA nella pratica clinica; tuttavia, ASERNIP-S raccomanda che le evidenze relative al sistema di ablazione STAR™ e a sistemi simili vengano riesaminate nuovamente fra 12 mesi.</p> <p>ASERNIP-S Advice 2017 Non è chiaro se i modesti benefici per il paziente riportati dalle evidenze attualmente disponibili siano dovuti all'effetto del sistema di ablazione del tumore STAR™ da solo o se questo effetto sia aumentato dalla radioterapia somministrata ai pazienti durante lo stesso ciclo di trattamento. Non ci sono studi che valutino i risultati nei pazienti trattati con STAR™ Tumor Ablation System rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia o analgesici. Come tale, questa tecnologia non dovrebbe essere considerata come un trattamento di prima linea, ma potrebbe avere un posto come trattamento di seconda linea se la radioterapia a fini palliativi ha fallito. Inoltre, non è chiaro se il dolore associato a metastasi spinali sia causato da forze meccaniche o dalla crescita del tumore. Studi che confrontassero la RFA con la stabilizzazione dell'osso potrebbero essere d'aiuto a chiarire questo punto</p> <p>Attualmente non vi sono evidenze sufficienti a supportare l'uso di questa tecnologia; tuttavia, la raccolta di dati prospettici dovrebbe essere incoraggiata. Attualmente, ASERNIP-S non supporta gli investimenti pubblici nella pratica clinica relativi a questo dispositivo, tranne nell'ambito di una sperimentazione clinica condotta in un centro di eccellenza.⁸</p>
Cazzato 2018 Marzo 2017	Ablazione percutanea a radiofrequenza per metastasi spinali dolorose	L'ablazione a radiofrequenza (RFA), nella maggior parte dei casi associate a vertebroplastica, è efficace e sicura per produrre un'analgesia di breve – media durata (da 1 settimana a 6 mesi) in pazienti con metastasi spinali dolorose. ⁹

⁸ **ASERNIP-S 2016**

Although only case series evidence was available, which can only inform safety, rather than the effectiveness, of the technology, t-RFA may offer potential benefit to a small group of patients with small lesions in inoperable/unresectable sites. If t-RFA is introduced into clinical practice it should be form part of a complex cancer service in a limited number of centres of excellence. HealthPACT does not support public investment in t-RFA in clinical practice at this time; however, HealthPACT recommends that the evidence for the STAR™ ablation system, and systems like it, be reviewed again in 12 months.

ASERNIP-S 2017

It is unclear whether the modest patient benefits reported in the current evidence base is due to the effect of the STAR™ Tumor Ablation System alone, or if this effect is augmented by radiotherapy delivered to patients during the same course of treatment. There is no evidence describing outcomes in patients treated with the STAR™ Tumor Ablation System compared to those treated with radiotherapy or analgesics alone. As such, this technology should not be considered for use as a first line treatment but may have a place as a second line treatment if radiation treatment for pain palliation has failed. In addition, it is unclear whether or not the pain associated with spinal metastases is caused by mechanical forces or by tumour growth. Studies comparing bone stabilisation to RFA would clarify this issue.

There is currently insufficient evidence to support the use of this technology; however, the collection of prospective data should be encouraged. HealthPACT does not support public investment in this technology in clinical practice at this time, except under the auspices of a clinical trial conducted in a center of excellence.

⁹ RFA, combined with vertebral augmentation in most of the cases, is effective and safe in achieving short- to mid-term (from 1 week to 6 months) analgesia in patients affected by painful spinal metastasis.

Tabella 3. Breve descrizione degli studi primari su MetaSTAR™ (effettuata sulla base della lettura di titolo e abstract delle referenze considerate pertinenti)

Autore, anno	Condizione clinica	Intervento	Dominio	N. Pz	Tipo di studio
Maugeri 2017	Dorso-lumbar metastatic vertebral fractures	RFA+ vertebroplasty	Efficacy, safety	18	Single-centre retrospective study
Reyes 2018	Neoplastic vertebral lesions	RFA+ vertebroplasty	Efficacy, safety	49	Multicenter retrospective study

Tabella 4. Studi in corso (da clinicaltrials.gov, ultimo accesso: 14/2/2018)

