

**1.0 Identifikace prostředku a obecné informace**

i) **Číslo dokumentu:** MS-0102

ii) **Obchodní názvy prostředku:** CardioCel Cardiovascular Patch a VascuCel Vascular Patch

iii) **Název a adresa výrobce:**

Oficiální název výrobce:	LeMaitre Vascular, Inc.
Adresa:	63 Second Avenue, Burlington, MA. 01803, USA

iv) **SRN:** US-MF-000016778

v) **Základní UDI-DI:** CardioCel 08406631CardioCelUW; VascuCel 08406631VascuCelGM

vi) **Kódy položek prostředků, jejich popisy a základní UDI**

Katalogové číslo	Název produktu	Rozměry
EC0202	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel	2 x 2 cm
EC0404	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel	4 x 4 cm
EC0508	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel	5 x 8 cm
EC0614	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel	6 x 14 cm
EC0404N	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel Neo	4 x 4 cm
EC0508N	Adaptovaný kolagenový scaffold CardioCel Neo	5 x 8 cm
EV0880	Záplata VascuCel Bioscaffold	0,8 x 8 cm
EV1014	Záplata VascuCel Bioscaffold	1 x 14 cm
EV2080	Záplata VascuCel Bioscaffold	2 x 8 cm

vii) **Nomenklatura zdravotnického prostředku Kód / popis GMDN: 35273 Kód / popis CND: P07020101 Kód / popis EMDN: 57889**

viii) **Třída prostředku**

Název výrobce	Klasifikace MDR	Pravidlo
Kardiovaskulární záplata CardioCel	III, implantabilní	8 a 18
Cévní záplata VascuCel	III, implantabilní	8 a 18

ix) **Rok vydání prvního certifikátu (CE) pro prostředek.**

Název prostředku	Datum prvního označení CE	Úřad
Kardiovaskulární záplata CardioCel	13. srpna 2013	MDD 93/42/EHS
Cévní záplata VascuCel	7. března 2019	

x) **Zplnomocněný zástupce, je-li to relevantní; název a SRN**

Zplnomocněný zástupce pro EU:	LeMaitre Vascular GmbH Otto-Volger-Str. 5 a/b 65843, Sulzbach/Ts Německo
SRN:	DE-AR-000013539

xi) **Název oznámeného subjektu (oznámený subjekt, který bude validovat SSCP) a jedinečné identifikační číslo oznámeného subjektu**

BSI Group The Netherlands B.V. Identifikační číslo: 2797  
Say Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, Nizozemsko

## 2.0 Určené použití prostředku

- i) Určené použití: Záplata CardioCel je určena k použití jako záplata v srdečních a cévních defektech. Záplatový materiál je trvalý implantát používaný k rekonstrukci poškozených tepen nebo srdeční tkáně. Cévní záplata VasuCel je určena k použití jako záplata při rekonstrukci periferních cév a posílení linie stehu.
- ii) Indikace a cílové populace:
  - Kardiovaskulární záplata CardioCel je určena k rekonstrukci srdečních a cévních defektů, včetně intrakardiálních defektů, septálních defektů, plastika chlopní a chlopenního anulu a rekonstrukce velkých cév.
  - Záplata VasuCel Bioscaffold je určena k použití jako záplatový materiál při léčbě onemocnění karotidy během karotické endarterektomie, při léčbě aneurysmat během rekonstrukcí femorální arterie, při cévní rekonstrukci během revizí arteriovenózního přístupu a k vyztužení suturní linie.

### Cílová populace:

Kardiovaskulární záplata CardioCel je určena pro pacienty jakéhokoli pohlaví, věku nebo etnického původu, kteří potřebují trvalou implantaci k rekonstrukci vrozených srdečních vad a dalších srdečních deformit nebo defektů vzniklých v důsledku poranění srdce či poruchy jeho funkce, pokud je rekonstrukce pomocí záplatového materiálu klinicky indikována. Neexistují žádné údaje o použití tohoto prostředku u těhotných žen.

Cévní záplata VasuCel je určena pro pacienty jakéhokoli pohlaví, věku nebo etnického původu, kteří potřebují cévní rekonstrukci. Pro použití tohoto prostředku u těhotných žen nebo dětí nejsou k dispozici žádné údaje. Je na rozhodnutí chirurga, zda jej u této populace použít.

- iii) Kontraindikace a/nebo omezení
  - Kontraindikováno u pacientů se známou nebo suspektickou přecitlivělostí na bovinní kolagen a bovinní perikard.

## 3.0 Popis prostředku

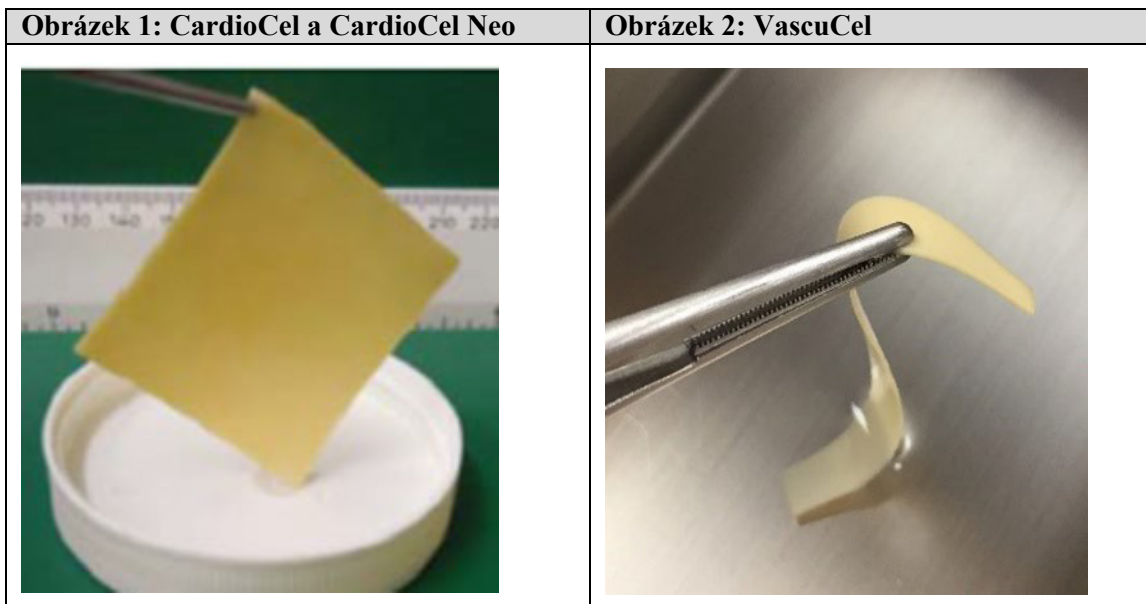
- i) Popis prostředku

Záplata CardioCel Bioscaffold (obrázek 1) a záplata VasuCel Bioscaffold (obrázek 2) jsou biologické scaffoldy připravené z bovinního perikardu pomocí technologie zpracování tkáně ADAPT®. Prostředky jsou sterilní, sytě bílé, vlhké, předem nastříhané ploché listy acelulárního kolagenu dodávané sterilně v roztoku propylenglykolu a zatavené v obalu nepropustném pro vzduch a vlhkost. Záplaty CardioCel Bioscaffold a VasuCel Bioscaffold se dodávají v různých velikostech. Označení CardioCel Neo se používá pro výrobky o tloušťce 0,25–0,40 mm, které jsou dostupné ve dvou velikostech: 4 cm x 4 cm a 5 cm x 8 cm (všechny ploché).

Záplaty CardioCel Bioscaffold a VasuCel Bioscaffold jsou vyráběny z bovinního perikardu získávaného výhradně ze stád pocházejících z Austrálie, z plemen Bos Taurus, včetně Hereford, Poll Hereford, Angus, Murray Grey, Shorthorn, Charolais, Limousin a Simmental. Austrálie, v níž nikdy nebyl zaznamenán případ transmisivních spongiformních encefalopatií (TSE) postihujících zvířata, je Světovou organizací pro zdraví zvířat ([www.oie.int](http://www.oie.int)) považována za zemi se zanedbatelným rizikem bovinní spongiformní encefalopatie (BSE) a klusavky. Záplaty CardioCel Bioscaffold Patch a VasuCel Bioscaffold Patch jsou tvořeny tkáňově upraveným bovinním perikardem zesíťovaným ve zředěném roztoku glutaraldehydu (GA) a ošetřeným antikalcifikačním

procesem ADAPT, který podle studií na malých i velkých zvířatech omezuje kalcifikaci. Záplaty CardioCel Bioscaffold ani VascuCel Bioscaffold neobsahují žádnou přidanou léčivou látku. Detoxikovaný a inertní scaffold slouží jako regenerační platforma pro buněčnou rekonstrukci. Perikardiální tkáň je zpracovávána v souladu s normou ISO 22442-2:2020 Zdravotnické prostředky používající živočišné tkáně a jejich deriváty – Část 2: Kontrola původu, odběru a manipulace.

Záplata CardioCel Bioscaffold je určena k trvalé implantaci u lidí a je indikována k léčbě srdečních a cévních vad, včetně intrakardiálních defektů, septálních defektů, plastik srdečních chlopní a chlopenního anulu, rekonstrukce velkých cév a rekonstrukci periferních cév. Záplata VascuCel Bioscaffold je rovněž určena k trvalé implantaci u lidí a je indikována k použití jako záplatový materiál při rekonstrukci velkých cév a rekonstrukci periferních cév. Volba prostředku závisí na velikosti a umístění operačního pole. Záplaty CardioCel Bioscaffold a VascuCel Bioscaffold jsou určeny k zastržení do požadovaného tvaru a k implantaci technikou volného ručního šití. Prostředky lze upravit zastržením do požadovaného odpovídajícího tvaru a velikosti.



