

Impianto di ricostruzione del legamento OrthoPure® XT

Sintesi della sicurezza e delle prestazioni cliniche

Lo scopo della presente sintesi della sicurezza e delle prestazioni cliniche (SSCP) è quello di fornire al pubblico una sintesi aggiornata dei principali aspetti della sicurezza e delle prestazioni cliniche del dispositivo.

La SSCP non ha lo scopo di sostituire le Istruzioni per l'uso (IFU) come documento principale per garantire l'uso sicuro del dispositivo, né intende fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utilizzatori o ai pazienti.

Le seguenti informazioni sono destinate a utilizzatori/professionisti sanitari.

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1. Nome/i commerciale/i del dispositivo

OrthoPure® XT

1.2. Produttore - nome e indirizzo

TRx Orthopaedics Limited

Unit 3 Phoenix Court

Lotherton Way

Garforth

Leeds

LS25 2GY

Regno Unito

1.3. Numero di registrazione unico del produttore (SRN)

GB-MF-000018091

1.4. UDI-DI base

506026002XT001WA

1.5. Testo/descrizione della nomenclatura del dispositivo medico

P0910: Dispositivi protesici e di osteosintesi impiantabili – Protesi per legamento

1.6. Classe di dispositivo

Classe III

1.7. Anno di rilascio del primo certificato (CE) relativo al dispositivo

2020

1.8. Nome del rappresentante autorizzato e SRN

Advena Limited

Tower Business Centre

2nd Floor

Tower Street

Swatar

BKR 4013

Malta

SRN: MT-AR-000000234

1.9. Nome dell'NB (l'NB che convaliderà l'SSCP) e numero di identificazione unico dell'NB

BSI Group The Netherlands B.V.

Say Building,

John M. Keynesplein 9,

1066 EP Amsterdam,

Paesi Bassi

NB n. 2797

2. Uso previsto del dispositivo

2.1. Scopo previsto

L'uso previsto di OrthoPure® XT è la ricostruzione dei legamenti del ginocchio per ripristinare la funzionalità e la stabilità del ginocchio.

2.2. Indicazione/i e popolazione/i target

Indicazione	Popolazione di pazienti
Ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (LCA) nei casi in cui l'autotrapianto non risulti adatto	Pazienti che presentano strappo/rottura del legamento crociato anteriore
Revisione/ricostruzione del legamento crociato anteriore	Pazienti che presentano strappo/rottura del legamento crociato anteriore che hanno già subito una ricostruzione del legamento crociato anteriore sul ginocchio interessato
Ricostruzione multi-legamento	Pazienti che presentano strappo/rottura di almeno due delle quattro principali strutture legamentose del ginocchio

2.3. Controindicazioni [o restrizioni d'uso] e/o limitazioni

OrthoPure® XT presenta le seguenti controindicazioni:

- Non utilizzare per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore in pazienti ad alta richiesta funzionale o di età inferiore a 35 anni.
- Non usare in presenza di forte dolore, gonfiore o arrossamento nel sito chirurgico nelle 24 ore precedenti l'intervento.
- Non usare in presenza di infezione sistemica attiva o infezione locale nel sito chirurgico. Sono inclusi tutti i casi di artrite settica e i casi in cui esista il rischio di infezione secondaria, ad esempio una ferita aperta nell'articolazione.
- Pazienti con nota allergia, ipersensibilità o che si oppongano per motivi religiosi all'uso di impianti di origine suina.
- Pazienti non in grado o non disposti a rispettare le cure post-operatorie e il programma di riabilitazione.

3. Descrizione del dispositivo

3.1. Descrizione del dispositivo

Il dispositivo OrthoPure® XT è una matrice dermica acellulare suina, sterile e monouso realizzata mediante un esclusivo processo di decellularizzazione che elimina le cellule dal tessuto per ottenere un tessuto suino biocompatibile e sicuro per l'impianto nel ginocchio.

Il dispositivo è fornito sterile, essendo sterilizzato mediante irradiazione gamma, in confezioni blister doppie contenenti l'innesto/gli innesti in soluzione fisiologica allo 0,9%. Ogni dispositivo è confezionato in una confezione terziaria insieme alle istruzioni per l'uso, 6 etichette per la cartella clinica del paziente e una scheda dell'impianto con il relativo foglietto illustrativo.

Un'illustrazione di OrthoPure® XT è fornita nella Figura 1.



Figura 1: Dispositivo OrthoPure® XT nella rispettiva confezione

OrthoPure® XT viene integrato dall'organismo dopo l'impianto. Il materiale tissutale decellularizzato fornisce una "matrice di collagene extracellulare" (ECM) che facilita il processo di rimodellamento, mediante il quale le cellule ospiti si infiltrano nella matrice dopo l'impianto. Il processo di rimodellamento avviene durante la riabilitazione.

Il dispositivo OrthoPure® XT non contiene medicinali, derivati del sangue umano o materiali di origine umana.

OrthoPure® XT è disponibile in quattro formati. I dettagli delle configurazioni sono presentati nella Tabella 1.

Tabella 1: Formati e configurazioni del prodotto OrthoPure XT

Formato	Configurazione	Lunghezza minima del prodotto ripiegato	Diametro dell'innesto ripiegato
5	Un tendine singolo in un blister	120 mm	5-6 mm
6	Un tendine singolo in un blister	120 mm	6-7 mm
8	Due tendini singoli in un blister	120 mm	8-9 mm (quando due tendini vengono tagliati insieme (4 filamenti))
10	Tre blister forniti (un tendine singolo in ciascun blister)	120 mm	9,5-11 mm (quando tre tendini vengono tagliati insieme (6 filamenti))

Nota: il dispositivo può essere tagliato su misura nell'ambiente chirurgico secondo necessità.

Materiali del dispositivo

OrthoPure® XT non contiene materiali di interesse (MOC) superiori allo 0,1% (peso/peso), sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR) o interferenti endocrini.

OrthoPure® XT non contiene sostanze o combinazioni di sostanze che vengono assorbite o disperse localmente dal corpo umano.

I materiali del dispositivo OrthoPure® XT e il tipo di contatto con il paziente sono riepilogati nella Tabella 2.

Tabella 2: Materiali impiegati nella realizzazione del dispositivo

Componente	Materiali	Tipo di contatto con il corpo
~32%	Collagene suino	Diretto tramite impianto
~68%	Umidità	Diretto tramite impianto

3.2. Un riferimento alle generazioni/varianti precedenti, se esistenti, e una descrizione delle differenze

Non esistono generazioni precedenti di OrthoPure® XT.

3.3. Descrizione di tutti gli accessori destinati a essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

Non sono forniti accessori con il dispositivo.

3.4. Descrizione di eventuali altri dispositivi e prodotti destinati a essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

I dispositivi con cui OrthoPure® XT può essere utilizzato sono analoghi a quelli che verrebbero utilizzati in combinazione con innesti di tessuti molli per le stesse indicazioni.

Non vengono fornite istruzioni/raccomandazioni per l'uso di OrthoPure® XT con altri dispositivi specifici.

4. Rischi e avvertenze

4.1. Rischi residui ed effetti indesiderati

I rischi residui identificati associati a OrthoPure® XT sono i seguenti:

- Biocompatibilità del dispositivo
- Utilizzo di materiale di origine animale
- Sistema di imballaggio
- Processo di sterilizzazione terminale
- Prestazioni del dispositivo
- Stabilità del dispositivo
- Etichettatura, avvertenze e controindicazioni
- Tecnica chirurgica e cure post-operatorie

Questi rischi residui sono riportati nelle istruzioni per l'uso di OrthoPure® XT tramite avvertenze e precauzioni, controindicazioni, effetti collaterali indesiderati e potenziali eventi avversi.

Effetti indesiderati identificati, rischi potenziali ed eventi avversi associati a OrthoPure®XT come documentato nelle attuali istruzioni per l'uso sono riportati in dettaglio nella Tabella 3.

Tabella 3: Effetti indesiderati di OrthoPure XT

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT <i>[dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]</i>		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)
		2 anni <i>[% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]</i>	5 anni <i>[% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]</i>	
Rottura/collasso dell'innesto	<p><u>Ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore</u> Revisione/rottura in qualsiasi momento post-intervento: 8,8%¹ Tasso di revisione secondo quanto definito dai dati del registro: fino al 14%²</p> <p><u>Revisione/ricostruzione del legamento crociato anteriore</u> Tasso di revisione/rottura: 14,8%¹</p> <p><u>Ricostruzione multi-legamento</u> Tasso di revisione/rottura: 3,37%¹</p>	10% (4/40), 4	17,5% (7/40), 7	Nessun caso segnalato
Lassità residua e sintomi di instabilità articolare	<p>Secondo quanto valutato dai seguenti obiettivi di misurazione delle prestazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KOOS³ [dolore, sintomi, funzionalità nella vita quotidiana, funzionalità nello sport e sottogruppi di qualità della vita correlati al ginocchio] • IKDC⁴ 			Nessun caso segnalato
KOOS - Dolore	91,06	97,5	97	
KOOS - Sintomi	83,52	96,5	93	
KOOS - Funzionalità nella vita quotidiana	96,76	99,2	98	

¹ Media ponderata determinata dalla letteratura più aggiornata in materia

² Poiché non tutte le rotture sono oggetto di revisione, il tasso di revisione potrebbe essere inferiore al tasso di rottura.

³ Punteggio di esito per lesioni al ginocchio e osteoartrite

⁴ International Knee Documentation Committee (Comitato internazionale per la documentazione del ginocchio)

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT [dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)
		2 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]	5 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]	
Lassità residua e sintomi di instabilità articolare (continua)	<i>Vedere pagina precedente</i>			<i>Vedere pagina precedente</i>
KOOS - Funzionalità nello sport	82,52	92,7	89	
KOOS - Qualità della vita correlata al ginocchio	71,12	80,9	84	
IKDC	85,01	91,1	93	
Complicanze intraoperatorie	Nella letteratura clinica non sono riportati tassi specifici di complicanze intraoperatorie durante l'intervento di ricostruzione dei legamenti del ginocchio.	0% (N=0/40), 0	0% (N=0/40), 0	Nessun caso segnalato
Complicanze legate all'intervento chirurgico per esempio <ul style="list-style-type: none"> - Dolore e/o intorpidimento - Lassità del ginocchio - Ampiezza di movimento del ginocchio limitata - Crepitio - Fastidio a inginocchiarsi - Osteoartrite/malattia articolare degenerativa - Impossibilità del paziente di tornare ai livelli di attività precedenti 	Nella letteratura clinica non sono riportati tassi specifici di complicanze correlate all'intervento chirurgico durante l'intervento di ricostruzione dei legamenti del ginocchio.	Complessivamente: 90,5% (N=36/40), 39	Complessivamente: 97,5% (N=39/40), 43	Nessun caso segnalato
		Corpo estraneo (filo guida)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1
		Corpo estraneo (granuloma)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1
		Infiammazione	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1
		Sinovite	5,0% (N=2/40), 2	5,0% (N=2/40), 2
		Neuroma	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT [dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)	
		2 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]	5 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]		
l'infortunio (ad esempio, lavoro, sport) – Lesioni del menisco – Lesione neurovascolare – Effusione, infezione, gonfiore – Sinovite Complicanze associate al materiale di fissaggio, tra cui mancanza di isometria e tunnel ossei troppo acuti – Infiammazione da corpo estraneo (inclusa quella in risposta a complicanze con il materiale di fissaggio, inclusi fili guida e viti di fissaggio) – Complicanze che richiedono un ulteriore intervento chirurgico (ad esempio, rimozione del dispositivo di fissaggio) – Complicanze relative alla procedura chirurgica e all'anestesia, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, infezione, riduzione della rigidità del	Vedere pagina precedente	Dermatite	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	Vedere pagina precedente
		Infiammazione post-procedurale	2,5% (N=1/40), 1	5,0% (N=2/40), 2	
		Necrosi	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Edema (gonfiore)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Piressia (febbre)	12,5% (N=5/40), 5	12,5% (N=5/40), 5	
		Gonfiore	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Complicanza correlata alla sutura	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Artralgia (dolore)	10,0% (N=4/40), 4	12,5% (N=5/40), 6	
		Versamento articolare	22,5% (N=9/40), 10	22,5% (N=9/40), 10	
		Gonfiore articolare	5,0% (N=2/40), 4	5,0% (N=2/40), 4	
		Cisti sinoviale	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Tendinite	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Eruzione cutanea	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT [dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)		
		2 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]	5 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]			
ginocchio, dolore ed ematoma	Vedere pagina precedente	Ematoma	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	Vedere pagina precedente	
		Osteomielite (infezione ossea)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1		
Complicanze legate al dispositivo Per esempio: <ul style="list-style-type: none"> - Lassità residua e sintomi di instabilità - Dolore e/o intorpidimento - Lassità del ginocchio - Ampiezza di movimento del ginocchio limitata - Fastidio a inginocchiarsi - Osteoartrite/malattia articolare degenerativa - Impossibilità del paziente di tornare ai livelli di attività precedenti l'infortunio (ad esempio, lavoro, sport) - Effusione, infezione, gonfiore 	Nella letteratura clinica non sono riportati tassi specifici di complicanze correlate al dispositivo durante l'intervento chirurgico di ricostruzione dei legamenti del ginocchio.	Complessivamente: 37,5% (N=15/40), 17		Complessivamente: 55,0% (N=22/40), 24		Nessun caso segnalato
		Infiammazione post-procedurale	2,5% (N=1/40), 1	5,0% (N=2/40), 2		
		Operazione al legamento	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1		
		Rottura del legamento	7,5% (N=3/40), 3	12,5% (N=5/40), 5		
		Piressia (febbre)	10,0% (N=4/40), 4	10,0% (N=4/40), 4		
		Artralgia (dolore)	5,0% (N=2/40), 2	12,5% (N=5/40), 5		
		Versamento articolare	5,0% (N=2/40), 2	5,0% (N=2/40), 2		
		Gonfiore articolare	2,5% (N=1/40), 3	2,5% (N=1/40), 3		
		Sinovite	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1		

