SUMMARY of SAFETY and CLINICAL PERFORMANCE
SSCP

NANOGEL®

Document: **SSCP_NANOGEL_V1.2**
Dated: **JUN 2022**

Prepared by	**Date**	**Signature**
Name: S. Van de Moortele Function: **Clinical Research Manager** *PRRC for PMS*		

Approved by	**Date**	**Signature**
Name: F. Marcq Function: **R&D Manager**		
Name: S. Salles Function: **Regulatory Affairs Manager** *PRRC for Technical file and EU DoC*		
Name: F. Druilhet Function: **Quality Manager** *PRRC for QMS and Materiovigilance*		

SINTESI relativa alla SICUREZZA e alla PRESTAZIONE CLINICA (SSCP) PER I PROFESSIONISTI SANITARI NANOGEL®

Premessa

La presente Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) ha lo scopo di fornire al pubblico l'accesso a una sintesi aggiornata dei principali aspetti legati alla sicurezza e alle prestazioni cliniche del dispositivo.

La SSCP non sostituisce le Istruzioni per l'uso che sono il documento principale che garantisce un utilizzo sicuro del dispositivo, né fornisce suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utenti o ai pazienti.

Le seguenti informazioni sono destinate principalmente agli utenti (professionisti sanitari come i chirurghi). Una sintesi destinata ai pazienti è disponibile alla fine del documento.

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1. Nome/i commerciale/i del dispositivo: **NANOGEL®**

Il dispositivo medico ha anche le seguenti etichette private: Mectagel®, Neve®, Optifuse®, Ostibone®, Nanotek®, IB Fluid, Teknigel®, Cgel, B-Paste.

1.2. Nome e indirizzo/i del fabbricante:

TEKNIMED SAS		
Sede centrale: 8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Francia	*Produzione e servizi* ZI de Montredon - 11-12, rue d'Apollo 31240 L'Union Francia	*Sito di distribuzione (etichettatura)* ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Francia

1.3. SRN del produttore (Numero di registrazione unico): **FR-MF-000001224**

1.4. UDI-DI di base: **376017704B09DA**

1.5. Descrizione della nomenclatura dei dispositivi medici/ Nomenclatura EMDN: **P900401 – dispositivi sostitutivi, ossa e tendini**

1.6. Classe del dispositivo: **III**

1.7. Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato (CE) relativo al dispositivo: **2008**

Il dispositivo medico è stato introdotto per la prima volta nei seguenti Paesi:

Paese:	Anno di introduzione
EUROPA	2008
RUSSIA	2012
ARGENTINA	2015
COSTA RICA	2015
ISRAELE	2015
AUSTRALIA	2016
UCRAINA	2016
VIETNAM	2016
BRASILE	2017
MACEDONIA	2017

INDONESIA	2018
ARABIA SAUDITA	2019
THAILANDIA	2020
EMIRATI ARABI UNITI	2020
LIBANO	2020
MAROCCO	2020
COLOMBIA	2021

1.8. Rappresentante autorizzato se applicabile; nome e SRN: N/A in quanto il produttore si trova nell'UE.

1.9. Nome dell'organismo notificato (NB, Notified Body, che convaliderà l'SSCP) e numero unico di identificazione: BSI Netherlands (CE 2797)

2. Utilizzo previsto del dispositivo

2.1. Utilizzo previsto:

NANOGEL® un gel sintetico a base di idrossiapatite osteoconduttiva per la crescita ossea che viene utilizzato per riempire cavità o difetti ossei nella chirurgia ortopedica o della colonna vertebrale.

2.2. Indicazione/i e destinatario(i)

INDICAZIONI: NANOGEL® è indicato per il riempimento di difetti ossei dovuti a lesioni ossee (come traumi, malattie), o procedure chirurgiche (ad esempio artrodesi, riempimento della gabbia intervertebrale).

DESTINATARI: Pazienti adulti con difetti ossei dovuti a lesioni ossee o a procedure chirurgiche.

2.3. Controindicazioni o restrizioni per l'uso

- Procedure diverse da quelle riportate nel capitolo INDICAZIONI.
- Utilizzo nelle procedure di vertebroplastica
- Trattamento di grandi difetti ossei che potrebbero influire sulla stabilità della struttura ossea se non viene implementato un sistema di stabilizzazione meccanica (come placche, viti, chiodi, gabbie)
- Utilizzo subcutaneo
- Pazienti suscettibili di reazioni allergiche ai componenti del prodotto
- A causa dell'insufficiente evidenza clinica disponibile, NANOGEL® è controindicato nei pazienti pediatrici e nelle donne che allattano o durante la gravidanza.

3. Descrizione del dispositivo:

3.1. Descrizione del dispositivo

Descrizione generale del dispositivo: NANOGEL® è un sostituto osseo sintetico osteoconduttivo. La sua composizione chimica e la sua struttura cristallina corrispondono alla fase minerale dell'osso nativo. È stato progettato come substrato per il riempimento di difetti ossei non intrinseci alla stabilità dell'osso o per il riempimento di gabbie intervertebrali nelle procedure di fusione spinale.

Principi di funzionamento e modalità di azione: Essendo un gel, NANOGEL® può essere applicato direttamente dalla siringa preriempita e non deve essere preformato in base alla forma del difetto. Dopo l'inserimento nella cavità ossea, NANOGEL® si riassorbe durante il naturale processo di rimodellamento osseo e di riparazione del difetto e viene progressivamente sostituito dall'osso, consentendo il ripristino dell'integrità ossea. NANOGEL® offre ampie possibilità di utilizzo ai chirurghi, per interventi di chirurgia aperta o per iniezioni percutanee per il riempimento di difetti ossei chiusi.



Caratteristiche di progettazione: NANOGEL® è un gel composto da particelle idrossiapatite pura (HA) in soluzione acquosa. Alcune particelle possono avere dimensioni nanometriche.

Composizione chimica	Concentrazione
Acqua: H_2O	70 %
Idrossiapatite: $Ca_5(PO_4)_3(OH)$	30 %

NANOGEL viene fornito in siringa preriempita, disponibile in 5 volumi:

Descrizione	Volume	Codice
NANOGEL®	0,5 mL	T860005
NANOGEL®	1,0 mL	T860010
NANOGEL®	2,5 mL	T860025
NANOGEL®	5,0 mL	T860050
NANOGEL®	10,0 mL	T860100

Durata: NANOGEL® è un dispositivo impiantabile, progettato per venire completamente assorbito dopo un minimo di 1 anno. La durata del materiale dipende dalle dimensioni del difetto, dall'indicazione per l'uso e dalle condizioni fisiologiche del paziente. Non è prevista la rimozione di NANOGEL® e non è richiesta alcuna manutenzione, salvo complicanze mediche che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

Sterilizzazione: Il prodotto viene fornito sterile, pronto all'uso. Viene sterilizzato con radiazioni gamma a 25 kGy. Se la confezione non è stata aperta o danneggiata, la sterilità è garantita fino alla data di scadenza.

NANOGEL® è un prodotto monouso.

3.2. Riferimenti alla/e precedente/i generazione/i o varianti, se esistenti, e descrizione delle differenze

Per NANOGEL® non esiste una generazione precedente e non vi sono varianti.

3.3. Descrizione degli eventuali accessori da utilizzare in combinazione con il dispositivo

Per la chirurgia aperta, con la siringa preriempita viene fornita una prolunga luer-lock per facilitare il riempimento.
Per l'iniezione percutanea ci si deve attenere all'uso di un trocar di calibro inferiore a 13G.

3.4. Descrizione degli eventuali altri dispositivi o prodotti da utilizzare in combinazione con il dispositivo

Non è richiesto l'utilizzo di nessun altro dispositivo specifico in combinazione con NANOGEL®.
Tuttavia, poiché NANOGEL® non ha proprietà meccaniche e, come indicato nella sezione Controindicazioni (vedere § 2.3), il trattamento di difetti ossei di grandi dimensioni che potrebbero avere un impatto sulla stabilità della struttura ossea richiede l'implementazione di sistemi di stabilizzazione meccanica, quali placche, viti, chiodi, gabbie o qualsiasi altro materiale per osteosintesi.