- ii) Odkaz na předchozí generace: Jedná se o zavedený výrobek, který je již dostupný na trhu a je určen pro dobře zavedený zamýšlený účel použití.
- iii) U předmětného prostředku nejsou žádné nové konstrukční prvky, indikace, požadavky ani cílové populace.
- iv) Popis veškerého příslušenství, které je určeno k použití v kombinaci s prostředkem: S tímto prostředkem není dodáváno žádné příslušenství.
- v) Popis jakýchkoli dalších prostředků a výrobků, které jsou určeny k použití v kombinaci s prostředkem: Žádný další prostředek ani výrobek není určen k použití v kombinaci s tímto prostředkem.

#### 4.0 Rizika a varování

- i) Zbytková rizika a nežádoucí účinky
  - Hodnocení zbytkového rizika se provádí v rámci našich postupů FMEA a řízení rizik. Dospěli jsme k závěru, že přínosy převažují nad případnými zbytkovými riziky a že riziko bylo v maximální možné míře sníženo.

ii) Potenciální komplikace:

Nežádoucí příhody uvedené v IFU	Míra v %	Zdroj z CER
Krvácení	Neuvedeno	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Kalcifikace	0,44 0,09–0,35 0,14	Neklinické údaje Současný stav poznání Údaje o prostředku
Úmrtí	1,2 0,2	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Degenerace implantátů	Neuvedeno	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Dilatace	Neuvedeno	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Obstrukce průtoku	Neuvedeno	Současný stav poznání
Tvorba klinicky významné vazivové tkáně	Neuvedeno	Neklinické údaje Současný stav poznání Údaje o prostředku
Hemolýza	Neuvedeno Neuvedeno	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Infekce	Nezletilí Neuvedeno 0,4 0 Dospělí Neuvedeno 0,21 3,3	Nezletilí Neklinické údaje Současný stav poznání Údaje o prostředku Dospělí Neklinické údaje Současný stav poznání Údaje o prostředku
Infekční endokarditida	6,6	Údaje o prostředku
Zánět	Neuvedeno	Neklinické údaje Současný stav poznání
Infarkt myokardu	Neuvedeno 1,6	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Ruptura záplaty	Neuvedeno	Neklinické údaje
Perikardiální srůsty	Neuvedeno	Současný stav poznání
Tvorba pseudoaneuryzmat	Neuvedeno	Současný stav poznání
Restenóza	3,1	Údaje o prostředku
Stenóza	4,3 1,5	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Cévní mozková příhoda	2,4 1,6	Současný stav poznání Údaje o prostředku
Tromboembolie	0,88	Údaje o prostředku
Trombóza	1,2 0	Současný stav poznání Údaje o prostředku

Neuvedeno = hodnota není k dispozici

iii) Varování a bezpečnostní opatření

**Varování**

1. Použití prostředku po narušení sterility může vést k infekci.

**Bezpečnostní opatření**

1. Poškození prostředku působením chemikálií, mrazu, extrémního tepla nebo chemické sterilizace uživatelem nebylo prozkoumáno. Proto není dlouhodobý chirurgický výsledek po expozici znám.
2. Balení skladujte pravou stranou otočenou nahoru.
3. Vnější část nádoby není sterilní, a nesmí se proto dostat do sterilního pole.
4. Prostředek nepoužívejte, pokud je porušena plomba na uzávěru.
5. Prostředek nepoužívejte v případě porušení indikátoru zmražení.
6. Prostředek nepoužívejte, pokud jsou přítomny známky poškození nádoby nebo úniku z nádoby nebo pokud se roztok zdá zakalený, protože mohla být narušena sterilita produktu.
7. Záplatu nevystavujte žádným roztokům, chemikáliím, antibiotikům, antimykotikům nebo jiným léčivům s výjimkou skladovacího roztoku nebo sterilního fyziologického roztoku, protože by mohlo dojít k nevratnému poškození záplaty, které není patrné při vizuální kontrole.
8. Před operací by potenciální pacienti nebo jejich zástupci měli být informováni o možných komplikacích, které mohou být spojeny s použitím tohoto prostředku.
9. Jako u jiných chirurgických zákroků je možnou komplikací infekce. Sledujte známky rozvoje infekce u pacienta a zajistěte odpovídající terapeutická opatření.

- iv) Další relevantní aspekty bezpečnosti, včetně shrnutí případných bezpečnostních nápravných opatření v terénu (FSCA, včetně FSN), jsou-li relevantní.

**Prodej podle roku a regionu:**

<b>Stížnosti podle Region / rok</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Celkem</b>
Celkový prodej	1.743	7.569	11.246	7.360	8.525	36.443
Celkový počet stížností	6	24	36	40	87	193
Celková míra stížností	0	0,317 %	0,320 %	0,543 %	1,021 %	0,530 %
<b>EU</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Celkem</b>
Stížnosti	0	3	13	3	4	23
Prodej	203	1.785	5.355	1.854	2.896	12.093
Míra (stížnosti/prodej)	0	0,168 %	0,243 %	0,162 %	0,138 %	0,190 %
<b>USA</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Celkem</b>
Stížnosti	5	21	15	24	28	93
Prodej	1.471	5.288	5.399	4.983	4.905	22.046
Míra (stížnosti/prodej)	0,340 %	0,397 %	0,278 %	0,482 %	0,571 %	0,422 %
<b>APAC</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Celkem</b>
Stížnosti	1	0	8	13	55	77
Prodej	69	496	492	523	724	2.304
Míra (stížnosti/prodej)	1,449 %	0,000 %	1,626 %	2,486 %	7,597 %	3,342 %

*\*Do prosince*

**Stížnosti podle typu/kategorie jsou shrnuty v tabulce níže:**

<b>Kategorie stížnosti</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Celkem</b>	<b>Míra výskytu stížností</b>
Vystavení nízkým teplotám	0	1	2	14	51	68	0,187 %
Poškození nádoby	5	6	21	14	14	60	0,165 %
Tloušťka záplaty	0	3	1	10	1	15	0,041 %
Stenóza	0	0	10	0	2	12	0,033 %

Vystavení vysokým teplotám	0	10	0	0	0	10	0,027 %
Poškozená krabice vnějšího balení	0	0	1	0	6	7	0,019 %
Problém s balením (uvolnění těsnění)	0	0	0	0	5	5	0,014 %
Smrštění záplaty	0	4	0	0	0	4	0,011 %
Problém s balením (záplata ve víku)	0	0	0	1	2	3	0,008 %
Vlhký obal	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Zdravotní komplikace	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Žádné selhání prostředku	1	0	0	0	0	1	0,003 %
Problém s balením (chybějící záplata)	0	0	0	1	0	1	0,003 %
Potíže s označením	0	0	1	0	0	1	0,003 %
Vadný indikátor teploty	0	0	0	0	1	1	0,003 %
Chyba na straně uživatele	0	0	0	0	1	1	0,003 %

Mezi nejčastější kategorie reklamací u předmětných prostředků patřilo vystavení nízké teplotě (n = 68), poškození nádoby (n = 60) a nevyhovující tloušťka záplaty (n = 15). Celkový počet stížností činil 54, jak je podrobně uvedeno v tabulce výše.

#### Nápravná a preventivní opatření:

Nápravná a preventivní opatření jsou řešena v souladu s postupem SOP14-001 CAPA. V průběhu sledovaného období od 1. ledna 2019 do 31. prosince 2023 (na základě údajů z CER) byla pro hodnocené prostředky zahájena jedna CAPA. Tato CAPA byla ke dni 29. září 2023 dokončena a uzavřena. Souhrn CAPA otevřených během sledovaného období je uveden v tabulce níže.

CAPA Počet/zahájeno	Souhrn CAPA	Stav
2022-030/ 7. října 2022	Vystavení nízké teplotě – indikátor zmrazení byl vystaven teplotě 0 °C či nižší. Postup SOP byl aktualizován a doplněn štítkem s označením „Nezmrazovat“.	Uzavřeno, 29. září 2023

#### Bezpečnostní nápravná opatření v terénu:

V průběhu sledovaného období od 1. ledna 2018 do 31. prosince 2023 (na základě údajů z CER) společnost LeMaitre nevydala pro produktovou řadu záplat CardioCel a VasuCel žádná oznámení o bezpečnostních opatřeních v terénu.

#### 5.0 Souhrn klinického hodnocení a klinického sledování po uvedení na trh (PMCF)

- i) **Souhrn klinických údajů týkajících se ekvivalentního prostředku, je-li to relevantní: NA**
- ii) **Souhrn klinických údajů z provedených zkoušek prostředku před označením CE, je-li to relevantní**

Před vypracováním CER byly u prostředku CardioCel provedeny následující klinické studie. Tyto klinické studie byly identifikovány buď prostřednictvím vyhledávání v databázích klinických hodnocení, nebo je poskytl výrobce; klinické studie probírané v této části se nemusí nutně překrývat se studiemi nalezenými v odborné literatuře. Pokud je však zjištěno, že se skupiny pacientů překrývají, je snaha zabránit duplicitnímu započítání údajů. Relevantnost tohoto souboru údajů byla posouzena v souladu s dokumentem MDCG 2020-6 a níže je uveden přehled těch údajů, které byly pro toto klinické hodnocení shledány jako relevantní.

1. Studie fáze II zaměřená na prokázání bezpečnosti, účinnosti a klinické funkční způsobilosti prostředku CardioCel u pediatrických pacientů s vrozenými srdečními vadami (2013). Poznámka: Tato studie, publikovaná Neethlingem W. a kol. v roce 2013, zahrnuje stejnou původní skupinu 30 pacientů jako studie Neethlinga W. a kol. z roku 2020. Obě studie přinášely analýzu výsledků u stejné původní skupiny pacientů léčených prostředkem CardioCel. První analýza údajů uváděla bezprostřední a krátkodobé výsledky (se sledováním do 12 měsíců), zatímco druhá analýza přinášela střednědobé až dlouhodobé výsledky při sledování až do 10 let.