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT [dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)	
		2 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]	5 anni [% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]		
Vedere pagina precedente		Edema periferico	0% (N=0/40), 0	2,5% (N=1/40), 1	Vedere pagina precedente
Infezioni	Tasso medio ponderato di infezione determinato dalla letteratura più aggiornata: 0%	Complessivamente: 2,5% (N=1/40), 1		Complessivamente: 2,5% (N=1/40), 1	Nessun caso segnalato
		Osteomielite (infezione ossea)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
Tromboembolia venosa	Nella letteratura clinica non sono riportati tassi specifici di tromboembolia venosa conseguente a intervento chirurgico di ricostruzione del legamento del ginocchio.	0% (N=0/40), 0		0% (N=0/40), 0	Nessun caso segnalato
Reintervento Per esempio: – Lesioni del menisco – Lassità residua e sintomi di instabilità – Complicanze che richiedono un ulteriore intervento chirurgico (ad esempio, rimozione del dispositivo di fissaggio)	Tasso medio ponderato complessivo di reintervento dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore determinato dalla letteratura più aggiornata in materia: 10,2%	Complessivamente: 22,5% (N=9/40), 9		Complessivamente: 22,5% (N=9/40), 9	Nessun caso segnalato
		Infiammazione post-procedurale	2,5% (N=1/40), 1	5,0% (N=2/40), 2	
		Operazione al legamento	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Rottura del legamento	7,5% (N=3/40), 3	12,5% (N=5/40), 5	
		Sinovite	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Infiammazione	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	

Effetti collaterali indesiderati, potenziali rischi ed eventi avversi come descritto nelle istruzioni per l'uso	Segnalato nella letteratura più aggiornata in materia	Segnalato per OrthoPure XT <i>[dati clinici pre-market e attività PMCF per l'indicazione di ricostruzione primaria isolata del legamento crociato anteriore]</i>		Segnalato nei dati OrthoPure XT PMS (reclami)	
		2 anni <i>[% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]</i>	5 anni <i>[% gruppo coinvolto (n), n. di eventi]</i>		
<i>Vedere pagina precedente</i>		Reazione da corpo estraneo (granuloma)	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	<i>Vedere pagina precedente</i>
		Neuroma	2,5% (N=1/40), 1	2,5% (N=1/40), 1	
		Lesione al legamento	0% (N=0/40), 0	2,5% (N=1/40), 1	

4.2. Avvertenze e precauzioni

Le avvertenze e le precauzioni documentate nelle Istruzioni per l'uso sono:

- Il dispositivo è destinato all'uso da parte di chirurghi ortopedici.
- Questo dispositivo è esclusivamente monouso. Il riutilizzo, il ritrattamento, la risterilizzazione o il riconfezionamento possono compromettere l'integrità strutturale e/o le caratteristiche essenziali del materiale e del design fondamentali per le prestazioni complessive del dispositivo, inoltre possono danneggiare il dispositivo provocando lesioni o malattie al paziente.
- Il riutilizzo, il ritrattamento, la risterilizzazione o il riconfezionamento possono inoltre creare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o essere causa di infezione al paziente o infezione crociata, inclusa, a titolo esemplificativo, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro.
- Contenuto fornito STERILE mediante irradiazione gamma. Prima dell'uso, esaminare attentamente la confezione e il prodotto per verificare l'assenza di danni e l'integrità di tutte le sigillature. Non utilizzare se la confezione è danneggiata o è stata aperta inavvertitamente prima dell'uso.
- Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Assicurarsi che il dispositivo sia stato conservato correttamente in adeguate condizioni ambientali (10-30 °C).
- Se, prima dell'impianto, il dispositivo appare danneggiato, non utilizzarlo poiché le sue prestazioni potrebbero risultare compromesse.
- Evitare che il dispositivo si secchi poiché le sue prestazioni potrebbero risultare compromesse.
- OrthoPure® XT viene fornito in 4 formati.
 - Il formato 5 viene fornito sotto forma di singolo tendine decellularizzato.
 - Il formato 6 viene fornito sotto forma di singolo tendine decellularizzato.
 - Il formato 8 viene fornito sotto forma di due singoli tendini decellularizzati che, se utilizzati insieme, raggiungono una dimensione di 8-9 mm. Per **la ricostruzione del legamento crociato anteriore è necessario utilizzare entrambi i tendini** in modo da garantire all'innesto una resistenza biomeccanica appropriata per questa indicazione.
 - Il formato 10 viene fornito sotto forma di tre singoli tendini decellularizzati. Se i tre tendini vengono utilizzati insieme, l'innesto raggiunge una dimensione di 9,5-11 mm. Per **la ricostruzione del legamento crociato posteriore è necessario utilizzare tutti e tre i tendini** in modo da garantire all'innesto una resistenza biomeccanica appropriata.
- I formati dei prodotti OrthoPure® XT possono essere utilizzati nella ricostruzione di lesioni multiple ai legamenti del ginocchio, secondo le raccomandazioni e in qualsiasi

combinazione. Evitare di impiantare più di sette tendini decellularizzati in un paziente nell'arco di 24 ore.

- Se un paziente necessita dell'impianto di più di sette tendini decellularizzati, i tendini aggiuntivi potranno essere impiantati a distanza di 7 giorni.
- L'uso di suture per il fissaggio non è raccomandato.
- L'uso di OrthoPure® XT nelle donne in gravidanza e in allattamento non è stato studiato.

4.3. Altri aspetti rilevanti della sicurezza

OrthoPure® XT è derivato dal tessuto suino. È stato valutato il rischio associato alla trasmissione di malattie dal suino al paziente, tenendo conto dei seguenti aspetti:

- Specie animale di origine
- Approvvigionamento di tessuti animali (compresa l'origine geografica)
- Natura del materiale di partenza utilizzato
- Metodi utilizzati per rimuovere e/o inattivare virus o agenti trasmissibili nell'ambito del processo di produzione
- Quantità di materiale di partenza animale necessario per produrre ciascun dispositivo
- Quantità di materiale di origine animale che entra in contatto con i pazienti e gli utilizzatori
- Via di somministrazione

I suini sono considerati una specie non a rischio di TSE e pertanto il rischio di trasmissione della TSE dall'animale al paziente è nullo.

È stato dimostrato che due reagenti di processo, acetone e acido peracetico, utilizzati durante la produzione di OrthoPure® XT riescono a inattivare con successo un gruppo di virus modello rappresentativi. Anche la sterilizzazione terminale mediante irradiazione gamma contribuisce in modo significativo a garantire la sicurezza virale.

Il rischio associato alla trasmissione di malattie dal suino al paziente è a un livello sicuro e accettabile, in linea con gli standard normativi applicabili. Ciò viene garantito tramite il controllo della fornitura e della raccolta delle materie prime, nonché tramite controlli nel processo di produzione. Come misura preventiva, vengono effettuati controlli periodici della zoonosi (trasmissione di malattie tra specie diverse) per garantire il mantenimento di questo profilo di rischio.

OrthoPure XT è un impianto permanente che non è destinato a essere rimosso dal paziente una volta impiantato.

La durata funzionale prevista di OrthoPure XT è di circa 2 anni. Questo è il periodo durante il quale il dispositivo contribuisce alla stabilità dell'articolazione del ginocchio. Durante questo periodo il dispositivo viene gradualmente rimodellato e sostituito dal tessuto del paziente. Trascorso tale arco di tempo, potrebbero verificarsi ulteriori cambiamenti nel legamento

rimodellato, ma non sono sostanziali e si prevede che la maggior parte del legamento venga ricostituita dal tessuto del paziente stesso.

È noto che residui del materiale del dispositivo possono restare nel corpo del paziente per tutta la sua vita. Pertanto, la durata biologica del dispositivo potrebbe arrivare fino a 60 anni.

Non sono state intraprese azioni correttive di sicurezza sul campo (FSCA) associate a OrthoPure® XT.

5. Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-market (PMCF)

5.1. Sintesi dei dati clinici relativi al dispositivo equivalente, se applicabile

L'equivalenza non è stata utilizzata nella valutazione clinica di OrthoPure® XT.

5.2. Sintesi dei dati clinici derivanti dalle indagini condotte sul dispositivo prima della marcatura CE, se applicabile

OrthoPure® XT è stato sottoposto a uno studio clinico pre-market. Una sintesi di questo studio è fornita nella Tabella 4.

Tabella 4: Sintesi dello studio clinico pre-market TRG-A01-01 di OrthoPure XT.

Riferimento dello studio	TRG-A01-01
Titolo dello studio	Uno studio clinico prospettico e non comparativo di un nuovo xenotrapianto suino decellularizzato (OrthoPure® XT) per la ricostruzione del legamento crociato anteriore
Nome del dispositivo	OrthoPure® XT
Uso previsto del dispositivo nello studio	Ricostruzione dei legamenti intra-articolari del ginocchio danneggiati o rotti per ripristinare la funzionalità e la stabilità del ginocchio.
Obiettivi dello studio	<p>Obiettivo primario Valutare la sicurezza e le prestazioni di dCELL® ACL Scaffold (OrthoPure® XT) nell'uso previsto nei pazienti con rottura del legamento crociato anteriore.</p> <p>Obiettivo secondario Valutare il miglioramento funzionale del ginocchio del paziente a seguito di impianto con dCELL® ACL Scaffold (OrthoPure® XT).</p>
Progettazione dello studio	Uno studio clinico prospettico, aperto e multicentrico.

<p>Endpoint dello studio</p>	<p>Endpoint primari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento della stabilità del ginocchio misurata dalle differenze da un lato all'altro (SSD) in mm tra il ginocchio trattato e il ginocchio non trattato • Valutazione clinica della stabilità del ginocchio mediante test di Lachman e Pivot Shift sul ginocchio trattato durante lo screening e il follow-up. • La sicurezza e la tollerabilità di OrthoPure® XT sono state valutate registrando tutti gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE) segnalati dai soggetti coinvolti nello studio. Inoltre è stata registrata la necessità di un reintervento. <p>Endpoint secondari:</p> <p>La facilità d'uso del dispositivo oggetto dello studio è stata valutata al momento dell'impianto.</p> <p>Il miglioramento funzionale del ginocchio è stato valutato mediante valutazioni di esiti riferiti dal paziente (PROM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variazione del punteggio dell'International Knee Documentation Committee (IKDC) rispetto al basale • Variazione del punteggio di Lysholm rispetto al basale <p>Variazione del punteggio KOOS (Knee Osteoarthritis and Injury Outcome Score) rispetto al basale</p>
<p>Criteri di inclusione/esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti uomini e donne di età compresa tra 18 e 60 anni inclusi. 2. I pazienti devono avere una rottura parziale o completa del legamento crociato anteriore e necessitare della ricostruzione del legamento crociato anteriore. 3. La flessione passiva $\geq 120^\circ$ e l'estensione passiva sul ginocchio interessato sono le stesse del ginocchio controlaterale a giudizio di chi svolge lo studio. 4. Lesione del legamento collaterale mediale (MCL) di grado 2 o inferiore. 5. Osteoartrite di grado 2 o inferiore secondo la scala Kellgren Lawrence. 6. Capacità di comunicare in modo significativo con il personale incaricato dello studio, competenza nel fornire il consenso informato scritto nonché volontà e capacità di rispettare tutte le procedure dello studio, incluso il protocollo di riabilitazione.
<p>Criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento con qualsiasi farmaco o dispositivo sperimentale nei due mesi precedenti la Visita 1. 2. Se di sesso femminile e in età fertile, la paziente non deve presentare un test di gravidanza positivo alla Visita 1 né avere un'intenzione dichiarata di rimanere incinta nei successivi 12 mesi.