4. Rischi e avvertenze

4.1. Rischi residui ed effetti indesiderati

Nel corso dell'analisi della gestione dei rischi, è stato identificato 1 rischio residuo specifico per NANOGEL®:

- Frattura secondaria causata dall'impianto in una zona di carico senza sistema di stabilizzazione meccanica. Sebbene non sia mai stato segnalato in letteratura o alla vigilanza post-commercializzazione (PMS) di Teknimed (occorrenza effettiva dello 0%), questo evento rimane suscettibile di verificarsi se il paziente sottopone a carico un arto operato non stabilizzato prima che l'osso sia completamente rimodellato e ricostruito e prima che NANOGEL® sia completamente assorbito (cioè: alla fine della sua durata di 1 anno).

Nel corso della vigilanza post commercializzazione è stato registrato 1 reclamo riguardo a NANOGEL®:

- 1 caso di reazione infiammatoria e osteolisi ossea, in seguito a un impianto sottocutaneo nel pollice e diagnosticata 3 settimane dopo l'intervento chirurgico. Tale tipo di evento è stato segnalato una sola volta al servizio di vigilanza PMS di Teknimed, e rappresenta un rischio di occorrenza pari allo 0,007%.

Entrambi i rischi residui sono stati inseriti nelle sezioni "Controindicazioni" e "Effetti collaterali" delle istruzioni per l'uso.

Nell'analisi della gestione dei rischi, nella sezione "Controindicazioni" delle istruzioni per l'uso è stato identificato e menzionato un altro rischio, non ancora segnalato per NANOGEL®, ma inerente a qualsiasi impianto di dispositivo:

- Allergia a uno dei componenti del prodotto.

Ogni eventuale problema correlato al dispositivo deve essere segnalato tempestivamente a TEKNIMED e all'autorità competente locale del luogo in cui si trovano l'utente e/o il paziente.

4.2. Avvertenze e precauzioni

Leggere attentamente le istruzioni prima dell'uso e seguire le istruzioni per la preparazione e la manipolazione del dispositivo medico.

Il mancato rispetto delle istruzioni per l'uso potrebbe causare potenziali effetti indesiderati.

Per un utilizzo ottimale di NANOGEL®, prima dell'intervento è fondamentale condurre una valutazione pre-operatoria del paziente al fine di confermare la procedura e pianificare la tecnica chirurgica.

Conservazione

- È severamente vietato risterilizzare il prodotto. Questo prodotto viene fornito sterile, a meno che la confezione non sia stata aperta o danneggiata.
- Questo dispositivo è confezionato, sterilizzato e indicato per un utilizzo singolo. Non riutilizzare, ricondizionare o sterilizzare di nuovo. Il riutilizzo, il ricondizionamento o la risterilizzazione potrebbero compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o causare guasti al dispositivo provocando potenziali infortuni o malattie nel paziente. Inoltre, ricondizionare o sterilizzare di nuovo i dispositivi monouso potrebbe generare un rischio di contaminazione e/o causare infezioni crociate nel paziente tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro.
- Prima dell'uso, controllare attentamente l'involucro protettivo per accertarsi che non sia stato aperto o danneggiato con la conseguente compromissione della sterilità.
- Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Prima dell'uso

- Eseguire un esame visivo del prodotto per rilevare la presenza di eventuali difetti quali crepe o deformazioni. Non impiantare prodotti che presentano difetti.
- Quando si estrae il prodotto dall'involucro, accertarsi di seguire le norme inerenti all'asepsi.
- Se la confezione viene involontariamente aperta o danneggiata prima dell'uso, non utilizzare il prodotto.

Precauzioni per l'uso

- L'impianto non deve essere fatto in un sito che richieda supporto strutturale a causa della reologia del prodotto
- Per la chirurgia aperta, la copertura deve essere completa ed ermetica tramite sutura del piano profondo.
- Per la chirurgia percutanea, l'impianto deve essere eseguito sotto controllo radiologico per valutare il riempimento del difetto osseo e seguire la distribuzione del prodotto in situ.

4.3. Altri aspetti rilevanti della sicurezza, compresa una sintesi di eventuali azioni correttive in materia di sicurezza sul campo (FSCA), se applicabile

Nessuno.

5. Sintesi della valutazione clinica e informazioni rilevanti sul follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF)

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

Non applicabile. Nessun dispositivo è stato dichiarato equivalente.

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

Non applicabile. Non sono state condotte indagini cliniche prima della marcatura CE.

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

Nella letteratura scientifica sono stati pubblicati 4 articoli che riportano i risultati clinici e radiologici di NANOGEL®.

Nell'esaminare 65 pazienti trattati con gabbie intervertebrali in PEEK riempite con gel di HA (NEVE®) in procedure ALIF, Norotte e Barrios (2018) hanno osservato significativi miglioramenti clinici post-operatori per i pazienti. La differenza media dell'indice Oswestry della disabilità (ODI) è risultata pari a 39,0 ± 9,7 punti, che rappresenta un miglioramento del 63,2%. Nello stesso modo, la differenza media tra il punteggio VAS pre- e post-operatorio è stata di 5,7 punti, che rappresenta una diminuzione del dolore statisticamente significativa. In base ai criteri di Macnab sulla soddisfazione dei pazienti, a 24 mesi dall'intervento 46 pazienti (71,0%) hanno riferito risultati "eccellenti". Solo 4 casi (6,2%) hanno indicato un livello di soddisfazione "discreto" a causa di un dolore intermittente di gravità tale da limitare o modificare le attività lavorative o ricreative. L'esame radiologico ha confermato che la fusione era completa in 62 pazienti (95,4%). La conclusione degli autori è che l'utilizzo di HA senza innesto osseo autologo è un'opzione di trattamento efficace e sicura per le procedure ALIF. L'utilizzo di HA abbinata a gabbie in PEEK e tutore post-operatorio può raggiungere tassi di fusione elevati e miglioramenti clinici paragonabili e persino superiori ai risultati pubblicati per le ALIF con innesti autologhi o BMP. Sostengono inoltre che l'uso di nanoparticelle di HA come materiale di innesto evita le complicanze specifiche legate a questi materiali.

Lo studio di Pojskic et al. (2021) ha presentato gli esiti di 72 pazienti trattati con NANOGEL® in procedure XLIF. Tutti i pazienti si presentavano con dolore alla schiena e radicolopatia e la claudicatio spinale era presente in 41 pazienti (56,9%). La differenza media tra il punteggio VAS pre- e post-operatorio è stata di 6 punti, che rappresenta una diminuzione del dolore statisticamente significativa. Dopo l'intervento, 45 pazienti (62,5%) hanno mostrato un miglioramento dei deficit neurologici preoperatori e 21 (29,2%) sono rimasti invariati. La fusione era completa in 64 pazienti (89%) Solo 1 paziente ha sviluppato una mancata fusione sintomatica (pseudoartrosi).

Dei 5 pazienti trattati con procedura MIDLF utilizzando dispositivi interbody, chip di osso autologo NANOGEL® e strumentazione a traiettoria ossea corticale (CBT), nello studio di Bielecki et al. (2016), 4 erano soddisfatti dei risultati e 1 era insoddisfatto a causa di dolore e sciatica ricorrenti. Il dolore lombare medio è diminuito da 6,6 punti prima dell'intervento a 4,4 punti al follow-up a 3 mesi. Per il dolore alle gambe, i valori medi della scala VAS erano 6,6 prima dell'intervento e 1,8 al follow-up a 3 mesi. I punteggi medi ODI erano del 52% prima dell'intervento e del 33% al follow-up a 3 mesi. Le radiografie immediatamente successive all'intervento hanno mostrato un posizionamento soddisfacente delle viti CBT in tutti i pazienti. Nelle radiografie a 6 mesi dall'intervento non sono stati riscontrati segni di allentamento delle viti o altri cedimenti degli elementi hardware, come angolazioni, fratture o disconnessioni.