**Cíl(e):** Posoudit bezpečnost, účinnost a klinickou funkční způsobilost prostředku CardioCel při korekci vrozených srdečních vad u pediatrických pacientů. Tato studie byla provedena za účelem posouzení antikalcifikační účinnosti prostředku CardioCel v rámci klinické studie fáze II.

Funkční způsobilost prostředku byla posuzována na základě dokumentace těchto parametrů:

- časné morbidity (< 30 dní);
- časově podmíněné incidence komplikací souvisejících s prostředkem (tj. selhání prostředku, tromboembolie, strukturální netěsnost, infekce, reoperace a náhrada prostředku související s prostředkem); a
- hemodynamické funkční způsobilosti prostředku (echokardiografie).

Sekundární cíle zahrnovaly posouzení konstrukčních prvků, jako jsou:

- charakteristiky manipulace;
- charakteristiky tvaru a velikosti; a
- komplikace spojené s implantací.

### **Metody:**

Třicet pediatrických pacientů v jednom centru v Jihoafrické republice podstoupilo implantaci prostředku CardioCel za účelem korekce vrozených srdečních vad. Pacienti byli vybráni na základě anatomického nálezu a symptomů, které odůvodňovaly použití prostředku CardioCel jako bioprotetické náhrady při chirurgické rekonstrukci během operací na otevřeném srdci. Konkrétně šlo o defekt septa síní (ASD), defekt septa komor (VSD), atrioventrikulární septální defekt (AVSD), zvětšení kořene aorty a rekonstrukci výtokového traktu pravé komory (RVOT). Součástí časného kontrolního sledování byl sběr perioperačních a pooperačních údajů. Pooperační hodnocení probíhalo pomocí echokardiografie 6 a 12 měsíců po operaci a pomocí magnetické rezonance (MRI) po 12 měsících u 10 náhodně vybraných pacientů. V navazující studii byly k dispozici další údaje ze sledování až do 36 měsíců, a to pro jednotlivé diagnózy, funkční třídu a konkrétní výkony.

### **Výsledky:**

První implantace byla provedena 29. dubna 2008 a poslední 1. září 2009. Celkově pět pacientů (17 %) zemřelo z příčin nesouvisejících se štěpem; jeden pacient (3,3 %) z dalšího sledování vypadl; a jeden další pacient se dostavil ke kontrole po 6 měsících, avšak následně se nedostavil ke kontrole po 12 měsících. U dvou pacientů (6,6 %), kteří z dalšího sledování vypadli, byly jako důvody absence dalšího sledování uvedeny přestěhování a obtíže s cestováním. Další podrobnosti o sledování jsou uvedeny v tabulce 9 níže.

Došlo k pěti úmrtím; dva pacienti zemřeli během prvních 30 pooperačních dnů (časná mortalita): Jeden pacient s diagnózou hypoplastického aortálního oblouku, koarktace a transpozice velkých tepen zemřel 3 dny po operaci na syndrom akutní respirační tísně v důsledku potransfuzního plicního poškození. Druhý pacient zemřel v důsledku plicně hypertenzní krize po korekci truncus arteriosus. Tři pacienti zemřeli více než 3 měsíce po operaci (pozdní mortalita): 1 pacient (ve věku 3 měsíců) zemřel na oboustranný

chylotorax a septikémii. Druhý pacient (ve věku 18 měsíců) onemocněl komunitně získanou pneumonií a zemřel na sepsi a nízkou plicní perfuzi. Třetí pacient (ve věku 5 let) zemřel 3 měsíce po operaci v místní nemocnici na zástavu srdce. U 1 z 5 pacientů, kteří zemřeli, bylo při echokardiografickém vyšetření při kontrole po 6 a 12 měsících zjištěno reziduální prosakování.

Tyto příhody byly považovány za nesouvisející se štěpem.

Výsledky echokardiografických vyšetření ukázaly anatomicky intaktní a hemodynamicky stabilní rekonstrukce bez jakýchkoli viditelných známek kalcifikace záplaty. Na snímcích magnetické rezonance u 10 pacientů náhodně vybraných k tomuto hodnocení nebyly pozorovány žádné známky kalcifikace. Nebyl prokázán žádný výskyt kalcifikace prostředku, infekce ani tromboembolických příhod. Přestože byly vlastnosti prostředku hodnoceny subjektivně, byly ve většině případů shledány jako přijatelné, a to včetně manipulace, tvaru, velikosti a perioperačních komplikací. U pacientů s vrozenou srdeční vadou sledovaných po dobu 12 měsíců prokázal CardioCel trvalou účinnost a příznivé hemodynamické vlastnosti. Nebyla pozorována žádná morbidita ani mortalita související se štěpem. Po 18 měsících sledování bylo hodnoceno 19 pacientů, po 24 měsících 12 pacientů a po 36 měsících sledování 6 pacientů. U všech pacientů se nevyskytly žádné komplikace ani nežádoucí příhody související se záplatou.

Výsledky echokardiografických vyšetření při kontrolách po 18, 24 a 36 měsících ukázaly zachovanou hemodynamiku bez jakýchkoli viditelných známek kalcifikace záplaty CardioCel.

#### *TABULKA 9 DIAGNÓZY, FUNKČNÍ TŘÍDY PODLE NYHA A CHIRURGICKÉ VÝKONY*

<b>Diagnóza</b>	<b>Počet (%)</b>
Rekonstrukce defektu komorového septa (VSD)	13 (43)
Atrioventrikulární septální defekt (AVSD)	3 (10)
Defekt síňového septa (ASD)	1 (3)
Výtokový trakt pravé komory (RVOT)	2 (7)
Jiné	2 (7)
ASD a VSD	1 (3)
VSD a RVOT	4 (13)
ASD, VSD a RVOT	1 (3)
VSD a jiné	3 (10)
<b>Funkční třída podle NYHA</b>	<b>Počet (%)</b>
Třída I	20 (67)
Třída II	7 (23)
Třída III	2 (7)
Třída IV	1 (3)
<b>Primární chirurgický výkon</b>	<b>Počet (%)</b>
Rekonstrukce defektu komorového septa (VSD)	14 (47)
Atrioventrikulární septální defekt (AVSD)	3 (10)
Defekt síňového septa (ASD)	1 (3)

ASD a VSD	2 (7)
VSD a RVOT	6 (20)
VSD a jiné	2 (7)
Cévní záplata	1 (3)
Jiné	1 (3)
Následné sledování	<b>Počet (%)</b>
Celkový počet implantací	30
Počet pacientů ztracených ze sledování v důsledku mortality nesouvisející se štěpem	5
Kontrola po 6 měsících	21/25 (84)
Kontrola po 12 měsících	18/25 (72)
Kontrola po více než 12 měsících	14/25 (56)

*Závěr:*

U pacientů s vrozenou srdeční vadou sledovaných po dobu 12 měsíců prokázal CardioCel bezpečnost, trvalou účinnost a příznivé hemodynamické vlastnosti. Během studie došlo k pěti úmrtím, žádné z nich však nesouviselo s prostředkem. V prodloužené studii až do 84 měsíců nebyla pozorována žádná morbidita ani mortalita související se štěpem a nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody související se štěpem.

Při echokardiografickém vyšetření po 12 měsících byla u všech pacientů zjištěna stabilní hemodynamická data; obdobně i při sledování po 18–36 měsících u 19 pacientů (76 % populace přeživší chirurgický výkon), přičemž nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody. CardioCel tak vykazoval příznivé výsledky z hlediska bezpečnosti.

*Diskuse:*

Tato studie přináší důkazy o tom, že CardioCel lze použít jako záplatu k rekonstrukci několika typů vrozených srdečních vad u pediatrických pacientů, včetně ASD, VSD a AVSD; zahrnovala také rekonstrukci RVOT, rekonstrukci aortálního oblouku, rekonstrukci truncus arteriosus a zvětšení kořene aorty. Studie má však určitá omezení daná svým uspořádáním: jde o nerandomizovanou jednocentrickou studii s malým počtem pacientů a bez kontrolní skupiny.

Přesto prostředek v průběhu celé studie opakovaně vykazoval žádoucí vlastnosti, včetně tloušťky, flexibility a elasticity. Výsledky z hlediska funkční způsobilosti a bezpečnosti byly lepší u rekonstrukcí septálních defektů než u komplikovanějších indikací. Složitost chirurgické rekonstrukce byla hodnocena pomocí Aristotelova skóre komplexity. Pět pacientů, kteří zemřeli, mělo významně vyšší skóre než pacienti, kteří přežili [průměr = 12,40 (1,70) u zemřelých pacientů oproti 7,02 (2,41) u přeživších pacientů; hodnota  $P < 0,0001$  při t-testu]. Fisherův test ukázal, že pacienti s vysoce komplexními chirurgickými rekonstrukcemi měli významně nižší míru přežití než pacienti s rekonstrukcemi s nízkou komplexitou (hodnota  $P = 0,0055$ ; přežití 58 % ve skupině s vysokou komplexitou a 100 % ve skupině s nízkou komplexitou). V dalším průběhu sledování studie již nebyla hlášena žádná další úmrtí, jak dokládá níže uvedené shrnutí studie střednědobého až dlouhodobého sledování.

Nebyla pozorována žádná klinicky významná kalcifikace ani žádná morbidita či mortalita související se štěpem. Celkově tato studie ukázala slibné výsledky při rekonstrukci septálních defektů pomocí prostředku CardioCel u indikovaných pacientů, kteří by jinak měli jen omezené alternativní možnosti léčby.