Criteri di esclusione
(continua)

3. Pazienti che presentano osteoartrite degenerativa anomala dell'articolazione [e.g. Grado III o superiore dell'International Cartilage Repair Society (ICRS)] secondo quanto determinato dalla risonanza magnetica iniziale.
4. I pazienti non devono aver subito in precedenza una ricostruzione del legamento crociato anteriore sul ginocchio interessato.
5. I pazienti non devono aver subito altri tipi di intervento chirurgico sul ginocchio interessato nei tre mesi precedenti la Visita 1.
6. Lesione attuale del legamento crociato anteriore sul ginocchio controlaterale.
7. Dolore intenso, gonfiore o arrossamento nel sito dell'intervento chirurgico nelle 24 ore precedenti l'intervento.
8. Lesione completa o parziale del legamento collaterale laterale (LCL) o del legamento crociato posteriore (LCP) sul ginocchio interessato.
9. Riparazioni e lesioni meniscali che richiedono la rimozione di più di un terzo (1/3) sul ginocchio interessato come determinato durante l'artroscopia del ginocchio, a giudizio dell'incaricato dello studio.
10. Pazienti con grave difetto della cartilagine articolare (grado III o superiore secondo l'ICRS) sul ginocchio interessato, secondo quanto determinato durante l'artroscopia del ginocchio.
11. Infezione sistemica attiva o infezione locale nel sito dell'intervento chirurgico.
12. Disturbo psicologico che comprometterebbe la capacità del paziente di rispondere ai questionari dello studio.
13. Indice di massa corporea (IMC) superiore a 35 kg/m².
14. Pazienti che assumono anticoagulanti nelle 2 settimane precedenti l'intervento chirurgico.
15. Pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva o radioterapia o che hanno ricevuto tali terapie entro sei mesi dalla Visita 1.
16. Pazienti affetti da diabete o malattie cardiovascolari che precludono un intervento chirurgico elettivo.
17. Pazienti con malattia renale o malattia metabolica ossea documentata.
18. Pazienti con allergia nota al materiale suino o con obiezione religiosa all'uso di materiale suino impiantato.
19. Pazienti con una storia, passata o attuale, di abuso di droghe e alcol.
20. Qualsiasi condizione che, a giudizio dell'incaricato dello studio, impedirebbe un'adeguata valutazione della sicurezza e delle prestazioni di OrthoPure® XT Scaffold.

Numero di soggetti arruolati	40 pazienti.
Popolazione dello studio	Pazienti che necessitano della ricostruzione della rottura primaria del legamento crociato anteriore del ginocchio.
Sintesi dei metodi di studio	<p>Metodi e tempi per la valutazione, la registrazione e l'analisi delle variabili</p> <p><u>Visita 1 – Screening, dal giorno -30 al giorno 0</u></p> <p>Per tutti i soggetti identificati per la partecipazione allo studio e che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione si procederà alla compilazione/registrazione/valutazione dei seguenti documenti durante la visita di screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Processo di consenso informato • Dati demografici, anamnesi medica, esame fisico • Test di gravidanza (solo per le pazienti di sesso femminile in età fertile) • Radiografia del ginocchio (programmata, se non eseguita entro 6 mesi prima dello screening) • Risonanza magnetica al ginocchio programmata • Test di lassità legamentosa artrometrica • Test di Lachman • Test Pivot Shift • IKDC • Punteggio di Lysholm • KOOS • Registrazione dei farmaci <p><u>Visita 2 – Intervento chirurgico, giorno 0</u></p> <p>Saranno rivisti i criteri di ammissibilità. Se il soggetto rimane idoneo, verrà sottoposto a procedura di ricostruzione del legamento crociato anteriore con dCELL® ACL Scaffold (OrthoPure® XT).</p> <p>La facilità d'uso e posizionamento di dCELL® ACL Scaffold saranno valutati (per garantire che i chirurghi non trovino il dispositivo troppo difficile da usare) e registrati in CRF. Verranno registrati gli eventi avversi (intraoperatori).</p> <p>Un rappresentante dello sponsor potrà essere presente durante l'intervento chirurgico.</p> <p><u>Visita 3 – Dal giorno 5 al giorno 9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riabilitazione a seguito dell'intervento di revisione • Registrazione degli eventi avversi • Registrazione delle modifiche nei farmaci

<p>Sintesi dei metodi di studio (<i>continua</i>)</p>	<p><u>Visite 4 - 7</u></p> <p>Queste visite verranno effettuate 3 mesi (± 7 giorni), 6 mesi (± 14 giorni), 12 mesi (± 14 giorni) e 24 mesi (± 14 giorni) dopo l'intervento chirurgico. Verranno registrati i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografia del ginocchio solo alla Visita 4 (3 mesi) per valutare la posizione dei tunnel ossei e il fissaggio, i segni di allargamento del tunnel e le viti a interferenza • Risonanza magnetica del ginocchio • Test di lassità legamentosa artrometrica • Test di Lachman • Test Pivot Shift • IKDC • Punteggio di Lysholm • KOOS • Riabilitazione a seguito dell'intervento di revisione (fino alla Visita 5 a 6 mesi) • Registrazione degli eventi avversi e necessità di reintervento chirurgico • Registrazione delle modifiche nei farmaci <p>Statistica – Popolazioni considerate ai fini dell'analisi</p> <p>Tutti i soggetti a cui è stato impiantato OrthoPure® XT e che hanno completato le visite di follow-up saranno inclusi nel set di analisi di sicurezza (N=40). Inoltre, i soggetti che hanno completato lo studio fino ai 24 mesi senza alcuna deviazione importante dal protocollo e per i quali sono disponibili dati completi sull'endpoint primario al basale e ai 24 mesi saranno inseriti nel set di analisi delle prestazioni (N=33).</p> <p>Gli endpoint primari e secondari saranno analizzati in due momenti: 6 mesi (analisi provvisoria) e 24 mesi (analisi finale). Se richiesto dallo Sponsor, potrà essere effettuata un'ulteriore analisi provvisoria.</p> <p>La dimensione del campione è stata sufficiente a garantire che 35 soggetti raggiungessero il punto temporale di 24 mesi e a garantire una potenza statistica sufficiente per la parte preclinica dello studio.</p>
<p>Sintesi dei risultati</p>	<p>Sicurezza</p> <p>Non sono state identificate tendenze atipiche negli eventi avversi per il dispositivo OrthoPure XT e pertanto si è concluso che da questi dati non sono stati identificati rischi nuovi o inattesi.</p> <p>Durante il periodo di follow-up di 24 mesi, 4 soggetti su 40 (10,0%) hanno subito la rottura del legamento crociato anteriore o hanno richiesto un intervento chirurgico di revisione.</p>

Sintesi dei risultati

(continua)

La rottura è stata traumatica per un soggetto, atraumatica per un altro (rottura dovuta a una riabilitazione estesa al di fuori del protocollo dello studio). Un soggetto ha sofferto di instabilità cronica e si è sottoposto a revisione della ricostruzione del legamento crociato anteriore, mentre un altro soggetto si è sottoposto a revisione della ricostruzione del legamento crociato anteriore al di fuori dello studio. Esaminando le immagini della risonanza magnetica per immagini di questi soggetti, sono emerse prove di una tecnica chirurgica sfavorevole e di un impingement dell'incavo, che rappresentano la causa principale più probabile. Il tasso di fallimento della ricostruzione riportato nello studio ai 2 anni è quindi del 10,0%. (4/40). Secondo i ricercatori dello studio, due dei 17 eventi avversi gravi segnalati sono risultati essere correlati al dispositivo. Uno (infiammazione post-procedurale) è stato risolto con la rimozione del dispositivo di fissaggio (vite). Uno (intervento al legamento) è stato risolto con la revisione della ricostruzione del legamento crociato anteriore al di fuori dello studio sperimentale. I ricercatori dello studio hanno segnalato che quindici eventi avversi sono risultati essere correlati al dispositivo, di cui due (infiammazione post-procedurale e rottura del legamento) hanno portato a eventi avversi gravi.

Cinque eventi avversi gravi (granuloma, sinovite e infiammazione) sono stati risolti con la rimozione della vite di fissaggio biorassorbibile. I dati preclinici generati per OrthoPure XT (studio su animali di grandi dimensioni) supportano l'uso del dispositivo con viti di fissaggio biorassorbibili. I dati mostrano che il dispositivo non interferisce con il processo di biosorbimento e che la risposta biologica alla vite biorassorbibile è paragonabile se utilizzata con il dispositivo OrthoPure XT rispetto al tessuto dell'allotrapianto.

È stata valutata la possibilità di una risposta allo xenotrapianto, esaminando sia il gonfiore e l'effusione ricorrenti sia gli episodi ricorrenti di febbre oltre i 6 mesi. È stata eseguita una revisione del set di dati sulla sicurezza per tutti i dati, che ha incluso sia gli eventi correlati al dispositivo che gli eventi non correlati al dispositivo. Sulla base di questi criteri non è stata identificata alcuna risposta allo xenotrapianto.

Altri eventi avversi relativi alla sicurezza identificati sono risultati essere tipici della ricostruzione del legamento crociato anteriore con allotrapianto e autotrapianto in termini di tipologia,

Sintesi dei risultati

(continua)

frequenza e gravità. Questi esiti hanno soddisfatto le aspettative clinicamente rilevanti identificate nel Protocollo sui dati clinici.

Prestazioni

L'equivalenza statistica tra il dislocamento anteriore (in mm) delle ginocchia operate e non operate (differenza da un lato all'altro, SSD) è stata dimostrata ai 24 mesi ($p < 0,001$). Il livello di lassità residua per il gruppo secondo quanto misurato dalla valutazione artrometrica dell'SSD (33,3%) è risultato essere tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore (11-43%), e non sono state identificate tendenze negative.

Sono stati dimostrati miglioramenti statistici e clinicamente rilevanti rispetto al basale per il test di Lachman ($p < 0,001$) e Pivot Shift ($p < 0,001$) ai 24 mesi.

Il test di Lachman ha mostrato un livello di lassità residua per il gruppo dello studio (36,4%, $n=12/33$) tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore ($\leq 48\%$). L'84,8% del gruppo ($n=28/33$) ha mostrato un miglioramento rispetto al basale ai 24 mesi. Non sono state identificate tendenze negative.

Il test Pivot Shift ha mostrato un livello di lassità residua per il gruppo dello studio (24,2%, $n=8/33$) tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore ($\leq 73\%$). Il 63,6% del gruppo ($n=21/33$) ha mostrato un miglioramento rispetto al basale ai 24 mesi. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

Sono stati dimostrati miglioramenti statistici e clinicamente rilevanti rispetto al basale per il punteggio dell'International Knee Documentation Committee (IKDC) ($p < 0,001$), punteggio di Lysholm ($p < 0,001$) e tutte le sottosezioni del Punteggio di esito per lesioni al ginocchio e osteoartrite (KOOS) (tutti $p < 0,001$) al follow-up di 24 mesi.

Il punteggio IKDC medio per il gruppo oggetto dello studio è stato 91,0 ($\pm 9,3$) al follow-up di 24 mesi, dato tipico a seguito di ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (≥ 55). Il 100% del gruppo ($n=33/33$) ha mostrato un miglioramento rispetto al basale ai 24 mesi. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

Sintesi dei risultati
(*continua*)

Il punteggio medio di Lysholm per il gruppo oggetto dello studio è stato 95,1 ($\pm 7,4$), dato tipico a seguito di ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (≥ 65). Il 93,9% del gruppo ($n=31/33$) ha mostrato un miglioramento rispetto al basale. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

I punteggi KOOS medi per il gruppo dello studio sono stati i seguenti al follow-up di 24 mesi, dato tipico a seguito di ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore:

- Sintomi: 96,5 ($\pm 3,9$), aspettativa ≥ 80
- Dolore: 97,5 ($\pm 4,2$), aspettativa ≥ 75
- Funzionalità nella vita quotidiana: 99,2 ($\pm 2,9$), aspettativa ≥ 85
- Funzionalità nello sport e nel tempo libero: 92,7 ($\pm 11,3$), aspettativa ≥ 65
- Qualità della vita correlata al ginocchio: 80,9 ($\pm 17,3$), aspettativa ≥ 60

Un miglioramento rispetto al basale è stato riscontrato nell'84,8-97% del gruppo. Non sono state identificate tendenze negative nei dati in nessuno dei sottogruppi del punteggio KOOS.

La risonanza magnetica (RM) è stata inclusa nello studio clinico come misura secondaria di efficacia, utilizzata per valutare lo stato dell'innesto (ad esempio per identificare rotture e legamentizzazione/rimodellamento). Non sono state osservate tendenze atipiche nell'analisi della risonanza magnetica e dei raggi X, che ha incluso un esame delle modifiche a livello di squilibrio interno, prove di allargamento del tunnel, prove di collasso dell'innesto, prove di legamentizzazione, fissaggio e posizionamento del tunnel osseo.

Poiché non è possibile effettuare biopsie sui partecipanti allo studio dopo l'impianto per valutare direttamente lo stato biologico dell'innesto, la risonanza magnetica rappresenta una valida alternativa per monitorarne le condizioni nel tempo. Tuttavia, per comprendere appieno le prestazioni dell'innesto e il processo di legamentizzazione, i risultati della risonanza magnetica non possono essere utilizzati in modo isolato e sono stati pertanto interpretati insieme ad altri endpoint clinici per garantire una valutazione più completa della sicurezza e delle prestazioni di OrthoPure XT.

Sintesi dei risultati

(continua)

La valutazione istopatologica del materiale del dispositivo espantato è stata eseguita nei casi in cui erano disponibili espanti (n = 4). In particolare, è stata osservata una legamentizzazione in due soggetti (706 e 802) i cui espanti erano stati prelevati rispettivamente circa 2 e 3 anni dopo l'impianto. Tuttavia, una revisione delle valutazioni MRI per questi stessi pazienti al follow-up di 24 mesi ha mostrato una classificazione pari a zero per la legamentizzazione. Questa discrepanza supporta l'ipotesi che la sola risonanza magnetica non sia un indicatore affidabile del successo del rimodellamento dell'innesto. La valutazione istopatologica degli espanti prelevati a 7 e 9 mesi dall'impianto non ha fornito alcuna evidenza di legamentizzazione (n = 2, soggetti rispettivamente 805 e 705); tuttavia, ciò è prevedibile durante la fase iniziale di rimodellamento dato che la legamentizzazione si verifica tra 10 mesi e 2 anni dopo l'impianto.