Analogamente, nel loro studio su 40 pazienti sottoposti allo stesso trattamento, gli stessi autori (Bielecki et al. 2020) non hanno riscontrato anomalie dell'hardware nelle prime immagini radiografiche post-operatorie della loro serie. In totale, gli autori hanno valutato 50 livelli fusi, 178 viti e 77 dispositivi interbody. In 1 paziente (3%) è stata osservata mobilità asintomatica a livello fuso. L'unione ossea solida in situ è stata raggiunta in 47 livelli operati (92%), l'unione collassata si è verificata in 2 livelli (4%), in 1 livello (2%) si è verificata una non-unione e 1 paziente (1 livello, 4 viti) è stato perso al follow-up. All'ultimo follow-up (media di 52,5 mesi), i punteggi medi del dolore alle gambe e del dolore alla schiena sono diminuiti di 6 punti e 5 punti, che rappresentano un miglioramento dell'82% e del 74%, rispettivamente. Il punteggio medio dell'indice ODI è diminuito di 28 punti, con un miglioramento del 66,7%. La conclusione degli autori è che la tecnica

CBT è efficace per ottenere la fusione spinale e il miglioramento clinico ed è correlata a un basso rischio di complicanze legate all'hardware.

5.4. Sintesi generale relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica

NANOGEL® un prodotto derivato da una tecnologia molto nota che è stata utilizzata negli interventi sulla colonna e ortopedici per molti anni. Esso consente la riuscita del riempimento di gabbie ossee vuote o intervertebrali, portando successivamente a vantaggi clinici per i pazienti quali l'attenuazione del dolore e il miglioramento della qualità della vita. Le indicazioni relative alle prestazioni e alla sicurezza di NANOGEL® sono state verificate e confermate attraverso il follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) e la valutazione clinica:

Nel 2015 Teknimed ha condotto una prima raccolta di dati clinici post-commercializzazione. In questo studio clinico sono state seguite 2 diverse coorti di pazienti:

- *Coorte spinale*: 56 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di fusione spinale (6 procedure PLIF e 50 ALIF). Al follow-up (media 14 mesi), tutti i pazienti erano liberi dal dolore grazie alla stabilizzazione dei segmenti spinali e le immagini radiografiche mostravano l'integrazione del prodotto nell'osso. Non sono state osservate complicanze né segni di infiammazione.
- *Coorte ortopedica*: 23 pazienti sottoposti a intervento chirurgico in seguito a trauma (17 polsi, 4 omeri, 1 clavicola e 1 ginocchio). 6 pazienti sono stati trattati con chirurgia aperta e 17 con riempimento percutaneo. Al follow-up (media di 14 mesi) il punteggio medio del dolore VAS è diminuito drasticamente da 7,8 alla visita di base a 1,2 al follow-up. Nei casi di ricostruzione dell'omero prossimale, i pazienti hanno avuto un buon ripristino della funzione. Non sono stati osservati spostamenti delle fratture. Nelle fratture del polso, a 3 mesi dal follow-up, le radiografie hanno mostrato che il prodotto era in fase di riassorbimento. Nella ricostruzione omerale prossimale, a 3 mesi dal follow-up, le radiografie hanno mostrato una buona integrazione del prodotto con una nuova crescita di tessuto osseo trabecolare. Non sono state segnalate complicanze né eventi avversi.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che il sostituto osseo sintetico NANOGEL® può essere utilizzato in modo sicuro ed efficiente non solo in piccoli difetti, ma anche in aree portanti più ampie se associato a materiale di osteosintesi, fornendo un'alternativa sicura e prevedibile agli innesti autologhi e agli allotrapianti.

5.5. Follow-up clinico post-commercializzazione in corso o previsto

Teknimed sta attualmente conducendo un follow-up clinico post-commercializzazione per valutare i risultati clinici, di sicurezza e usabilità per tutta la famiglia dei prodotti sostitutivi dell'osso, tra cui NANOGEL®.

Titolo: Safety and Clinical Performance Assessment of Bone Substitutes used for Bone Voids Filling - A Post-Market Clinical Follow-Up (Valutazione della sicurezza e delle prestazioni cliniche dei sostituti ossei utilizzati per il riempimento di vuoti ossei - Follow-up clinico post-commercializzazione)

Giustificazione/Contesto: TEKNIMED ha sviluppato diversi sostituti ossei attualmente utilizzati in vari tipi di chirurgia. A causa dell'aumento del loro utilizzo, è necessario disporre di dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questi prodotti nella vita reale.

Obiettivo: L'obiettivo è raccogliere dati immediati, a medio e lungo termine (fino a 5 anni), sugli esiti clinici funzionali e sulle complicanze dei sostituti ossei TEKNIMED approvati dal mercato, per valutare le prestazioni e la sicurezza di questi prodotti nel loro attuale utilizzo clinico.

Disegno dello studio: Studio osservazionale globale, non controllato, multicentrico, prospettico e retrospettivo. I pazienti saranno seguiti secondo le pratiche mediche standard locali dei centri di sperimentazione. I dati saranno raccolti prima dell'intervento chirurgico, durante l'intervento e alle visite di follow-up. Per NANOGEL® sarà incluso un totale di 100 pazienti (50 con indicazione ortopedica e 50 con indicazione spinale).

Endpoint primario: Riuscita della riparazione ossea, valutata attraverso il tasso di interventi di revisione dovuti all'insuccesso del sostituto.

Endpoint delle prestazioni: Rimodellamento osseo, benessere e soddisfazione dei pazienti, usabilità, soddisfazione dei chirurghi.

Endpoint di sicurezza: Gli eventi avversi saranno documentati durante lo studio e classificati stabilendo se sono gravi e se sono correlati al dispositivo TEKNIMED.

Analisi statistica: Le analisi statistiche saranno principalmente descrittive in quanto non sono enunciate ipotesi da dimostrare. Ciascun esito verrà riportato separatamente per ciascun prodotto. Non vi è alcuna intenzione di confrontare o testare i dati tra i prodotti a meno che ciò non sia richiesto ai fini della pubblicazione o per necessità di altre prove cliniche.

Risultati: Le inclusioni sono iniziate nel settembre 2021 e nell'ottobre 2021 è stato preparato un primo rapporto intermedio. Sono seguite due coorti di pazienti

- *Coorte spinale*: 18 pazienti (8 donne e 10 uomini, età media 64,78 anni). 16 pazienti soffrivano di malattia degenerativa e 2 pazienti presentavano una scoliosi. Sono stati trattati 4 livelli della colonna vertebrale: L2L3 (n=3), L3L4 (n=8), L4L5 (n=11), L5S1 (n=3) (5 in 5 pazienti sono stati trattati 2 livelli). Nella maggior parte degli interventi (89%) è stata eseguita una procedura XLIF (Extreme Lateral Interbody Fusion), in 1 una procedura ALIF (Anterior LIF) e in 1 una procedura PLIF (Posterior LIF).

  NANOGEL® è stato inserito direttamente nella gabbia intervertebrale, senza altre aggiunte. Lo sperimentatore ha valutato la fase di riempimento come "facile" in tutte le procedure tranne una (95%) e la manipolazione/l'utilizzo del dispositivo come "buoni" in tutte le procedure (100%). Non sono state segnalate complicanze perioperatorie.

  Tutti i pazienti (100%) hanno riferito una netta attenuazione del dolore dopo l'intervento, da un livello medio di 7,7 alla visita di base a un livello medio di 3,6 al follow-up. Il punteggio globale ODI è diminuito da un valore medio del 48,1% alla visita di base a un valore medio del 18,8% al follow-up. Questa differenza del 30% è ben superiore al minimo del 10%, che è la differenza che stabilisce il valore "significativo". La maggioranza dei pazienti (73%) si è detta soddisfatta dell'intervento e tutti (100%) hanno riferito un miglioramento (80%) o una stabilizzazione (20%) del loro stato di salute. Tuttavia, 3 di loro non rifarebbero l'intervento.

  Al follow-up non sono stati segnalati eventi avversi o complicanze legati a NANOGEL®.
- *Coorte ortopedica*: 33 pazienti (13 donne e 20 uomini, età media 61,3 anni). 21 sono stati operati per revisione di protesi, 5 per artrodesi, 2 per cisti ossea, 2 per frattura e 3 per altri motivi.

  NANOGEL® è stato inserito direttamente nel vuoto osseo nella metà delle procedure (n=16) e in associazione con allotrapianto nell'altra metà (n=17). Lo sperimentatore ha valutato la fase di riempimento come "facile" in tutte le procedure tranne una (95%) e la manipolazione/l'utilizzo del dispositivo come "buoni" in tutte le procedure (100%). Non sono state segnalate complicanze perioperatorie legate a NANOGEL®.

