



**REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA  
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

**Determina Dirigenziale N. 187 del 07/04/2020**

**PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO**

**OGGETTO: Procedura negoziata, ai sensi dell'art.63 comma 2 lett.b) D.Lgs. n.50/2016, per l'affidamento della fornitura di n. 20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per la UOC Chirurgia Vascolare - cig ZEF2C8C1EC**



**REGIONE CAMPANIA**  
**AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE**  
**E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**  
**"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA**

**Oggetto:** Procedura negoziata, ai sensi dell'art.63 comma 2 lett.b) D.Lgs. n.50/2016, per l'affidamento della fornitura di n. 20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per la UOC Chirurgia Vascolare - cig ZEF2C8C1EC

**Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO**

**Premesso che**

- il Direttore della UOC Farmacia , con nota del 09.03.2020, richiedeva la fornitura di n.20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per la UOC Chirurgia Vascolare distribuite dalla ditta Integra Lifesciences (All.1) dichiarandone, con relazione allegata, la infungibilità;
- al fine di provvedere in merito, con pec del 11.03.2020, è stata richiesta offerta alla Ditta Integra Lifesciences Italy srl in quanto distributrice in esclusiva del materiale sopra indicato(all.2);
- entro il termine di scadenza è pervenuta l'offerta da parte della ditta Integra Lifesciences Italy srl con dichiarazione di distribuzione esclusiva per il territorio italiano (all.3);
- la spesa complessiva per l'acquisto di n..20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure presso la ditta Integra Lifesciences Italy srl , come da allegata richiesta del Direttore della UOC Farmacia, è risultata pari ad € 5.530,00 iva esclusa al 4% ;

**Considerato che**

- il decreto n.58 del 18.07.11 a firma del Commissario ad acta per la prosecuzione del piano di rientro del settore sanitario della Regione Campania prevede che *"per gli acquisti di beni, attrezzature e servizi sanitari e non sanitari di importo pari o inferiore ad € 50.000,00, le Aziende Sanitarie possano porre in essere autonome procedure di acquisto...."*;
- la presente determinazione è formulata previa istruttoria ed estensione conformi alla normativa vigente in materia e può essere pubblicata integralmente sul sito aziendale

**Vista**

- la necessità, relativa l'acquisto dei prodotti in oggetto della presente determinazione per lo svolgimento dell'attività sanitaria;

**DETERMINA**

per i motivi espressi in premessa:

- di acquistare presso la ditta Integra Lifesciences Italy srl, ai sensi dell'art. 63 co.2 lett.b) punto 2) D.lgs. n.50/2016, e come da procedura disciplinata dal Regolamento aziendale approvato con la deliberazione n.502/2019, n..20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per un importo complessivo pari ad € 5.751,20 iva inclusa al 4%, da destinare alla UOC Chirurgia Vascolare;
- di imputare la spesa complessiva pari ad € 5.751,20 iva inclusa al 4%,sul conto economico 5010108010 del bilancio 2020;
- trasmettere copia del presente determinazione al Collegio Sindacale, come per legge ed alle UU.OO.CC. GEF e Farmacia, per quanto di rispettiva competenza;
- di pubblicare integralmente la presente determinazione.

*Determinazione Dirigenziale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*



REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE  
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE  
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

---

**IL DIRETTORE UOC PROVVEDITORATO  
ED ECONOMATO  
dr.ssa Antonietta Costantini**

**ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE  
(per le proposte che determinano un costo per l'AORN – VEDI ALLEGATO)**

*Determinazione Dirigenziale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*



REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE  
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE  
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

U.O.C. Farmacia

Caserta, 09/03/2020

Al Direttore U.O.C.  
Provveditorato ed Economato

**OGGETTO: Richiesta dispositivo medico infungibile U.O.C. Chirurgia Vascolare.**

Si allega la richiesta del Direttore della U.O.C. Chirurgia Vascolare per l'approvvigionamento di derma artificiale della ditta Integra Lifesciences.

Premesso che la richiesta è stata prodotta utilizzando il Modello B (ex Deliberazione D.G. n°502 del 19/07/2019), questa U.O.C. ha chiesto al Direttore della U.O.C. Chirurgia Vascolare una ulteriore relazione, che si allega e che costituisce parte integrante della suddetta richiesta, dalla quale si potessero evincere le motivazioni cliniche che hanno orientato la scelta del clinico.

Direttore U.O.C. Farmacia  
Dott.ssa Anna Dello Stritto

*Anna Dello Stritto*



# RICHIESTA INTRODUZIONE DISPOSITIVO MEDICO INFUNGIBILE

per ragioni di natura tecnica correlata a specifiche indicazioni di natura diagnostico terapeutico e di risultato che consentono l'applicazione dell'art. 63 del d.lgs n. 50/2016

UNITA' OPERATIVA RICHIEDENTE: U.O.C. - CHIRURGIA VASCOLARE ENDOVASCOLARE  
DOCT: Prof. G. MARTELLI  
TEL/FAX: 0823 232621 Mail: CHIRURGIAVASCOLARE@OSPDALE-CARETTA.IT

FORNITORE/PRODUTTORE: INTEGRALIFE SCIENCES  
NOME COMMERCIALE: INTEGRALIFE ; INTEGRALIFE FLOWABLE  
REFERENZ. CODICE PRODOTTO: PR00402 (8202/84051/34101/88101) FDR301  
MISURE: 11x5 // 10x22.5 // 20x25 // 10x25  
DESTINAZIONE D'USO: INUSO CHIRURGICO

IL DISPOSITIVO RICHIEDE L'USO DI UN'APPARECCHIATURA DEDICATA:

☐ SI  
☒ NO

DESCRIZIONE DEL PROBLEMA CLINICO PER CUI VIENE PROPOSTA: OPERTURA M  
PERITO M SOSTANZA: RILAZIONE TRA OSPEDALIZZAZIONE  
RILAZIONE TRA OSPEDALIZZAZIONE

ESIGENZE CHE STABILISCONO L'ACQUISTO PRESSO OPERATORE DETERMINATO:

☒ NEL REPERTORIO AZIENDALE NON SONO DISPONIBILI PRODOTTI CON CARATTERISTICHE CHE GARANTISCONO SOLUZIONI EQUIVALENTI IN TERMINI DI PRESTAZIONI O REQUISITI FUNZIONALI, FATTE SALVE LE VARIABILITÀ INDIVIDUALI;

☐ I PRODOTTI PRESENTI IN REPERTORIO EQUIVALENTI HANNO REQUISITI FUNZIONALI CHE COMPORTANO INCOMPATIBILITÀ O DIFFICOLTÀ TECNICHE SPROPORZIONATE PER IL LORO IMPIEGO;  
DETTAGLIARE LA MOTIVAZIONE:

USO RILAZIONE TRA OSPEDALIZZAZIONE

SCHEDA TECNICA PRODOTTO ALLEGATI N:

1-3

SCHEDA DI SICUREZZA ALLEGATI N:

ALL N° 2 con SUMMA TECNICA e ALL 4

E' STATO OGGETTO DI ESPERIENZE D'USO O SPERIMENTAZIONI CLINICHE APPROVATE IN AZIENDA:

☒ SI

☐ NO

REGIME ASSISTENZIALE DI EROGAZIONE DELLA PRESTAZIONE:

☒ DEGENZA ORDINARIA

☐ DH

☐ AMBULATORIALE

IMPATTO DEL DISPOSITIVO SUI PRINCIPALI INDICATORI DI ESITO (ES. MORTALITA', MORBIDITA', QUALITA' DELLA VITA):

MINOR MORTALITA' PER RICOVERO IN PATOLOGIE VASCOLARIE (IN VASCULOPATIA)

MINOR MORTALITA' QUALITA' DI VITA

ENTITA' PRESTAZIONI ANNUE PREVISTE:

☐ NUMERO DI PROCEDURE:

☒ NUMERO DI PEZZI:

20 (anni)

COSTO UNITARIO:

circa 2000 (nomina) SUPR

NECESSITA' DI PERSONALE DEDICATO E DI TRAINING SPECIFICO:

☐ SI

☒ NO

STUDI PRIMARI E SECONDARI N. STUDI ALLEGATI: USM SUMMA TECNICA

IN RELAZIONE ALLA PRESENTE RICHIESTA SI DICHIARANO I SEGUENTI RAPPORTI CON LA/LE DITTE INDICATE:

Rapporti economici diretti ( possesso di azioni in misura rilevante , partecipazioni di capitali o utili , comproprietà ) a titolo personale o tramite familiari di primo grado .	SI	NO
Di avere familiari di primo grado che sono o sono stati dipendenti della Ditta o di altri Enti commerciali ad essa direttamente correlati		<input checked="" type="checkbox"/>
Di avere o avere avuto contributi o Borse di studio , di ricerca e similari sia a titolo personale sia tramite il Dipartimento o Unità operativa di afferenza		<input checked="" type="checkbox"/>
Di avere ricevuto compensi per la partecipazione a Comitati editoriali di studi scientifici o per la loro pubblicazione		<input checked="" type="checkbox"/>
Di aver ricevuto rimborsi per i viaggi e soggiorni		<input checked="" type="checkbox"/>
Di ricevere contributi per lo svolgimento di studi osservazionali o sperimentali		<input checked="" type="checkbox"/>
Altri rapporti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza		<input checked="" type="checkbox"/>

Il sottoscritto, consapevole delle conseguenti responsabilità disciplinare, per danno erariale e penale, dichiara che per le motivazioni sopra indicate, non sono disponibili prodotti con caratteristiche che garantiscano soluzioni equivalenti in termini di prestazioni o requisiti funzionali, fatte salve le variabilità individuali dei pazienti da trattare.

Richiedente DIRETTORE/RESPONSABILE U.O.C./U.O.S.D.

A.O.R.N.  
Sant'Anna e San Sebastiano  
Firma \_\_\_\_\_  
CASERTA  
U.O.C. Chirurgia Vascolare  
Direttore Prof. Eugenio Martelli  
Roma 44710

Data 24/2/2020

DIRETTORE DI FARMACIA

Parere favorevole ☒

A.O.R.N.  
Sant'Anna e San Sebastiano  
Firma \_\_\_\_\_  
CASERTA

Direttore U.O.C. Farmacia  
Dr. Anna Maria Sarno

SI VEDA REAZIONE  
DIRETTORE UOC CH. VASCOLARE  
PRST. 0008337 NEL 09/03/20

Data 09-03-2020

RESPONSABILE UOC TECNOLOGIA OSPEDALIERA ED HTA

Parere Favorevole ☒

Parere NON favorevole ☐

Firma \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

per autorizzazione all'acquisto

DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano  
Firma \_\_\_\_\_  
Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche e Vascolari  
U.O.C. Cardiologia e Cardiologia amb. UTIC  
Direttore: Prof. Paolo Calabro

Data 24/2/20

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE E VASCOLARI**  
**UNITA' OPERATIVA COMPLESSA**  
**DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE**  
*Direttore: prof. Eugenio Martelli*



Alla U.O.C. Farmacia  
Al Provveditorato

Caserta 09.03.2020

Oggetto: derma artificiale – richiesta dispositivo medico infungibile

A corredo della richiesta già inoltrata nelle scorse settimane di un dispositivo medico ritenuto infungibile – derma artificiale INTEGRA – nome commerciale INTEGRA Dermal Regenerative Template, prodotto da Integra Life Sciences, si sottolinea che tale richiesta riveste le caratteristiche di infungibilità ed unicità in quanto all'analisi dei risultati presenti in letteratura e dalla esperienza clinica realizzata negli anni presso la nostra U.O.C. di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare abbiamo potuto verificare come grazie a questo dispositivo medico si abbreviano i tempi di guarigione delle lesioni in cui viene utilizzato, si riduce la sintomatologia dolorosa per il paziente e si riducono i giorni di degenza media.

Tali conclusioni sono peraltro avvalorate dal fatto che l'utilizzo di prodotti analoghi non ha al momento consentito di verificare la sovrapposibilità dei risultati ottenuti.

Si richiede pertanto il rapido rifornimento del prodotto in questione anche in virtù del fatto che tuttora nella nostra U.O.C. due pazienti ricoverati da giorni sono in attesa di trattamento col dispositivo medico richiesto.

Eto prof. Eugenio Martelli  
primario U.O.C.  
Chirurgia Vascolare ed Endovascolare

DIRIGENTI MEDICI  
DR. A. BAULEO  
DR. R. CARBONE  
DR. G. COPPOLA  
DR. A. GUARINO  
Dr. G. SABINO  
DR. D. CERIELLO

**Legandi**
**Ditta:**
**Nome commerciale:**
**Codice Prodotto:**

Integra Lifesciences Corp.