La nuova insorgenza di lesioni meniscali è stata identificata in 1/33 (3,0%) dei soggetti, e la nuova insorgenza di danni alla cartilagine è stata riscontrata in 1/33 (3,0%) dei soggetti ai 24 mesi. Non sono stati identificati corpi mobili.

Va notato che un soggetto è stato escluso dal gruppo per la valutazione delle prestazioni a causa di una deviazione significativa dal protocollo. Il legamento crociato anteriore di un soggetto è stato ricostruito utilizzando un singolo tendine decellularizzato. Il dispositivo con formato 8, indicato per la ricostruzione del legamento crociato anteriore, è composto da due tendini decellularizzati, entrambi da utilizzare. Questo rischio è già preso in considerazione nel fascicolo di gestione dei rischi e nell'etichettatura del dispositivo, pertanto non si tratta di un rischio nuovo. Vale la pena notare che la ricostruzione del legamento crociato anteriore ha comunque avuto successo anche in questo caso.

La valutazione della facilità d'uso del dispositivo è stata riportata come "eccellente" o "buona" in tutti i casi. Per questa valutazione non si applicano criteri specifici; tuttavia, questi dati dimostrano che il formato fisico del dispositivo è idoneo all'uso previsto e che non sono necessarie modifiche al formato di progettazione.

Conclusione

I dati clinici sulla sicurezza e sulle prestazioni a 24 mesi del dispositivo OrthoPure XT soddisfano le aspettative clinicamente rilevanti determinate nel Protocollo sui dati clinici sulla base

Sintesi dei risultati (<i>continua</i>)	delle aspettative cliniche per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore. Questi risultati dimostrano che il dispositivo è sicuro e funziona come previsto. Non sono stati identificati rischi nuovi o imprevisti durante l'utilizzo del dispositivo per tutta la sua durata funzionale.
Limitazioni dello studio	Nessuna
Difetti e sostituzioni del dispositivo	<p>Difetti del dispositivo</p> <p>È stato segnalato un difetto del dispositivo. Questo difetto non è stato associato a un evento avverso e potrebbe non aver causato un evento avverso grave. Il tipo di difetto è stato segnalato in termini di "durata" e "prestazioni". La descrizione del difetto del dispositivo è stata: "soggetto di piccole dimensioni, spazio intercondiloideo stretto - utilizzo di una stringa di impianto anziché due".</p> <p>Sostituzioni del dispositivo</p> <p>Nella fase pre-market 4 soggetti su 40 (10,0%) hanno subito la rottura del legamento crociato anteriore o hanno richiesto un intervento chirurgico di revisione.</p>

5.3. Sintesi dei dati clinici da altre fonti, se applicabile

Ricostruzione del legamento crociato anteriore

L'esperienza clinica complessiva con OrthoPure® XT per la ricostruzione del legamento crociato anteriore è documentata nell'attuale report di valutazione clinica.

Il protocollo dello studio pre-market descritto nella sezione 5.2 (*riferimento studio TRG-A01-01*) è stato modificato per specificare che il follow-up pre-market sarebbe durato fino a 2 anni, con dati a lungo termine raccolti fino a 5 anni. Il follow-up dei pazienti arruolati in questo studio rientra nelle attività di sorveglianza proattiva post-market (PMS) per OrthoPure® XT per la ricostruzione del legamento crociato anteriore. La metodologia utilizzata per la raccolta dei dati a lungo termine e l'analisi dei dati durante la fase post-market (anni 3, 4 e 5) riflette quella del protocollo di studio riassunto nella sezione 5.2.

Nelle sezioni seguenti viene fornita una sintesi dei dati clinici del dispositivo OrthoPure® XT utilizzato per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (LCA) nei soggetti seguiti per **5 anni** (60 mesi).

Sicurezza del dispositivo

Non sono state identificate tendenze atipiche negli eventi avversi per il dispositivo OrthoPure® XT. Il quadro degli eventi avversi e degli eventi avversi gravi è tipico delle reazioni postoperatorie osservate in seguito alla ricostruzione del legamento crociato anteriore. Si può pertanto concludere che dai dati non sono stati identificati rischi nuovi o inattesi.

Prestazioni del dispositivo

L'equivalenza statistica tra il dislocamento anteriore (in mm) delle ginocchia operate e non operate (differenza da un lato all'altro, SSD) è stata dimostrata al punto temporale di 5 anni ($p < 0,05$). Il livello di lassità residua per il gruppo misurato tramite valutazione artrometrica dell'SSD (33,3%) è risultato essere tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore (11-43%), e non sono state identificate tendenze negative.

Sono stati dimostrati miglioramenti statistici e clinicamente rilevanti rispetto al basale per il test di Lachman ($p < 0,001$) e il test Pivot-Shift ($p < 0,001$) ai 5 anni.

Il test di Lachman ha mostrato un livello di lassità residua per il gruppo oggetto dello studio (33,3%, $n=6/18$) tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore ($\leq 48\%$). Il 94,4% del gruppo ($n=17/18$) ha mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale ai 5 anni. Non sono state identificate tendenze negative.

Il test Pivot Shift ha mostrato un livello di lassità residua per il gruppo oggetto dello studio (11,1%, $n=2/18$) tipico dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore ($\leq 73\%$). Il 72,2% del gruppo ($n=13/18$) ha mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale ai 5 anni. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

Sono stati dimostrati miglioramenti statistici e clinicamente rilevanti rispetto al basale per il punteggio dell'International Knee Documentation Committee (IKDC) ($p < 0,001$), il punteggio di Lysholm ($p < 0,001$) e tutte le sottosezioni del Punteggio di esito per lesioni al ginocchio e osteoartrite (KOOS) (tutti $p < 0,001$) al follow-up a 5 anni.

Il punteggio IKDC medio per il gruppo oggetto dello studio è stato 93 (± 8) al follow-up di 5 anni, il che è tipico dopo la ricostruzione primaria del LCA (≥ 55). Il 94,4% del gruppo ($n=17/18$) ha mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale ai 5 anni. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

Il punteggio medio di Lysholm per il gruppo oggetto dello studio è stato 95 (± 7), dato tipico dopo la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (≥ 65). Il 94,4% del gruppo ($n=17/18$) ha mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale. Non sono state identificate tendenze negative nei dati.

I punteggi KOOS medi per il gruppo oggetto dello studio sono stati i seguenti al follow-up di 5 anni, dato tipico dopo la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore:

- Sintomi: 93 (± 8), aspettativa ≥ 80
- Dolore: 97 (± 5), aspettativa ≥ 75
- Funzionalità nella vita quotidiana: 98 (± 6), aspettativa ≥ 85
- Funzionalità nello sport e nel tempo libero: 89 (± 13), aspettativa ≥ 65
- Qualità della vita correlata al ginocchio: 84 (± 16), aspettativa ≥ 60

Un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale è stato riscontrato nel 61,1-94,4% del gruppo. Non sono state identificate tendenze negative nei dati in nessuno dei sottogruppi del punteggio KOOS.

Fallimento della ricostruzione

Durante il periodo di follow-up post-market di 3-5 anni, altri 3 soggetti su 40 (7,5%) hanno subito la rottura del legamento crociato anteriore o hanno richiesto un intervento chirurgico di revisione. Per 1 soggetto la rottura è stata traumatica. In un soggetto è stata riscontrata una tecnica chirurgica sfavorevole, mentre nell'altro non è stata riscontrata alcuna causa evidente. Pertanto, il tasso di revisione cumulativo riportato nello studio, incluse le fasi pre-market e post-market, è del 17,5% (7/40). Nel complesso, i problemi che potrebbero aver portato alla rottura dell'innesto sono stati identificati nel 15% (6/40) dei soggetti (traumi, usura eccessiva, tecniche chirurgiche sfavorevoli e impingement dell'innesto). Non è stato identificato alcun motivo evidente per il 2,5% (1/40) dei soggetti e quindi potrebbe essersi trattato di un problema al dispositivo. Il tasso riportato non è atipico a seguito della ricostruzione del legamento crociato anteriore utilizzando l'attuale standard di cura (23%) e non sono state identificate tendenze emergenti o negative.

Conclusione

I dati clinici sulla sicurezza e sulle prestazioni a 5 anni del dispositivo OrthoPure XT soddisfano le aspettative clinicamente rilevanti determinate nel Protocollo sui dati clinici in base alle aspettative cliniche per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore. Questi risultati dimostrano che il dispositivo è sicuro e funziona come previsto. Non sono stati identificati rischi nuovi o inattesi a seguito dell'uso a lungo termine del dispositivo, oltre la sua durata funzionale.

Ricostruzione multi-legamento del ginocchio

È importante notare che le lussazioni del ginocchio, che comportano danni multi-legamento, rappresentano meno dello 0,02% di tutti gli infortuni ortopedici, il che rende difficile condurre studi clinici per indagare su questi tipi di lesioni⁵. A causa della natura variabile della lesione stessa, della variabilità delle lesioni associate (ad esempio fratture, danni vascolari, danni ai nervi, altri traumi) e dei meccanismi variabili della lesione, dei modelli di trattamento variabili ecc., è praticamente impossibile eseguire un vero studio comparativo con un adeguato livello di controllo e sicurezza⁵.

L'esperienza clinica complessiva con OrthoPure® XT per la ricostruzione multi-legamento del ginocchio è documentata nell'attuale Report di valutazione clinica.

In sintesi, i dati clinici hanno dimostrato quanto segue per quanto riguarda le prestazioni del dispositivo:

- Si ottengono buoni risultati funzionali quando si utilizza il dispositivo OrthoPure® XT per la ricostruzione di lesioni isolate del legamento del ginocchio (ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore), in particolare:

- Sono stati ottenuti miglioramenti significativi nella lassità articolare rispetto ai livelli pre-operatori, e i livelli di lassità articolare residua nella popolazione superano le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dai test di Lachman e Pivot Shift.
- Livelli statisticamente equivalenti di dislocamento anteriore (mm) raggiunti tra il ginocchio operato e quello non operato e livelli di lassità articolare residua (indicati da un SSD^a di >3 mm) all'interno della popolazione superano le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dalla valutazione artrometrica dell'SSD.
SSD indica la differenza laterale in mm tra il dislocamento anteriore del ginocchio operato e quello del ginocchio non operato.
- Miglioramento significativo nella funzionalità percepita del ginocchio dal paziente e riduzione del dolore e dei sintomi, con punteggi medi superiori alle aspettative per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dai punteggi IKDC^b, Lysholm e KOOS^c.
^b IKDC indica il punteggio dell'International Knee Documentation Committee.
^c KOOS indica il Punteggio di esito per lesioni al ginocchio e osteoartrite.

- Gli esiti clinici definiti per la ricostruzione isolata del legamento crociato anteriore rientrano nelle aspettative per gli esiti clinici successivi a lesione multi-legamento del ginocchio (MLKI), il che indica che non si prevede che il dispositivo introduca ulteriore lassità residua o ulteriori complicanze per quanto riguarda la funzionalità del ginocchio se utilizzato durante il trattamento della MLKI.
- I dati sulla "facilità d'uso" del dispositivo hanno dimostrato che il formato fisico del dispositivo è adatto all'uso previsto e che non sono necessarie modifiche al formato di progettazione.

Dai dati clinici esaminati emerge chiaramente che il dispositivo OrthoPure[®] XT rappresenta un'alternativa idonea agli autotrapianti e agli allotrapianti di tendine umano (l'autotrapianto è l'attuale gold standard di cura per la ricostruzione del legamento crociato anteriore) per la ricostruzione del legamento del ginocchio.

Date le somiglianze tra la ricostruzione del legamento crociato anteriore e la ricostruzione dei legamenti del ginocchio compromessi durante la MLKI (vale a dire con tecnica di ricostruzione simile, stessi siti di contatto e tessuti, stessi metodi di fissaggio, aspettative uguali o inferiori in termini di risultati funzionali), il materiale del dispositivo può quindi essere considerato appropriato per l'uso nella ricostruzione dei legamenti in cui verrebbe preso in considerazione l'uso di autotrapianti o allotrapianti.

Si può quindi concludere che è altamente probabile che il dispositivo OrthoPure[®] XT migliori i livelli di funzionalità del ginocchio in modo sufficiente a favorire il ritorno ai livelli di attività quotidiana.

È stato avviato lo studio clinico di follow-up post-market pianificato su OrthoPure® XT per la ricostruzione multi-legamento del ginocchio; tuttavia, a oggi non sono stati generati dati clinici da questo studio.

Dati clinici provenienti dai registri dei dispositivi medici

OrthoPure® XT è stato aggiunto al National Ligament Registry (NLR) del Regno Unito. Ad oggi non sono stati inseriti nel NLR dati relativi all'uso di OrthoPure® XT.

5.4. Sintesi generale delle prestazioni cliniche e della sicurezza

OrthoPure® XT è un dispositivo medico impiantabile di classe III con un profilo rischi-benefici positivo.

OrthoPure® XT viene integrato dall'organismo dopo l'impianto. Il materiale tissutale decellularizzato fornisce una "matrice di collagene extracellulare" (ECM) che facilita il processo di rimodellamento mediante il quale le cellule ospiti si infiltrano nella struttura dopo l'impianto. Il processo di rimodellamento avviene durante la riabilitazione.