  I pazienti hanno riferito una netta attenuazione del dolore, da un livello medio di 5,9 alla visita di base a un livello medio di 1,4 al follow-up a lungo termine. Al follow-up intermedio, solo 4 (29%) pazienti hanno riferito di aver assunto antalgici, mentre erano 12 (55%) prima dell'intervento. Al follow up a lungo termine tutti i pazienti (100%) si sono detti soddisfatti dell'intervento e tutti hanno riferito un miglioramento (87%) o una stabilizzazione (13%) del loro stato di salute. È stata osservata un'osteointegrazione stabile per tutti gli innesti (100%) e una rigenerazione ossea in tutti i siti operati (95%), tranne uno. Non sono stati osservati casi di osteolisi. Al follow-up non sono stati segnalati eventi avversi o complicanze legati a NANOGEL®.

In conclusione, questa analisi intermedia tende a confermare i risultati riportati in precedenza dal primo studio PMCF e suggerisce che NANOGEL® è un dispositivo efficace e sicuro per l'utilizzo nelle procedure che richiedono il riempimento con un sostituto osseo. Tuttavia, a conferma di tali conclusioni sarà necessaria una coorte più ampia. Le inclusioni sono ancora in corso.

6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

L'innesto osseo è necessario quando le dimensioni del vuoto da ricostruire sono importanti o quando la ricostruzione rischia di essere lenta (unione ritardata, malattia, paziente anziano...). Vi sono diverse categorie di innesti ossei, che comprendono una varietà di materiali e origini, quali:

- Innesti autologhi (58% degli innesti ossei) che vengono prelevati dal tessuto osseo del paziente stesso, solitamente dalla cresta iliaca;
- Allotrapianti (34% degli innesti ossei), ottenuti da ossa liofilizzate e congelate di cadaveri umani;
- Xenotrapianti, con prelievo da un individuo e trapianto in un altro individuo di specie diversa. Gli xenotrapianti comunemente disponibili sono di origine corallina, suina o bovina.

Tutti questi innesti danno buoni risultati clinici ma, per il paziente, rimangono a rischio di reazione immunitaria, con conseguente infiammazione acuta, e di infezione nel sito di prelievo dell'innesto. I sostituti ossei sintetici, completamente biocompatibili, sono stati progettati per evitare questo tipo di eventi avversi.

Alternative terapeutiche	Benefici per il paziente	Rischi per il paziente
Innesti di osso naturale		
Innesto autologo	Nessun rischio di reazione immunitaria Buone proprietà di osteoinduzione	Tempi chirurgici più lunghi Complicanze nel sito di prelievo
Allotrapianti	Nessuna complicanza nel sito di prelievo Buone proprietà di osteoinduzione	Rischio ridotto di reazione immunitaria Scarse proprietà di osteoinduzione
Xenotrapianto	Nessun rischio di morbilità nel sito del prelievo	Rischio di reazione immunitaria Scarse proprietà di osteoinduzione
Sostituto osseo sintetico		
Fosfato di calcio bifasico	Nessun rischio di reazione infiammatoria Buone proprietà di osteocoduzione	Nessuna proprietà di osteoinduzione Nessuna proprietà meccanica
Idrossiapatite	Nessun rischio di reazione infiammatoria Buone proprietà di osteocoduzione	Nessuna proprietà di osteoinduzione Nessuna proprietà meccanica
Tricalcio fosfato	Nessun rischio di reazione infiammatoria Buone proprietà di osteocoduzione	Nessuna proprietà di osteoinduzione Nessuna proprietà meccanica
Solfato di calcio	Nessun rischio di reazione infiammatoria Buone proprietà di osteocoduzione	Nessuna proprietà di osteoinduzione Nessuna proprietà meccanica

Nella letteratura non è stato chiaramente raggiunto un consenso su quale sia l'innesto più indicato per il singolo difetto osseo. La scelta spetta al chirurgo, che terrà conto delle condizioni del paziente (allergie, rischio di risposta infiammatoria...), della forma (osteotomia chirurgica, curettage di cisti ossee...) e delle dimensioni (estese o contenute) del difetto osseo, o dell'utilizzo (riempimento di vuoti ossei, riempimento di gabbie) dell'innesto.

7. Profilo suggerito e formazione per gli utenti

L'impianto di prodotti TEKNIMED deve essere eseguito esclusivamente in ambiente idoneo (sala operatoria) e da professionisti sanitari qualificati (chirurghi o radiologi interventisti) che abbiano una buona conoscenza e una piena padronanza delle procedure chirurgiche e delle tecniche di preparazione specifiche di NANOGEL®. È possibile acquisire le tecniche di preparazione dai distributori autorizzati da TEKNIMED. L'operatore è responsabile di eventuali complicazioni o conseguenze nocive potenzialmente dovute a una tecnica operatoria o a un'indicazione errata, a un uso improprio dell'apparecchiatura e/o al mancato rispetto delle norme di sicurezza riportate nelle istruzioni per l'uso. Né TEKNIMED come produttore né il rappresentante autorizzato TEKNIMED possono essere ritenuti responsabili di queste complicazioni.

8. Riferimento alle norme armonizzate e alle SC applicate

Riferimento standard	Revisione standard	Titolo standard	Applicabilità
> Norme generali			
EN ISO 13485	2016 / AC:2018	Dispositivi medici -- Sistemi di gestione della qualità -- Requisiti a fini normativi	Totale, quando applicabile
EN ISO 14630	2012	Impianti chirurgici non attivi -- Requisiti generali	Totale, quando applicabile
EN ISO 14971	2019	Dispositivi medici -- Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici	Totale, quando applicabile

EN 62366	2015 / A1:2020	Dispositivi medici – Applicazione dell'ingegneria di usabilità ai dispositivi medici	Totale, quando applicabile
EN ISO 14155	2020	Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica	Totale, quando applicabile

> Standard dei prodotti

ISO 13779-3	2018 / A1:2021	Impianti chirurgici - Idrossiapatite - Parte 3: Analisi chimica e caratterizzazione della cristallinità e della purezza della fase	Totale, quando applicabile
ASTM F 1088	2018	Specifiche standard per il beta-fosfato tricalcico per l'impianto chirurgico	Totale, quando applicabile
ASTM F 1185	2003	Specifica standard per la composizione dell'idrossiapatite per gli impianti chirurgici	Totale, quando applicabile

> Standard di biocompatibilità

EN ISO 10993- 1	2020	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 1: Valutazione e test nell'ambito di un processo di gestione del rischio	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 2	2006	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 2: Requisiti in materia di benessere degli animali	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 5	2009	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 5: Test per la citotossicità in vitro	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 10	2013	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 10: Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 11	2018	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 11: Prove di tossicità sistemica	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 12	2021	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 12: Preparazione del campione e materiali di riferimento	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 17	2009	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 17: Fissazione dei limiti ammissibili per le sostanze lisciviabili	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 18	2020	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 18: Caratterizzazione chimica dei materiali dei dispositivi medici in un processo di gestione del rischio	Totale, quando applicabile
ISO TR 10993-22	2017	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 22: Guida sui nanomateriali	Totale, quando applicabile
EN ISO 10993- 23	2021	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 23: Prove di irritazione	Totale, quando applicabile

> Standard di etichettatura e di imballaggio

EN ISO 14698- 1	2003	Camere bianche e ambienti controllati associati - Controllo della biocontaminazione - Parte 1: Principi generali e metodi:	Totale, quando applicabile
EN 556-1	2001 / AC:2006	Sterilizzazione dei dispositivi medici. Requisiti per i dispositivi medici che recano l'indicazione "STERILE". Parte 1: requisiti per i dispositivi medici sterilizzati terminalmente	Totale, quando applicabile
EN 868-5	2018	Imballaggio per dispositivi medici sterilizzati terminalmente — Parte 5: Sacchetti e bobine sigillabili di materiali porosi e costruzione di pellicole di plastica - Requisiti e metodi di prova	Totale, quando applicabile
EN ISO 11607- 1	2020	Imballaggio per dispositivi medici sterilizzati terminalmente — Parte 1: Requisiti per materiali, sistemi di barriera sterili e sistemi di imballaggio - Emendamento 1	Totale, quando applicabile
EN ISO 11607- 2	2020	Imballaggio per dispositivi medici sterilizzati terminalmente — Parte 2: Requisiti di convalida per il formato, la tenuta e i processi di assemblaggi - Emendamento 1	Totale, quando applicabile
ISO 15223-1	2021	Dispositivi medici. Simboli da utilizzare con le etichette dei dispositivi medici, l'etichettatura e le informazioni da fornire. Requisiti generali	Totale, quando applicabile