**INTEGRA® Dermal Regeneration Template**
**82021; 84051; 84101; 88101**

<b>Prodotto da</b>	Integra Lifesciences Corp. 311 Enterprise Drive Plainsboro, NJ 08536 USA
<b>Distribuito da</b>	Integra LifeSciences Italy S.r.l. Strada 6, Palazzo N3 - Milano Fiori 20089 ROZZANO - MI
<b>Certificazione FDA</b>	Vedi allegato
<b>Certificazione C.E.</b>	N. 573902 (O.N. 0086 BSI)
<b>Certificato BSE free</b>	Vedi allegato
<b>Classe di rischio (93/42/EEC)</b>	III
<b>Codice CND</b>	P900402
<b>REPERTORIO DM</b>	20180
<b>Descrizione completa:</b>	<p>Il sostituto Dermico Rigenerativo INTEGRA® è costituito da una Matrice dermica a doppio strato usata come struttura per la rigenerazione cutanea, detta anche Cute Artificiale.</p> <p>La cute artificiale INTEGRA® agevola la formazione di un neoderma. La porzione dermica di collagene / glicosaminoglicano (in rapporto 90% collagene e 10% glicosaminoglicano) serve da struttura di supporto per l'infiltrazione di fibroblasti, macrofagi, linfociti e capillari che formano la rete neovascolare. Durante il processo di guarigione, nuovo collagene viene depositato dai fibroblasti e sostituisce la porzione di collagene/glicosaminoglicano della cute artificiale INTEGRA®, soggetta a biodegradazione. In presenza di adeguata vascolarizzazione del neoderma e della disponibilità di autoinnesto, lo strato di silicone viene rimosso e un sottile strato di autoinnesto epidermico, a rete (meshed) o non (unmeshed), viene posizionato sul neoderma. Le cellule dell'innesto epidermico crescono e formano uno strato corneo confluyente, chiudendo in tal modo la ferita e ricostituendo un derma ed un'epidermide funzionali.</p> <p><b>Spessore IDRT-TS: 1,0 mm</b></p>
<b>Destinazione d'uso</b>	La cute artificiale INTEGRA® Dermal Regeneration Template è indicata per il trattamento post-escissione di lesioni a spessore parziale o totale quando non vi sia sufficiente autoinnesto al momento dell'escissione o esso non sia indicato date le condizioni fisiologiche del paziente. La cute artificiale INTEGRA® è altresì indicata per la ricostruzione di difetti post-escissione a tutto spessore del tegumento in cui vi sia, secondo l'opinione

del chirurgo trattante, un potenziale beneficio per il paziente di migliorare il risultato della ricostruzione o di del chirurgo trattante, un potenziale beneficio per il ridurre la mortalità/morbilità.

Il derma artificiale Integra può essere utilizzato per: ustioni di II° e III° grado, perdita di sostanza di origine traumatica, ulcere croniche, piede diabetico, revisione di esiti cicatriziali, ricostruzione post- oncologica.

La cute artificiale INTEGRA® a doppio strato è disponibile nelle seguenti configurazioni:

<b>82021</b>	<b>1 Foglio da 5 cm x 5 cm</b>
<b>84051</b>	<b>1 Foglio da 10 cm x 12,5 cm</b>
<b>84101</b>	<b>1 Foglio da 10 cm x 25 cm</b>
<b>88101</b>	<b>1 Foglio da 20 cm x 25 cm</b>

**Condizioni di mantenimento/trasporto:**

I fogli sono formati da una struttura a doppio strato, costituita da collagene e da uno strato di copertura esterna rimovibile di silicone identificabile tramite le suture nere, che servono ad assicurare l'appropriato posizionamento sul letto della ferita, secondo l'orientamento delle linee di Langer.

Ciascun foglio di cute artificiale INTEGRA® è confezionato in un tampone di fosfato in una confezione in alu-foil. Ogni confezione in alu-foil è inserito in una busta esterna sigillata apribile a strappo. Conservare in posizione orizzontale a + 2°C/ + 30°C. Non congelare. Una volta aperta la confezione il prodotto non può essere conservato per il riutilizzo.

La confezione interna in alu-foil ed il prodotto devono essere maneggiati utilizzando una tecnica asettica.

**Sterilizzazione:**

Prodotto Fornito Sterile

SI'

Metodo di sterilizzazione

raggi beta (e-beam)

Prodotto Sterilizzabile

NO

Shelf-life (durata della sterilità del prodotto)

2 anni

**Monouso:**

SI'

**Materiale costituente il DM**

Il derma artificiale INTEGRA® IDRT-double layer è costituito da una matrice dermica a doppio strato con uno strato di copertura in silicone che funge da epidermide temporanea

Lo strato per la sostituzione del derma è formato da collagene bovino (tendine flessore di bovino, zona di origine U.S.A.) ultrapuro di tipo I cross-linked e glicosaminoglicano (condroitina-6-solfato)

Il collagene di tipo 1 ultrapuro di Integra è un collagene a bassissima immunogenicità in quanto attraverso attività enzimatica durante il processo di lavorazione viene privato della porzione animale(telo-peptidi) trasformandolo in un atelocollagene

Il Derma Rigenerativo INTEGRA® è uno scaffold tridimensionale che ha delle specifiche caratteristiche chimico-fisiche che permettono la formazione di neoderma

In particolare:

- media dei pori dello scaffold di 20-125  $\mu$ m (Yannas, Tzeranis, e So 2015a)

Infatti una dimensione dei pori inferiore ai 20  $\mu$ m non permetterebbe alle cellule di ancorarsi allo scaffold mentre pori superiori ai 125  $\mu$ m determinano un ancoraggio delle cellule in gruppi portando alla contrazione della cicatrice. E' da specificare che il range ideale per la microporosità per uno scaffold con caratteristiche attive è spostato verso i 70  $\mu$ m e 120  $\mu$ m.

Integra IDRT ha una microporosità tra i 20  $\mu$ m e 125  $\mu$ m con una maggiore proporzione di pori che vanno tra i 70  $\mu$ m e 125  $\mu$ m. (Yannas IV, Emerging rules for inducing organ regeneration Biomaterials)

- tempo di degradazione pari a 21 giorni definito come  $14 \pm 7$  giorni di permanenza in situ. (Yannas, Tzeranis, e So 2015b).

Le tre settimane sono fondamentali in quanto sono i tempi fisiologici per la rigenerazione del tegumento

Questo tempo di degradazione studiato per ottenere una fisiologica riparazione del tegumento è ottenuto anche grazie al processo di crosslink effettuato con la glutaraldeide che determina legami tra le catene di collagene e la condroitina 6 solfato.

La condroitina-6-solfato crosslinkata con le catene di collagene ha una funzione essenziale nel processo di rigenerazione tissutale in quanto riduce

- L'aggregazione piastrinica
- La sintesi TGF  $\beta$
- ha cariche negative che facilitano le interazioni tra scaffold e cellule

In particolare la condroitina 6 solfato modula il processo infiammatorio che è amplificato nel processo di rigenerazione tissutale e riduce la trascrizione del TGF $\beta$  un fattore di crescita che differenzia i fibroblasti in miofibroblasti cellule che si contraggono portando alla formazione di cicatrice. Per questo motivo la condroitina 6 solfato è un elemento essenziale per portare alla formazione di un derma con un'elasticità simile al derma nativo.

La condroitina 6 solfato non aumenta l'idrofilia dello scaffold rimandando intatte le capacità di gestione dell'essudato da parte del sostituto dermico Integra

Un ulteriore aspetto che contraddistingue INTEGRA IDRT è -densità dei ligandi che si trovano nella matrice, che hanno una dimensione superiore a 200  $\mu$ m rispetto alle dimensioni delle integrine  $\alpha 1 \beta 1$  e  $\alpha 2 \beta 1$  presenti sui fibroblasti. (Yannas, Tzeranis, e So 2015b)

Queste differenze di densità tra i ligandi dello scaffold Integra IDRT e le integrine hanno mostrato la formazione di legami molto forti che permettono un ancoraggio ideale dei fibroblasti alla matrice Integra permettendo un orientamento ideale per la formazione di neoderma.



Lo strato per la sostituzione dell'epidermide è costituito invece da una sottile pellicola di polisilossano (silicone) per controllare la perdita di umidità della ferita  
INTEGRA® Dermal Regeneration Template stimola a livello endogeno la produzione di elastina.

**Reference di biochimica**

- 1 Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation  
Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC. Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC.
- 2 Surface biology of collagen scaffold explains blocking of wound contraction and regeneration of Skin and peripheral nerves.  
Yannas IV, Tzeranis D, So PT. Biomed Mater. 2015 Dec 23;11(1):0
- 3 In Situ Quantification of Surface Chemistry in Porous Collagen Biomaterial  
Tzeranis DS, Solier EC, Buydash MC, So PT, Yannas IV. Ann Biomed Eng. 2016 Mar;44(3)
- 4 Spectral-resolved multifocal multiphoton microscopy with multianode photomultiplier tubes  
8;22(18):21368-81
- 5 Cha JW, Tzeranis D, Subramanian J, Yannas IV, Nedivi E, So PT. Opt Express. 2014 Sep An interview with I V Yannas. Tracing one of the deepest roots of biomaterials in tissue engineering/regenerative medicine. Interview by Myron Spector. **Yannas IV**
- 6 Template for skin regeneration  
Yannas IV, Orgill DP, Burke JF. Plast Reconstr Surg. 2011 Jan;127 Suppl 1:60S-70S
- 7 An optical method to quantify the density of ligands for cell adhesion receptors in three-dimensional matrices.  
Tzeranis DS, Roy A, So PT, Yannas IV. J R Soc Interface. 2010 Oct 6
- 8 Biologically active collagen-based scaffolds: advances in processing and characterization Yannas IV, Tzeranis DS, Harley BA, So PT. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2010 Apr 28
- 9 Yannas IV. Emerging rules for inducing organ regeneration Biomaterials 2013;34:321-30


**Integra IDRT nelle ustioni**

Il sostituto dermico Integra è utilizzato da anni nel trattamento di ustioni II° e III° grado quando la superficie corporea dell'ustione è elevata e non ci sono siti donatori per effettuare una copertura delle aree ustionate. Integra IDRT fornisce eccellenti risultati estetici e funzionali nelle ustioni grazie alla formazione di un neoderma con qualità elastiche simili al derma nativo. Nelle ustioni Integra può essere usato anche sulle articolazioni dove riduce la contrattura della cicatrice. Integra IDRT è sviluppato in diverse configurazioni per soddisfare tutte le esigenze dei chirurghi, per cui è presente nelle forme single layer, double layer, e meshed per lesioni essudanti.

Questi sono alcuni studi in cui Integra IDRT viene usato in pazienti ustionati.

In uno studio randomizzato controllato su pazienti gravemente ustionati con TBSA superiore al 20% Integra IDRT ha dimostrato rispetto al semplice STSG (innesto dermoepidermico) una riduzione dello score Vancouver (VSC) da 2.5 a 1.3 a 12 mesi con il 100% di attecchimento della matrice dermica (Lagus et al. 2013)

In uno studio clinico in pazienti pediatrici con area di ustione media di  $73 \pm 15\%$  nei pazienti trattati con Integra IDRT si è osservato un miglior esito cicatriziale con una riduzione dello score di Hamilton ( $5.4 \pm 1.7$ ) rispetto ai controlli ( $7.7 \pm 2.6$ ) a 12 mesi ( $p = 0.003$ ) (Branski et al. 2007)

Nei pazienti con ustioni alla mano Integra IDRT ha mostrato migliori esiti funzionali ed estetici rispetto al solo STSG. In uno studio Integra ha mostrato una qualità della cicatrice paragonabile alla cute sana in termini di elasticità. (Danin et al. 2012)

Integra® Dermal Regeneration Template ha mostrato ridurre i tempi di ospedalizzazione perché accelera i tempi di guarigione rispetto ai lembi in uno studio retrospettico su 270 pazienti con TBSA superiore al 20% (Ryan et al. 2002)

Integra® Dermal Regeneration Template non ha mostrato incidenza di infezione o sepsi ed altre complicanze. Jeng et al. In uno studio su ustioni di 4th grado agli arti inferiori hanno osservato una riduzione delle complicanze per infezione e necrosi nel gruppo trattato con Integra e una riduzione del numero di amputazioni

**Integra IDRT nelle lesioni croniche**

Integra® Dermal Regeneration Template determina una rapida vascularizzazione e migliora gli outcomes clinici e la qualità della vita dei pazienti in ulcere croniche. Integra® è ampiamente utilizzato in lesioni croniche dove ha dimostrato la sua efficacia nel portare a chiusura più rapidamente le ulcere e con ottimi esiti clinici. La chiusura più rapida delle ulcere con Integra IDRT si traduce in minori tempi di ospedalizzazione, di reospedalizzazione per complicanze. Con Integra® Dermal Regeneration Template si possono usare innesti STSG a minore spessore questo