Studio	Titolo	Disegno	Popolazione	Intervento	Controllo	Esiti	Durata	Stato
NCT02419703	The STAR™ Tumor Ablation Registry	Osservazionale (Registro di pazienti trattati con il sistema STAR™);	Soggetti con metastasi spinale dolorose con lesioni in vertebre di (T1-L5) che saranno trattate con t-RFA con il sistema STAR™	Ablazione a radiofrequenza con il sistema STAR™	-	Outcome primario: Sollievo del dolore misurato attraverso la scala Numerical Rating Pain Scale (NRPS, 0-10 scale) a 1 mese dal trattamento Outcome secondario: Miglioramento della qualità della vita misurata con la scala FACT G7 a 6 mesi dal trattamento	12 Mesi	Terminato marzo 2017 (difficoltà nell'arruolamento)
NCT02217150	The STAR Prospective Clinical Series	Osservazionale (Registro di pazienti trattati con il sistema STAR™);	Soggetti con metastasi dolorose trattate con t-RFA con il sistema STAR™	Ablazione a radiofrequenza con il sistema STAR™	-	Outcome primario: Cambiamento del dolore misurato come variazione media rispetto al baseline misurato con la scala NRPS a 1 mese Outcome secondario: Variazione nella qualità della vita rispetto al baseline misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Pain (FACT-BP) e Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G7) a 3 mesi. Variazione della funzionalità misurato rispetto al baseline del Modified Oswestry Disability Index (MODI) a 3 mesi	3 mesi	Completato aprile 2016
NCT02225223	Evaluation of t-RFA and RF-TVA Prior to/Following Radiation Therapy to Treat Painful Metastatic Vertebral Body Tumor(s) (STARRT)	Studio a bracci paralleli (No Previous Radiation Therapy e Failed/Refuse further Radiation Therapy)	Pazienti con lesioni vertebrali metastatiche dolorose	Trattamento a radiofrequenza con il sistema STAR™ in combinazione alla vertebroplastica fatta con lo StabiliT® Vertebral Augmentation System	-	Outcome primario: Sollievo del dolore misurato con Brief Pain Inventory (BPI) a 6 mesi dal trattamento Outcome secondario: Variazione nella qualità della vita misurato con Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score a 6 mesi. Variazione della funzionalità misurato con il Functional Assessment of Cancer Therapy - (FACT-G) a 6 mesi. Variazione nell'uso di farmaci per il dolore misurato a 6 mesi.	6 mesi	Terminato ottobre 2016 (difficoltà nell'arruolamento)

Studio	Titolo	Disegno	Popolazione	Intervento	Controllo	Esiti	Durata	Stato
NCT02081053	Evaluating Clinical Outcomes of Targeted Radiofrequency Ablation and Kyphoplasty (Also Known as Vertebral Augmentation) to Treat Painful Metastatic Vertebral Body Tumors	Serie di casi	Pazienti con lesioni vertebrali metastatiche dolorose	Trattamento a radiofrequenza con il sistema STAR™ in combinazione alla vertebroplastica fatta con lo StabiliT® Vertebral Augmentation System	-	Outcome primario: Sollievo del dolore misurato con Numerical Rating Pain Scale (NRPS) a 1 mese Outcome secondario: Variazione nella qualità della vita misurato con European Organization for Research and Treatment of Cancer and Bone Metastasis Questionnaires (EORTC-C30 and EORTC-BM22) a 6 mesi. Variazione della funzionalità misurato con Modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (m-ODI) a 6 mesi. Variazione nell'uso di farmaci per il dolore misurato a 6 mesi.	6 mesi	Terminato novembre 2016 (difficoltà nell'arruolamento)
NCT01986829	Cryoablation, Radiofrequency Ablation, or Microwave Ablation in Treating Patients with Metastatic Sarcoma Stable on Chemotherapy	Serie di casi	Pazienti con Osteosarcoma e/o Sarcoma metastatico	Trattamento con micro-onde, crioablazione, radiofrequenza	-	Outcome primario: Percentuale di pazienti liberi da progressione della malattia a 3 mesi Outcome secondario: Sopravvivenza, variazione sulla qualità di vita e dolore a 5 anni	5 anni	In corso

Referenze bibliografiche

Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, Higginson DS, Schmitt AM, Lis E, Bilsky MH. Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanical Stability, and Systemic Disease. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2419-2427

Dabravolski 2015 - Dabravolski D, Lahm A, Eser J, Merk H. [Tumours and metastases of the spine: cavity/coblation surgery and vertebroplasty/kyphoplasty]. *Orthopade*. 2015;44(10):806-19. Tumoren und Metastasen an der Wirbelsäule : Cavity/Coblation-Operation und Vertebro-/Kyphoplastie.

Dupuy 2010 - Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Painful Osseous Metastases: A Multicenter American College of Radiology Imaging Network Trial. *Cancer*. 2010;116(4):989-97.

Filippiadis 2014- Filippiadis D, Tutton S, Mazioti A, Kelekis A. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumours: a review of available techniques and protective measures. *Insights Imaging*. 2014;5:339-46.

Flusso Consumi - <http://www.salute.gov.it/accessportal/insis.jsp> (accesso con credenziali, ultimo accesso 9/2/2018)

Kurup 2017 – Kurup AN, Callstrom MR. Image-guided ablation of skeletal metastases. *UpToDate* 2017.