È stata condotta un'analisi dei dati clinici su OrthoPure® XT. Queste informazioni dimostrano che, se utilizzato nelle condizioni e per gli scopi previsti, OrthoPure® XT non compromette le condizioni cliniche o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utenti. Sulla base dell'analisi dei dati clinici, il beneficio clinico previsto per i pazienti è quello di contribuire a ripristinare la stabilità e la normale funzionalità del ginocchio.

I vantaggi derivanti dall'utilizzo del dispositivo in oggetto sono comprovati dalle prove presentate nei Report di valutazione clinica che ne valutano la capacità di raggiungere lo scopo dichiarato.

Le indagini cliniche pre e post-market hanno dimostrato che OrthoPure XT è sicuro se utilizzato come previsto per tutta la durata utile del dispositivo e oltre. I dati clinici sulla sicurezza disponibili per il dispositivo OrthoPure XT dimostrano quanto segue:

- Se utilizzato per la ricostruzione di un legamento isolato (ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore), il profilo di sicurezza del dispositivo OrthoPure XT è in linea con le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura per il legamento interessato
- Se utilizzato per la ricostruzione di un legamento isolato (ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore), il dispositivo OrthoPure XT non introduce rischi nuovi o inattesi
- Il dispositivo OrthoPure XT è considerato sicuro per l'uso nella ricostruzione dei legamenti del ginocchio

Si può quindi concludere che il dispositivo OrthoPure XT è sicuro per l'uso nella ricostruzione dei legamenti del ginocchio.

I dati clinici hanno dimostrato quanto segue in termini di prestazioni del dispositivo:

- Si ottengono buoni risultati funzionali quando si utilizza il dispositivo OrthoPure XT per la ricostruzione di lesioni isolate del legamento del ginocchio (ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore), in particolare:
 - Miglioramento significativo nella funzionalità percepita del ginocchio dal paziente e riduzione del dolore e dei sintomi, con punteggi medi superiori alle aspettative per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dai punteggi IKDC, Lysholm e KOOS. In particolare, i punteggi IKDC e KOOS post-operatori ottenuti dai pazienti sottoposti a impianto di OrthoPure XT sono risultati paragonabili o migliori rispetto a quelli dei pazienti trattati con autotrapianti.
 - Sono stati ottenuti miglioramenti significativi nella lassità articolare rispetto ai livelli pre-operatori, e i livelli di lassità articolare residua nella popolazione superano le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dai test di Lachman e Pivot Shift.
 - Livelli statisticamente equivalenti di dislocamento anteriore (mm) raggiunti tra il ginocchio operato e quello non operato e livelli di lassità articolare residua (indicati da un movimento SSD di >3 mm) all'interno della popolazione superano le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura per il legamento valutato, come dimostrato dalla valutazione artrometrica dell'SSD.
 - I livelli di lassità articolare residua nella popolazione superano le aspettative identificate per l'attuale gold standard di cura, come dimostrato dai test SSD, Lachman e Pivot Shift.
- I risultati clinici stabiliti per la ricostruzione isolata del legamento crociato anteriore rientrano nelle aspettative per i risultati clinici successivi alla MLKI, indicando che non ci si aspetta che il dispositivo introduca ulteriore lassità residua o ulteriori complicanze rispetto alla funzionalità del ginocchio se utilizzato durante il trattamento della MLKI.
- I dati sulla "facilità d'uso" del dispositivo hanno dimostrato che il formato fisico del dispositivo è adatto all'uso previsto e che non sono necessarie modifiche al formato di progettazione.

Dai dati clinici emerge chiaramente che il dispositivo OrthoPure XT rappresenta un'alternativa idonea agli autotrapianti e agli allotrapianti di tendini umani per la ricostruzione dei legamenti. Si può quindi concludere che è altamente probabile che il dispositivo OrthoPure XT migliori i livelli di funzionalità del ginocchio in modo sufficiente a supportare il ritorno ai livelli di attività quotidiana per tutte le indicazioni specificate.

I rischi residui associati al dispositivo sono quelli inerenti alla natura del dispositivo, vale a dire impianto permanente, sterile e di origine animale. Sebbene questi rischi siano stati ridotti il più possibile a un livello tollerabile durante il processo di progettazione, non potranno mai essere completamente eliminati a causa della gravità dei danni ad essi associati.

I rischi a lungo termine identificati per l'uso del dispositivo OrthoPure XT per la ricostruzione del legamento crociato anteriore sono analoghi a quelli previsti per l'attuale gold standard di cura.

Le informazioni raccolte tramite le attività di sorveglianza post-market (PMS) di Tissue Regenix consentono di valutare i rischi. I risultati dell'analisi dei rischi dimostrano che è improbabile che l'uso del dispositivo secondo quanto previsto possa influire negativamente sulla salute o sulla sicurezza del paziente o dell'utilizzatore. I rischi associati al dispositivo, compresi i potenziali effetti avversi indesiderati, costituiscono rischi accettabili se confrontati con i benefici per il paziente.

5.5. Follow-up clinico post-market in corso o pianificato

Il follow-up clinico post-market (PMCF) per OrthoPure® XT è coperto dal piano post-market di OrthoPure® XT che documenta i metodi e le procedure per la raccolta e la valutazione proattiva dei dati clinici per il dispositivo.

Attualmente vengono applicati i seguenti metodi e procedure generali del PMCF:

- Studi PMCF, in particolare:
 - Studio PMCF sulle indicazioni del legamento crociato anteriore. Gruppo di studio pre-market seguito per 5 anni (studio completato e risultati inclusi nel presente documento)
 - Studio multicentrico di casi clinici PMCF con indicazione multi-legamento, seguito per 2 anni (studio in corso; dati non disponibili al momento)
 - Registro multicentrico post-market che raccoglie dati su prestazioni e sicurezza riferiti a soggetti trattati con il dispositivo OrthoPure XT per la ricostruzione primaria isolata e la revisione del legamento crociato anteriore. I dati devono essere raccolti tramite un registro gestito dal produttore
- Reclami e feedback, inclusi i report sugli eventi avversi e gli eventi avversi gravi
- Analisi dell'espianto
- Input di mercato/clienti (sondaggi di feedback dei clienti)
- Revisione della letteratura scientifica
- Revisione dei dati dei registri
- Revisione dei dati di sorveglianza del mercato da parte delle autorità di regolamentazione (revisione dei database di vigilanza regolamentare)
- Revisione delle pubblicazioni di mercato da parte delle autorità di regolamentazione (revisione delle informazioni generate dagli enti di regolamentazione inclusi gli aggiornamenti rispetto agli standard internazionali, alle linee guida del settore e alle migliori pratiche)
- Revisione annuale dei dati di produzione e post-produzione (monitoraggio della distribuzione dei dispositivi, informazioni sui prodotti finiti e sulla qualità dei prodotti, audit e dati di ispezione)

Ad oggi non sono stati rilevati rischi emergenti, complicanze o guasti imprevisti del dispositivo.

6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

Per il trattamento delle lesioni ai legamenti del ginocchio sono presenti diverse fonti di innesto come autotrapianti, allotrapianti e innesti sintetici disponibili in commercio (vedere i dispositivi riassunti nella Tabella 5).

Nella Tabella 5 viene fornita una panoramica dei dispositivi disponibili in commercio che possono essere utilizzati per la ricostruzione della MLKI e del legamento crociato anteriore.

Tabella 5: Dispositivi disponibili in commercio che possono essere utilizzati per la ricostruzione della MLKI e e del legamento crociato anteriore

Nome del dispositivo (produttore)	Tipo	Principali somiglianze con OrthoPure® XT	Differenze principali con OrthoPure® XT
Z-Lig® (Aperion Biologics Inc.)	Xenotrapiant o suino	<ul style="list-style-type: none"> • Destinazione d'uso (ricostruzione dei legamenti, specificatamente indicata per la ricostruzione del legamento crociato anteriore). • Materiale del dispositivo (xenotrapanto di legamento suino "processato"). • Dispositivo sterile, monouso. • Durata di utilizzo (impianto permanente). • Posizionamento del dispositivo/contatto con il corpo (osso/tessuto). • Resistenza biomeccanica comparabile, con Z-Lig® in media molto più bassa (approssimazione ~1900 N) rispetto al formato equivalente di OrthoPure® XT (formato 8: 3359 N ± 394 N (media ± DS)). • Fornisce supporto biomeccanico, stabilizzazione del ginocchio e funzionalità al paziente subito dopo l'impianto. • Agisce come impalcatura per il graduale ripopolamento e rimodellamento delle cellule ospiti. 	<ul style="list-style-type: none"> • Z-Lig® è un innesto osso-tendine-osso, mentre OrthoPure®XT è un innesto di tessuti molli, pertanto i metodi di fissaggio e i dispositivi specifici utilizzati saranno diversi. Poiché entrambi i tipi di innesti (e i relativi dispositivi di fissaggio) sono ampiamente utilizzati per la ricostruzione dei legamenti con buoni risultati clinici, si prevede che la potenziale varianza nei dati clinici sulla sicurezza e sulle prestazioni sia minima. • Z-Lig® richiede una conservazione speciale a -80 °C. • Z-Lig® è indicato per la revisione/ricostruzione del legamento crociato anteriore o per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore in presenza di lesioni multi-legamento. • Z-Lig® e OrthoPure® XT vengono sottoposti a un trattamento di lavorazione che rende il tessuto suino sicuro per l'impianto negli esseri umani. Il processo applicato a Z-Lig® è diverso rispetto al processo dCELL® utilizzato per OrthoPure®XT. Pertanto è probabile che i due dispositivi differiscano nella loro composizione, ad esempio diversa concentrazione di materiali cellulari residui e reagenti di elaborazione, diversi effetti sulla struttura dei tessuti, diverse tecniche di sterilizzazione. Ognuna di queste considerazioni può potenzialmente influenzare la sicurezza e le prestazioni previste del dispositivo.

Nome del dispositivo (produttore)	Tipo	Principali somiglianze con OrthoPure® XT	Differenze principali con OrthoPure® XT
Sistema LARS™ (Corin Group)	Innesto sintetico (polietilene tereftalato (PET))	<ul style="list-style-type: none"> • Indicazione (lesioni acute del legamento crociato anteriore (con cautela), lesioni multi-legamento). • Disponibile in una gamma di formati (diametri) adatte all'uso previsto (4-9,5 mm). • Disponibile in una gamma di resistenze (il prodotto LARS™ da 8 mm (ACL-100) ha una resistenza di 3000 N; OrthoPure™ XT nel formato 8 (8 mm) ha una resistenza di 3359 N ± 394 N (media ± DS)). • Dispositivo sterile e monouso. • Non esistono requisiti particolari per lo stoccaggio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sebbene le cellule ospiti possano infiltrarsi nella struttura di LARS™, il dispositivo stesso non subirà alcun rimodellamento, a differenza di OrthoPure® XT. Pertanto il sistema LARS dovrà conservare la sua resistenza biomeccanica funzionale per tutta la durata del dispositivo. Il dispositivo non ha le proprietà di allungamento dei materiali biologici. Ciò differenzierà i profili relativi alla sicurezza e alle prestazioni a lungo termine dei due dispositivi. • LARS™ richiede la presenza di resti di tessuto legamentoso vitale da utilizzare per la ricostruzione, altrimenti viene utilizzato a scopo di aumento o rinforzo negli allotrapianti o autotrapianti. • LARS™ è indicato anche per l'aumento e il rinforzo. • LARS™ richiede accessori speciali.
JewelACL™ (Neoligaments)	Innesto sintetico (polietilene tereftalato (PET))	<ul style="list-style-type: none"> • Indicazione (ricostruzione dei legamenti, in particolare la ricostruzione del legamento crociato anteriore è indicata per JewelACL™) • Resistenza biomeccanica (diametro JewelACL™ 7 mm) ~1200 N, indicazione paragonabile a OrthoPure® XT formato 8, con una resistenza di 3359 N ± 394 N (media ± DS)) • Dispositivo sterile monouso 	<ul style="list-style-type: none"> • Sebbene le cellule ospiti possano infiltrarsi nella struttura in poliestere del dispositivo, questa non subirà alcun rimodellamento, a differenza di OrthoPure® XT. Pertanto dovrà conservare la sua resistenza biomeccanica funzionale per tutta la durata del dispositivo. Il dispositivo non ha le proprietà di allungamento dei materiali biologici. Ciò differenzierà i profili di sicurezza e prestazioni a lungo termine dei due dispositivi. • Il dispositivo JewelACL™ richiede accessori speciali. • JewelACL™ può essere utilizzato per ricostruire o rinforzare il legamento insieme a un altro innesto di tessuto.