**iii) Souhrn klinických údajů z jiných zdrojů, je-li to relevantní:**

Vyhledávání v literatuře bylo provedeno dne 17. ledna 2024 podle strategie uvedené v protokolu pro vyhledávání literatury a bylo zaměřeno na identifikaci publikací týkajících se tkáňových produktů LeTEP. Pečlivý screening a následné posouzení a analýzu údajů provedli kvalifikovaní odborníci. Na základě limitů a kritérií stanovených v protokolu literární rešerše bylo identifikováno celkem 97 referencí. Po automatickém odstranění duplicit bylo k dalšímu posouzení určeno 33 referencí. Z nich bylo 18 vyloučeno. Ve 12 případech to bylo z důvodu typu článku. Tři položky představovaly kazuistiky nebo klinické studie. Dvě reference byly vyloučeny z důvodu uvádění souhrnných dat. Nakonec 1 reference neuváděla údaje o bezpečnosti ani funkční způsobilosti prostředku. Po ručním doplnění jedné reference bylo celkem 16 referencí vyhodnoceno jako relevantních pro literaturu k prostředku a zařazeno do CER.

Níže uvedená tabulka poskytuje podrobný přehled klinických důkazů ponechaných pro tkáňové produkty LeTEP.

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
IV	č. 1 Bell D. et al. 2019 [79]	Uzavření VSD a ASD: 183 záplat (36 %) Rekonstrukce AVSD: 38 záplat (7,6 %) Rekonstrukce plicnice (PA): 103 (20,5 %) Rekonstrukce RVOT: 74 (14,8 %) Aortální chlopeč/kořen/oblouk aorty: (10,4 %) Plastika chlopně (aortální, mitrální, trikuspidální): 30 (6 %) Intraatriální baffl: 18 (3,6 %)	377 pacientů / 501 záplat CardioCel Novorozenci: 62 (12,4 %) Kojenci: 285 (56,9 %) > 1 rok: 154 (30,7 %)	Infekce záplaty: nehlášeno (N/A)  Dehiscence záplaty: n = 1  Kalcifikace záplaty: n = 0  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: trombóza n = 1  Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: 14 implantátů (2,8 %) vyžadovalo 18 reintervencí (3,6 %) Úmrtnost: 11 úmrtí (2,9 %), z toho jeden případ s CardioCel	CardioCel vykazuje při použití k rekonstrukci vrozených srdečních vad dobrou dlouhodobou trvanlivost. U novorozenců, kojenců a starších dětí dosahuje srovnatelných výsledků v systémovém i plicním oběhu.  Nebyl zjištěn významný rozdíl v době bez nutnosti reintervence mezi novorozenci, kojenci a staršími dětmi.  Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve funkční způsobilosti CardioCel v plicním oběhu ve srovnání se systémovým oběhem.	Medián: 31 měsíců, rozmezí 1 až 60 měsíců
IV	č. 2 Bell D. et al. 2019 [80]	VSD: 69 záplat (35 %) Plicní tepna: 34 (17,43 %) ASD: 18 záplat (9,2 %) transanulární záplaty: 15 záplat (7,69 %) AVSD: 11 záplat (5,6 %) Aortální oblouk: 11 záplat (5,6 %) Intraventrikulární baffly: 8 (4,1 %) Konduit pulmonální artérie: 6 (3,0 %) Plicní cíp: 5 (2,56 %)	135/195 Záplata CardioCel Novorozenci: 19 (13,6 %) Kojenci: 77 (55 %) > 1 rok: 44 (31,4 %)	Infekce záplaty: n = 0  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)  Kalcifikace záplaty: n = 0  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: Osm pacientů (n = 135, 5,9 %) vyžadovalo reintervenci ve 12 případech. U 6 z těchto pacientů byla implantace CardioCel hlavní indikací k intervenci.  Úmrtnost: žádné úmrtí přímo	Po 24 měsících a při delším sledování zůstává funkční způsobilost CardioCel přijatelná a hemodynamické vlastnosti jsou dobré.  CardioCel lze použít ve všech věkových skupinách a u širokého spektra vrozených vad v systémovém	Sledování bylo dokončeno z 98,5 %, přičemž 3 pacienti z dalšího sledování vypadli (2 se vrátili na Polynéské ostrovy a 1 do Afriky). Došlo k 6 úmrtím (4,6 %), žádné však přímo

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
		<p>Přerušená MPA: 4 (2,0 %)</p> <p>Rekonstrukce systémových žil: 3 (1,53 %)</p> <p>Rekonstrukce aortopulmonálního okénka: 3 (1,53 %)</p> <p>Rekonstrukce supravaleární stenózy: 3 (1,53 %)</p> <p>Intraatriální baffl: 2 (1,0 %)</p> <p>Jiné: 3 (1,53 %)</p>		<p>Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)</p> <p>Tromboembolie: Trombóza n = 1</p> <p>Amputace: nehlášeno (N/A)</p>	<p>nesouviselo s CardioCel.</p>	<p>i plicním oběhu. Vykazuje přijatelné hemodynamické vlastnosti. Zdá se, že je odolný vůči infekci, a po 24 měsících a při delším sledování jsme nezjistili žádné echokardiografické ani radiologické známky kalcifikace.</p> <p>Reintervence byly vyvolány stenózou sekundárně vzniklé granulační tkáně. Podle našich celkových zkušeností za posledních 5 let nevedla silnější tvorba granulační tkáně na drsnějším povrchu záplaty k žádnému dalšímu významnému hemodynamickému zúžení nad rámec toho, co bylo popsáno v této studii. Je možné, že tvorba granulační tkáně časem ustupuje.</p> <p>CardioCel dosahuje srovnatelných výsledků v systémovém i plicním oběhu.</p>	<p>nesouviselo s CardioCel. Medián doby sledování u zbývajících 126 pacientů činil 39 měsíců (rozmezí 27–54 měsíců).</p>
IV	č. 3 Nordmeyer S. et al. 2018 [81]	<p>Plastika aortální chlopně (náhrada nebo augmentace chlopně)</p> <p>Patnáct pacientů již v minulosti podstoupilo operaci aortální chlopně a dalších 14 pacientů dříve absolvovalo transkatérovou balonkovou valvuloplastiku aortální chlopně.</p>	<p>N = 40</p> <p>Medián věku: 9 (1,7–34) let</p>	<p>Infekce záplaty: Nebylo hlášeno (N/A)</p> <p>Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Kalcifikace záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)</p>	<p>Míra reintervencí: n = 8 (20 %)</p> <p>Úmrtnost: n = 1 (2,5 %)</p>	<p>Náš soubor byl malý a heterogenní a tvořili jej pacienti s vrozeně abnormální aortální chlopní, u nichž byla provedena náhrada aortální chlopně (AVR) s rozšířením cípů.</p> <p>Na základě našich zkušeností by měl být decelularizovaný bovinní perikardiální materiál používaný jako záplata při plastice cípů aortální chlopně u pacientů s vrozenou patologií aortální chlopně používán obezřetně.</p>	<p>Medián sledování: 22 (6–42) měsíců.</p>

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
				Tromboembolie: nehlášeno (N/A)			
				Amputace: nehlášeno (N/A)			
III	č. 4 Patukale et al. 2023	<p>Kořen aorty/sinus: CardioCel (n = 46) CardioCel Neo (n = 7) Aortální chlopeň – rozšíření cípu: CardioCel (n = 33) CardioCel Neo (n = 27) Aortální chlopeň – náhrada cípu: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 5) Aortální chlopeň – jiné: CardioCel (n = 12) CardioCel Neo (n = 3) Augmentace aortálního oblouku: CardioCel (n = 40) CardioCel Neo (n = 3) CardioCel 3D (n = 73) Vzestupná aorta: CardioCel (n = 39) CardioCel Neo (n = 4) CardioCel 3D (n = 7) ASD: CardioCel (n = 56) CardioCel Neo (n = 6) Zvětšení síně – levé: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 2) Zvětšení síně – pravé: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) AVSD – korekce jednou záplatou: CardioCel (n = 11) AVSD – korekce dvěma záplatami – komponenta ASD: CardioCel (n = 14) CardioCel Neo (n = 1) AVSD – korekce dvěma záplatami – komponenta VSD: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Větev plicnice: CardioCel (n = 131) CardioCel Neo (n = 21) CardioCel 3D (n = 2) Intraatriální baffl: CardioCel (n = 24) Hlavní plicnice – augmentace: CardioCel (n = 86) CardioCel (n = 8) Hlavní plicnice – rekonstrukce pahýlu po přerušení: CardioCel (n = 14) Mitrální chlopeň – přední cíp AML: CardioCel (n = 8) CardioCel Neo (n = 4)</p>	<p>752 pacientů (n = 1184 záplat) n = 752 (1184 záplat). Z celkového počtu záplat bylo implantováno n = 957 (81 %) záplat CardioCel, n = 142 (12 %) záplat CardioCel Neo a n = 85 (7 %) záplat CardioCel 3D.</p> <p>Medián věku v době implantace činil 12 měsíců [interkvartilové rozmezí (IQR) 3,6–84].</p>	<p>Infekce záplaty: (n = 0)</p> <p>Dehiscence záplaty: n = 1. U pacienta se po operaci rozvinula hluboká sternální infekce, která vedla k dehiscenci záplaty CardioCel použité při pravostranné ventrikulotomii, avšak z této záplaty se nepodařilo izolovat žádný vyvolávající mikroorganismus.</p> <p>Kalcifikace záplaty: n = 2 (0,18 %). Po jedné pro plastiku aortální chlopně a mitrální chlopně.</p> <p>Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)</p> <p>Tromboembolie: n = 2 (0,18 %). Jedna po augmentaci aortálního oblouku a jedna při plastice pulmonální chlopně.</p> <p>Amputace: nehlášeno (N/A)</p>	<p>Míra reintervencí: Z 1097 záplat s kompletními údaji z následného sledování si reintervenci vyžádalo n = 67 (6,1 %). Úmrtnost: n = 1. Souvisela s CardioCel.</p>	<p>CardioCel lze použít k řešení celé řady vrozených srdečních vad. V naší studii byla u pacientů s implantovanou záplatou CardioCel četnost reintervencí vyšší při použití záplaty CardioCel k augmentaci plicních tepen u novorozenců a k plastice aortální chlopně než při jejím použití v jiných lokalizacích.</p>	<p>Medián doby sledování byl 2,1 roku (IQR 0,6–4,6).</p>