Georgy 2009- Georgy BA. Bone cement deposition patterns with plasma-mediated radio-frequency ablation and cement augmentation for advanced metastatic spine lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1197-202.

Munk 2011 - Munk PL, Murphy KJ, Gangi A, Liu DM. Fire and ice: percutaneous ablative therapies and cement injection in management of metastatic disease of the spine. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(2):125-34.

Scheda tecnica – disponibile al seguente indirizzo:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=dispositivi-medici, accesso con credenziali (ultimo accesso 9/2/2018)

Sito del produttore - <https://www.merit.com/interventional-oncology-spine/spine-ablation/ablation/star-tumor-ablation-system/> (ultimo accesso: 9/2/2018)

Sutcliffe 2013 - Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala N-B, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. UK: Health Technol Assess; 2013

Yu 2017 - Yu HM, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of adult patients with bone metastasis. *UpToDate* 2017

Studi inclusi (letteratura primaria e secondaria)

Anchala 2014 - Anchala PR, Irving WD, Hillen TJ, Friedman MV, Georgy BA, Coldwell DM, et al. Treatment of metastatic spinal lesions with a navigational bipolar radiofrequency ablation device: a multicenter retrospective study. *Pain physician*. 2014;17(4):317-27.

ASERNIP-S 2017 - Health Policy Advisory Committee on Technology. ASERNIP-S. Technology Brief Update. STAR™™ Tumor Ablation System. March 2017

Bagla 2016 - Bagla S, Sayed D, Smirniotopoulos J, Brower J, Neal Rutledge J, Dick B, et al. Multicenter Prospective Clinical Series Evaluating Radiofrequency Ablation in the Treatment of Painful Spine Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(9):1289-97.

Barna 2015 – Barna A, Charpentier E, Fahlgren B, Looten V, Guillemin L. Dispositif STAR™™ pour l'ablation par radiofréquence des métastases vertébrales Avis du CEDIT. 2015 (<http://alpha-recherche.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/85/files/2015/05/SpineSTAR™-avis-CEDIT.pdf>)

Cazzato RL, Garnon J, Caudrelier J, Rao PP, Koch G, Gangi A. Low-power bipolar radiofrequency ablation and vertebral augmentation for the palliative treatment of spinal malignancies. *Int J Hyperthermia*. 2018;1-7.

Dhand 2013 - Dhand, S., Tepper, J. A. et al. Targeted Radiofrequency Ablation (t-RFA) with Vertebral Augmentation for the Treatment of Symptomatic metastatic Spinal Tumors: Safety and Efficacy of a Novel Single Treatment System'. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2013;24:1077-8.

Georgy 2015 - Georgy, B., Reyes, M. et. '2:21 PM Abstract No. 36 Clinical and imaging evaluation of targeted radiofrequency ablation (t-RFA) prior to cement augmentation of malignant spine lesions'. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2015;26 (2, Supplement): S22.

Greenwood 2015 - Greenwood, T. Hillen, T. et al. '1:18 PM Abstract No. 29 Targeted radiofrequency ablation of spinal metastases that have received prior radiation therapy and in radiation resistant tumors: pain palliation, local tumor control, and patient outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015;26(2, Supplement):S19-S20

Hillen 2014 - Hillen, T. J., Anchala, P. et al. Treatment of metastatic posterior vertebral body osseous tumors by using a targeted bipolar radiofrequency ablation device: technical note. *Radiology*. 2014;273:261-7

Kaiser permanente 2015 – disponibile al seguente indirizzo: https://provider.ghc.org/all-sites/clinical/criteria/pdf/percutaneous_vertebroplasty.pdf (ultimo accesso: 9/2/2018)

Maugeri 2017 - Maugeri R, Graziano F, Basile L, Guli C, Giugno A, Giammalva GR, et al. Reconstruction of Vertebral Body After Radiofrequency Ablation and Augmentation in Dorsolumbar Metastatic Vertebral Fracture: Analysis of Clinical and Radiological Outcome in a Clinical Series of 18 Patients. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2017;124:81-6.

Reyes 2018 - Reyes M, Georgy M, Brook L, Ortiz O, Brook A, Agarwal V, et al. Multicenter clinical and imaging evaluation of targeted radiofrequency ablation (t-RFA) and cement augmentation of neoplastic vertebral lesions. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(2):176-82.

Rosian 2017 - Rosian K, Piso B. Radiofrequency ablation for metastatic spinal lesions. Decision Support Document No. 108; 2017. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.2017

Wallace 2015 - Wallace AN, Greenwood TJ, Jennings JW. Radiofrequency ablation and vertebral augmentation for palliation of painful spinal metastases. *J Neurooncol*. 2015;124(1):111-8.