	<p>permette una più rapida guarigione dei siti donatori</p> <p>In un trial clinico su ulcere del piede diabetico Integra ha mostrato una guarigione completa del 51% delle ulcere rispetto al 32% nello standard of care. La probabilità di chiusura dopo 16 settimane è stata 2.2 volte superiore rispetto allo standard of care.</p> <p>Le lesioni trattate con Integra IDRT hanno mostrato una riduzione delle dimensioni settimanali del 7.2% contro il 4.8% delle lesioni trattate con lo SOC e con una riduzione dell'incidenza di recidive nel gruppo trattato con Integra a 16 settimane. Inoltre lo studio ha mostrato nel gruppo Integra minori complicanze e minori tempi di ospedalizzazione (Driver et al. 2015)</p> <p>In un'analisi di costo efficacia dello studio FOUNDER su ulcere del piede diabetico Integra IDRT ha mostrato di essere costo efficace (Fette et al. 2005)</p>
<b>Integra IDRT nelle lesioni traumatiche</b>	<p>INTEGRA® IDRT in lesioni traumatiche a tutto spessore come componente aggiuntivo per la copertura della lesione ha mostrato una guarigione del 78% (attaccamento della matrice superiore al 90%) (Seavey et al. 2016)</p> <p>INTEGRA® IDRT ha dimostrato il 100% di vascolarizzazione ed il 100% di attaccamento nella ricostruzione di perdita di sostanza delle dita (Taras et al 2010)</p>
<b>IDRT studi di health economics</b>	<p>In un'analisi di costo beneficio (CBA) su perdite di sostanza a spessore totale a livello dello scalpo a seguito di trauma o escissioni oncologiche l'utilizzo di Integra e successivo innesto dermo-epidermico rispetto a lembi (lembi liberi, lembi fasciocutanei) sono stati valutati i costi totali di ospedalizzazione e chirurgici. I risultati hanno mostrato un costo medio per paziente nel gruppo Integra di 11.121 euro rispetto ai 7.259 euro per paziente nel gruppo che ha ricevuto i lembi.</p> <p>Il costo della matrice dermica Integra era solo il 20% dei costi totali.</p> <p>Per quanto riguarda i costi non c'era significatività tra i due gruppi. Ma in un sottogruppo di pazienti con lesioni di dimensioni più grandi invece (100cm²) il costo per paziente nel gruppo Integra è stato di 11.824,99 euro contro i 23.244,47 euro dei pazienti trattati con lembi. Questo è dovuto al fatto che per perdite di sostanza importanti sono necessari lembi liberi che aumentano i tempi di ospedalizzazione ed i tempi di utilizzo della sala operatoria rispetto all'utilizzo di Integra. Quindi per questi pazienti Integra porta ad un risparmio in termini di costi con esiti clinici sovrapponibili (schiavoni et al)</p>



<b>Integra IDRT in chirurgia maxillofacciale</b>	Numerosi casi sono riportati in letteratura dell'utilizzo di Integra in cavità orale. In un paziente di 54 anni con osteoradionecrosi a seguito di radioterapia per carcinoma tonsillare è stato trattato con Integra double layer posizionato sull'osso mandibolare. Tre settimane dopo il silicone è stato rimosso mostrando la formazione di un tessuto di granulazione sull'osso mandibolare. Dopo 8 settimane postoperatorie il difetto era guarito senza l'utilizzo di lembi e senza la necessità di ulteriori trattamenti (Beech et al) Integra è stato usato anche con successo per aumentare e riempire il dorso nasale (Planas et al)
<b>Confezionamento:</b>	La struttura INTEGRA® Dermal Regeneration Template è fornita sterile. La confezione interna in alu-foil ed il prodotto devono essere maneggiati utilizzando una tecnica asettica.  Ciascun foglio di cute artificiale INTEGRA® è confezionato in un tampone fosfato in una confezione in alu-foil. Ogni confezione in alu-foil è inserito in una busta esterna sigillata apribile a strappo.
<b>Prodotto Latex Free</b>	SI
<b>Modalità di impiego e avvertenze:</b>	Fare riferimento al foglietto illustrativo interno contenuto nella confezione del prodotto.

## **Referenze cliniche**

### **Lesioni croniche**

- 1)Gottlieb ME, Furman J.  
*Successful Management and Surgical Closure of Chronic and Pathological Wounds using Integra®.*
- 2) Burns & SurgWound Care. Torio ML, Goldstein J, Adams M, Steinberg J, Attinger C.  
*Functional limb salvage in the diabetic patient: the use of a collagen bilayer matrix and risk factors for amputation.*  
Plast Reconstr Surg 2011 Jan;127(1):260-7.Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW.
- 3)Use of acellular dermal replacement in reconstruction of nonhealing lower extremity wounds.  
J Burn Care Res 2011 Jan;32(1):124-8.
- Muangman P, Engrav LH, Heimbach DM, Harunari N, Honari S, Gibran NS, et al.
- 4)Complex wound management utilizing an artificial dermal matrix.  
Ann Plast Surg 2006 Aug;57(2):199-202.
- 5)A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment  
Vickie R. Driver, MS, DPM1; Lawrence A. Lavery, MPH, DPM2; Alexander M. Reyzelman,; Timothy G. Dutra, MS, DPM4; Cyraandi R. Dove; Sandra V. Kotsis,; Hyungjin Myra Kim; Kevin C. Chung, MD,
- 6)Fette A. et al  
*Integra artificial skin® in use for full-thickness burn surgery: Benefits or harms on patient outcome. Technology and Health Care.* 2005;13(6):463-8.
- 7) Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence  
Finn Gottrup Jan Apelqvist
- 8) Dermal Regeneration Template in the Surgical Management of Diabetic Foot Ulcers:  
A Series of Five Cases  
Glenn Silverstein
- 9) The use of artificial dermis in the treatment of chronic and acute wounds: regeneration of dermis and wound healing  
F. Campitiello, A. Della Corte, A. Fattopace, D. D'Acunzi, S. Canonico
- 10) Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with

*fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds.*

Jeschke MG, Rose C, Angele P, Füchtmeier B, Nerlich MN, Bolder U.

11) *The use of a dermal substitute (Integra) to preserve maximal foot length in a diabetic foot wound with bone and tendon exposure following urgent surgical debridement for an acute infection.*

Clerici G, Caminiti M, Curd V, Quarantiello A, Faglia E.

#### Chirurgia maxillofacciale

1) *The Use of Integra™ in Rhinoplasty*

Jorge Planas

2) *Use of the Integra skin regeneration system in an intraoral mandibular defect in osteoradionecrosis*

A. Beech, J. Farrier

#### Chirurgia oncologica

1) *One-stage reconstruction of deep facial defects with a single layer dermal regeneration template* W Koenen, I M Felcht, I K Vockenroth, G Sassmann, S Goerdts, J Faulhaber

2) *One-Stage Integra reconstruction in head and neck defects*

Andrew Burd\*, Pauline S.Y. Wong

#### Chirurgia ricostruttiva

1) *Chest wall reconstruction using an omental flap and Integra*

D. Aquilina et al

2) *Experience of Integra® in cancer reconstructive surgery.*

Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 Dec;63(12):2081-90. Faulhaber J, Felcht M, Teerling G, Klemke CD, Wagner C, Goerdts S, et al.

3) *Long-term results after reconstruction of full thickness scalp defects with a dermal regeneration template.*

J Eur Acad Dermatol Venereol 2010 May;24(5):572-7.

4) Felcht M, Koenen W, Sassmann G, Goerdts S, Faulhaber J.

*Two-stage reconstruction of head and neck defects after tumor resection with a dermal regeneration template. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. In press 2011.*

5) Gabriel A, Wong W, Gupta S.

*Single-stage Reconstruction for Soft Tissue Defects: A Case Series.*

Ostomy Wound Manage 2012 Jun;58(6):30-7.

6) Gabriel A, Thimmappa B, Rubano C, Storm-Dickerson T.

*Evaluation of an ultra-lightweight, single-patient-use negative pressure wound therapy system over dermal regeneration template and skin grafts.*

Int Wound J 2012 Jun 11.

7) Helgeson MD, Potter BK, Evans KN, Shawen SB.

*Bioartificial dermal substitute: a preliminary report on its use for the management of complex combat-related soft tissue wounds.*

Koenen W, Goerdts S, Faulhaber J.

8) *Removal of the outer table of the skull for reconstruction of full thickness scalp defects with a dermal regeneration template.*

Dermatol Surg 2008 Mar;34(3):357-63.

9) Muller CS, Schiekofler C, Komer R, Pfohler C, Vogt T.

*Improved patient-centered care with effective use of Integra® in dermatologic reconstructive surgery.*

J Dtsch Dermatol Ges 2013.

10) Murray RC, Gordin EA, Saigal K, Leventhal D, Krein H, Heffelfinger RN.

*Reconstruction of the radial forearm free flap donor site using Integra artificial dermis.*

Microsurgery 2011 Feb;31(2):104-8.

Tufaro AP, Buck DW, Fischer AC.

11) *The use of artificial dermis in the reconstruction of oncologic surgical defects.*

Plast Reconstr Surg 2007 Sep;120(3):638-46

12) *The Use of a Dermal Regeneration Template(Integra) for Acute Resurfacing and Reconstruction of Defects Created by Excision of Giant Hairy Nevus*

Babak Abal, M.D., Dena Thayer, D.O., and Paul M. Glat, M.D.

13) *Template for Skin Regeneration*



Ioannis V. Yannas, Ph.D. Dennis P. Orgill, M.D., Ph.D. John F. Burke, M.D.

14) *Long-term follow-up of donor site morbidity after defect coverage with Integra following radial forearm flap elevation*

Anna Wirthmann & Juliane C. Finke & Pietro Giovanoli &

Nicole Lindenblatt

15) *Assessment of burned hands reconstructed with IntegraW by ultrasonography and elastometry*

Aurelie Danin, Gabriella Georgesco, Anne Le Touze, Alexandre Penaud Richard Quignon, Gilbert Zakine

16) *Complete Skin Resection of the Dorsum of the Hand: A Prophylactic Approach Using a Dermal Regeneration Template*

Schapoort Hessam, Dimitrios Georgas, Michael Sand, and Falk G. Bechara

17) *Long-Term Clinical and Histological Analysis of Integra Dermal Regeneration Template*

Naiem Moiemmen et al

#### Studi di Health economics

1) *The Use of Integra Dermal Regeneration Template Versus Flaps for Reconstruction of Full-Thickness Scalp Defects Involving the Calvaria: A Cost-Benefit Analysis*

M. Schiavon et al

2) *Economic Study of Collagen-Glycosaminoglycan Biodegradable Matrix for Chronic Wounds*

David W. Voigt, MD; C.N. Paul, MD; Paul Edwards; Philip Metz, MD

#### Revisioni di cicatrice

1) Chou TD, Chen SL, Lee TW, Chen SG, Cheng TY, Lee CH, et al.

*Reconstruction of burn scar of the upper extremities with artificial skin.*

Plast Reconstr Surg 2001 Aug;108(2):378-84.

2) Cuadra A, Correa G, Roa R, Pineros JL, Norambuena H, Searle S, et al.

*Functional results of burned hands treated with Integra®.*

J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011 Oct 29.

3) Dantzer E, Queruel P, Salinier L, Palmier B, Quinot JF.

*Integra, a new surgical alternative for the treatment of massive burns. Clinical evaluation of acute and reconstructive surgery: 39 cases.*

Ann Chir Plast Esthet 2001 Jun;46(3):173-89.

4) Dantzer E, Braye FM.

*Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts*

5) Dantzer E, Queruel P, Salinier L, Palmier B, Quinot JF.

*Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility for both early grafting and reconstructive surgery.*

Br J Plast Surg 2003 Dec;56(8):764-74.

Frame JD, Still J, Lakhel-LeCoadou A, Carstens MH, Lorenz C, Orlet H, et al.

*Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation.*

Plast Reconstr Surg 2004 Apr 15;113(5):1330-8.

Groos N, Guillot M, Zilliox R, Braye FM.

*Use of an artificial dermis (Integra) for the reconstruction of extensive burn scars in children. About 22 grafts.*

Eur J Pediatr Surg 2005 Jun;15(3):187-92.

8) Moiemmen N, Yarrow J, Hodgson E, Constantinides J, Chipp E, Oakley H, et al.

*Long-term clinical and histological analysis of Integra dermal regeneration template.*

Plast Reconstr Surg 2011 Mar;127(3):1149-54. Moiemmen NS, Stalano JJ, Ojeh NO, Thway Y, Frame JD.

*Reconstructive surgery with a dermal regeneration template: clinical and histologic study.*

Plast Reconstr Surg 2001 Jul;108(1):93-103.

10) Stiefel D, Schiestl C, Meull M.

*Integra Artificial Skin for burn scar revision in adolescents and children.*

Burns 2010 Feb;36(1):114-20.

11) *Use of a collagen-glycosaminoglycan copolymer (Integra) in combination with adjuvant treatments for reconstruction of severe chest keloids*

Davison et al

12) *Use of Dermal Regeneration Template In Contracture Release Procedures: A Multicenter Evaluation*

James D. Frame et al

13) *Use of dermal matrix and negative pressure dressings for the treatment of contractures in burn patients*

Borda Aldunate et al

14) *The Use of Collagen-Glycosaminoglycan Copolymer (Integra) for the Repair of Hypertrophic Scars and Keloids*

Clayman et al

15) *Use of Integra® and Interval Brachytherapy in a Two-Stage Auricular Reconstruction Following Excision of a Recurrent Keloid*

Alyssa J. Reiffel, MD1, Allie M. Sohn, , Peter W. Henderson, MD, MBA, Natalia Fullerton, MD, and Jason A. Spector, MD, FACS

#### Traumatologia

1)Gabriel A, Wong W, Gupta S.

*Single-stage Reconstruction for Soft Tissue Defects: A Case Series.*

Ostomy Wound Manage 2012 Jun;58(6):30-7. Graham GP, Helmer SD, Haan JM, Khandelwal A.