Nome del dispositivo (produttore)	Tipo	Principali somiglianze con OrthoPure® XT	Differenze principali con OrthoPure® XT
JewelACL™ (Neoligaments) <i>(continua)</i>	<i>Come sopra</i>	<i>Come sopra</i>	<ul style="list-style-type: none"> JewelACL™ non attraversa una fase di rimodellamento, il che, come afferma il produttore, facilita la mobilizzazione e la riabilitazione precoci.
Ligastic® (Orthomed)	Innesto sintetico (polietilene tereftalato (PET))	<ul style="list-style-type: none"> Il prodotto è disponibile in diverse varianti e può essere utilizzato per la ricostruzione o il rinforzo del legamento crociato anteriore (LCA), del legamento crociato posteriore (LCP), del legamento collaterale mediale (LCM) e del legamento collaterale laterale (LCL). Dispositivo sterile monouso 	<ul style="list-style-type: none"> Sebbene le cellule ospiti possano infiltrarsi nella struttura in poliestere del dispositivo, questa non subirà alcun rimodellamento, a differenza di OrthoPure® XT. Pertanto dovrà conservare la sua resistenza biomeccanica funzionale per tutta la vita utile del dispositivo. Il dispositivo non ha le proprietà di allungamento dei materiali biologici. Ciò differenzierà i profili relativi alla sicurezza e alle prestazioni a lungo termine dei due dispositivi.

Ricostruzione del legamento crociato anteriore

Attualmente la ricostruzione del legamento crociato anteriore è considerata il trattamento standard per le lesioni del legamento crociato anteriore. È probabile che una lesione del legamento crociato anteriore danneggi anche altre strutture del ginocchio, come il menisco, che spesso vengono riparate contemporaneamente alla ricostruzione del legamento crociato anteriore. La maggior parte dei chirurghi ortopedici concorda sul fatto che la rottura del legamento crociato anteriore debba essere trattata con un intervento chirurgico ricostruttivo, in particolare per gli atleti che stanno pensando di tornare a praticare sport intensi ⁶; tuttavia, non esiste un consenso sulla tecnica ottimale.

Per la ricostruzione del legamento crociato anteriore sono state utilizzate diverse fonti di innesti come autotrapianti, allotrapianti e innesti sintetici ⁷.

Sulla base delle informazioni esaminate, la ricostruzione con autotrapianto è la tecnica preferita per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore (96-98%). La scelta del materiale di innesto per la ricostruzione del legamento crociato anteriore resta controversa ¹³. La maggior parte delle procedure di ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore viene eseguita con uno dei seguenti tipi di innesto, combinati con varie tecniche di fissaggio ^{6, 7, 8, 9, 10}:

- Innesto di tessuti molli (ad esempio tendine del ginocchio, semitendinoso e/o gracile)
- Innesto osso-tendine rotuleo-osso ("BPTB" o "BTB")

La ricostruzione del legamento crociato anteriore con autotrapianti del tendine rotuleo o del tendine semitendinoso è una procedura standard ^{16, 18}. Studi hanno dimostrato che questi innesti sono sicuri, con buoni risultati clinicamente funzionali e senza grandi differenze ^{8, 9, 11}; tuttavia, il dibattito su quale innesto fornisca i migliori risultati a lungo termine è ancora in corso ^{6, 10}.

In letteratura si ritiene che la ricostruzione con BTB produca un ginocchio più stabile e sia considerata in grado di garantire una buona stabilità del ginocchio e la possibilità di tornare a praticare sport ad alto livello ^{10, 11}. La morbilità del sito donatore è un problema per entrambi i tipi di innesto, tuttavia provoca particolari problemi con l'inginocchiamento elevato e dolore anteriore dopo il prelievo dell'innesto BTB ^{8, 9, 10, 11}.

Negli ultimi dieci anni si è assistito a un passaggio dall'innesto BTB come scelta di innesto più comune a un innesto di tendine del ginocchio, poiché si ritiene che questo abbia una minore morbilità del sito donatore rispetto agli innesti di BTB, con buoni risultati clinici ^{6, 11}.

Con riferimento al registro ACL del Regno Unito (rapporto 2020), l'autotrapianto del tendine del ginocchio sotto forma di doppio innesto di semitendinoso e gracile è stato l'autotrapianto più comunemente utilizzato (79%) per le ricostruzioni del legamento crociato anteriore, seguite dal solo semitendinoso (11%) e dal tendine rotuleo (9%).

Le fonti di innesto utilizzate per la maggior parte delle ricostruzioni/revisioni del legamento crociato anteriore sono le stesse utilizzate per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore, vale a dire tessuto autologo e allotrapianto. Dalla letteratura esaminata, si evince che per la revisione della ricostruzione/revisione del legamento crociato anteriore si

preferisce l'uso di innesti di tessuti molli dei muscoli posteriori della coscia e innesti osso-tendine-osso. Tuttavia, l'uso di allotrapianti è diffuso anche per la chirurgia di revisione del legamento crociato anteriore, probabilmente a causa della disponibilità, o meno, di materiale autologo idoneo, in particolare se la procedura indice del paziente (ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore) è stata eseguita utilizzando un autotrapianto.

Complicanze e rischi associati all'uso di autotrapianti

I rischi specifici dell'uso di tessuti autotrapiantati sono associati al prelievo dell'innesto dal paziente e alla successiva morbilità del sito donatore. Questi rischi includono, in via non limitativa ⁷:

- **Per gli innesti BTB:**
 - Frattura rotulea
 - Dolore al ginocchio a lungo termine
 - Potenziale aumento del dolore femoro-rotuleo
 - Debolezza o rottura rotulea persistente
- **Per innesti di tessuti molli:**
 - Potenziale debolezza muscolare nel sito di raccolta
 - Guarigione più lenta del sito di attacco dell'innesto
 - Trauma della vena safena
 - Deficit di forza dei flessori del ginocchio a lungo termine

Complicanze e rischi associati all'uso degli allotrapianti

In Europa, l'allotrapianto (tessuto di donatore umano) è meno diffuso per la ricostruzione primaria del legamento crociato anteriore, nonostante la presenza di solide prove a sostegno dell'uso di allotrapianti "trattati in modo appropriato".

Sono numerose le variabili di cui si discute in relazione alle prestazioni cliniche attese dei tessuti degli allotrapianti, tra cui la qualità del tessuto, l'approvvigionamento, la lavorazione, la conservazione e la sterilizzazione. In letteratura è possibile che esistano tassi di fallimento più elevati per l'allotrapianto rispetto all'autotrapianto.

I rischi associati ai tessuti degli allotrapianti includono la trasmissione virale dal donatore e l'infezione batterica nei casi in cui gli allotrapianti non siano stati sterilizzati in modo terminale (processati asepticamente). Sebbene i rischi associati alla trasmissione virale siano bassi (1 su 1,6 milioni per l'HIV ¹² e 1 su 421.000 per l'epatite C ¹³), il potenziale impatto dell'infezione per il paziente potrebbe essere cruciale.

In letteratura vi sono prove del fatto che l'applicazione dell'irradiazione al tessuto dell'allotrapianto determini una performance clinica peggiore e un aumento dei tassi di fallimento (fino al 33% segnalati). È stato inoltre segnalato che gli effetti dell'irradiazione sugli innesti di tessuto sono dose-dipendenti: dosi più elevate comportano risultati clinici peggiori.

Il vantaggio della sterilizzazione terminale tramite irradiazione è che elimina il rischio di infezione batterica dell'innesto e ha il potenziale di uccidere i virus. Tuttavia, per eradicare

l'HIV, potrebbero essere necessarie dosi superiori a 5 Mrad (50 kGy)¹². Pertanto, il profilo rischio-beneficio associato agli allotrapianti irradiati è ampiamente dibattuto in letteratura.

Ricostruzione multi-legamento del ginocchio

Le lesioni multi-legamento del ginocchio (MLKI) sono lesioni complesse e poco frequenti che rappresentano un problema clinico estremamente complesso per i singoli medici, i quali potrebbero non essere abituati a gestire questo tipo di lesioni in modo routinario. La potenziale morbilità di questa lesione è significativa, con instabilità e dolore segnalati anche molti anni dopo la lesione iniziale ¹⁴, pertanto queste lesioni possono risultare cruciali per i pazienti.

In letteratura sono stati descritti vari trattamenti per la MLKI, ma non esiste un consenso unanime sulla forma di trattamento universale più appropriata ^{15, 16, 17}.

Data la complessità della condizione clinica, è necessario considerare le circostanze individuali specifiche di ciascun paziente e decidere tra paziente e chirurgo una gestione personalizzata della lesione ¹⁷. Il protocollo terapeutico individuale è fortemente influenzato dal tipo di lesione e dalle lesioni associate subite dal paziente.

Le opzioni di trattamento da prendere in considerazione variano dal trattamento non chirurgico (come l'immobilizzazione dell'arto, il gesso o il fissaggio esterno) alla riparazione chirurgica o alla ricostruzione dei legamenti danneggiati ⁵.

Gli argomenti di dibattito continuo nella letteratura relativa al trattamento includono:

- Trattamento non chirurgico vs. chirurgico
- Riparazione dei legamenti vs. ricostruzione dei legamenti
- Trattamento chirurgico precoce vs. tardivo
- Trattamento chirurgico monofase vs. multifase
- Autotrapianto vs allotrapianto per la ricostruzione chirurgica

Scelta dell'innesto per la ricostruzione chirurgica

Sebbene in letteratura siano riportate numerose informazioni a supporto dell'uso dell'autotrapianto per la ricostruzione del legamento crociato anteriore, queste lesioni si verificano spesso in modo isolato con lesioni concomitanti o associate minime, il che significa che è disponibile del tessuto adatto da prelevare a tale scopo.

I pazienti affetti da MLKI rappresentano una popolazione molto diversa. L'uso dell'autotrapianto per la MLKI è limitato dai seguenti fattori ¹⁴:

- L'integrità del tessuto rimanente (e quindi disponibile per l'uso come autotrapianto) potrebbe essere compromessa dalla lesione.
- Considerazione dell'entità del danno subito da questi pazienti; i chirurghi sono spesso restii ad aggiungere ulteriori danni prelevando tessuto.

- Il volume di tessuto necessario per il trattamento completo della lesione lascia al chirurgo opzioni minime.

Il tessuto allotrapiantato è un'opzione diffusa in caso di MLKI poiché elimina i problemi associati ai danni aggiuntivi per il paziente e alla disponibilità del tessuto, oltre a ridurre i tempi operatori poiché non si rende necessario il prelievo dell'innesto. Tuttavia, l'uso di questo materiale comporta dubbi e considerazioni quali:

- Sterilità del tessuto
- Potenziale di trasmissione del patogeno dal donatore al paziente
- Elaborazione dei tessuti e potenziale impatto sull'integrità strutturale
- Qualità e consistenza dei tessuti
- Costo
- Mancanza di disponibilità in alcuni Paesi e centri

Data la variabilità delle condizioni cliniche della MLKI e la variabilità in letteratura rispetto al trattamento (ricostruzione, riparazione, non chirurgico, allotrapianto, autotrapianto ecc.), è impossibile differenziare i risultati clinici associati solo al tipo di innesto.

Anche gli innesti sintetici sono considerati un'opzione affidabile quando sussistono limitazioni all'uso di alternative^{18, 19}. Tuttavia, potrebbero esserci delle limitazioni associate al loro uso previsto che ne impediscono l'impiego in alcuni casi, ad esempio, LARS™ può essere utilizzato solo in presenza di sufficiente tessuto nativo¹⁹.

Rimodellamento dell'innesto e legamentizzazione

La risposta biologica attesa all'uso di un innesto di tessuto per la ricostruzione dei legamenti è che l'innesto venga rimodellato dall'organismo. Il rimodellamento dell'innesto o "legamentizzazione" è il processo mediante il quale un innesto biologico utilizzato nella ricostruzione dei legamenti (ad esempio la ricostruzione del legamento crociato anteriore), subisce una trasformazione da tendine o altro tessuto a una struttura che imita la funzionalità del legamento nativo. Questi processi includono cambiamenti nella cellularità, nella vascolarizzazione e nella matrice extracellulare per trasformare le caratteristiche dell'innesto nelle proprietà del legamento crociato anteriore intatto²⁰.

La letteratura offre diverse prospettive sui tempi del processo di legamentizzazione a seguito di impianto dell'innesto. Tuttavia, numerosi studi suggeriscono che il rimodellamento dell'innesto è un processo biologico continuo, che si verifica in genere entro i primi due anni. Alcuni ricercatori propongono che questo processo possa estendersi ulteriormente, influenzato da fattori quali la progettazione dello studio e la tecnica chirurgica impiegata²⁰.

Nonostante le opinioni divergenti sulle tempistiche specifiche, vi è un consenso generale sul fatto che il rimodellamento dell'innesto dopo la ricostruzione del legamento avviene in tre fasi distinte: guarigione iniziale, proliferazione e maturazione (o legamentizzazione). Uno studio introduce addirittura un'ulteriore fase "quiescente"²¹. Di seguito è riportata una panoramica di

queste fasi chiave di rimodellamento e delle relative tempistiche approssimative dopo l'impianto dell'innesto:

Guarigione iniziale (da 0 a 12 mesi)

Nel periodo post-operatorio iniziale si osserva una significativa necrosi dell'innesto, in particolare al centro dell'innesto, accompagnata da una bassa attività cellulare (ipocellularità). Durante questo periodo non si rileva alcuna rivascolarizzazione all'interno dell'innesto; tuttavia, le cellule ospiti iniziano a migrare verso la periferia dell'innesto. Sebbene in questa fase iniziale si osservino i primi segni di disintegrazione delle fibrille di collagene, la struttura complessiva del collagene rimane intatta, determinando un graduale declino delle proprietà meccaniche. L'innesto è particolarmente vulnerabile ai guasti meccanici, soprattutto nel sito di fissaggio, a causa di un'incorporazione biologica inadeguata, il che sottolinea la necessità di un robusto supporto meccanico. Con l'avanzare del processo di guarigione nella fase di proliferazione, la porzione intra-articolare dell'innesto diventa sempre più suscettibile al compromesso meccanico a causa dell'aumentata attività di rimodellamento, che può indebolire ulteriormente l'integrità strutturale dell'innesto ²².