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
		<p>Mitrální chlopeč – jiné: CardioCel (n = 7) CardioCel Neo (n = 1) Mitrální chlopeč – zadní cíp PML: CardioCel (n = 11) CardioCel Neo (n = 6) Jiné: CardioCel (n = 57) CardioCel Neo (n = 7) CardioCel 3D (n = 2) Plicnicová chlopeč – monokusální: CardioCel (n = 7) Plicnicová chlopeč – Sungova rekonstrukce: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Plicní žíly: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) RVOT – kryt konduitu mezi pravou komorou (RV) a plicnicí (PA): CardioCel (n = 27) CardioCel Neo (n = 3) RVOT – augmentace záplatou: CardioCel (n = 35) CardioCel Neo (n = 4) Systémové žíly – dolní dutá žíla (IVC): CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 1) Systémové žíly – (horní dutá žíla) SVC: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Transanulární záplata: CardioCel (n = 68) CardioCel Neo (n = 7) Trikuspidální chlopeč – augmentace cípů: CardioCel (n = 1) CardioCel Neo (n = 4) Trikuspidální chlopeč – jiné: CardioCel (n = 5) Ventrikulotomie: CardioCel (n = 7) VSD: CardioCel (n = 160) CardioCel Neo (n = 13) CardioCel 3D (n = 1)</p>					
IV	č. 5 Neethling et al. 2013	<p>ASD: n = 1 (3 %) VSD: n = 14 (47 %) AVSD: n = 3 (10 %) RVOT: n = 2 (7 %) ASD a VSD: n = 1 (3 %) VSD a RVOT: n = 4 (13 %) ASD, VSD a RVOT: n = 1 (3 %) Cévní záplata (aorta): n = 2 (7 %) VSD a koarktace: n = 2 (7 %)</p>	CardioCel: n = 30	<p>Infekce záplaty: (n = 0)  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)  Kalcifikace záplaty: n = 0  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové</p>	<p>Míra reintervencí: n = 0 (30denní pooperační doba)  Úmrtnost: Celkem n = 5, n = 2 během 30 dnů. Všech 5 bylo určeno jako nesouvisející se štěpem</p>	<p>Tato studie dokládá bezpečnost a účinnost této bioinženýrsky upravené záplaty z bovinního perikardu jako kardiovaskulární náhrady při chirurgické korekci jednoduchých i složitějších vrozřených srdečních vad.</p>	<p>Echokardiogr afické vyšetření po 6 a 12 měsících h a nálezy magnetické rezonance u 10 náhodně vybraných pacientů po 12 měsících. Echokardiogr afické údaje byly k dispozici za 18–36 měsíců u 19 pacientů.</p>

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor / rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
				příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: n = 0  Amputace: nehlášeno (N/A)			
III	č. 6 Neethling et al. 2020	ASD: n = 1 (3 %) VSD: n = 14 (47 %) AVSD: n = 3 (10 %) RVOT: n = 2 (7 %) ASD a VSD: n = 1 (3 %) VSD a RVOT: n = 4 (13 %) ASD, VSD a RVOT: n = 1 (3 %) Cévní záplata (aorta): n = 2 (7 %) VSD a koarktace: n = 2 (7 %)	CardioCel: n = 30 (34 záplat)  Medián věku činil 18 měsíců (rozmezí 17 dní až 13,3 roku).	Infekce záplaty: n = 0  Dehiscence záplaty: n = 0  Kalcifikace záplaty: n = 0  Retrakce záplaty: Není specificky uváděna, avšak u implantátů nebyly zjištěny žádné strukturální změny, jako je ztluštění povrchu nebo netěsnost.  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: n = 0  Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: n = 0  Úmrtnost: n = 2. Obě nesouvisela se štěpem	Tkáňově upravený scaffold ADAPT® z bovinního perikardu vykázal vynikající střednědobé až dlouhodobé výsledky (až do 10 let), pokud byl použit jako scaffold k rekonstrukci vrozených srdečních vad u dětí. Odolnost, biostabilita a nízký sklon ke kalcifikaci činí z materiálu CardioCel® velmi atraktivní tkáň pro výkony zaměřené na korekci vrozených srdečních vad.	Medián činil 7,2 roku (25 %: 3,6 roku; 75 %: 9,25 roku), přičemž maximální doba sledování dosáhla 10 let.
IV	č. 7 Pavy C. et al. 2018 [82]	VSD: 54 (53 %) ASD: 3 (3 %) AVSD: 6 (6 %) Rozšíření cév: 24 pacientů (23,7 %) (ascendentní aorta, n = 4; aortální oblouk, n = 5; plicnice, n = 15) RVOT: 16 (15,8 %) (záplata k rozšíření infundibula, n = 11 a transanulární záplata, n = 5), Plastika chlopně u 10 pacientů (9,9 %) (rozšíření aortálního cípu / oprava monocuspu, n = 4; Ozakiho výkon, n = 2; plastika mitrální chlopně, n = 3 a plastika trikuspidální chlopně, n = 1) Žilní anastomóza u 1 pacienta (1 %) (Senningův výkon)	n = 101  Počet záplat nehlášen  Všichni pacienti byli léčeni s použitím záplat CardioCel  Průměrný věk byl 22 (±36,3) měsíců (3 dny až 18 let)	Infekce záplaty: n = 0  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)  Kalcifikace záplaty: n = 0  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: nehlášeno (N/A)  Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: n = 5 (4,9 %)  Úmrtnost: n = 4 (3,9 %)	Naše dvouleté zkušenosti ukázaly, že materiál má pro chirurgy při implantaci během výkonu dobré manipulační vlastnosti a nebyly s ním spojeny žádné infekce.  V nízkotlakých oblastech se záplata osvědčila a nedošlo ke vzniku stenózy v důsledku kalcifikace ani ztluštění. Při působení vysokého tlaku jsme však zaznamenali časné selhání štěpu v důsledku velmi výrazné intimální reakce, která u tohoto typu	Medián délky následného sledování byl 212 dní (4–726)

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
						<p>záplaty dosud nebyla popsána.</p> <p>Naše zjištění ukazují, že u kojenců dochází po rozšíření aortálního oblouku k tomu, že se záplata stává především stenotickou, což podle našeho názoru souvisí s nesouladem mezi elasticitou nativní aorty a záplaty CardioCel při systémovém tlaku.</p> <p>Průtok krve vytváří smykové napětí působící na stěnu aorty a může vyvolat tuto reakci intimální hypertrofie, která vede k těžké aortální stenóze.</p> <p>U kojenců jsme však při použití v aortální pozici zaznamenali selhání štěpu. U kojenců jsme však při použití v aortální pozici zaznamenali selhání štěpu.</p>	
IV	č. 8 Chivers S. C. et al. 2019 [49]	Plastika aortální chlopně (Ozakiho výkon) Předchozí intervence: 5/6 (60 %)	Všech 5 se záplatami CardioCel/  17,6 let (rozsah: 11–29 let)	<p>Infekce záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Kalcifikace záplaty: n = 1</p> <p>Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)</p> <p>Míra výskytu mrtvice: n = 1</p> <p>Tromboembolie: n = 1</p> <p>Amputace: nehlášeno (N/A)</p>	<p>Míra reintervencí: n = 2</p> <p>Úmrtnost: n = 0</p>	<p>Naše zkušenosti ukazují, že k Ozakiho výkonu s použitím materiálu CardioCel u pediatrických pacientů a mladých dospělých je třeba přistupovat obezřetně. K potvrzení dlouhodobé úspěšnosti u dětí je zapotřebí další výzkum na větších souborech pediatrických pacientů, porovnání různých štěpových materiálů a delší doba sledování.</p>	Průměrná doba sledování: 29,6 měsíce (rozmezí: 22–36 měsíců)