EN ISO 20417	2021	Dispositivi medici — Informazioni che devono essere fornite dal fabbricante	Totale, quando applicabile
ASTM D 4169	2016	Pratica standard per i test delle prestazioni dei container e dei sistemi di spedizione	Totale, quando applicabile
ASTM D 4332	2014	Pratica standard per il condizionamento di contenitori, imballaggi o componenti di imballaggio per il test	Totale, quando applicabile
ASTM D 4728	2017	Metodo di prova standard per il test di vibrazione casuale di container di spedizione	Totale, quando applicabile
ASTM D 5276	2019	Metodo di prova standard per la prova di caduta libera dei contenitori caricati	Totale, quando applicabile
ASTM D 999	2008	Metodi di prova standard per la prova delle vibrazioni dei contenitori di trasporto	Totale, quando applicabile
ASTM F 1929	2015	Metodo di prova standard per il rilevamento di perdite di tenuta in confezioni mediche porose mediante penetrazione di colorante	Totale, quando applicabile
ASTM F 88	2015	Metodo di prova standard per la resistenza della tenuta di materiali di barriera flessibili	Totale, quando applicabile
ASTM F1980	2016	Guida standard per l'invecchiamento accelerato di imballaggi medicali sterili	Totale, quando applicabile
ASTM D642	2020	Metodo di prova standard per determinare la resistenza alla compressione di container, componenti e carichi unitari 1	Totale, quando applicabile

> Standard microbiologici

EN ISO 11737- 1	2018	Sterilizzazione dei dispositivi medici — Metodi microbiologici — Parte 1: Determinazione di una popolazione di microrganismi sui prodotti	Totale, quando applicabile
EN ISO 11737- 2	2020	Sterilizzazione dei dispositivi medici — Metodi microbiologici — Parte 2: Prove di sterilità eseguite nel corso della convalida di un processo di sterilizzazione	Totale, quando applicabile
EN ISO 11138- 1	2017	Sterilizzazione dei prodotti sanitari — Indicatori biologici- Parte 1: Requisiti generali	Totale, quando applicabile

> Standard di sterilizzazione

EN ISO 11137- 1	2015 / A2:2019	Sterilizzazione dei prodotti sanitari — radiazioni — Parte 1: Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo sistematico del processo di sterilizzazione per i dispositivi medici	Totale, quando applicabile
EN ISO 11137- 2	2015	Sterilizzazione dei prodotti sanitari — radiazioni — Parte 2: Determinazione della dose sterilizzante	Totale, quando applicabile
EN ISO 11137- 3	2017	Sterilizzazione dei prodotti sanitari — radiazioni — Parte 3: Guida sugli aspetti dosimetrici	Totale, quando applicabile

9. Cronologia delle revisioni

Numero della revisione	Data di emissione	Descrizione del cambiamento	Revisione convalidata dall'organismo notificato
1.0	29 OTT 2021	Creazione	☐ Sì, lingua: Inglese ☒ No
1.1	23 MAR 2022	Modifica successiva al 1° Turno di domande durante la revisione clinica MDR: - quantificazione delle occorrenze potenziali dei rischi residui (§ 4.1.)	☐ Sì, lingua: Inglese ☒ No

		- aggiornamento dei numeri di soggetti inclusi ed esiti clinici in base allo studio PMCF attualmente condotto (§ 5.5.) - Aggiornamento del profilo suggerito e formazione per gli utenti (§ 6.)	
1.2	10 GIU 2022	Modifica successiva al 2° Turno di domande durante la revisione clinica MDR: - precisazione sulla popolazione adulta (§ 2.2.) - riformulazione di numerose sezioni nella sezione destinata agli utilizzatori profani	☐ Sì, lingua: Inglese ☐ No

Una sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica del dispositivo, destinato ai pazienti, è riportata nella pagina successiva.

SINTESI relativa alla SICUREZZA e alla PRESTAZIONE CLINICA (SSCP) per i PAZIENTI - Versione Inglese
NANOGEL®

Revisione del documento: 1.2
Data di emissione: GIU 2022

La presente Sintesi relativa alla Sicurezza e alla Prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire al pubblico l'accesso a una sintesi aggiornata dei principali aspetti legati alla sicurezza e alle prestazioni cliniche del dispositivo. Le informazioni presentate di seguito sono destinate ai pazienti o agli utilizzatori profani. Nella prima parte di questo documento viene fornita una sintesi più ampia degli aspetti legati alla sicurezza e alle prestazioni cliniche, destinata ai professionisti sanitari.

La SSCP non intende fornire consigli generali sul trattamento di una condizione medica. Si prega di contattare il proprio medico curante in caso di domande sulla propria condizione medica o sull'uso del dispositivo nella propria situazione. Questa SSCP non intende sostituire una scheda di impianto né le istruzioni per l'uso necessarie a fornire informazioni sull'utilizzo sicuro del dispositivo.

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1. Nome commerciale del dispositivo: **NANOGEL®**

Il dispositivo medico ha anche le seguenti etichette private: Mectagel®, Neve®, Optifuse ®, Ostibone®, Nanotek®, IB Fluid®, Teknigel®, Cgel®, B-Paste®.

1.2. Nome e indirizzo/i del fabbricante:

TEKNIMED SAS		
Sede centrale: 8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Francia	*Produzione e servizi* 11-12, rue d'Apollo - ZI de Montredon 31240 L'Union Francia	*Sito di distribuzione (etichettatura)* ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Francia

1.3. UDI-DI di base: **376017704B09DA**

1.4. Anno in cui il dispositivo è stato contrassegnato CE: **2008**

2. Utilizzo previsto del dispositivo

2.1. Utilizzo previsto:

NANOGEL® è una pasta di osso sintetico (idrossiapatite). Viene utilizzato dai chirurghi per riempire cavità o difetti delle ossa.
Questa pasta favorisce la crescita di osso di nuova formazione.

2.2. Indicazioni e gruppi di pazienti previsti

INDICAZIONI: NANOGEL® viene utilizzato per il riempimento di difetti ossei dovuti a lesioni ossee o a procedure chirurgiche.

DESTINATARI: Pazienti adulti con difetti ossei dovuti a lesioni ossee o a procedure chirurgiche.

2.3. Controindicazioni

- Procedure diverse da quelle riportate nel capitolo INDICAZIONI.
- Iniezione nella vertebra (procedura di vertebroplastica)
- Trattamento di difetti ossei estesi senza rinforzo tramite placca, viti, chiodi, gabbie... poiché potrebbero danneggiare l'osso.
- Utilizzo direttamente sotto la pelle (sottocutaneo)
- Pazienti suscettibili di reazioni allergiche ai componenti del prodotto

- Non sono disponibili dati sufficienti su alcune categorie di pazienti. NANOGEL® non può essere utilizzato nei bambini. NANOGEL® non può essere utilizzato in donne in allattamento o in gravidanza.

3. Descrizione del dispositivo:

NANOGEL® è una pasta di osso sintetico (idrossiapatite). La composizione è simile a quella dell'osso nuovo. Questo prodotto viene utilizzato dai chirurghi per riempire cavità o difetti delle ossa. Favorisce la crescita di osso di nuova formazione. Questa pasta non ha alcuna proprietà meccanica. Pertanto non dovrebbe essere utilizzata da sola in difetti ossei estesi. Attorno ai difetti ossei estesi è necessario un supporto meccanico esterno (placca, viti...).

Il gel NANOGEL® viene fornito all'interno di una siringa preriempita. Può essere utilizzato direttamente dalla siringa. Non è necessaria alcuna preparazione. Una volta inserito, NANOGEL® si riassorbe naturalmente durante il processo di guarigione. Verrà progressivamente sostituito dall'osso. L'osso ripristina la sua integrità.

NANOGEL® può essere utilizzato in interventi di chirurgia aperta. Il prodotto è iniettabile. Può pertanto essere utilizzato in interventi chirurgici eseguiti attraverso fori di dimensioni ridotte (iniezioni percutanee).