2)*The use of Integra(R) Dermal Regeneration Template in the reconstruction of traumatic degloving injuries.* J Burn

Care Res 2013 Mar;34(2):261-6.

3)Seavey JG MZ, Balazs GC, Tintle SM, Sabino J, Fleming ME, et al.

*Use of a bioartificial dermal regeneration template for skin restoration in combat casualty injuries. Regenerative medicine.* 2016;11(1):81-90.

4)Taras JS SA, Roach JB, Taras JP.

*Acellular dermal regeneration template for soft tissue reconstruction of the digits. . The Journal of hand surgery.* 2010;35(3):415-21

5)Faulhaber J, Rothhaar B, Goerdit S, Koenen W.

*Analysis of treatment costs for complex scalp wounds.*

J Dtsch Dermatol Ges 2010 Nov;8(11):890-6.

6)Lorio ML, Shuck J, Attinger CE.

*Wound healing in the upper and lower extremities: a systematic review on the use of acellular dermal matrices.* Plast Reconstr Surg 2012 Nov;130(5 Suppl 2):232S-41S..

7)*Use of Artificial Dermal Substitute as a Bridge in Complex Finger Reconstruction.*

Wounds 2012;24(5):120-3.

8)Shores JT, Hiersche M, Gabriel A, Gupta S.

*Tendon coverage using an artificial skin substitute.*

J Plast Reconstr Aesthet Surg 2012 Jun 20.

9)Weigert R, Choughri H, Casoli V.

*Management of severe hand wounds with Integra® dermal regeneration template.] Hand Surg Eur Vol 2011 Mar;36(3):185-93.*

10) *The Use of Integra® Dermal Regeneration Template in the Reconstruction of Traumatic Degloving Injuries*

G. Peter Graham, MD, Stephen D. Helmer, PhD, James M. Haan, MD

Anjay Khandelwal, MD

11) *The Use of Integra® Dermal Regeneration Template for the Orbital Exenteration Socket: A Novel Technique* Cem Ozgonul, M.D et al

12) *Treatment of Foot Degloving Injury With Aid of Negative Pressure Wound Therapy and Dermal Regeneration Template*

Cemile Nurdan Ozturk, , Praise Opara, MD2, Can Ozturk, MD3, Risal Djohan,

13) *Lotus petal flaps for scrotal reconstruction combined with Integra resurfacing of the penis and anterior abdominal wall following necrotising fasciitis*

Caroline E. Payne , Andrew M. Williams, Nicholas B. Hart

14) *Tendon coverage using an artificial skin substitute*

Jaimie T. Shores , Matthew Hiersche , Allen Gabriel , Subhas Gupta

15) *Management of traumatic soft tissue defects with dermal regeneration template: A prospective study*

Jean-Maxime Alet, Romain Weigert, Jean-Claude Castede, Vincent Casoli

16) *Integra® dermal regenerative template application on exposed tendon*

John Hulsen & Ryan Diederich & MichaelW. Neumelster &Reuben A. Bueno Jr.

17) *A skin substitute (IntegraW) in a successful delayed reconstruction of a severe injured hand*

Pasquale Verolino, Vincent Casoli , Daniela Masia, Gabriele Delia,

Ciprian Isacu, Jean-Claude Castede

**18) Use of a Dermal Regeneration Template Wound Dressing in the Treatment of Combat-Related Upper Extremity Soft Tissue Injuries**

Ian L. Valerio, MD, MBA, Zachary Masters, MD, Jonathan G. Seavey, MD,

George C. Balazs, MD, Derek Ipsen, DO, Scott M. Tintie, MD

**19) Coverage of Exposed Lower Extremity Bypass Vascular Graft with Integra and NPWT for Limb Salvage**

Abou Issa<sup>1</sup>, Simman R<sup>\*1,2</sup> and Gilkeson JM<sup>3</sup>

**Ustioni**

**1) Seven years' experience with Integra as a reconstructive tool**

Jeng JC FP, Sokolich JC, Jaskille AD, Khan S, White PM, et al.. Journal of burn care & research. 2007;28(1):120-6.

**2) Assessment of burned hands reconstructed with Integra(R) by ultrasonography and elastometry.**

Burns. 2012;38(7):998-1004.

Danin A GG, Touze AL, Penaud A, Quignon R, Zakine G.

**3) Prospective study on burns treated with Integra, a cellulose sponge and split thickness skin graft Comparative clinical and histological study—Randomized controlled trial**

Heli Lagus a., Maarit Sarlomo-Rikala , Tom Bo'hling , Jyrki Vuola

**4) Branski LK, Herndon DN, Pereira C, Micak RP, Celis MM, Lee JO, et al.**

Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: a randomized pediatric clinical trial.

Crit Care Med 2007 Nov;35(11):2615-23.

**5) Burke JF, Yannas IV, Quinby WC, Jr., Bondoc CC, Jung WK.**

Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury.

Ann Surg 1981 Oct;194(4):413-28.

**6) Cuadra A, Correa G, Roa R, Pineres JL, Norambuena H, Searle S, et al.**

Functional results of burned hands treated with Integra®.

J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011 Oct 29.

**7) Danin A, Georgesco G, Le TA, Penaud A, Quignon R, Zakine**

Assessment of burned hands reconstructed with Integra® by ultrasonography and elastometry.

Burns 2012 Jun 11.

**8) Dantzer E, Queruel P, Salinier L, Palmier B, Quinot JF.**

Integra, a new surgical alternative for the treatment of massive burns. Clinical evaluation of acute and reconstructive surgery: 39 cases.

Ann Chir Plast Esthet 2001 Jun;46(3):173-89.

**9) Dantzer E, Queruel P, Salinier L, Palmier B, Quinot JF**

A clinical utility for both early grafting and reconstructive surgery. Br J Plast Surg 2003 Dec;56(8):764-74.

**10) Heimbach D, Lutermaier A, Burke J, Cram A, Herndon D, Hunt J, et al.**

Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial.

Ann Surg 1988 Sep;208(3):313-20.

**11) Heimbach DM, Warden GD, Lutermaier A, Jordan MH, Ozobia N, Ryan CM, et al.**

Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment.

J Burn Care Rehabil 2003 Jan;24(1):42-8.

**12) Jeng JC, Fidler PE, Sokolich JC, Jaskille AD, Khan S, White PM, et al.**

Use of Integra® artificial skin is associated with decreased length of stay for severely injured adult burn survivors. The Journal of burn care & rehabilitation. 2002;23(5):311-7.

**13) Seven years' experience with Integra as a reconstructive tool.**

J Burn Care Res 2007 Jan;28(1):120-6.

**14) Klein MB, Engrav LH, Holmes JH, Friedrich JB, Costa B, Honari S, et al.**

Management of facial burns with a collagen/ glycosaminoglycan skin substitute—prospective experience with 12 consecutive patients with large, deep facial burns.

Burns 2005 May;31(3):257-61.

**15) Muangman P, Deubner H, Honari S, Heimbach DM, Engrav LH, Klein MB, et al.**

Correlation of clinical outcome of integra application with microbiologic and pathological biopsies.

J Trauma 2006 Nov;61(5):1212-7.

**16) Ryan CM, Schoenfeld DA, Malloy M, Schulz JT, III, Sheridan RL, Tompkins RG.**

Use of Integra artificial skin is associated with decreased length of stay for severely injured adult burn survivors.

J Burn Care Rehabil 2002 Sep;23(5):311-7. Sheridan RL, Hegarty M, Tompkins RG, Burke JF.

**Artificial skin in massive burns - results to ten years.**

European Journal of Plastic Surgery 1994 Mar 1;17(2):91-3.

**18) Stern R, McPherson M, Longaker MT.**

- Histologic study of artificial skin used in the treatment of full thickness thermal injury.*  
J Burn Care Rehabil 1990 Jan;11(1):7-13.
- 19) *Tompkins RG, Hilton JF, Burke JF, Schoenfeld DA, Hegarty MT, Bondoc CC, et al.*  
*Increased survival after massive thermal injuries in adults: preliminary report using artificial skin.*  
Crit Care Med 1989 Aug;17(8):734-40.
- 20) *Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications*  
Alvin Wen Choong Chua<sup>1,2,3</sup>, Yik Cheong Khoo<sup>2,3</sup>, Blien Keem Tan<sup>1,2,3</sup>, Kok Chai Tan<sup>1,2</sup>, Chee Liam Foo<sup>1,2</sup>  
and Si Jack Chong.
- 21) *Use of an autologous bioengineered composite skin in extensive burns: Clinical and functional outcomes.*  
*A multicentric study*  
C. Gomez a,, J.M. Gala 'n , V. Torrero , I. Ferreiro , D. Pe 'rez c, R. Palao , E. Martinez e, S.  
Llames , A. Meana , P. Holgui 'n
- 22) *Post-burn breast reconstruction using an artificial dermis—a long-term follow-up*  
Yoav Gronovich, Adi Maisel Lotan and Meir Retchkiman
- 23) *Comparison of contraction among three dermal substitutes: Morphological differences in scaffolds*  
Keijiro Hori ,, Atsuyoshi Osada , Tsukasa Isago , Hiroyuki Sakurai
- 24) *Multidisciplinary care in severe pediatric electrical oral burn*  
A. Pontini a,, F. Reho , G. Giatsidis , C. Bacchi , B. Azzena , C. Tiengo
- 25) *The Treatment of Bone Exposure in Burns by Using Artificial Dermis*  
Eng-Kean Yeong, MD, Shih-Heng Chen, MD, and Yueh-Bih Tang, MD
- 26) *Correlation of Clinical Outcome of Integra Application with Microbiologic and Pathological Biopsies*  
Pornprom Muangman, MD, Heike Deubner, MD, Shari Honari, RN, David M. Heimbach, MD,  
Loren H. Engrav, MD, Matthew B. Klein, MD, and Nicole S. Gibran
- 27) *An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts,*  
*in acute burns and reconstructive surgery*  
Dai Q.A. Nguyen a, Tom S. Potokar , Patricia Price
- 28) *Burned breast reconstructive surgery with Integra dermal regeneration template*  
Palao et al
- 29) *Multidisciplinary care in severe pediatric electrical oral burn*  
A. Pontini a,, F. Reho , G. Giatsidis , C. Bacchi , B. Azzena , C. Tiengo

**DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES**

Public Health Service

 Food and Drug Administration  
 10905 New Hampshire Avenue  
 Document Control Center - WO66-C669  
 Silver Spring, MD 20993-0002

January 07, 2016

 Integra LifeSciences Corporation  
 Ms. Diana M. Bordon  
 Director, Regulatory Affairs  
 311 Enterprise Drive  
 Plainsboro, New Jersey 08536

Re: P900033/s042

Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix

Integra Dermal Regeneration Template

Filed: February 2, 2015

Amended: April 3 and 17, October 2, and December 23, 2015

Procode: MGR

Dear Ms. Bordon:

The Center for Devices and Radiological Health (CDRH) of the Food and Drug Administration (FDA) has completed its review of your premarket approval application (PMA) supplement for the Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix (a.k.a. Omnigraft) and Integra Dermal Regeneration Template. Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix is indicated for use in the treatment of partial and full-thickness neuropathic diabetic foot ulcers that are greater than six weeks in duration, with no capsule, tendon or bone exposed, when used in conjunction with standard diabetic ulcer care and Integra Dermal Regeneration Template is indicated for the postexcisional treatment of life-threatening full-thickness or deep partial-thickness thermal injuries where sufficient autograft is not available at the time of excision or not desirable due to the physiological condition of the patient; repair of scar contractures when other therapies have failed or when donor sites for repair are not sufficient or desirable due to the physiological condition of the patient; and treatment of partial and full-thickness neuropathic diabetic foot ulcers that are greater than six weeks in duration with no capsule, tendon or bone exposed, when used in conjunction with standard diabetic ulcer care. We are pleased to inform you that the PMA supplement is approved. You may begin commercial distribution of the device as modified in accordance with the conditions of approval described below.

The sale and distribution of this device are restricted to prescription use in accordance with 21 CFR 801.109 and under section 515(d)(1)(B)(ii) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act). FDA has determined that this restriction on sale and distribution is necessary to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device. Your device is therefore a restricted device subject to the requirements in sections 502(q) and (r) of the act, in addition to the many other FDA requirements governing the manufacture, distribution, and marketing of devices.

Expiration dating for this device has been established and approved at 2 years at 36-86°F (2-30°C).

Continued approval of this PMA is contingent upon the submission of periodic reports, required under 21 CFR 814.84, at intervals of one year (unless otherwise specified) from the date of approval of the original PMA. Two copies of this report, identified as "Annual Report" and bearing the applicable PMA reference number, should be submitted to the address below. The Annual Report should indicate the beginning and ending date of the period covered by the report and should include the information required by 21 CFR 814.84. This is a reminder that as of September 24, 2014, class III devices are subject to certain provisions of the final UDI rule. These provisions include the requirement to provide a UDI on the device label and packages (21 CFR 801.20), format dates on the device label in accordance with 21 CFR 801.18, and submit data to the Global Unique Device Identification Database (GUDID) (21 CFR 830 Subpart E). Additionally, 21 CFR 814.84 (b)(4) requires PMA annual reports submitted after September 24, 2014, to identify each device identifier currently in use for the subject device, and the device identifiers for devices that have been discontinued since the previous periodic report. It is not necessary to identify any device identifier discontinued prior to December 23, 2013. For more information on these requirements, please see the UDI website, <http://www.fda.gov/udi>.