Rimodellamento/proliferazione (dai 2 ai 18 mesi)

La fase di proliferazione è caratterizzata da un'intensa attività cellulare e da cambiamenti nella matrice extracellulare, che contribuiscono alla minima resistenza meccanica dell'innesto. La necrosi dell'innesto rilascia fattori di crescita che promuovono la migrazione cellulare, la proliferazione e la sintesi della matrice extracellulare, mentre i miofibroblasti contribuiscono a ripristinare la tensione necessaria per la successiva fase di legamentizzazione. Durante questa fase inizia la rivascolarizzazione e fattori quali la rivascolarizzazione stessa, l'alterazione dell'allineamento del collagene e l'aumento della sintesi del collagene III riducono le proprietà meccaniche.

Maturazione/legamentizzazione (da 10 mesi a 2 anni e oltre)

La fase di legamentizzazione della ricostruzione del legamento crociato anteriore prevede un continuo rimodellamento dell'innesto in via di guarigione con l'obiettivo di imitare la morfologia e la resistenza meccanica del legamento crociato anteriore intatto. La cellularità ritorna a livelli paragonabili a quelli del legamento crociato anteriore intatto, mentre la vascolarizzazione si stabilizza e l'afflusso di sangue si distribuisce in modo più uniforme in tutto l'innesto. L'organizzazione delle fibre di collagene inizia ad assomigliare a quella del legamento crociato anteriore intatto, sebbene la perdita iniziale della normale struttura del collagene e dell'allineamento parallelo in fase di proliferazione venga ripristinata solo parzialmente e la composizione eterogenea delle fibre di collagene non venga mai completamente recuperata. Le proprietà meccaniche del ginocchio ricostruito migliorano significativamente durante questa fase; tuttavia, gli studi indicano che le proprietà strutturali dell'innesto in fase di guarigione in genere non superano il 50-60% di quelle del legamento crociato anteriore intatto ²².

In letteratura vi è consenso sul fatto che la fase di legamentizzazione successiva alla ricostruzione del legamento crociato anteriore sia in genere considerata completa entro 2 anni dall'impianto. Tuttavia, alcune prove suggeriscono che la fase di maturazione potrebbe non concludersi completamente prima di circa 3 anni. A questo punto, l'innesto sviluppa una

struttura legamentosa ed entra in una fase quiescente caratterizzata da ridotta cellularità e vascolarizzazione, che ricorda le proprietà di un legamento crociato anteriore intatto. Durante questo periodo l'innesto può continuare a subire piccoli aggiustamenti in risposta allo stress biomeccanico ²³.

Complicanze associate al rimodellamento dell'innesto e alla legamentizzazione

Il successo di un innesto di ricostruzione del legamento dipende in larga misura dal processo di rimodellamento descritto, in quanto garantisce che l'innesto possa resistere alle forze meccaniche a cui è sottoposto quando il paziente torna alla sua normale attività fisica. L'interruzione o il ritardo di una qualsiasi di queste fasi (ad esempio, scarsa rivascolarizzazione o infiltrazione insufficiente di fibroblasti) può portare al fallimento dell'innesto, all'instabilità persistente del ginocchio o ad altre complicanze.

Se il dispositivo non si rimodellasse come previsto, potrebbero verificarsi diverse complicanze e i dati generati durante lo studio clinico avrebbero un impatto evidente sul successo complessivo dell'innesto e sulla funzionalità del legamento ricostruito. Quando il rimodellamento fallisce, possono verificarsi i seguenti risultati:

- Indebolimento e rottura dell'innesto
- Scarsa prestazione biomeccanica
- Dolore cronico e infiammazione
- Riduzione dell'ampiezza di movimento e della funzionalità
- Rigetto o infezione del trapianto

7. Profilo e formazione suggeriti per gli utenti

OrthoPure® XT deve essere utilizzato esclusivamente da chirurghi ortopedici qualificati nella ricostruzione dei legamenti del ginocchio.

8. Riferimento a eventuali norme armonizzate e specifiche comuni applicate

Attualmente non ci sono specifiche comuni applicabili a questo dispositivo.

OrthoPure® XT è stato progettato, sviluppato e prodotto in conformità con i seguenti standard:

Standard e questione	Titolo dello standard
IT 556-1:2001/AC:2006	Sterilizzazione dei dispositivi medici - Requisiti per i dispositivi medici da designare "STERILI" - Parte 1: Requisiti per i dispositivi medici sterilizzati terminalmente

Standard e questione	Titolo dello standard
EN ISO 10993-1:2020	Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 1: Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio
EN ISO 10993-3:2014	Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 3: Test di genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva
EN ISO 10993-5:2009	Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 5: Prove di citotossicità in vitro
EN ISO 10993-6:2016	Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 6: Prove relative agli effetti locali dopo l'impianto
EN ISO 10993-10:2023	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 10: Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea
EN ISO 10993-11:2018	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 11: Prove di tossicità sistemica
EN ISO 10993-23:2021	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 23: Prove di irritazione
EN ISO 11137-1:2015 +A2:2019	Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Radiazione - Parte 1: Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo sistematico del processo di sterilizzazione per i dispositivi medici
EN ISO 11137-2:2015 +A1:2023	Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Radiazioni - Parte 2: Stabilire la dose di sterilizzazione
ISO/TS 11137-4:2020	Sterilizzazione dei prodotti sanitari. Radiazioni - Guida al controllo di processo
EN ISO 11607-1:2020 +A1:2023	Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 1: Requisiti per materiali, sistemi di barriera sterili e sistemi di imballaggio
EN ISO 11607-2:2020 +A1:2023	Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 2: Requisiti di convalida per il formato, la tenuta e i processi di assemblaggi
EN ISO 11737-1:2018+A1:2021	Sterilizzazione dei dispositivi medici. Metodi microbiologici. Determinazione di una popolazione di microrganismi sui prodotti
EN ISO 11737-2:2020	Sterilizzazione dei dispositivi medici. Metodi microbiologici. Prove di sterilità eseguite nel corso della definizione, della convalida e del mantenimento di un processo di sterilizzazione
EN ISO 13485:2016+A11:2021	Dispositivi medici - Sistemi di gestione della qualità - Requisiti per scopi normativi
EN ISO 14155:2020	Studio clinico sui dispositivi medici destinati all'uomo – Buona pratica clinica
EN ISO 14630:2012	Impianti chirurgici non attivi. Requisiti generali
EN ISO 14971:2019+A11:2021	Dispositivi medici - Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici

Standard e questione	Titolo dello standard
EN ISO 15223-1:2021	Dispositivi medici. Simboli da utilizzare nelle etichette del dispositivo medico, nell'etichettatura e nelle informazioni che devono essere fornite. Requisiti generali
EN ISO 20417:2021	Dispositivi medici - Informazioni che devono essere fornite dal produttore dei dispositivi medici
EN ISO 22442-1:2020	Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Parte 1: Applicazione della gestione del rischio
EN ISO 22442-2:2020	Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Parte 2: Controlli sull'origine, sulla raccolta e sul trattamento
EN ISO 22442-3:2007	Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Parte 3: Validazione dell'eliminazione e/o dell'inattivazione dei virus e di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili
EN ISO 7010:2020+A4, A5, A6:2023	Simboli grafici — Colori di sicurezza e segnaletica di sicurezza — Segnaletica di sicurezza registrata

9. Cronologia delle revisioni

Numero di revisione SSCP	Data di emissione	Modifica descrizione	Revisione convalidata dall'organismo notificato
V01	24 MAR 2025	Versione iniziale	<input checked="" type="checkbox"/> Sì <i>Lingua di convalida: inglese</i> <input type="checkbox"/> No

10. Riferimenti bibliografici

- 1-4. Fare riferimento alle note a piè di pagina.
5. Levy BA, Dajani KA, Whelan DB, et al. Decision Making in the Multiligament- Injured Knee: An Evidence-Based Systematic Review. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2009;25(4):430-438. doi:10.1016/j.arthro.2009.01.008.
6. Heijne A, Werner S. A 2-year follow-up of rehabilitation after ACL reconstruction using patellar tendon or hamstring tendon grafts: A prospective randomised outcome study. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2010;18(6):805-813. doi:10.1007/s00167-009-0961-3
7. Sajovic M, Strahovnik A, Dernovsek MZ, Skaza K. Quality of Life and Clinical Outcome Comparison of Semitendinosus and Gracilis Tendon Versus Patellar Tendon Autografts for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2161-2169. doi:10.1177/0363546511411702
8. Wipfler B, Donner S, Zechmann CM, Springer J, Siebold R, Paessler HH. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Patellar Tendon Versus Hamstring Tendon: A Prospective Comparative Study With 9-Year Follow-Up. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2011;27(5):653-665. doi:10.1016/j.arthro.2011.01.015
9. Konrads C, Reppenhagen S, Plumhoff P, Hoberg M, Rudert M, Barthel T. No significant difference in clinical outcome and knee stability between patellar tendon and semitendinosus tendon in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(4):521-525. doi:10.1007/s00402-015-2386-4
10. Barenius B, Nordlander M, Ponzer S, Tidermark J, Eriksson K. Quality of Life and Clinical Outcome After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Patellar A01/0037/R06 Rev. 06 Tendon Graft or Quadrupled Semitendinosus Graft. *Am J Sports Med.* 2010;38(8):1533-1541. doi:10.1177/0363546510369549
11. Drogset JO, Strand T, Uppheim G, Ødegård B, Bøe A, Grøntvedt T. Autologous patellar tendon and quadrupled hamstring grafts in anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective randomized multicenter review of different fixation methods. *Knee*

- Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2010;18(8):1085-1093. doi:10.1007/s00167-009-0996-5
12. Campbell, D. G., & Li, P. Sterilization of HIV with irradiation: relevance to infected bone allografts. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(7):517–521.
 13. Zou, S., Dodd, R. Y., Stramer, S. L., & Strong, D. M. Probability of Viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among Tissue Donors in the United States; *N Engl J Med.* 2004; (Vol. 8). www.nejm.org
 14. Geeslin AG, Moulton SG, LaPrade RF. A Systematic Review of the Outcomes of Posterolateral Corner Knee Injuries, Part 1. *Am J Sports Med.* 2016;44(5):1336-1342. doi:10.1177/0363546515592828
 15. Dwyer T, Marx RG, Whelan D. Outcomes of treatment of multiple ligament knee injuries. *J Knee Surg.* 2012;25(4):317-326. doi:10.1055/s-0032-1326999
 16. Hammoud S, Reinhardt KR, Marx RG. Outcomes of Posterior Cruciate Ligament Treatment: A Review of the Evidence. *Sports Med Arthrosc.* 2010;18(4):280-291. doi:10.1097/JSA.0b013e3181eaf8b4
 17. Sun L, Wu B, Tian M, Luo YZ. Results of multiple ligament injured knees operated by three different strategies. *Indian J Orthop.* 2016;50(1):43-48. doi:10.4103/0019-5413.173504
 18. Khakha RS, Day AC, Gibbs J, et al. Acute surgical management of traumatic knee dislocations - Average follow-up of 10 years. *Knee.* 2016;23(2):267-275. doi:10.1016/j.knee.2015.09.019
 19. NICE. LARS for reconstructing damaged intra-articular cruciate knee ligaments. 2015:1-38. <https://www.nice.org.uk/guidance/mib30/resources/lars-for-reconstructing-damaged-intraarticular-cruciate-knee-ligaments-63499098876613>.
 20. van Groningen, B., van der Steen, M. C., Janssen, D. M., van Rhijn, L. W., van der Linden, A. N., & Janssen, R. P. A. Assessment of Graft Maturity After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Autografts: A Systematic Review of Biopsy and Magnetic Resonance Imaging studies. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation.* 2020;2(4);e377–e388. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2020.02.008>
 21. Claes, S., Verdonk, P., Forsyth, R., & Bellemans, J. The “ligamentization” process in anterior cruciate ligament reconstruction: What happens to the human graft? A systematic review of the literature. *American Journal of Sports Medicine.* 2011;39(11);2476–2483. doi:10.1177/0363546511402662
 22. Janssen, R. P. A., & Scheffler, S. U. Intra-articular remodelling of hamstring tendon grafts after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA.* 2014;22(9);2102–2108. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2634-5>.
 23. Rougraff, B. T., Shelbourne, K. D., Gerth, P. K., & Warner, J. Arthroscopic and histologic analysis of human patellar tendon autografts used for anterior cruciate ligament reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine.* 1993;21(2);277-284.

Impianto di ricostruzione del legamento OrthoPure® XT

Sintesi della sicurezza e prestazioni cliniche

Informazioni destinate ai pazienti

Revisione del documento: V01

Data di emissione: 24 MAR 2025

Lo scopo della presente sintesi sulla sicurezza e sulle prestazioni cliniche (SSCP) è quello di fornire al pubblico una sintesi aggiornata dei principali aspetti della sicurezza e delle prestazioni cliniche del dispositivo.