NANOGEL® è un gel composto da particelle di osso sintetico (idrossiapatite) e acqua. Alcune particelle possono essere di dimensioni molto piccole (nanoparticelle).

Composizione chimica	**Concentrazione**
Acqua: H_2O	70 %
Idrossiapatite: $Ca_5(PO_4)_3(OH)$	30 %

Durata: NANOGEL® è un dispositivo impiantabile. Viene completamente assorbito dopo un periodo minimo di 1 anno. La durata di vita del prodotto nel corpo del paziente dipende da diversi fattori: dimensioni del difetto, posizione, condizioni cliniche del paziente. Non è prevista la rimozione di NANOGEL® e non è richiesta alcuna manutenzione, salvo complicanze mediche che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

4. Rischi e avvertenze

Contattare il proprio medico se si ritiene che si verificano effetti collaterali relativi al dispositivo o il suo utilizzo o se si è preoccupati per i rischi. Questo documento non è destinato a sostituire un consulto con il vostro professionista sanitario, ove necessario.

4.1. Rischi residui ed effetti indesiderati

- Nuova frattura causata dall'utilizzo in un difetto osseo troppo esteso. Sebbene non sia mai stato segnalato in letteratura o alla vigilanza di Teknimed (occorrenza effettiva dello 0%), questo evento rimane suscettibile di verificarsi nel caso in cui il sito dell'intervento non sia stato stabilizzato con materiale di osteosintesi (ad es. placca o vite/viti) e se il paziente sottopone a carico un arto operato non stabilizzato e prima che NANOGEL® sia completamente assorbito (cioè: alla fine della sua durata di 1 anno).

- Calore, dolore, arrossamento, gonfiore o perdita di funzionalità (reazione infiammatoria) e distruzione ossea, consecutivi all'impianto sotto la pelle. Questo tipo di evento è stato segnalato una sola volta alla vigilanza post-commercializzazione (PMS) di Teknimed (infiammazione del pollice, diagnosticata 3 settimane dopo l'intervento), con un rischio di insorgenza pari allo 0,007%.
- L'allergia a uno dei componenti del prodotto rappresenta un ulteriore rischio. Non è ancora mai stato segnalato per NANOGEL®. È tuttavia inerente a qualsiasi impianto di dispositivo. Ogni eventuale problema correlato al dispositivo deve essere segnalato tempestivamente a TEKNIMED e all'autorità competente locale del luogo in cui si trovano l'utente e/o il paziente.

4.2. Avvertenze e precauzioni

Nessuna avvertenza e precauzione per il paziente. Questo dispositivo deve essere utilizzato esclusivamente da professionisti sanitari.

4.3. Sintesi di eventuali azioni correttive in materia di sicurezza sul campo (FSCA), se applicabile

Nessuna. Dall'immissione di NANOGEL® sul mercato non è stata emessa nessuna FSCA.

5. Sintesi della valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione

5.1. Background clinico

I sostitui sintetici dell'osso sono stati sviluppati oltre 50 anni fa. Rappresentano un'alternativa agli innesti ossei di origine umana o animale che possono indurre infezioni nel sito di prelievo (solitamente il bacino).
NANOGEL® è un dispositivo noto e consolidato, venduto da oltre 12 anni. Grazie a una lunga serie di controlli sulla sua sicurezza, fin dal suo rilascio sul mercato, è stato dimostrato che non comporta rischi significativi.

5.2. Prove cliniche per la marcatura CE

Nel 2008 NANOGEL® è stato marchiato CE per la prima volta ed è stato immesso sul mercato. All'epoca, la sicurezza clinica era stata dimostrata dall'equivalenza con un altro prodotto. Il prodotto equivalente era già stato approvato e venduto sul mercato.
Più recentemente, Teknimed ha eseguito due studi clinici. Essi confermano le prestazioni e la sicurezza.
Nel 2015 fu condotta una prima raccolta di dati clinici post-commercializzazione. In questo studio clinico sono stati seguiti 2 diversi gruppi di pazienti: (i) Coorte spinale: 56 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di fusione spinale; (ii) Coorte ortopedica: 23 pazienti sottoposti a intervento chirurgico in seguito a trauma (17 polsi, 4 omeri, 1 clavicola e 1 ginocchio).

- *Coorte spinale*: 14 mesi dopo l'intervento, tutti i pazienti erano liberi dal dolore grazie alla stabilizzazione delle vertebre e le immagini radiografiche mostravano l'integrazione del prodotto nell'osso. Non sono state osservate complicanze né segni di infiammazione.
- *Coorte ortopedica*: 6 pazienti sono stati trattati con chirurgia aperta e 17 con riempimento percutaneo. 14 mesi dopo l'intervento, il livello di dolore era diminuito drasticamente, passando da 7,8/10 alla visita di base a 1,2/10 al follow-up. Nei casi di ricostruzione dell'omero prossimale, i pazienti hanno avuto un buon ripristino della funzione. Non sono stati osservati spostamenti delle fratture. Nelle fratture del polso, dopo 3 mesi, le radiografie hanno mostrato che il prodotto era in fase di riassorbimento. Nella ricostruzione omerale, dopo 3 mesi, le radiografie hanno mostrato una buona integrazione del prodotto con la crescita di nuovo osso nel gel. Non sono state segnalate complicanze né eventi avversi.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che NANOGEL® può essere utilizzato in modo sicuro ed efficiente in piccoli difetti e in aree portanti ampie se associato a materiale di supporto, fornendo un'alternativa sicura e prevedibile agli innesti autologhi e agli allotrapianti.

Teknimed sta attualmente conducendo un secondo studio clinico (follow-up clinico post-commercializzazione). L'obiettivo è confermare le prestazioni e la sicurezza. In questo studio sono state seguite 2 coorti di pazienti:

- *Coorte spinale*: 18 pazienti (8 donne e 10 uomini, età media 64,78 anni. 16 pazienti affetti da malattia degenerativa e 2 pazienti affetti da scoliosi). Non sono state segnalate complicanze perioperatorie.
  Tutti i pazienti (100%) hanno riferito una netta attenuazione del dolore dopo l'intervento, da un livello medio di 7,7/10 alla visita di base a un livello medio di 3,6/10 al follow-up. Al follow-up il punteggio ODI globale (un punteggio di

performance specifico per la colonna vertebrale) è diminuito significativamente di oltre il 30%. La maggioranza dei pazienti (73%) si è detta soddisfatta dell'intervento e tutti (100%) hanno riferito un miglioramento (80%) o una stabilizzazione (20%) del loro stato di salute. Tuttavia, 3 di loro non rifarebbero l'intervento.
Al follow-up non sono stati segnalati eventi avversi o complicanze legati a NANOGEL®.

- *Coorte ortopedica*: 33 pazienti (13 donne e 20 uomini, età media 61,3 anni). 21 sono stati operati per revisione di protesi, 5 per artrodesi, 2 per cisti ossea, 2 per frattura e 3 per altri motivi.
NANOGEL® è stato inserito direttamente nel vuoto osseo nella metà delle procedure (n=16) e in associazione con allotrapianto nell'altra metà (n=17). Non sono state segnalate complicanze perioperatorie legate a NANOGEL®.
I pazienti hanno riferito una netta attenuazione del dolore, da un livello medio di 5,9/10 alla visita di base a un livello medio di 1,4/10 al follow-up a lungo termine. Al follow-up intermedio, solo 4 (29%) pazienti hanno riferito di aver assunto antalgici, mentre erano 12 (55%) prima dell'intervento. Al follow up a lungo termine tutti i pazienti (100%) si sono detti soddisfatti dell'intervento e tutti hanno riferito un miglioramento (87%) o una stabilizzazione (13%) del loro stato di salute. È stata rilevata osteointegrazione per tutti gli innesti (100%) e una rigenerazione ossea in tutti i siti operati (95%), tranne uno. Non sono stati osservati casi di osteolisi. Al follow-up non sono stati segnalati eventi avversi o complicanze legati a NANOGEL®.

Conclusioni: lo studio in corso ha confermato che NANOGEL® è un dispositivo efficace e sicuro. Può essere utilizzato nelle procedure che richiedono il riempimento con un sostituto osseo.