In addition to the above, and in order to provide continued reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device, the Annual Report must include, separately for each model number (if applicable), the number of devices sold and distributed during the reporting period, including those distributed to distributors. The distribution data will serve as a denominator and provide necessary context for FDA to ascertain the frequency and prevalence of adverse events, as FDA evaluates the continued safety and effectiveness of the device.

Before making any change affecting the safety or effectiveness of the device, you must submit a PMA supplement or an alternate submission (30-day notice) in accordance with 21 CFR 814.39. All PMA supplements and alternate submissions (30-day notice) must comply with the applicable requirements in 21 CFR 814.39. For more information, please refer to the FDA guidance document entitled, "Modifications to Devices Subject to Premarket Approval (PMA) - The PMA Supplement Decision-Making Process"

([www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089274.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089274.htm)).

You are reminded that many FDA requirements govern the manufacture, distribution, and marketing of devices. For example, in accordance with the Medical Device Reporting (MDR) regulation, 21 CFR 803.50 and 21 CFR 803.52, you are required to report adverse events for this device. Manufacturers of medical devices, including in vitro diagnostic devices, are required to report to FDA no later than 30 calendar days after the day they receive or otherwise becomes aware of information, from any source, that reasonably suggests that one of their marketed devices:

1. May have caused or contributed to a death or serious injury; or
2. Has malfunctioned and such device or similar device marketed by the manufacturer would be likely to cause or contribute to a death or serious injury if the malfunction were to recur.

Additional information on MDR, including how, when, and where to report, is available at [www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportProblem/default.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportProblem/default.htm).

In accordance with the recall requirements specified in 21 CFR 806.10, you are required to submit a written report to FDA of any correction or removal of this device initiated by you to: (1) reduce a risk to health posed by the device; or (2) remedy a violation of the act caused by the device which may present a risk to health, with certain exceptions specified in 21 CFR 806.10(a)(2). Additional information on recalls is available at [www.fda.gov/Safety/Recalls/IndustryGuidance/default.htm](http://www.fda.gov/Safety/Recalls/IndustryGuidance/default.htm).

CDRH does not evaluate information related to contract liability warranties. We remind you; however, that device labeling must be truthful and not misleading. CDRH will notify the public of its decision to approve your PMA by making available, among other information, a summary of the safety and effectiveness data upon which the approval is based. The information can be found on the FDA CDRH Internet HomePage located at [www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm). Written requests for this information can also be made to the Food and Drug Administration, Dockets Management Branch, (HFA-305), 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. The written request should include the PMA number or docket number. Within 30 days from the date that this information is placed on the Internet, any interested person may seek review of this decision by submitting a petition for review under section 515(g) of the act and requesting either a hearing or review by an independent advisory committee. FDA may, for good cause, extend this 30-day filing period.

Failure to comply with any post-approval requirement constitutes a ground for withdrawal of approval of a PMA. The introduction or delivery for introduction into interstate commerce of a device that is not in compliance with its conditions of approval is a violation of law.

You are reminded that, as soon as possible and before commercial distribution of your device, you must submit an amendment to this PMA submission with copies of all approved labeling in final printed form. Final printed labeling that is identical to the labeling approved in draft form will not routinely be reviewed by FDA staff when accompanied by a cover letter stating that the final printed labeling is identical to the labeling approved in draft form. If the final printed labeling is not identical, any changes from the final draft labeling should be highlighted and explained in the amendment.

All required documents should be submitted in six copies, unless otherwise specified, to the address below and should reference the above PMA number to facilitate processing.

U.S. Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health  
PMA Document Control Center - WO66-G609  
10903 New Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993-0002

If you have any questions concerning this approval order, please contact Charles N. Durfor,  
Ph.D. at (301) 796-6970.

Sincerely yours,

**David Krause -S**

for Binita S. Ashar, M.D., M.B.A., F.A.C.S.  
Director  
Division of Surgical Devices  
Office of Device Evaluation  
Center for Devices and Radiological Health

  
Diana Bordon



European Directorate for the  
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



**Certificate of suitability**  
**No. R1-CEP 2000-372-Rev 01**

1 *Name of the substance:*

2 **ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**

3 *Name of holder:*

4 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**

5 **311 Enterprise Drive**

6 **United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey**

7 *Site(s) of production:*

8 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION (Whole process)**

9 **105 Morgan Lane**

10 **United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey**

11 **INTEGRA NEUROSCIENCES PR, INC. (Final substance)**

12 **Road 402 Km 1.2**

13 **Puerto Rico-00610 Anasco**

14 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**

15 **R1-CEP 2000-372-REV 00**

16 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of  
17 tissue(s) used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of  
18 production mentioned above, we certify that the substance **ABSORBABLE**  
19 **COLLAGEN SPONGE** meets the criteria described in the current version of the  
20 monograph Products with risk of transmitting agents of animal spongiform  
21 encephalopathies no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including  
22 supplements.

23 - country of origin of source materials:

United States of America

24 - nature of animal tissues used in manufacture:

Bovina tendons


25 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the  
26 quality, safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting  
27 animal spongiform encephalopathy agents.

28 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality  
29 assurance system such as GMP and ISO 13485:2003, and in accordance with the  
30 dossier submitted.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>



- 31 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 32 The certificate is valid provided there has been no deterioration in the TSE status of the
- 33 country(ies) of origin of the source material.
- 34 This certificate is renewed from 9 July 2006 according to the provisions of Resolution
- 35 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC
- 36 and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 37 This certificate has:
- 38 lines.

  
On behalf of the  
Director of EDQM



Strasbourg, 7 March 2011

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

**Integra LifeSciences Corporation**, as holder of the certificate of suitability

**R1-CEP 2000-372-Rev 01 for ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**

hereby authorises .....  
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following  
Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier  
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg - (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>





European Directorate for the  
Quality of Medicines & Health Care



COUNCIL OF EUROPE  
CONSEIL DE L'EUROPE

Certification of Substances Division

**Certificate of suitability**  
**No. R1-CEP 2006-268-Rev 00**

1 *Name of the substance:*

2 **ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**

3 *Name of holder:*

4 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**

5 311 Enterprise Drive

6 United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey

7 *Site(s) of production:*

8 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**

9 105 Morgan Lane

10 United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey

11 **INTEGRA NEUROSCIENCES PR, INC.**

12 Road 402 Km 1.2

13 Puerto Rico-00610 Anasco

14 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**  
15 **R0-CEP 2006-268-REV 03**

16 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of tissue(s)  
17 used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of production mentioned  
18 above, we certify that the substance **Absorbable Collagen Sponge** meets the criteria described  
19 in the current version of the monograph Products with risk of transmitting agents of animal  
20 spongiform encephalopathies no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including  
21 supplements.

22 - country(ies) of origin of source materials: New Zealand  
23 - nature of animal tissues used in manufacture: Bovine deep flexor (Achilles) tendon

24 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality,  
25 safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting animal spongiform  
26 encephalopathy agents.

27 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality assurance  
28 system such as ISO 13485, and in accordance with the dossier submitted.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026

F - 67081 Strasbourg (France)

Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 00 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu

Internet: <http://www.edqm.eu>

- 29 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 30 The certificate is valid provided that there has been no deterioration in the TSE status of the
- 31 country(ies) of origin of the source material.
- 32 This certificate is renewed from **4 December 2012** according to the provisions of Resolution AP-
- 33 CSP (07) 1, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent
- 34 amendment, and the related guidelines.
- 35 This certificate has:
- 36 lines.



Director of EDQM



Strasbourg, 10 December 2012

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

**Integra LifeSciences Corporation**, as holder of the certificate of suitability

**R1-CEP 2006-268-Rev 00 for Absorbable Collagen Sponge**

hereby authorises .....  
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following  
Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier  
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

(ALL N.2)



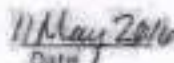
## INTEGRA Dermal Regeneration Template TSE SAFETY STATEMENT

Integra LifeSciences confirms that the Integra Dermal Regeneration Template products (terminally sterilized with silicone) meet European requirement for Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) safety, in accordance with ISO 22442-2:201 S and European Commission Directive 2003/32/EC. Integra LifeSciences collagen products have certification to the European Pharmacopoeia, chapter S 2.8 for TSE relevant materials.

The following supporting certificates are attached.

CES 73902- INTEGRA Dermal Regeneration Template CE Certificate  
RI -CEP 2000-372-Rev 01 EDQM Certificate of Suitability for United States derived product  
RI -CEP 2006-268-Rev 00 EDQM Certificate of Suitability for New Zealand derived product

  
Diana Bordory

  
Date

Director, Regulatory Affairs  
Orthopedics and Tissue Technologies

Integra LifeSciences Corporation

INTEGRA

**Ditta:**  
**Nome commerciale:**  
**Codice Prodotto:**

Integra Lifesciences Corp.  
**INTEGRA® Flowable Wound Matrix**  
**FDR 301**

<b>Prodotto da</b>	Integra Lifesciences Corp. 311 Enterprise Drive Plainsboro, NJ 08536 USA
<b>Distribuito da</b>	Integra LifeSciences Italy S.r.l. Strada 6, Palazzo N3 - Milanofiori 20089 ROZZANO - MI
<b>Certificazione C.E.</b>	N. 573911 (O.N. 0086- BSI)
<b>Classe di rischio (93/42/EEC)</b>	III
<b>Certificato BSE free</b>	SI' - Vedi allegato
<b>Certificazione FDA</b>	SI' - Vedi allegato
<b>Codice CND</b>	P900402
<b>REPERTORIO DM</b>	776047
<b>Descrizione completa:</b>	<p>Matrice Fluida per Ferite INTEGRA® Flowable Wound.</p> <p>Matrix Il codice FDR 301 è composto da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• una siringa con 3 cc di collagene granulare</li> <li>• un corpo siringa vuota da 10 ml</li> <li>• un connettore luer lock</li> <li>• un iniettore flessibile da 14G</li> </ul> <p><b>FDR 301</b> 3cc 1 pz/conf (che corrisponde ad un foglio di IDRT-SL di misura 10 x 12,5 cm).</p> <p>La Matrice fluida Flowable viene mescolata con soluzione salina sterile al momento dell'utilizzo e la sua consistenza diventa come quella di un gel. Viene inserita mediante una siringa con un iniettore flessibile. Questa composizione ed il metodo di somministrazione permettono la copertura completa della lesione cavitaria anche in profondità. Durante il processo di guarigione, nuovo collagene viene depositato dai fibroblasti e sostituisce la porzione di collagene/glicosaminoglicano della matrice fluida FLOWABLE®, soggetta a biodegradazione.</p>
<b>Destinazione d'uso:</b>	<p>La Matrice Fluida INTEGRA® Flowable Wound Matrix è indicata per il trattamento di lesioni di difficile accesso dove non sarebbe possibile utilizzare Integra IDRT come in ferite tunnelizzate e sottominate: ulcere da pressione, ulcere venose, ulcere diabetiche, ulcere vascolari croniche, ferite chirurgiche (siti donatori/impianti, post-chirurgia di Mohs, successivamente a interventi laser, interventi di podiatria e deiscenza delle ferite), per fistole enterocutanee e per lesioni a spessore parziale e totale.</p> <p><b>Il dispositivo è esclusivamente monouso.</b></p>



<b>Controindicazioni:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Questo dispositivo non può essere utilizzato in pazienti con nota sensibilità al collagene bovino o a materiali contenenti condroitina.</li> <li>• Il dispositivo non è indicato per l'uso in ustioni di terzo grado.</li> </ul>
<b>Condizioni di mantenimento/</b>	Conservare a temperatura ambiente (+10°C - + 30°C) Evitare l'esposizione a temperature troppo elevate o troppo basse.
<b>Sterilizzazione:</b>	
Prodotto Fornito Sterile	SI'
Metodo di sterilizzazione	Siringa con collagene → a raggi gamma iniettore e connettore luer locker → a ossido di etilene
Prodotto Sterilizzabile	NO
Shelf-life (durata della sterilità del prodotto)	18 mesi
<b>Monouso:</b>	SI'
<b>Materiali costituenti il DM e meccanismo d'azione:</b>	<p>La Matrice fluida Flowable è formata da collagene bovino (tendine flessore di bovino, zona di origine U.S.A.) ultrapuro di tipo I cross-linked (90%) e (10%) glicosaminoglicano (condroitina-6-solfato).</p> <p>Il processo di produzione, sterilizzazione e packaging è lo stesso di Integra IDRT TS e SL.</p> <p>Una volta idratato Integra Flowable diventa un gel con una viscosità tale da permettere una facile applicazione.</p> <p>Una volta inserito nella lesione Integra Flowable® assorbe l'essudato ed i pori dello scaffold raggiungono una dimensione simile a quelli dello scaffold di Integra IDRT la cui microporosità è ideale per la colonizzazione da parte delle cellule deputate alla riparazione tissutale.</p> <p>Infatti la microporosità controllata dello scaffold che forma Integra Flowable una volta iniettato nella ferita permette alle cellule di migrare ed ancorarsi per la formazione di neoderma. I pori del FWM vanno dai 10 al 500 micron.</p> <p>La condroitina-6-solfato ha una funzione essenziale nel processo di rigenerazione tissutale in quanto modula la reazione infiammatoria ed agisce riducendo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'aggregazione piastrinica</li> <li>- La sintesi TGF β</li> </ul> <p>Inoltre la condroitina 6 solfato modula il processo infiammatorio e riduce la trascrizione del TGF β un fattore di crescita che differenzia i fibroblasti in miofibroblasti cellule che si dispongono parallelamente e depongono collagene generando cicatrice. Per questo motivo la condroitina 6 solfato è un elemento essenziale per la formazione di un derma con caratteristiche chimico-fisiche simili al derma nativo.</p>