Le informazioni presentate di seguito sono destinate ai pazienti o ai profani. Una sintesi più ampia della sua sicurezza e delle sue prestazioni cliniche, predisposta per gli operatori sanitari, è disponibile nella prima parte di questo documento.

Lo scopo della SSCP non è quello di fornire consigli generali sul trattamento di una condizione medica. Ti invitiamo a rivolgerti al tuo medico curante di riferimento per qualsiasi domanda in merito alle tue condizioni di salute o all'uso del dispositivo nella tua situazione specifica. Questa SSCP non intende sostituire la scheda dell'impianto o le istruzioni per l'uso che forniscono informazioni sull'uso sicuro del dispositivo.

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

Nome commerciale del dispositivo	OrthoPure® XT
Nome e indirizzo del produttore	TRx Orthopaedics Limited Unit 3 Phoenix Court Lotherton Way Garforth Leeds LS25 2GY Regno Unito
UDI di base	506026002XT001WA
Anno della prima certificazione CE	2020

2. Uso previsto del dispositivo

<p>Scopo previsto</p>	<p>Un legamento è un pezzo di tessuto simile a una corda che collega le ossa in un'articolazione. Il ginocchio è sostenuto da quattro legamenti principali.</p> <p>Uno di questi legamenti del ginocchio è il legamento crociato anteriore (LCA).</p> <p>Se il legamento crociato anteriore e/o se altri legamenti del ginocchio si rompono, il ginocchio sarà instabile e proverai dolore. Potresti anche avere difficoltà a camminare.</p> <p>Il medico ti visiterà per scoprire se è necessario un intervento chirurgico per riparare o sostituire i legamenti del ginocchio danneggiati.</p> <p>Se è necessario un intervento chirurgico, è possibile utilizzare OrthoPure® XT per sostituire i legamenti danneggiati.</p>
<p>Indicazioni e gruppi di pazienti target</p>	<p>OrthoPure® XT può essere utilizzato per sostituire il legamento crociato anteriore (LCA) se non è possibile utilizzare il tessuto di un'altra parte del corpo.</p> <p>OrthoPure® XT può essere utilizzato per sostituire il legamento crociato anteriore (LCA) se è già stato riparato in precedenza.</p> <p>OrthoPure® XT può essere utilizzato se è necessario sostituire più di uno dei legamenti del ginocchio.</p>
<p>Controindicazioni</p>	<p>OrthoPure® XT deve essere utilizzato solo su pazienti per i quali è sicuro.</p> <p>Esistono alcuni motivi per cui OrthoPure® XT non può essere utilizzato su alcuni pazienti (controindicazioni). Questi motivi sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non deve essere utilizzato per la prima riparazione del legamento crociato anteriore se si è molto attivi fisicamente o si ha meno di 35 anni. • Non deve essere utilizzato in caso di forti dolori o se il ginocchio è arrossato o gonfio nelle 24 ore precedenti l'intervento chirurgico. • Non deve essere utilizzato in caso di infezione, inclusa un'infezione che interessa il ginocchio. • Non deve essere utilizzato se esiste il rischio di una nuova infezione, ad esempio in presenza di una ferita aperta sul ginocchio. • OrthoPure® XT è ottenuto da tessuto suino. Il prodotto non deve essere utilizzato in caso di allergie o obiezioni per motivi religiosi. • Non deve essere utilizzato se non è possibile seguire il programma di cura e riabilitazione successivo all'intervento chirurgico.

3. Descrizione del dispositivo

<p>Descrizione del dispositivo</p>	<p>OrthoPure® XT è ricavato da tessuti animali, in particolare da tendini di maiale.</p> <p>OrthoPure® XT viene lavorato e sterilizzato per garantirne la sicurezza.</p> <p>OrthoPure® XT è disponibile in quattro formati.</p> <p>Ogni dispositivo viene fornito sterile in una soluzione (soluzione salina allo 0,9%). Di seguito è illustrato un esempio di dispositivo confezionato.</p>  <p>The image shows a white, U-shaped OrthoPure XT device next to its packaging. The packaging is a white box with a teal wave pattern at the bottom and the text 'ORTHO[PURE] XT' and 'OrthoPure XT' on it.</p>
<p>Modalità di azione</p>	<p>Una volta inserito nel corpo, OrthoPure® XT contribuisce a sostenere e stabilizzare il ginocchio. Con il passare del tempo le cellule dei pazienti si spostano nel dispositivo OrthoPure® XT, che diventa parte del corpo.</p>
<p>Accessori</p>	<p>Non sono presenti accessori.</p>

4. Rischi e avvertenze

Indicazioni generali: Contatta il tuo medico curante se ritieni di riscontrare effetti collaterali correlati al dispositivo o al suo utilizzo o ti preoccupano i rischi. Il presente documento non intende sostituire un consulto con il tuo medico curante, qualora necessario.

<p>Controllo dei rischi potenziali</p>	<p>L'azienda che produce OrthoPure® XT è TRx Orthopaedics Ltd (Tissue Regenix).</p> <p>Tissue Regenix verifica eventuali problemi (ad esempio rischi o effetti collaterali) che potrebbero verificarsi durante l'uso di OrthoPure® XT. Tissue Regenix adotta quindi misure per ridurre nella massima misura possibile l'incidenza di questi problemi. Questo per garantire la sicurezza dei pazienti.</p> <p>Tissue Regenix è costantemente alla ricerca di rischi o effetti collaterali correlati a OrthoPure® XT. Queste informazioni si trovano all'interno di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dati sui reclami relativi a OrthoPure® XT. - Dati di vendita relativi a OrthoPure® XT. - Letteratura relativa all'uso di OrthoPure® XT. - Letteratura sulla chirurgia di riparazione dei legamenti del ginocchio.
<p>Rischi residui</p>	<p>Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate in letteratura o direttamente a Tissue Regenix:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rottura/collasso dell'innesto, lassità residua e sintomi di instabilità - Complicanze che possono verificarsi durante l'intervento chirurgico - Complicanze legate all'intervento chirurgico, ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolore e/o intorpidimento, lassità del ginocchio, movimento limitato del ginocchio, crepitio, fastidio a inginocchiarsi ▪ Osteoartrite/malattia articolare degenerativa ▪ Incapacità di tornare ai livelli di attività precedenti l'infortunio (ad esempio, lavoro, sport) ▪ Lesioni legate al menisco, lesioni neurovascolari ▪ Versamento, infezione, gonfiore, sinovite ▪ Complicanze associate al materiale di fissaggio, infiammazione da corpo estraneo, complicanze che

<p>Rischi residui <i>(continua)</i></p>	<p>richiedono un ulteriore intervento chirurgico (ad esempio rimozione del dispositivo di fissaggio)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Complicanze relative alla procedura chirurgica e all'anestesia tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, infezione, riduzione della rigidità del ginocchio, dolore ed ematoma <ul style="list-style-type: none"> - Complicanze legate al dispositivo, ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolore e/o intorpidimento, lassità del ginocchio, mobilità limitata del ginocchio, fastidio a inginocchiarsi ▪ Osteoartrite/malattia articolare degenerativa ▪ Impossibilità di tornare ai livelli di attività precedenti l'infortunio (ad esempio, lavoro, sport) ▪ Effusione, infezione, gonfiore - Infezioni, ad esempio infezioni superficiali o profonde delle ferite - Coaguli di sangue - Potrebbe essere necessario un ulteriore intervento, ad esempio a causa di <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesioni del menisco ▪ Lassità residua e sintomi di instabilità ▪ Complicanze che richiedono un ulteriore intervento chirurgico (ad esempio, rimozione del dispositivo di fissaggio) <p>Queste sono elencate nelle istruzioni per l'uso (IFU) di OrthoPure®XT. Le istruzioni per l'uso di OrthoPure® XT sono disponibili all'indirizzo: https://www.tissueregenix.com/orthopaedics/orthopure-xt/information-for-patients/</p>
<p>Avvertenze e precauzioni</p>	<p>Le avvertenze e le precauzioni per l'uso di OrthoPure® XT sono riportate nelle istruzioni per l'uso.</p> <p>Non vi sono avvertenze o precauzioni specifiche per i pazienti.</p>

<p>Altri aspetti correlati alla sicurezza</p>	<p>OrthoPure® XT è ricavato da tessuto suino.</p> <p>Il prodotto viene lavorato e sterilizzato per garantirne la sicurezza d'uso.</p> <p>La vita utile dell'impianto è il periodo di tempo che intercorre dal momento in cui l'impianto viene inserito nel corpo fino al momento in cui viene rimosso o sostituito con i tessuti dell'organismo stesso. Il tempo previsto affinché l'impianto venga sostituito dal corpo è di 2 anni. Questo è il periodo durante il quale il dispositivo contribuisce alla stabilità dell'articolazione del ginocchio. Tuttavia, residui dell'impianto potrebbero rimanere nel corpo fino a 60 anni. La durata effettiva dell'impianto potrebbe essere più lunga o più breve del previsto. Non è possibile sapere se si presenteranno problemi che potrebbero richiedere ulteriori cure.</p>
--	---

5. Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-market (PMCF)

<p>Contesto clinico</p>	<p>Il ginocchio è sostenuto da numerosi legamenti, tra cui il legamento crociato anteriore (LCA).</p> <p>Se il legamento crociato anteriore e/o se altri legamenti del ginocchio si rompono, il ginocchio sarà instabile e proverai dolore. Potresti anche avere difficoltà a camminare.</p> <p>Potrebbe essere necessario un intervento chirurgico per riparare o sostituire i legamenti danneggiati.</p> <p>Se è necessario un intervento chirurgico, è possibile inserire un piccolo strumento nel ginocchio per raggiungere i legamenti danneggiati. Il medico riparerà o sostituirà i legamenti danneggiati.</p> <p>OrthoPure® XT può essere utilizzato per sostituire i legamenti danneggiati.</p>
--------------------------------	--

Evidenza clinica

Gli studi clinici ci permettono di verificare l'efficacia di un prodotto.

Esiste uno studio che esamina l'uso di OrthoPure® XT per la sostituzione del legamento crociato anteriore. Questo studio ha preso in esame diversi aspetti per misurare il successo di OrthoPure® XT.

A questo studio hanno preso parte quaranta pazienti. In tutti è stato impiantato OrthoPure® XT per sostituire il legamento crociato anteriore.

Tutti i pazienti sono stati monitorati per 2 anni dopo l'intervento chirurgico. Questo studio ha dimostrato che OrthoPure® XT è sicuro ed efficace per la sostituzione del legamento crociato anteriore.

Alcuni pazienti coinvolti in questo studio hanno accettato di continuare a sottoporsi a controlli e di fornire informazioni fino a 5 anni dopo l'intervento chirurgico. Questa parte dello studio è ora completa. Questa parte dello studio ha anche dimostrato che OrthoPure® XT è sicuro ed efficace per la sostituzione del legamento crociato anteriore.

È in corso uno studio che esamina l'utilizzo di OrthoPure® XT per sostituire più di un legamento nello stesso ginocchio. I pazienti saranno monitorati per 2 anni dopo l'intervento. Attualmente non sono disponibili dati relativi a questo studio.

È inoltre in programma uno studio sull'impiego di OrthoPure® XT per la sostituzione del legamento crociato anteriore (LCA) in un campione più ampio di persone e per la sostituzione del legamento crociato anteriore (LCA) in persone precedentemente sottoposte a sostituzione ma che hanno subito una nuova lesione.

Sicurezza	<p>I rischi associati all'uso di OrthoPure® XT sono principalmente quelli correlati all'intervento chirurgico di sostituzione dei legamenti del ginocchio.</p> <p>I vantaggi dell'utilizzo di OrthoPure® XT per la sostituzione dei legamenti del ginocchio sono il ripristino della stabilità e della funzionalità del ginocchio.</p> <p>Lo studio clinico che ha esaminato l'uso di OrthoPure® XT per la sostituzione del legamento crociato anteriore ha dimostrato che OrthoPure® XT può essere utilizzato in modo sicuro per sostituire i legamenti danneggiati.</p> <p>Tissue Regenix continua a monitorare eventuali problemi. Lo fa raccogliendo informazioni da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti in cui è stato utilizzato OrthoPure® XT per sostituire i legamenti • Feedback e reclami dei clienti <p>È stato stabilito che i benefici che i pazienti possono trarre dall'uso di OrthoPure® XT sono superiori ai rischi.</p>
------------------	---

6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

Indicazioni generali: se prendi in considerazione trattamenti alternativi, ti consigliamo di contattare il tuo medico curante, che potrà tenere conto della tua situazione specifica.

Trattamenti alternativi	<p>Se è necessario un intervento chirurgico per riparare o sostituire i legamenti del ginocchio, esistono diverse alternative a OrthoPure® XT. Queste sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tessuto prelevato da un'altra parte del corpo • Tessuto prelevato da un donatore umano • Materiale artificiale <p>Attualmente la scelta preferita dai medici è quella di impiegare materiale prelevato da un'altra parte del corpo.</p> <p>Il medico sceglierà il trattamento più adatto alle tue esigenze mediche.</p>
--------------------------------	---

7. Formazione suggerita per gli utenti

Formazione per gli utenti	<p>OrthoPure® XT non è destinato all'uso da parte dei pazienti, pertanto questi non dovranno seguire alcuna formazione.</p> <p>Il medico seguirà le istruzioni fornite con OrthoPure® XT.</p>
----------------------------------	---