5.3. Sicurezza

Teknimed si occupa sempre di studi clinici (sorveglianza e follow-up clinico post-commercializzazione). Documentano e valutano i benefici e i rischi di NANOGEL®.
I benefici per i pazienti sono l'alleviamento del dolore e un migliore stato di salute.
Sono stati identificati solo 3 rischi residui: nuova frattura dovuta all'utilizzo in un difetto osseo troppo esteso; calore, dolore, arrossamento, gonfiore o perdita di funzione (reazione infiammatoria) e distruzione ossea, consecutivi all'impianto sottocutaneo e allergia a un componente. I pazienti a rischio di allergia all'osso sintetico (idrossiapatite) dovrebbero parlarne con il loro chirurgo.
Se si valuta il rapporto tra rischi e benefici, il prodotto è da considerarsi sicuro.
Teknimed sta attualmente conducendo un nuovo studio clinico su NANOGEL®. L'obiettivo è verificarne la sicurezza e le prestazioni.

6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

La sostituzione dell'osso mancante (innesto) è necessaria quando il difetto osseo è esteso o se la ricostruzione ossea è lenta. Esistono diverse categorie di innesti ossei, quali:

- Innesti con prelievo dal paziente stesso (innesti autologhi (58% degli innesti ossei) che vengono prelevati dal tessuto osseo del paziente stesso, solitamente dal bacino);
- Innesti da altri donatori umani (Allotrapianti (34% degli innesti ossei), ottenuti da banche di ossa umane liofilizzate);
- Innesti da animale (xenotrapianti, che vengono prelevati da un individuo e trapiantati in un altro individuo di specie diversa). Gli xenotrapianti comunemente disponibili sono di origine corallina, suina o bovina).

Con tutti questi innesti si ottengono buoni risultati clinici. Sono tuttavia a rischio di reazione da parte dell'organismo (reazioni infiammatorie acute, fino al rigetto dell'innesto).
I sostituti ossei sintetici, completamente biocompatibili, sono stati progettati per evitare questo tipo di eventi avversi.
La scelta del tipo di innesto più indicato da utilizzare spetta al chirurgo. Si devono considerare diversi fattori: lo stato di salute del paziente (allergie, rischio di risposta infiammatoria...), la forma e le dimensioni del difetto osseo o il tipo di indicazione (riempimento di vuoto osseo, riempimento di gabbie).

7. Profilo suggerito e formazione per gli utenti

Utilizzare il prodotto solo in cliniche oppure ospedali. Deve essere utilizzato da professionisti sanitari qualificati. Devono essere esperti in chirurgia ortopedica.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE ET DE SÉCURITE pour les patients – Version française
NANOGEL®

Version du document : 1.2
Daté de : Juin 2022

Ce résumé des caractéristiques et des performances de sécurité (RCPS) est destiné à rendre accessible au public un résumé actualisé des caractéristiques et des performances de sécurité du dispositif. Les informations présentées ci-dessous sont destinées aux patients. Un résumé plus complet des performances cliniques et de sécurité à destination des professionnels de santé est fourni dans la première partie de ce document.

Le RCPS n'a pas pour objet de fournir des conseils sur le traitement d'une pathologie. Merci de contacter votre professionnel de santé si vous avez des questions sur votre état de santé ou sur l'utilisation du dispositif dans votre cas. Ce RCPS n'a pas vocation à fournir des informations sur la sécurité d'utilisation du dispositif en remplacement de la carte d'implant ou de la notice d'utilisation.

1. Identification du dispositif et information générale

1.1. Nom de marque du dispositif : NANOGEL®

Ce dispositif médical est également vendu sous les noms de marque privées suivantes : Mectagel®, Neve®, Optifuse ®, Ostibone®, Nanotek®, IB Fluid®, Teknigel®, Cgel®, B-Paste®.

1.2. Nom et adresses du fabricant :

TEKNIMED SAS		
Siège social 8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre France	*Production et administration* 11-12, rue d'Apollo - ZI de Montredon 31240 L'Union France	*Logistique* ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre France

1.3. UDI-DI basique : **376017704B09DA**

1.4. Année de premier marquage CE : **2008**

2. Usage prévu du dispositif

2.1. Usage prévu

NANOGEL® est un gel d'os synthétique (hydroxyapatite). Il est utilisé par les chirurgiens pour combler les espaces ou les manques dans les os.
Cette pâte sert de support pour l'os nouvellement formé.

2.2 Indications et population cible

INDICATIONS : le NANOGEL® est utilisé pour combler de manques osseux dus à une lésion de l'os ou à une action chirurgicale.
POPULATION CIBLE : adultes ayant un manque osseux dû à une lésion de l'os ou à une action chirurgicale.

2.3. Contrindications

- Procédures autres que celles mentionnées dans la section INDICATIONS
- Injection dans une vertèbre (vertébroplastie)
- Traitement de larges lésions osseuses. Sans renfort par des plaques, vis, clou cage… l'os peut être endommagé.
- Utilisation directement sous la peu (sous-cutanée)
- Utilisation chez des patients à risque d'allergie aux composants du produit
- Trop peu de données sont disponibles sur certaines catégories de patients. Le NANOGEL® ne peut pas être utilisé sur les enfants. Le NANOGEL® ne peut pas être utilisé sur les femmes allaitantes ou enceintes.

3. Description du dispositif

Le NANOGEL® est une pâte faite d'os synthétique (hydroxyapatite). La composition est similaire à celle d'un nouvel os. Ce produit est utilisé par des chirurgiens pour combler des trous ou des défauts osseux. Il supporte la formation de l'os nouveau. Cette pâte n'a pas de propriétés mécaniques. Elle ne doit donc pas être utilisée seule sur de grands défauts osseux. Autour de larges défauts osseux, des supports mécaniques externes (plaques, vis…) sont nécessaires.

Le NANOGEL® est fourni sous la forme de gel dans une seringues préremplie. Il peut être utilisé directement depuis la seringue Aucune préparation n'est nécessaire. Une fois en place, le NANOGEL® va naturellement se résorber durant le processus de guérison. Il sera progressivement remplacé par de l'os. L'os va retrouver son intégrité.

Le NANOGEL® peut être utilisé dans des chirurgies ouvertes. Le produit est injectable. Il peut donc être utilisé dans des chirurgies faites au travers de petits trous (injections percutanées).



Le NANOGEL® est un gel de particules d'os synthétique (hydroxyapatite) et d'eau. Certaines particules peuvent avoir une très petite taille (nanoparticules).

Composition chimique	Concentration
Eau : H_2O	70 %
Hydroxyapatite : $Ca_5(PO_4)_3(OH)$	30 %

Durée de vie : Le NANOGEL est un produit implantable. Il est totalement absorbé après un minimum d'un an. La durée de vie du produit dans le corps du patient dépend de différents facteurs : la taille du défaut, la localisation, les conditions cliniques du patient. Le NANOGEL® n'est pas destiné à être retiré et ne nécessite aucune maintenance sauf en cas de complication médicale qui nécessiterait une chirurgie.

4. Risques et mises en garde

Contactez votre professionnel de santé si vous pensez que vous ressentez des effets secondaires liés au dispositif ou à son utilisation ou si vous êtes inquiet à propos des risques. Ce document n'a pas vocation à remplacer une consultation avec votre professionnel de santé en cas de besoin.

4.1. Risques résiduels et effets secondaires indésirables

- Nouvelle fracture due à une utilisation sur un défaut osseux trop grand. Bien qu'aucun cas de fracture de ce type n'ait été rapporté dans la littérature ou dans le système de vigilance de Teknimed (risque d'occurrence de 0%), ces fractures secondaires restent susceptibles de se produire quand le site opéré n'as pas été stabilisé par du matériel de stabilisation mécanique (de type plaque ou vis) et si le patient impose une charge sur le membre opéré avant que l'os ne soit totalement régénéré et consolidé et que le NANOGEL® ne soit complètement résorbé (soit à la fin de sa durée de vie de 1 an).
- Chaleur, douleur, rougeur, gonflement ou perte de fonction (réaction inflammatoire) et destruction de l'os, à cause d'une implantation sous la peau. Ce type d'évènement n'a été rapporté qu'une seule fois dans le système de vigilance

de Teknimed (une inflammation du pouce, diagnostiqué 3 semaines après la chirurgie), ce qui représente un risque d'occurrence de 0,007%.
- L'allergie à l'un des composants du produit est un risque. Il n'a encore jamais été rapporté pour le NANOGEL®. Il reste cependant un risque inhérent à tous produits implantés.