	<p>La matrice fluida Flowable INTEGRA® ha un tempo di degradazione pari a <math>14 \pm 7</math> giorni di permanenza in situ dopodichè viene riassorbita e sostituita da collagene neosintetizzato.</p> <p>Queste tempistiche di permanenza in situ sono essenziali perché rispettano i tempi fisiologici di riparazione tissutale. (Yannas, Tzeranis, e So 2015b).</p> <p>Un altro aspetto importante dello scaffold della matrice fluida è la <u>densità dei ligandi che si trovano nello scaffold che hanno una densità superiore a 200 <math>\mu</math>M rispetto alle dimensioni delle Integrine <math>\alpha 1\beta 1</math> e <math>\alpha 2\beta 1</math> presenti sui fibroblasti.</u> (Yannas, Tzeranis, e So 2015b)</p> <p>Grazie a queste dimensioni ed ai legami che si instaurano tra collagene dello scaffold di Integra Flowable ed integrine cellulari, i fibroblasti riescono ad ancorarsi in maniera ottimale alla matrice dermica e si organizzano con un orientamento spaziale tale da non portare a contrattura della cicatrice.</p>
<b>INTEGRA® Flowable studi su animale</b>	<p>In studi sull'animale Flowable INTEGRA® in lesioni cavitare (in 20 guinea pigs) ha raggiunto in maniera più efficace l'intimo contatto (contatto con i bordi della lesione) rispetto ad Integra IDRT ed un migliore grado di incorporazione delle cellule.</p>
<b>INTEGRA® Flowable nelle ulcere del piede diabetico</b>	<p>In uno studio clinico per il trattamento di ulcere del piede diabetico Flowable INTEGRA® ha mostrato un maggiore tasso di guarigione delle lesioni a 6 settimane rispetto al trattamento standard con medicazione umida (86,95% vs 69,56%) (Pvalue=0.01) ed inoltre il gruppo trattato con Flowable INTEGRA® ha mostrato un minore tasso di amputazioni e riospedalizzazioni (Campitiello et al. 2017)</p>
<b>INTEGRA® Flowable nel release cicatriziale di ustioni della mano</b>	<p>In uno studio clinico nel trattamento di cicatrici della mano post ustione Flowable INTEGRA® inserito con agocannula ha mostrato migliorare la motilità della mano, aumentare la forza prensile e migliorare la Vancouver scale. (Hirche et al).</p>
<b>Confezionamento:</b>	Fornitura in confezione singola, sterile, monouso.
<b>Prodotto Latex Free</b>	SI

**Modalità di impiego:**

Fare riferimento al foglietto illustrativo interno contenuto nella confezione del prodotto.

- Rimuovere il cappuccio della punta dalla siringa
- Collegare il connettore luer lock alla siringa con il collegare
- Collegare la siringa con la soluzione salina all'altra estremità del luer lock



- Assicurarsi che la miscela da 6 cc (3 cc di collagene e 3 cc di soluzione salina) sia ben miscelata, premendo 0 lo stantuffo più volte, facendo passare la miscela per almeno una decina di volte, da una siringa all'altra.
- Scollegare il luer lock e la siringa vuota



- Collegare l'iniettore flessibile alla siringa da 5 ml.
- La siringa deve essere inserita a fondo nella cavità da riempire, raggiungendo il letto della ferita. Premere lo stantuffo della ferita e riempire completamente la cavità, procedendo con la siringa verso l'alto.



**Bibliografia**

1) To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial.

Campitiello F, Mancone M, Della Corte A, Guerniero R, Canonico S.

2) Surface biology of collagen scaffold explains blocking of wound contraction and regeneration of skin and peripheral nerves.

Yannas IV, Tzeranis D, So PT.


3) Novel use of a flowable collagen-glycosaminoglycan matrix (Integra™ Flowable Wound Matrix) combined with percutaneous cannula scar tissue release in treatment of post-burn malfunction of the hand—A preliminary 6 month follow-up.

Hirchi C, Senghaas A, Fischer S, Hollenbeck ST, Kremer T, Kneser U.

4) Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation.

Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC.

2	Descrizione	22/03/20169	R. Andreose	L. Petrillo
Rev.	Inserim Nnovi dati	Data	Redatto	Verificato/Approvato

	<b>SCHEDA TECNICA PRODOTTO</b>	<b>MOD C16/FL_FDR 301</b>  <b>Rev.2</b> <b>Pag. 5 /13</b>
---	------------------------------------	--

5) Potentials and limitations of Integra® flowable wound matrix seeded with adipose tissue-derived microvascular fragments.

Später T, Frueh FS, Menger MD, Laschke MW.

6) In vivo biocompatibility, vascularization, and incorporation of Integra® dermal regenerative template and flowable wound matrix.

Später T, Frueh FS, Metzger W, Menger MD, Laschke MW.

7) Efficacy of a New Flowable Wound Matrix in Tunneled and Cavity Ulcers: A Preliminary Report.

Campitiello F, Della Corte A, Guerniero R, Pellino G, Canonico S.

8) Clinical use of semiliquid dermal substitute: A case report.

Troisi L, Papa G, Ramella V, Arnez ZM.

9) Use of Integra Flowable Wound Matrix for nasal dorsum reconstruction or augmentation: A series of 6 cases.

Dutelle F, Tilliet Le Dentu H, Atlan M, Perrot P.

10) In Situ Quantification of Surface Chemistry in Porous Collagen Biomaterial

Tzeranis DS, Soller EC, Buydash MC, So PT,

Yannas IV. Ann Biomed Eng. 2016 Mar;44(3)

11) Spectral-resolved multifocal multiphoton microscopy with multianode photomultiplier tubes

8;22(18):21368-81



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Avenue  
Document Control Center - WO66-  
G609 Silver Spring, MD 20993-0002

January 07, 2016

Integra LifeSciences Corporation Ms.  
Diana M. Bordon  
Director, Regulatory Affairs  
311Enterprise Drive Plainsboro,  
New Jersey 08536

Re: P900033/s042

Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix Integra  
Dermal Regeneration Template

Filed: February 2, 2015

Amended: April 3 and 17, October 2, and December 23, 2015 Procode: MGR

Dear Ms. Bordon:

The Center for Devices and Radiological Health (CDRH) of the Food and Drug Administration (FDA) has completed its review of your premarket approval application (PMA) supplement for the Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix (a.k.a. Omnigraft) and Integra Dermal Regeneration Template. Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix is indicated for use in the treatment of partial and full-thickness neuropathic diabetic foot ulcers that are greater than six weeks in duration, with no capsule, tendon or bone exposed, when used in conjunction with standard diabetic ulcer care and Integra Dermal Regeneration Template is indicated for the postexcisional treatment of life-threatening full-thickness or deep partial-thickness thermal injuries where sufficient autograft is not available at the time of excision or not desirable due to the physiological condition of the patient; repair of scar contractures when other therapies have failed or when donor sites for repair are not sufficient or desirable due to the physiological condition of the patient; and treatment of partial and full-thickness neuropathic diabetic foot ulcers that are greater than six weeks in duration with no capsule, tendon or bone exposed, when used in conjunction with standard diabetic ulcer care. We are pleased to inform you that the PMA supplement is approved. You may begin commercial distribution of the device as modified in accordance with the conditions of approval described below.

The sale and distribution of this device are restricted to prescription use in accordance with 21 CFR 801.109 and under section 515(d)(1)(B)(ii) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act). FDA has determined that this restriction on sale and distribution is necessary to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device. Your device is therefore a restricted device subject to the requirements in sections 502(q) and (r) of the act, in addition to the many other FDA requirements governing the manufacture, distribution, and marketing of devices.

Expiration dating for this device has been established and approved at 2 years at 36-86°F (2-30°C).

Continued approval of this PMA is contingent upon the submission of periodic reports, required under 21 CFR 814.84, at intervals of one year (unless otherwise specified) from the date of approval of the original PMA. Two copies of this report, identified as "Annual Report" and bearing the applicable PMA reference number, should be submitted to the address below. The Annual Report should indicate the beginning and ending date of the period covered by the report and should include the information required by 21 CFR 814.84. This is a reminder that as of September 24, 2014, class III devices are subject to certain provisions of the final UDI rule.

These provisions include the requirement to provide a UDI on the device label and packages (21 CFR 801.20), format dates on the device label in accordance with 21 CFR 801.18, and submit data to the Global Unique Device Identification Database (GUDID) (21 CFR 830 Subpart E).

Additionally, 21 CFR 814.84 (b)(4) requires PMA annual reports submitted after September 24, 2014, to identify each device identifier currently in use for the subject device, and the device identifiers for devices that have been discontinued since the previous periodic report. It is not necessary to identify any device identifier discontinued prior to December 23, 2013. For more information on these requirements, please see the UDI website, <http://www.fda.gov/udi>.

In addition to the above, and in order to provide continued reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device, the Annual Report must include, separately for each model number (if applicable), the number of devices sold and distributed during the reporting period, including those distributed to distributors. The distribution data will serve as a denominator and provide necessary context for FDA to ascertain the frequency and prevalence of adverse events, as FDA evaluates the continued safety and effectiveness of the device.

Before making any change affecting the safety or effectiveness of the device, you must submit a PMA supplement or an alternate submission (30-day notice) in accordance with 21 CFR 814.39. All PMA supplements and alternate submissions (30-day notice) must comply with the applicable requirements in 21 CFR 814.39. For more information, please refer to the FDA guidance document entitled, "Modifications to Devices Subject to Premarket Approval (PMA) - The PMA Supplement Decision-Making Process" ([www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089274.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089274.htm)).

You are reminded that many FDA requirements govern the manufacture, distribution, and marketing of devices. For example, in accordance with the Medical Device Reporting (MDR) regulation, 21 CFR 803.50 and 21 CFR 803.52, you are required to report adverse events for this device. Manufacturers of medical devices, including in vitro diagnostic devices, are required to report to FDA no later than 30 calendar days after the day they receive or otherwise becomes aware of information, from any source, that reasonably suggests that one of their marketed devices:

1. May have caused or contributed to a death or serious injury; or
2. Has malfunctioned and such device or similar device marketed by the manufacturer would be likely to cause or contribute to a death or serious injury if the malfunction were to recur.

Additional information on MDR, including how, when, and where to report, is available at [www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportProblem/default.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportProblem/default.htm).

In accordance with the recall requirements specified in 21 CFR 806.10, you are required to submit a written report to FDA of any correction or removal of this device initiated by you to:

(1) reduce a risk to health posed by the device; or (2) remedy a violation of the act caused by the device which may present a risk to health, with certain exceptions specified in 21 CFR 806.10(a)(2). Additional information on recalls is available at [www.fda.gov/Safety/Recalls/IndustryGuidance/default.htm](http://www.fda.gov/Safety/Recalls/IndustryGuidance/default.htm).

CDRH does not evaluate information related to contract liability warranties. We remind you; however, that device labeling must be truthful and not misleading. CDRH will notify the public of its decision to approve your PMA by making available, among other information, a summary of the safety and effectiveness data upon which the approval is based. The information can be found on the FDA CDRH Internet HomePage located at

[www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm). Written requests for this information can also be made to the Food and Drug Administration, Dockets Management Branch, (HFA-305), 5630 Fishers Lane, Rm.

1061, Rockville, MD 20852. The written request should include the PMA number or docket number. Within 30 days from the date that this information is placed on the Internet, any interested person may seek review of this decision by submitting a petition for review under section 515(g) of the act and requesting either a hearing or review by an independent advisory committee. FDA may, for good cause, extend this 30-day filing period.

Failure to comply with any post-approval requirement constitutes a ground for withdrawal of approval of a PMA. The introduction or delivery for introduction into interstate commerce of a device that is not in compliance with its conditions of approval is a violation of law.

You are reminded that, as soon as possible and before commercial distribution of your device, you must submit an amendment to this PMA submission with copies of all approved labeling in final printed form. Final printed labeling that is identical to the labeling approved in draft form will not routinely be reviewed by FDA staff when accompanied by a cover letter stating that the final printed labeling is identical to the labeling approved in draft form. If the final printed labeling is not identical, any changes from the final draft labeling should be highlighted and explained in the amendment.

All required documents should be submitted in six copies, unless otherwise specified, to the address below and should reference the above PMA number to facilitate processing.