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
IV	č. 9 Tomšič A. et al. 2018 [83]	Augmentace / plastika mitrální chlopně Velké záplaty byly použity k augmentaci nebo plastice předního cípu mitrální chlopně (AMVL): 11 pacientů (36 %). Menší záplaty byly použity k rekonstrukci defektů segmentů A1 nebo A2 předního cípu mitrální chlopně (AMVL): 13 pacientů (43 %). U dalších 2 pacientů byla provedena rekonstrukce anterolaterální komisury, zatímco u posledních 2 pacientů bylo k plastice obou cípů použito více záplat CardioCel.	30/ Všechny léčené pomocí záplat CardioCel  Průměrný věk 57,2 ± 14,3 roku	Infekce záplaty: Byly hlášeny dva případy infekční endokarditidy operované chlopně, avšak v jednom případě nebyla v místě rekonstrukce záplatou zjištěna infekce.  Dehiscence záplaty: V jednom ze dvou případů infekční endokarditidy operované chlopně svědčila echokardiografic ká i peroperační zjištění pro dehiscenci anulárního prstence.  Kalcifikace záplaty: nehlášeno (N/A)  Retrakce záplaty: Mezi obdobím před propuštěním a následným sledováním nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v tloušťce záplaty, což naznačuje, že nedošlo k významnému smrštění ani retrakci záplaty.  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: nehlášeno (N/A)  Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: n = 1  Úmrtnost: Došlo ke dvěma (7 %) časným pooperačním úmrtím (nesouvisejícím se štěpem). Při následném sledování došlo ke dalším 3 úmrtím (2 v důsledku infekční endokarditidy, 1 z nekardiální příčiny).	Tato studie je první, která zkoumá výsledky plastiky mitrální chlopně s použitím perikardiální záplaty CardioCel u dospělých pacientů; byly v ní prokázány dobré časné výsledky plastiky chlopně, což naznačuje dobrou biokompatibilitu záplaty a její odolnost vůči časné degeneraci.  Při echokardiografické m sledování bylo pozorováno mírné zvětšení tloušťky záplaty (o 0,2 mm, nevýznamné). To by mohlo souviset s kontrolovaným procesem endotelizace záplaty a tvorby kolagenní vrstvy, který byl dříve pozorován v modelech juvenilních ovcí, u nichž byl CardioCel použit k plastice chlopně.  U dvou pacientů se však vyskytla infekční endokarditida operované chlopně. U 1 pacienta k tomu došlo do 2 měsíců po operaci, přičemž infekce byla omezena pouze na dosud neendotelizovaný protetický prsteneček. Druhý pacient nepodstoupil reoperaci a infekci implantované záplaty nebylo možné vyloučit.	Průměrná doba sledování 1,7 ± 0,9 roku
IV	č. 10 Wiggins L.M. et al. 2020 [48]	Plastika cípů aortální chlopně Neotrikuspidalizace (Ozakiho výkon): 40 pacientů (69 %) Rekonstrukce jednoho cípu: 18 pacientů (31 %) U 12 pacientů (21 %) byly v době operace	n = 58  CardioCel: 32 (55 %) vs. autologní	Infekce záplaty: nehlášeno (N/A)  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: n = 1 časná reoperace v důsledku technického selhání (tj. neotrikuspidalizace s částečným održení pravého	Prokázali jsme lepší výsledky autologního perikardu než bovinního perikardu, což se při závěrečném sledování projevilo nižším gradientem	Medián doby echokardiogra fického sledování: 14,1 měsíce

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor/ rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
		aortální chlopně současně provedeny i další výkony.	perikard: 26 (45 %)  Medián věku byl 14,8 roku (IQR 10,6–16,8).	Kalcifikace záplaty: Ze šesti pacientů, kteří vyžadovali pozdní reoperaci, byla u 1 pacienta pozorována strukturální degenerace chlopně (snížená pohyblivost a kalcifikace cípu z bovinního perikardu).  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: nehlášeno (N/A)  Amputace: nehlášeno (N/A)	neocípu). n = 6 (10 %) vyžadovalo pozdní reoperaci.  Úmrtnost: K 1 úmrtí došlo u pacienta s anamnézou předchozí transplantace srdce pro dilatační kardiomyopatii a těžce porušenou funkcí levé komory, a to 5,6 měsíce po propuštění z nemocnice po operaci plastiky aortální chlopně.	na aortální chlopní. Nebyly však pozorovány žádné významné rozdíly v závislosti na použitém materiálu, pokud jde o kompozitní sledovaný ukazatel zahrnující aortální regurgitaci, endokarditidu nebo míru reoperací.  Plastika cípů aortální chlopně poskytuje přijatelné krátkodobé hemodynamické výsledky a potvrzuje přínos této techniky jako doplňkové strategie chirurgické léčby onemocnění aortální chlopně u dětí a mladých dospělých. Kromě toho mohou techniky náhrady cípů aortální chlopně představovat přínosný postup u pediatrických pacientů s anatomii nevhodnou pro náhradu aortální chlopně.	
Úroveň IV	č. 11 Cua C. et al. 2021 [84]	Cylindrická náhrada mitrální chlopně (cMVC) ve srovnání s náhradou mitrální chlopně (MVR)	n = 5 (100 %)  Věk při operaci: 4,3 ± 4,2 let (medián 2,2, 0,8–10,3 let)	Infekce záplaty: nehlášeno (N/A)  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)  Kalcifikace záplaty: nehlášeno (N/A)  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: nehlášeno (N/A)  Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: nehlášeno (N/A)  Úmrtnost: nehlášeno (N/A)	Echokardiografické ukazatele funkce levé komory se u pacientů podstupujících cMVC v průběhu času zlepšovaly.  Mezi pacienty po cMVC a MVR nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v echokardiografických hodnotách.	Časový interval od echokardiogra fického vyšetření při propuštění z nemocnice do nejnovějšího echokardiogra fického vyšetření činil 1,2 ± 0,7 let (medián 1,0 rok; 0,6–2,0 roky).

Literatura (Úroveň důkazů)	Číslo studie / první autor / rok	Výkon/etiologie	Počet subjektů souvisejících s CardioCel / počet záplat / věk	Výsledky z hlediska bezpečnosti	Výsledky z hlediska funkčnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
Úroveň III	č. 12 Van Beynum I. et al. 2021 [85]	Rekonstrukce aortálního oblouku	CardioCel: 10 (10/36; 27,8 %) Homograft: 26 (26/36; 72,2 %) Medián věku: 2 týdny (2–32)	Infekce záplaty: nehlášeno (N/A) Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A) Kalcifikace záplaty: nehlášeno (N/A) Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A) Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A) Tromboembolie: nehlášeno (N/A) Amputace: nehlášeno (N/A)	Míra reintervencí: n = 7 (70 %) pro restenózu. Druhá reintervence byla provedena u n = 5 pacientů. Třetí intervence byla provedena u n = 1 pacienta. Čtvrtá intervence byla provedena u n = 1 pacienta. Úmrtnost: Nebyla hlášena žádná pozdní úmrtí.	Vzhledem k tomu, že resekce koarktace byla prováděna častěji (80 %) ve skupině s CardioCel než ve skupině s homograftem (23 %), považovali jsme za znepokojivé, že míra restenózy byla ve skupině s CardioCel významně vyšší. Docházíme k závěru, že volba materiálu záplaty je pravděpodobně důležitým faktorem určujícím riziko restenózy vyžadující reintervenci po rekonstrukci aortálního oblouku u novorozenců a kojenců i počet reintervencí potřebných k její léčbě. Na základě našich vlastních pozorování a v souladu se závěry předchozích studií jiných autorů upřednostňujeme pro augmentaci aortálního oblouku u novorozenců a kojenců homograftový materiál a materiál CardioCel již pro tuto indikaci nepoužíváme.	Reintervence během prvního pooperačního roku

**Publikované systematické přehledové studie:**

Literatura (úroveň důkazů)	Číslo studie/první autor/rok	Indikace	Metody	Výsledky týkající se bezpečnosti	Výsledky týkající se účinnosti	Závěry autorů
Úroveň IV	Patukale A. et al. 2023 [86]	Systematický přehled použití CardioCel v kardiouchirurgii	Do přehledu bylo zahrnuto 13 studií u lidí	Bylo zaznamenáno 16 úmrtí (11 %), žádné z nich však nesouviselo s obstrukcí aortálního oblouku.	Rekonstrukce hypoplastického/přerušného aortálního oblouku transekcí nad a pod vyústěním dučeje, excizí duktální tkáně a standardizovanou augmentací záplatou vykazala dobrou střednědobou trvanlivost. Svoboda od reintervence po pěti letech přesahovala 90 %.	Docházíme k závěru, že CardioCel je pevná a flexibilní tkáňová náhrada s dobrými manipulačními vlastnostmi a nízkým výskytem trombózy, tvorby aneurysmat, infekce nebo strukturální

						degenerace. Lze jej použít k různým intrakardiálním i extrakardiálním rekonstrukcím vrozených srdečních vad ve všech věkových skupinách s dobrou trvanlivostí při střednědobém sledování. Při použití CardioCel v některých místech je však nutná opatrnost. Informace o dlouhodobých výsledcích CardioCel chybějí.
--	--	--	--	--	--	---

**Souhrn publikovaných studií explantovaného CardioCel (celkem 2 studie)**

Literatura (úroveň důkazů)	Číslo studie/první autor/rok	Počet explantací/věk	Postup	Výsledky týkající se bezpečnosti	Výsledky týkající se účinnosti	Závěry autorů	Následné sledování Čas
Úroveň IV	č. 1 Deutsch O. et al. 2020 [87]	Počet explantátů: n = 9 (získaných při reoperaci)  Doba do explantace: průměrně 242 dní (3–1247 dní)  Věk: 28 ± 21 let	Plastika srdeční chlopně	Infekce záplaty: nehlášeno (N/A)  Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)  Kalcifikace záplaty: n = 2  Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)  Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)  Tromboembolie: n = 1. Pacient zemřel na plicní embolii 13 dní po plastice atrioventrikulární chlopně. Článek však výslovně neuváděl, že příčinou plicní embolie byl implantát záplaty CardioCel.  Amputace: nehlášeno (N/A)	Úmrtnost: Nebyla zaznamenána žádná peroperační úmrtí a došlo ke 2 pooperačním úmrtím. Žádné z těchto úmrtí však nebylo přímo přičítáno implantaci záplaty CardioCel.	Naše údaje naznačují, že záplata CardioCel je ve většině případů zpočátku dobře tolerována. Zaznamenali jsme však také selhání štěpu s charakteristickým histopatologickým obrazem.	Průměrná doba sledování činila 374 ± 254 dní
Úroveň IV	č. 2 Nordmeyer S. et al. 2019 [88]	Počet explantátů: 12 (11 explantovaných chirurgicky, 1 při pitvě).  Průměrná doba do explantace: 27 měsíců  Průměrný věk byl 6,75 roku	Plastika aortální chlopně	Infekce záplaty: Zánětlivé změny byly zjištěny ve všech explantovaných vzorcích, avšak nekorelovaly s dobou od implantace záplaty	Úmrtnost: nehlášeno (N/A)	V našem souboru vykazovaly všechny záplaty CardioCel použité k plastice aortální chlopně u pacientů s vrozenou srdeční vadou apozitivní nárůst fibroblastů a složek extracelulární matrix a po době implantace alespoň	Nepoužije se

				Dehiscence záplaty: nehlášeno (N/A)		23 měsíců také kalcifikaci.	
				Kalcifikace záplaty: U 10 z 12 vzorků byly zjištěny známky významné kalcifikace, která ovlivňovala materiál záplaty a do jisté míry okolní složky tkáně.			
				Retrakce záplaty: nehlášeno (N/A)			
				Výskyt cévní mozkové příhody: nehlášeno (N/A)			
				Tromboembolie: nehlášeno (N/A)			
				Amputace: nehlášeno (N/A)			

- Klinicky relevantní informace vycházející z klinických dat získaných při realizaci plánů PMCF a PMS výrobce, například: provedená PMCF hodnocení

### Průběžná zpráva o klinickém hodnocení – Evropský registr používání prostředků CardioCel®, CardioCel® Neo a CardioCel® 3D po uvedení na trh

Jedná se o evropský, multicentrický, otevřený registr navržený ke shromažďování prospektivních údajů o bezpečnosti a účinnosti použití implantabilních prostředků CardioCel po uvedení na trh u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními a v souladu s místními standardy péče.