Tout incident sérieux lié à l'utilisation du produit doit être reporté sans délais à TEKNIMED et à l'autorité compétente locale de l'utilisateur et/ou du patient.

4.2. Mises en garde et précautions

Ce produit étant destiné à l'usage seul des professionnels de santé. Aucune mise en garde ni précaution n'est applicable pour les patients.

4.3. Résumé des mesures de sécurité de terrain en cas de nécessité

Aucune mesure de sécurité de terrain n'a été nécessitée depuis la mise sur le marché du NANOGEL®.

5. Résumé de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation (SCAC)

5.1. Rappel historique

Les substituts osseux synthétiques ont été développés il y a plus de 50 ans. Ils proposent une alternative aux greffes osseuses d'origine humaine ou animale qui pouvaient entrainer des infections ou des réactions inflammatoires. Le NANOGEL® est un produit ancien et bien connu, vendu depuis plus de 12 ans. Son long passé de surveillance de sécurité depuis sa mise sur le marché a prouvé qu'il ne portait aucun risque significatif.

5.2. Evidence clinique pour le marquage CE

Le NANOGEL® a reçu son premier marquage CE et a été mis sur le marché en 2008. A cette époque, l'évidence clinique était basée sur son équivalence avec un autre produit. Ce produit équivalent était déjà approuvé et vendu sur le marché. Depuis, Teknimed a mené 2 études cliniques. Elles confirment l'efficacité et la sécurité des produits.
Une première étude basée sur des données de suivi après commercialisation a été réalisée en 2015. Dans cette étude clinique, 2 groupes différents de patients ont été suivis : (i) une cohorte du rachis : 56 patients subissant une fusion des vertèbres ; (ii) une cohorte orthopédique : 23 patients subissant une chirurgie suite à un traumatisme (17 poignets, 4 humérus, 1 clavicule et 1 genou) .
- *Cohorte du rachis* : 14 mois après l'opération, tous les patients n'avaient plus de douleur grâce à la stabilisation de la vertèbre et des images radiographiques ont montré que le produit était intégré dans l'os. Aucune complication et aucun signe d'inflammation n'a été observé.
- *Cohorte orthopédique* : 6 patients ont été traité par chirurgie ouverte et 17 par chirurgie partiellement fermée (percutanée) de remplissage. 14 mois après l'opération, le niveau de douleur avait drastiquement baissé de 7.8/10 (ligne de base) à 1.2/10 durant le suivi. Dans le cas de reconstruction de l'humérus proximal, les patients ont eu une bonne restauration de la fonction. Aucun déplacement de fracture n'a été observé. Dans les fractures du poignet, après 3 mois, les radiographies ont montré que le produit était en phase de résorption. Dans la reconstruction de l'humérus, après 3 mois, les radiographies ont montré une bonne intégration du produit avec l'os en cours de reconstruction. Aucune complication ou évènement indésirable n'a été reporté.

En conclusion, cette étude a démontré que le NANOGEL® est efficace et sûr dans des petits défauts et dans de large défaut impactant la stabilité de la structure de l'os en mettant en place un système de stabilisation, donnant une alternative sûre et prévisible aux autogreffes et allogreffes.

Teknimed conduit actuellement une seconde étude clinique (Étude de suivi après commercialisation). Son but est de confirmer la performance et la sécurité . Dans cette étude, 2 cohortes de patients sont étudiées :
- *Cohorte du rachis* : 18 patients (8 femmes and 10 hommes, moyenne d'âge de 64,78 ans ; 16 patients avec une maladie dégénérative et 2 patients présentant une scoliose). Aucune complication n'a été décrite pendant la chirurgie.
  Tous les patients (100%) mentionnent une amélioration nette de leur douleur après la chirurgie, passant d'un niveau moyen de 7,7/10 avant, à un niveau moyen de 3,6/10 après la chirurgie. De même, le score ODI global (score de mesure

de la performance spécifique pour le rachis) diminue significativement de plus de 30% à la visite de suivi. Une majorité de patients (73%) sont satisfaits de la chirurgie et tous (100%) rapportent une amélioration (80%) ou une stabilisation (20%) de leur état de santé. Néanmoins, 3 d'entre eux ne voudraient pas d'une autre chirurgie.

- *Cohorte orthopédique* : 33 patients (13 femmes et 20 hommes, moyenne d'âge de 61.3 ans). 21 ont été opérés pour une révision de prothèse, 5 pour une arthrodèse, 2 pour un kyste osseux, 2 pour fracture et 3 pour d'autres raisons. Le NANOGEL® a été appliqué directement dans le défect osseux dans la moitié des cas (n=16) et en association avec une allogreffe dans l'autre moitié des cas (n=17). Aucune complication liée au NANOGEL® n'a été déclarée pendant la chirurgie. Les patients décrivent une nette amélioration de leur douleur, celle-ci passant d'un niveau de 5,9/10 avant, à un niveau de 1,4/10 après la chirurgie. A la visite de suivi, seuls 4 (29%) patients consomment des antalgiques, alors qu'ils étaient 12 (55%) avant la chirurgie. Tous les patients (100%) s'estiment satisfaits de leur chirurgie et tous (100%) décrivent une amélioration (80%) ou une stabilisation (20%) de leur état de santé. Une ostéointegration est observée chez tous les patients (100%) et la régénération osseuse est observée dans tous les sites opérés sauf 1 (95%). Aucun cas d'ostéolyse n'a été observé. Aucun évènement indésirable et aucune complication liée au NANOGEL® n'est à signaler.

Conclusion : cette analyse en cours confirme que le NANOGEL® est un produit efficace et sûr. Il peut être utilisé dans les procédures nécessitant un comblement avec un substitute osseux.

5.3. Sécurité

Teknimed fait en continu des études cliniques (surveillance post-commercialisation et suivi clinique). Elles documentent et évaluent les bénéfices et les risques liés à l'utilisation du NANOGEL®.
Les bénéfices pour les patients sont un allégement de la douleur et une amélioration de leur état de santé.
Seuls 3 risques résiduels ont été identifiés : nouvelle fracture due à une utilisation sur un défaut osseux trop grand ; chaleur, douleur, rougeur, gonflement ou perte de fonction (réaction inflammatoire) et destruction de l'os, à cause d'une implantation sous la peau ; et allergie à l'un des composants. Les patients ayant un risque d'allergie à l'os synthétique (hydroxyapatite) doivent en parler avec leur chirurgien.
En considérant les risques et les bénéfices, le produit est considéré comme sûr. Teknimed est en train de conduire une nouvelle étude clinique sur le NANOGEL®. Son but est de confirmer la sécurité et la performance du produit.

6. Autres traitements possibles

Le remplacement d'un os manquant (greffe osseuse) devient nécessaire lorsque le défaut osseux est important ou lorsque la reconstruction risque d'être lente. Il existe plusieurs types de greffes osseuses :

- Greffes depuis le patient lui-même (les autogreffes (58% des greffes osseuses) qui sont prélevées sur le tissu osseux du patient lui-même, souvent sur l'os du bassin (la crête iliaque)) ;
- Greffes depuis un autre donneur humain (les allogreffes (34% des greffes osseuses) qui proviennent de banques d'os lyophilisés, prélevés sur des cadavres humains) ;
- Greffes depuis des animaux (les xénogreffes qui sont prélevées sur un individu et transplantées sur un individu d'une autre espèce. Les xénogreffes courantes proviennent de source porcine ou bovine ou du corail).

Toutes ces greffes donnent de bons résultats. Elles restent cependant associées à un risque de réaction du corps (réaction inflammatoire, pouvant même aller jusqu'au rejet de la greffe). Les substituts osseux synthétiques, totalement biocompatibles, ont été conçus pour éviter ce type de réactions adverses.
Au final, le choix du type de greffe à utiliser appartient au chirurgien. De multiples facteurs doivent être pris en considération : l'état de santé du patient (allergies, risque de réaction inflammatoire…), la taille et la forme du défect osseux, ou le type d'indication (remplissage de cavité ou de cage).

7. Profil et formation des utilisateurs

Les produits ne doivent être utilisés que dans des cliniques et des hôpitaux. Ils doivent être utilisés par des professionnels de santé qualifiés. Ils doivent êtres des experts en chirurgie orthopédique.