U.S. Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health PMA  
Document Control Center - WO66-G609 10903 New  
Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993-0002

If you have any questions concerning this approval order, please contact Charles N. Durfor, Ph.D. at (301) 796-6970.

Sincerely yours,

**David Krause -S**

for Binita S. Ashar, M.D., M.B.A., F.A.C.S.  
Director  
Division of Surgical Devices Office of  
Device Evaluation  
Center for Devices and Radiological Health

*Diana Bordon*  
Diana Bordon

4AR6J 1 91 5 10KLP/ SO.W. (\*JC -EJH. \*108316  
Yo1-472-0300 1 880-844-931F 1 3// 1 80'eeyr-4qg 4H [ :DU17N.752.G@



European Directorate for the  
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



## Certificate of suitability No. R1-CEP 2000-372-Rev 01

*Name of the substance:*

**ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**

*Name of holder:*

**INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**

311 Enterprise Drive

United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey

*Site(s) of production:*

**INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION (Whole process)**

105 Morgan Lane

United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey

**INTEGRA NEUROSCIENCES PR, INC. (Final substance)**

Road 402 Km 1.2

Puerto Rico-00610 Anasco

THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE

**R1-CEP 2000-372-REV 00**

After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of tissue(s) used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of production mentioned above, we certify that the substance **ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE** meets the criteria described in the current version of the monograph Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements.

– country of origin of source materials: United States of America  
– nature of animal tissues used in manufacture: Bovine tendons

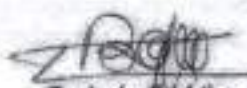
The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality, safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents.

Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality assurance system such as GMP and ISO 13485:2003, and in accordance with the dossier submitted.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>



- 31 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 32 The certificate is valid provided there has been no deterioration in the TSE status of the
- 33 country(ies) of origin of the source material.
- 34 This certificate is renewed from 9 July 2006 according to the provisions of Resolution
- 35 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC
- 36 and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 37 This certificate has:
- 38 lines.

  
On behalf of the  
Director of EDQM



Strasbourg, 7 March 2011

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

**Integra LifeSciences Corporation, as holder of the certificate of suitability**  
**R1-CEP 2000-372-Rev 01 for ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**

hereby authorises .....  
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following  
Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier  
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>



## INTEGRA Dermal Regeneration Template

### **TSE SAFETY STATEMENT**

Integra LifeSciences confirms that the Integra Dermal Regeneration Template products (terminally sterilized with silicone) meet European requirement for Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) safety, in accordance with ISO 22442-2:2015 and European Commission Directive 2003/32/EC. Integra LifeSciences collagen products have certification to the European Pharmacopoeia, chapter 5.2.8 for TSE relevant materials

The following supporting certificates are attached.

CES 73902- INTEGRA Dermal Regeneration Template CE Certificate  
RI -CEP 2000-372-Rev 01 EDQM Certificate of Suitability for United States derived product  
RI -CEP 2006-268-Rev 00 EDQM Certificate of Suitability for New Zealand derived product

  
Diana Bordon

11 May 2016  
Date

Director, Regulatory Affairs  
Orthopedics and Tissue Technologies  
Integra LifeSciences Corporation

**INTEGRA**



European Directorate for the  
Quality of Medicines & Health Care



Certification of Substances Division

**Certificate of suitability**  
**No. R1-CEP 2006-268-Rev 00**

- 1 *Name of the substance:*  
2 **ABSORBABLE COLLAGEN SPONGE**
- 3 *Name of holder:*  
4 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**  
5 311 Enterprise Drive  
6 United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey
- 7 *Site(s) of production:*  
8 **INTEGRA LIFESCIENCES CORPORATION**  
9 105 Morgan Lane  
10 United States Am.-08536 Plainsboro, New Jersey
- 11 **INTEGRA NEUROSCIENCES PR, INC.**  
12 Road 402 Km 1.2  
13 Puerto Rico-00610 Anasco

14 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**  
15 **R0-CEP 2006-268-REV 03**

16 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of tissue(s)  
17 used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of production mentioned  
18 above, we certify that the substance **Absorbable Collagen Sponge** meets the criteria described  
19 in the current version of the monograph Products with risk of transmitting agents of animal  
20 spongiform encephalopathies no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including  
21 supplements.

- 22 - country(ies) of origin of source material(s): New Zealand  
23 - nature of animal tissues used in manufacture: Bovine deep flexor (Achilles) tendon

24 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality,  
25 safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting animal spongiform  
26 encephalopathy agents.

27 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality assurance  
28 system such as ISO 13485, and in accordance with the dossier submitted.

Address: 7, allée Kastner, CS 30006  
F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>



**Oggetto: fabbisogno annuo di sostituti dermici per la rigenerazione cutanea in (collagene bovino e condroitina 6 solfato).**

L'utilizzo delle matrici dermiche in Chirurgia vascolare ha assunto un ruolo importante nel trattamento nella ricostruzione post-chirurgica dopo escissione del tumore per ottenere una riparazione tissutale in tempi brevi. L'utilizzo delle matrici dermiche è una valida alternativa all'allessimento di lembi cutanei fasciocutanei, miocutanei, procedure che provocano in alcuni pazienti ulteriori stress chirurgico aumentando la comorbidità del paziente. Le matrici dermiche hanno una struttura simile ad un impalcatura di collagene ( scaffold ) e degradazione controllata ( 3-5 settimane ) grazie alla presenza del crosslink ovvero ad una procedura ottenuta attraverso la glutaraldeide che crea dei legami più saldi tra le catene di collagene. Lo scaffold che permane fisiologicamente per 3-5 settimane nel letto di ferita crea un impalcatura grazie alla quale i fibroblasti si orientano random e non in maniera parallela riducendo le forze contrattili e la formazione di cicatrici. I fibroblasti produrranno nuovo collagene che andrà a formare nuovo derma e creando una nuova rete vascolare grazie allo scaffold. Questo permette di ottenere un derma particolarmente elastico che potrà essere sottoposto a trapianto libero con un migliore risultato funzionale ed estetico. Queste matrici dermiche hanno uno strato in silicone che funge da epidermide temporanea ed è utile nelle procedure two-step. Nelle procedure two-step nella prima fase si innesta la matrice dermica e in seconda procedura dopo la formazione del derma si toglie lo strato di silicone e si effettua un innesto di cute a spessore parziale (STSP) che permette di ottenere ottimi risultati estetici rispetto ad un innesto a spessore parziale su tessuto di granulazione. Tuttavia, gli scaffold costituiti da collagene non hanno tutti la stessa capacità rigenerativa. Questo varia a seconda delle caratteristiche strutturali dello scaffold. Il livello di attività dipende dalla struttura dei pori, tasso di degradazione chimica. Il diametro medio dei pori richiesto dovrebbe rimanere entro un intervallo di 20-125µm. Una dimensione dei pori inferiori ai 20 µm non consente alle cellule di entrare con pori di dimensioni superiori ai 125 µm le cellule non entrano in contatto con la superficie dello scaffold e si riorganizzano in cluster determinando contrazione. Un cambiamento nel fenotipo dei fibroblasti è stato osservato direttamente con la dispersione dei miofibroblasti grazie allo scaffold non si creano legami tra di loro C

**DIRETTORE MEDICO**

Dr. A. SAULEO

Dr. R. CARBONE

Dr. G. COPPOLA

Dr. A. GUARINO

Dr. G. SERINO

Dr. P. DI CATERELLO

Dr. A. LIVIANI

Dr. G. DI CROCE



Il Commissario Straordinario

**Unità Operativa Complessa Provveditorato ed Economato**

Direttore: dott.ssa Antonietta Costantini

Telefono: 0823-232531

e-mail: [provveditorato@ospedale.caserta.it](mailto:provveditorato@ospedale.caserta.it)

pec: [provveditorato@ospedalecasertapec.it](mailto:provveditorato@ospedalecasertapec.it)

Caserta, 11.03.2020

**INTEGRA LIFESCIENCES ITALY srl**

[INTEGRALIFESCIENCESITALY@LEGALMAIL.IT](mailto:INTEGRALIFESCIENCESITALY@LEGALMAIL.IT)

**OGGETTO: Approvvigionamento sostituto dermico rigenerativo per la UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare.**

Si invita Codesta Spett.le Ditta a voler formulare, e far pervenire con la massima urgenza, migliore offerta per la fornitura di n. 20(venti) pezzi di Derma artificiale INTEGRA misure 5,5//10x12,5//20x25//10x25 per le esigenze della UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare.

**Si prega trasmettere eventuale dichiarazione di esclusività del prodotto e della sua distribuzione.**

Le condizioni di fornitura sono le seguenti:

**Luogo di consegna:**

U.O.C. Farmacia AORN "S.ANNA E S.SEBASTIANO" via G. La Pira, Caserta.

Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d'ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

**Cessione dei crediti, cessione del contratto e subappalto**

La cessione dei crediti derivanti dal presente contratto è soggetta alle disposizioni di cui all'art.106 del D.lgs. n.50/2016. In particolare, le cessioni dei crediti devono essere stipulate con atto pubblico o scrittura privata autenticata ed essere notificate alla stazione appaltante. Le stesse diventano efficaci ed opponibili alla stazione appaltante decorsi 45 giorni dalla notifica qualora non vengano rifiutate con apposita comunicazione.

È fatto divieto alla ditta aggiudicataria di cedere a terzi, in tutto o in parte, l'oggetto del contratto, pena l'immediata risoluzione dello stesso nonché il risarcimento di ogni conseguente danno. Non è ammesso il subappalto.

**Fatturazione:**

Si comunica che a far data dal 31 Marzo 2015 l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l'allegato A del DM n.55/2013 e s.m.e.i. Le fatture elettroniche indirizzate alla presente Azienda Ospedaliera devono contenere i seguenti elementi specifici (come riportato sul sito: [www.indicepa.gov.it](http://www.indicepa.gov.it)):



Denominazione Ente:	Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Codice IPA:	aosa_061
Codice Univoco Ufficio:	551B2G
Nome dell'Ufficio:	FATTURAZIONE
Cod. fisc. del Servizio di F.E.:	02201130610
Partita Iva :	02201130610

### **Pagamento:**

il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell'AORN, dopo l'acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della UO di destinazione.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 3) della legge 136 del 2010 e s.m.i. il fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell'art. 3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento.

Il fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario, ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 3), comma 9 bis della legge 136/2010 e s.m.i.

L'impresa affidataria accetta, inoltre, tutte le clausole di cui al "Protocollo di Legalità" di cui la medesima società ha preso visione ed ha scaricato sul sito [www.ospedale.caserta.it](http://www.ospedale.caserta.it) ad eccezione delle previsioni di cui all'art.2 co.2 punti h) e i) e di quelle di cui all'art.7 co.1 e all'art.8 co.1 clausola 7) e 8). (vedi delibere AORN n.6 del 31.01.14 e n.357 del 21.11.14)

### **Controversie**

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

### **Norme comuni**

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

Si precisa che con la presente lettera questa Azienda non assume alcun impegno contrattuale e, di conseguenza, può procedere alla revoca della medesima in qualsiasi momento senza ulteriore comunicazione.

Il Direttore U.O.C. Provveditorato-Economato  
dott.ssa Antonietta Costantini



Da "tender.integralifesciencesitaly@legalmail.it" <tender.integralifesciencesitaly@legalmail.it>  
A "provveditorato@ospedalecasertapec.it" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>  
Data sabato 14 marzo 2020 - 12:24

**PREVENTIVO PER LA FORNITURA DI SOSTITUTO DERMICO RIGENERATIVO PER LA  
UOC DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE**

---

Buongiorno,

con la presente alleghiamo offerta per quanto in oggetto

Restiamo a disposizione e porgiamo cordiali saluti

--  
Integra Lifesciences Italy S.r.l.  
Tender Office  
Tel.: +39 02 577.892.218  
Tel.: +39 02 577.892.215  
Fax: +39 02 575.113.71  
e-mail: custsvctenderitaly@integralife.com  
PEC: tender.integralifesciencesitaly@legalmail.it

---

**Allegato(i)**

Distribuzione Esclusiva Integra\_TT\_101019 ITAL.pdf (71 Kb)  
Mod C08 - rev. 7 - Condizioni di fornitura.pdf (46 Kb)  
P2020-0490-92236- AO SANNA E SSEBASTIANO\_tt.pdf (226 Kb)



10 Ottobre 2019

**A chi di competenza**

La scrivente società **Integra LifeSciences Corporation** (di seguito "Integra") con sede a 311 Enterprise Drive, N.J. 08536, USA, certifica che la società **Integra Lifesciences Italy s.r.l.** (di seguito "Distributore"), con sede presso il Centro Direzionale Milanofori, Strada 6, Palazzo N/3, 20089 Rozzano (MI) opera quale distributore esclusivo autorizzato dei prodotti sotto elencati, inclusi tutti i relativi accessori, strumenti e dispositivi (di seguito "Prodotti") per il territorio Italia, Repubblica di San Marino e Città del Vaticano (qui di seguito "Territorio").