**Cíle:** Posoudit bezpečnost a účinnost implantabilního prostředku CardioCel u 57 pacientů s vrozenými nebo získanými vadami srdce či cév. Indikace zahrnovaly intrakardiální a septální defekty, plastiku chlopní a anulu, rekonstrukci velkých cév, rekonstrukci periferních cév a zesílení šicí linie.

**Metody:** Z 57 pacientů zařazených do této studie popisuje zpráva pouze výsledky 49 pacientů, u nichž byl během dvouletého sledování implantován prostředek CardioCel. Průměrný věk pacientů byl  $2,03 \pm 4,76$  roku (rozmezí 0,01–25,00 let). Věkové kategorie pacientů zahrnovaly 3 novorozence, 38 kojenců, 6 dětí, 1 adolescenta a 1 dospělého. Použití jednotlivých modelů prostředku podle indikace bylo následující: model ECO202 byl použit u 50 % subjektů léčených pro intrakardiální defekt (1/2), u 2,5 % pro septální defekt (1/40) a u 12,5 % pro rekonstrukci velkých cév (1/8). Model prostředku ECO404N byl použit u 50 % subjektů léčených pro intrakardiální defekty (1/2), u 35 % pro septální defekty (14/40), u 50 % pro rekonstrukci velkých cév (4/8) a u 25 % v ostatních indikacích (tj. rekonstrukce plicnice po bandingu plicnice) (1/4). Model prostředku ECO404 byl použit u 55 % subjektů léčených pro septální defekty (22/40), u 50 % pro plastiku chlopní a anulu (1/2) a u 50 % v ostatních indikacích (tj. hemi-Mustardův baffl, valvulární a svalová subvalvulární pulmonální stenóza – plastika svalového defektu komorového septa a valvulární pulmonální stenózy [transanulární záplata] a vytvoření malého defektu síňového septa) (2/4). U modelu prostředku ECO508 obdrželo tento prostředek 5 % subjektů léčených pro septální defekty (2/40), 50 % při plastice chlopní a chlopenního anulu (1/2), 12,5 % při rekonstrukci velkých cév (1/8), 100 % při vyztužení suturní linie (1/1) a 50 % v kategorii ostatní (tj. hemi-Mustardův baffl, kryt konduitu RVPA) (2/4). U modelu prostředku

ECO508N byl tento prostředek použit u 2,5 % subjektů léčených pro septální defekty (1/40) a u 12,5 % pro rekonstrukci velkých cév (1/8). Konečně u prostředku ECO406A byl tento prostředek použit u 12,5 % subjektů léčených pro rekonstrukci velkých cév (1/8). Ze subjektů léčených pro defekt septa (40/49; 81,6 %) tvořily 6,1 % (3/49) defekty síňového septa, 77,6 % (38/49) defekty komorového septa a 2,0 % (1/49) atrioventrikulární septální defekt. Ze subjektů léčených pro plastiku chlopně a anulu (2/49; 4,1 %) tvořily 4,1 % (2/49) pulmonální chlopně a 2,0 % (1/49) trikuspidální chlopně.

K posouzení bezpečnosti a účinnosti prostředku CardioCel a jeho použití u různých vad srdce a cév bylo zaznamenáno několik sledovaných ukazatelů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt reintervence související se štěpem do 30 dnů po výkonu a primárním ukazatelem bezpečnosti byl výskyt morbiditu související se záplatou do 30 dnů po výkonu. Sekundární ukazatele účinnosti zahrnovaly výskyt reintervence související se štěpem po 1 roce a po 2 letech od výkonu. V oblasti bezpečnosti to zahrnovalo výskyt a povahu bezpečnostních příhod souvisejících s prostředkem, mimo jiné dehiscenci záplaty, kalcifikaci záplaty, retrakci záplaty a nepředvídané či vzácné příhody.

**Výsledky:** Hlavní ukazatel účinnosti ukázal, že 30 dní po primárním implantovaném výkonu nebyla nutná žádná reoperace. Reoperace nebyla nutná ani při kontrolách po 1 roce a po 2 letech. U konkrétních vad srdce a cév bylo dále zjištěno, že po léčbě prostředkem CardioCel nebyly hlášeny žádné případy zpětného toku krve ani zúžení cév. Vyskytla se pouze jedna neočekávaná zdravotní komplikace: prostředek CardioCel nepřilnul správně k ošetřované oblasti, tento problém však byl vyřešen a pacientovi byla poskytnuta odpovídající léčba.

**Závěry:** Celkově byly účinnost a bezpečnost prostředku CardioCel přijatelné v rámci klinických očekávání i v mezích uváděných ve vědecké literatuře. Tato průběžná zpráva ukázala, že prostředek CardioCel vykazuje dobrou funkčnost a lze jej bezpečně použít při invazivních srdečních výkonech. Pro zbývající aplikace v léčbě onemocnění srdce a cév je zapotřebí více údajů. V této průběžné zprávě nebyla u prostředku CardioCel identifikována žádná nová ani neočekávaná rizika. Tyto výsledky naznačují, že je prostředek bezpečný a funguje v souladu se svým určeným účelem.

### **Průběžná zpráva o klinickém hodnocení – Registr používání prostředku VasuCel™ po uvedení na trh v Evropě a USA**

Jedná se o evropský a americký, multicentrický, otevřený registr navržený ke shromažďování prospektivních údajů o bezpečnosti a účinnosti použití prostředku VasuCel po uvedení na trh u pacientů, kteří vyžadují rekonstrukci velkých cév, rekonstrukci periferních cév nebo zesílení šicí linie, a to v souladu s místními standardy péče.

#### **Cíle**

Cílem tohoto registru je shromažďovat prospektivní údaje o bezpečnosti a účinnosti použití prostředku VasuCel™ v souladu s určenou indikací u pacientů, kteří vyžadují rekonstrukci velkých cév, rekonstrukci periferních cév nebo zesílení šicí linie, a to až po dobu 2 let od implantace.

#### **Populace**

Pacienti byli zařazeni do registru VasuCel™, pokud potřebovali rekonstrukci velkých cév, rekonstrukci periferních cév nebo zesílení šicí linie a podepsali informovaný souhlas.

Cílem registru VasuCel™ je shromáždit údaje alespoň od 50 pacientů pro každou hlavní indikaci. Mezi hlavní indikace patří rekonstrukce velkých cév a rekonstrukce periferních cév. Zesílení šicí linie se za hlavní indikaci nepovažuje, protože při tomto výkonu nejsou tkáňové záplaty k rekonstrukci používány konzistentně. Tyto údaje jsou proto zahrnovány pouze tehdy, jsou-li k dispozici vhodní pacienti; pro tuto konkrétní indikaci není stanoven žádný minimální počet.

K okamžiku této průběžné analýzy bylo do studie zařazeno celkem 30 pacientů ve 3 zkoušejících centrech ve 2 zemích. Centrum 1 (Varese University Hospital, Itálie) zařadilo 15 pacientů, centrum 3 (University of North Carolina, USA) 3 pacienty a centrum 5 (Kootenai Health, USA) 12 pacientů. Pro účely této průběžné zprávy o klinickém hodnocení byla z analýzy vynechána

rekonstrukce velkých cév, protože do studie nebyli zařazeni žádní pacienti s touto indikací. Dvacet osm (28) z 30 zařazených pacientů bylo léčeno pro periferní cévní rekonstrukci, jeden (1) pro zesílení šicí linie a jeden (1) měl kombinovanou indikaci rekonstrukce periferních cév a zesílení šicí linie. Indikace rekonstrukce periferních cév zahrnovala léčbu onemocnění karotidy při karotické endarterektomii (15/28; 53,6 %), aneuryzmat při rekonstrukci femorální tepny (9/28; 32,1 %), rekonstrukci cévy při revizi arteriovenózního přístupu (1/28; 3,6 %) a ostatní cévy nebo neznámou lokalizaci (3/28; 10,7 %).

Pro rekonstrukci periferních cév byl model EV2080 použit u 6 z 28 pacientů (21,4 %), ve všech případech v dolní končetině, a model EV0880 byl použit u 22 z 28 pacientů (78,6 %) v oblasti karotidy (16/28; 57,1 %), dolní končetiny (5/28; 17,9 %) a v jiné lokalizaci (tj. radiální tepna) (1/28; 3,6 %). Místa v dolní končetině zahrnovaly společnou femorální tepnu, femorální tepnu a iliofemorální tepnu. Pro zesílení šicí linie byly modely EV2080 a EV0880 použity každý u jednoho ze dvou pacientů (50 %), přičemž první z nich byl použit v dolní končetině (1/2; 50 %) a druhý v oblasti karotidy (1/2; 50 %).