**Elenco dei prodotti**

Linea prodotto – Marchio registrato	Descrizione
Matrice di rigenerazione dermica a strato singolo INTEGRA® SL (IDRT-SL)	Cute artificiale
Matrice di rigenerazione dermica a doppio strato singolo INTEGRA® TS (IDRT-TS)	Cute artificiale
Matrice di rigenerazione dermica a strato singolo sottile INTEGRA® SL (IDRT-SL Thin)	Cute artificiale
Matrice di rigenerazione dermica (meshata)	Cute artificiale e medicazione ferite
Matrice dermica Flowable INTEGRA®	Matrice dermica Flowable per la rigenerazione dermica
Dermatomi Padgett™	Dermatomi ed accessori
LICOX® Recon Monitor per il monitoraggio dell'ossigeno	Sistema di monitoraggio dell'ossigeno tissutale per la chirurgia ricostruttiva, sonde ossigeno e sonde guida parenchimale
Neuragen®	Guida per nervi
Neurawrap®	Protettore per nervi
Linee di prodotto Medihoney®	Medicazioni al miele
Linee di prodotto TCC-EZ™	Sistema di ingessatura a contatto totale
SurgiMend® 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 e SurgiMend® - e	Matrice di rinforzo per i tessuti molli
SurgiMend® MP Matrice di collagene	Matrice di rinforzo per i tessuti molli
SurgiMend® Matrice di collagene PRS e SurgiMend® Matrice di collagene PRS meshato	Matrice di rinforzo per i tessuti molli
PrMatrix®	Matrice dermica

Questo certificato è valido alla data della presente lettera.

In fede

Peter Cox, Direttore Ortopedia e Tessuti dermici, Europa



**1. Accettazione ordini**

**1.1** Gli ordini d'acquisto devono essere indirizzati a Integra Lifesciences Italy S.r.l. Centro Direzionale Milanofori Strada 6 Pal. N3 Rozzano (MI) Tel. 02.5778921 Fax. 02.57511371 PEC: [integralifesciencesitaly@legalmail.it](mailto:integralifesciencesitaly@legalmail.it)

**1.2** Gli ordini d'acquisto telefonici devono essere confermati per iscritto, indicando chiaramente: "conferma d'ordine telefonico".

**1.3** Gli ordini d'acquisto si intendono accettati solo dopo il ricevimento della loro conferma scritta.

**1.4** E' previsto un minimo di ordine e spedizione di € 200,00.

**2. Prezzi**

**2.1** I prezzi offerti comprendono i costi per l'imballaggio.

**2.2** I prezzi offerti non comprendono l'IVA.

**2.3** I prezzi offerti devono essere considerati validi fino allo scadere del documento d'offerta.

**2.4** I prezzi del listino possono essere variati da Integra Lifesciences Italy S.r.l. senza preavviso.

**3. Condizioni di pagamento**

**3.1** Se non diversamente specificato nell'accettazione dell'ordine, l'acquirente accetta di rimettere il pagamento completo all'indirizzo indicato nella fattura, per tutte le spedizioni, entro 30 giorni a partire dalla data di consegna.

**3.2** Nel caso in cui il pagamento non sia rimesso completamente entro il termine pattuito, l'acquirente dovrà pagare un interesse al tasso previsto dal D.L. 182/2012.

**3.3** Nel caso di nuovo cliente, che non sia ente pubblico, è richiesto il pagamento all'ordine; eventuali deroghe a tale disposizione devono essere concordate direttamente con Integra Lifesciences Italy S.r.l.

**3.4** L'acquirente si assume tutti gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'articolo 3 della legge 13 agosto 2010 n. 135 e successive modifiche.

**4. Tempi e modalità di consegna**

**4.1** Se non diversamente specificato nell'offerta, Integra Lifesciences Italy S.r.l. si impegna a consegnare la merce ordinata entro il termine stimato di 30 giorni (per le apparecchiature) o di 20 giorni (per il consumabile) a partire dalla data di accettazione dell'ordine.

**4.2** La merce viaggia a rischio e pericolo dell'acquirente, anche se venduta franco destino.

**4.3** La consegna della merce deve essere sempre intesa come effettuata su piano strada, dove si presume sia predisposto il ricevimento merci dell'acquirente.

**5. Accettazione e restituzione delle merci**

**5.1** Nessun prodotto può essere reso a Integra Lifesciences Italy S.r.l. senza la sua preventiva autorizzazione scritta.

**5.2** Rese non autorizzate saranno rispediti al mittente a spese di questo.

**5.3** L'eventuale reclamo deve essere comunicato per iscritto a Integra Lifesciences Italy S.r.l. entro giorni 8 (otto) dalla data di ricevimento della merce; trascorso tale termine la merce si intende definitivamente accettata, con decadenza di ogni diritto o azione al riguardo, e l'acquirente sarà tenuto a provvedere al pagamento secondo le condizioni qui riportate al punto 3 (tre).

**5.4** La richiesta di reso deve contenere le seguenti informazioni: numero codice, quantità, numero lotto, causa del reso (merce mancante o non corrispondente ai termini indicati nel contratto di vendita, merce difettosa).

**5.5** Le spese di spedizione dei prodotti resi sono a carico dell'acquirente.

**6. Termini di garanzia da difetto di costruzione di apparecchi**

**6.1** Se non diversamente specificato sul preventivo, Integra Lifesciences Italy S.r.l. garantisce all'acquirente che l'apparecchiatura a lui venduta è, all'atto dell'invio, esente da difetti sia nel materiale che nella lavorazione. In base a tale garanzia, Integra Lifesciences Italy S.r.l. si dichiara disposta a riparare o sostituire, a propria discrezione, senza alcun addebito a carico dell'acquirente, sempreché lo strumento sia installato sul territorio nazionale, qualsiasi parte dell'apparecchiatura, fatto salvo l'uso improprio della stessa ed eventi non correlati al funzionamento della stessa, entro mesi 12 (dodici) dalla data di consegna all'acquirente, o dalla data di collaudo.

**6.2** Ad installazione avvenuta, qualsiasi messa a punto, regolazione, ripulitura o ricalibratura, non causata da difetti provati nel materiale o nella lavorazione, verrà eseguita solo in base alle tariffe di assistenza in vigore presso Integra Lifesciences Italy S.r.l.

**6.3** Integra Lifesciences Italy S.r.l. si impegna ad onorare i termini di garanzia descritti in questo stesso punto 6 (sei) delle condizioni generali di fornitura, solo in seguito a notifica scritta da parte dell'acquirente di un eventuale difetto dell'apparecchiatura venduta. Allo scopo di assicurare un adeguato servizio di garanzia, Integra Lifesciences Italy S.r.l. si riserva il diritto di decidere se effettuare l'intervento di riparazione presso il cliente, oppure presso i propri centri di assistenza autorizzati, con trasporto e assicurazione a carico dell'acquirente.

**6.4** La componentistica soggetta ad usura, laddove presente, quale parti in gomma, in plastica, in vetro, lampade, filtri, prefiltri, sensori "tube termistor", ecc., non può rientrare nei termini di garanzia descritti in questo stesso punto 6 (sei) delle condizioni generali di fornitura.

**7. Installazione e collaudo delle apparecchiature**

**7.1** Per apparecchiature che richiedono l'installazione da parte del personale di assistenza tecnica di Integra Lifesciences Italy S.r.l., è compito dell'acquirente preparare il luogo di installazione e fornire i servizi richiesti (energia elettrica, acqua, scarichi, aria compressa, bombole di gas, risorse per il prelevamento e il trasferimento delle apparecchiature nella loro posizione, permessi, licenze, approvazioni, ecc.). Se ciò non fosse fatto, Integra Lifesciences Italy S.r.l. esporrà un costo di servizio per la manodopera e il materiale impiegati.

**7.2** Il collaudo, che sia effettuato in sede o presso il cliente, è incluso nel prezzo offerto.

**7.3** Il personale di assistenza tecnica ed il personale addetto alle vendite di Integra Lifesciences Italy S.r.l. non sono autorizzati a sottoscrivere alcuna clausola di indennizzo o scarico di responsabilità a nome di Integra Lifesciences Italy S.r.l. All'atto dell'installazione il personale di Integra Lifesciences Italy S.r.l. si limiterà ad illustrare all'operatore le modalità di un corretto uso dello strumento.

**8. Foro competente**

Per qualsiasi controversia derivante dalla fornitura delle apparecchiature indicate sul preventivo e dall'esecuzione del contratto di compravendita e dai servizi di garanzia è esclusivamente competente il foro di Milano.



Spett.le  
AO SANNA E SSEBASTIANO  
VIA PALASCIANO SNC  
81100 CASERTA (CE)

P2020-0490  
GV/ct Preventivo n. 92236 - 1 del 13/03/2020

**OGGETTO: PREVENTIVO PER LA FORNITURA DI SOSTITUTO DERMICO RIGENERATIVO PER LA UOC DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE**

La scrivente società INTEGRA LIFESCIENCES ITALY SRL Strada 6 Palazzo N3 - Milanofiori - 20089 Rozzano (MI), tel. 02/5778921, fax 02/57511371, E-mail [integralifesciencesitaly@legalmail.it](mailto:integralifesciencesitaly@legalmail.it); codice fiscale e partita iva 09284460962, Iscrizione C.C.I.A.A. 09284460962 REA MI - 2080760

**OFFRE:**

CODICE	DESCRIZIONE	UM	Q.TA' CONF	PEZZI PER CONF	PREZZO LISTINO UNIT	SC (%)	PREZZO NETTO UNIT	PREZZO NETTO CONF	IMPORTO	IVA (%)
82021	IDRT - TS INTL 1pk 2x2	EA	1	1	1.162,00	28,57	830,00	830,00	830,00	4
84051	IDRT - TS INTL 1pk 4x5	EA	1	1	2.702,00	28,57	1.930,00	1.930,00	1.930,00	4
84101	IDRT - TS INTL 1pk 4x10	EA	1	1	3.878,00	28,57	2.770,00	2.770,00	2.770,00	4

**TOTALE OFFERTA IVA ESCLUSA:** 5.530,00 EUR (CINQUEMILACINQUECENTOTRENTA/00)

**CONDIZIONI DI FORNITURA:**

**PAGAMENTO** Net 60 Days  
In caso di ritardo pagamento saranno applicati gli interessi previsti dal D. Lgs. 192/2012  
**IVA** A VOSTRO CARICO COME PROPOSTA  
**IMBALLO** Gratuito  
**TRASPORTO** PORTO FRANCO  
**CONSEGNA** Pronta. Entro 20 giorni per i prodotti non a magazzino  
**GARANZIA** 12 MESI  
**VALIDITA'** 31.12.2020  
**NOTE** In caso di aggiudicazione i prezzi si intendono fissi e invariabili per tutta la durata della fornitura  
Il confezionamento indicato per ciascun prodotto si intende indivisibile

**ALLEGA:**

Mod. C08 - Condizioni di fornitura

Restando a vostra disposizione per eventuali altri chiarimenti in merito porgiamo cordiali saluti.

INTEGRA LIFESCIENCES ITALY SRL  
DANIELE IRTO  
Procuratore

Integra LifeSciences Italy S.r.l. • società con socio unico  
20089 Rozzano (MI) • Centro Direzionale Milanofiori • Strada 6 Palazzo N 3  
Tel (+39) 02-5778921 • Fax (+39) 02-57511371 PEC • [integralifesciencesitaly@legalmail.it](mailto:integralifesciencesitaly@legalmail.it)  
CF / P.IVA / Registro delle Imprese di Milano no. 09284460962 • REA 2080760  
Capitale Sociale EUR 1 000 000 interamente versato • [integralife.com](http://integralife.com)  
Certified ISO:9001:2008 by Bureau Veritas Italia S.p.A con accreditamento ACCREDIA





**REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA  
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

**ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE**

**relativa alla DETERMINA DIRIGENZIALE con oggetto:**

**Procedura negoziata, ai sensi dell'art.63 comma 2 lett.b) D.Lgs. n.50/2016, per l'affidamento della fornitura di n. 20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per la UOC Chirurgia Vascolare - cig ZEF2C8C1EC**

**ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE 1 (per le proposte che determinano un costo per l'AORN)**

Il costo derivante dal presente atto : €5.751,20

- è di competenza dell'esercizio 2020 , imputabile al conto economico 5010108010 - Dispositivi medici impiantabili attivi da scomputare dal preventivo di spesa che presenta la necessaria disponibilità
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento

Caserta li, 06/04/2020

**il Dirigente GEF incaricato  
UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA  
Eduardo Scarfiglieri**



**REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA  
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

**Determina Dirigenziale N. 187 del 07/04/2020**

**PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO**

**OGGETTO: Procedura negoziata, ai sensi dell'art.63 comma 2 lett.b) D.Lgs. n.50/2016, per l'affidamento della fornitura di n. 20 pezzi di sostituto dermico rigenerativo varie misure per la UOC Chirurgia Vascolare - cig ZEF2C8C1EC**

In pubblicazione dal 07/04/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

**Atto immediatamente esecutivo**

**UOC AFFARI GENERALI**

**Direttore Eduardo Chianese**

***Elenco firmatari***

*Antonietta Costantini - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO*

*Eduardo Scarfiglieri - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA*

*Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI, il funzionario Mauro Ottaiano*