### **Návrh a metody**

Data byla prospektivně shromažďována v den výkonu, pooperačně po 30 dnech a následně při kontrolách po 1 roce a po 2 letech, a to jednotlivými centry prostřednictvím elektronických formulářů CRF specifických pro tento registr (eCRF). Primární, sekundární a explorační sledované ukazatele hodnotily krátkodobou i dlouhodobou bezpečnost a účinnost prostředku na základě měření a obrazových záznamů získaných v rámci standardní péče poskytované v příslušném centru registru.

#### *Primární sledované ukazatele*

- Účinnost: Výskyt reintervence související se štěpem do 30 dnů po výkonu
- Bezpečnost: Výskyt úmrtnosti související se záplatou do 30 dnů po výkonu

#### *Sekundární sledované ukazatele*

- Účinnost: Výskyt reintervence související se štěpem po 1 roce a po 2 letech od výkonu
- Účinnost podle indikace
  - Rekonstrukce velké cévy<sup>1</sup>: Míra restenózy po 30 dnech a při kontrolách po 1 roce a po 2 letech
  - Rekonstrukce periferních cév: Míra případů s hodnotou dynamického průtoku měřeného podle standardní péče daného zdravotnického prostředku  $\geq 110$ –175 cm/s<sup>2</sup> v periferních cévních lokalizacích po 30 dnech a při kontrolách po 1 roce a po 2 letech od výkonu
- Bezpečnost: Výskyt a charakter bezpečnostních příhod souvisejících s prostředkem, mimo jiné
  - Dehiscence záplaty
  - Kalcifikace záplaty
  - Retracement záplaty
  - Nepředvídané příhody

#### *Průzkumné sledované ukazatele<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> V této průběžné zprávě o klinickém hodnocení byla rekonstrukce velkých cév z analýzy vynechána, protože do studie dosud nebyli zařazeni žádní pacienti s touto indikací.

<sup>2</sup> Přijatelná maximální rychlost závisí na lokalizaci implantátu. Přijatelná maximální rychlost pro ascendentní aortu činí 175 cm/s; pro distální aortu a ilické tepny 150 cm/s; a pro proximální karotidu, brachiální tepnu a povrchovou femorální tepnu 110 cm/s.

<sup>3</sup> V této průběžné zprávě o klinickém hodnocení zatím nejsou k dispozici žádné údaje týkající se exploračních sledovaných ukazatelů.

- Histologické vyšetření záplaty
- Spokojenost uživatelů s manipulačními vlastnostmi a funkčností prostředku

## Výsledky

### *Stav pacientů ve studii a demografické údaje*

Tato první výroční průběžná zpráva o klinickém hodnocení (CIR) přináší údaje o krátkodobé bezpečnosti a účinnosti registru VasuCel™. Dvacet osm (28) z 30 zařazených pacientů podstoupilo rekonstrukci periferních cév, 1 pacient zesílení šicí linie a 1 pacient měl kombinovanou indikaci obou výkonů. Všech 30 pacientů absolvovalo vstupní návštěvu (návštěvu před implantací prostředku), 29 pacientům byl prostředek implantován, 13 dokončilo krátkodobé sledování (jakoukoli kontrolní návštěvu, která proběhla v období od 0 do 30 dnů po implantaci) a 6 dokončilo střednědobé sledování (jakoukoli kontrolní návštěvu, která proběhla v období od 30 dnů do 1 roku po implantaci). V této průběžné analýze žádný pacient nedokončil dlouhodobé sledování (jakoukoli kontrolní návštěvu, která proběhla v období od 1 roku do 2 let po implantaci). Průměrný věk zařazených pacientů byl  $71,3 \pm 9,25$  let (rozmezí: 47–84 let) a 65,5 % (19 z 29 pacientů) tvořili muži.

### *Primární sledované ukazatele*

Bez ohledu na indikaci nebyla u pacientů s implantovaným prostředkem pozorována žádná úmrtnost související se záplatou do 30 dnů od výkonu (0/29; 0 %). Jedna reintervence související se štěpem do 30 dnů od výkonu byla hlášena u pacienta s rekonstrukcí periferních cév (1/28; 3,6 %; chirurgická indikace – aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny; infekce chirurgické rány, viz níže oddíl o nežádoucích příhodách) v oblasti dolní končetiny (1/11; 9,1 %), nikoli však u pacientů s indikací zesílení šicí linie (0/2; 0 %). Akceptační kritéria pro oba tyto ukazatele byla stanovena na  $\leq 10$  %, což ukazuje, že primární ukazatele účinnosti a bezpečnosti byly v této průběžné analýze splněny. K vyvození konečných závěrů je však nutné provést statistické hodnocení po zařazení celého plánovaného souboru pacientů.

### *Sekundární sledované ukazatele*

Zvýšený dynamický průtok krve může být přítomen například při aneuryzmatu, stenóze nebo AV píštěli. Tyto patologické stavy mohou způsobovat turbulenci, která může v konečném důsledku vést k rozvoji trombózy. Dynamický průtok u jediného pacienta, u něhož byl měřen, nebyl v periferních cévních lokalizacích zvýšený ( $\geq 110$ – $175$  cm/s), což ukazuje, že rychlost průtoku v anatomické lokalizaci implantátu byla normální a nebyla přítomna turbulence, čímž bylo u tohoto pacienta minimalizováno riziko trombózy. Dále se u jednoho pacienta s rekonstrukcí periferních cév vyskytla reintervence související se štěpem v období mezi 30 dny a 1 rokem po výkonu (1/21; 4,8 %; chirurgická indikace – aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny; implantace na dolní končetině; dehiscence záplaty; viz níže oddíl o nežádoucích příhodách), a to na dolní končetině (1/8; 12,5 %), zatímco u pacientů se zesílením šicí linie k tomu nedošlo (0/1; 0 %). Akceptační kritéria pro oba tyto ukazatele byla stanovena na  $\leq 10$  %, což ukazuje, že v této průběžné analýze byly splněny jak obecné sekundární ukazatele účinnosti, tak sekundární ukazatele účinnosti specifické pro indikaci rekonstrukce periferních cév. K vyvození konečných závěrů je však nutné provést statistické hodnocení po zařazení celého plánovaného souboru pacientů, zejména s ohledem na to, že dynamický průtok byl měřen pouze u jednoho pacienta.

Bez ohledu na indikaci nebyly u pacientů s implantovaným prostředkem hlášeny žádné nepředvídané příhody a nebyla pozorována kalcifikace ani retrakce záplaty (0/29; 0 %). U pacientů se zesílením šicí linie nebyla dehiscence záplaty pozorována v žádném časovém bodě (0/2; 0 %), zatímco u pacientů s rekonstrukcí periferních cév nebyla dehiscence záplaty zjištěna při ultrazvukovém vyšetření během operace ani při krátkodobém sledování ( $< 30$  dní). Při střednědobé kontrolní návštěvě (jakékoli kontrolní návštěvě, která proběhne v období od 30 dnů do 1 roku po implantaci) však byla dehiscence záplaty pozorována u jednoho pacienta s rekonstrukcí periferních cév (1/28; 3,6 %; chirurgická indikace – aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny; implantace na dolní končetině), a to na dolní končetině (1/11; 9,1 %), a tato příhoda byla hodnocena jako závažná nežádoucí příhoda (SAE) (viz níže oddíl o nežádoucích příhodách). Vzhledem k tomu, že akceptační kritéria pro tyto ukazatele byla stanovena na  $\leq 3$  % (nepředvídané příhody) nebo  $\leq 10$  % (kalcifikace, retrakce nebo dehiscence záplaty), byly

sekundární ukazatele bezpečnosti splněny. K vyvození konečných závěrů je však nutné provést statistické hodnocení po zařazení celého plánovaného souboru pacientů.

#### *Průzkumné sledované ukazatele*

Pro účely této průběžné zprávy o klinickém hodnocení nebylo provedeno žádné histologické vyšetření záplaty. K dispozici rovněž nejsou žádné výsledky dotazníků spokojenosti uživatelů.

#### *Nežádoucí příhody a nedostatky prostředku*

V této průběžné analýze studie nebyla hlášena žádná úmrtí. Do uzamčení databáze dne 11. října 2023 pro účely první výroční zprávy o klinické studii byly v průběhu klinického hodnocení hlášeny tři (3) nežádoucí příhody související s prostředkem a/nebo výkonem. Tyto tři (3) nežádoucí příhody byly hlášeny u dvou (2) pacientů, kterým byl prostředek VascuCel™ implantován pro indikaci rekonstrukce periferních cév. Z těchto tří (3) nežádoucích příhod dvě (2) souvisely s implantací na dolní končetině (chirurgickou indikací byla aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny) a jedna (1) souvisela s implantací v oblasti karotidy (chirurgickou indikací bylo onemocnění karotidy při karotické endarterektomii). U žádného pacienta s indikací zesílení šicí linie se nevyskytla žádná nežádoucí příhoda související s prostředkem a/nebo výkonem.

První nežádoucí příhoda se vyskytla u pacienta, u něhož se 15 dní po výkonu na dolní končetině objevila infekce chirurgické rány (chirurgickou indikací byla aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny). Tato nežádoucí příhoda byla očekávaná a byla v příčinné souvislosti s výkonem, nikoli však s prostředkem. Infekce rány byla léčena revizí rány a odezněla s následky, protože tato mírná nežádoucí příhoda pravděpodobně vedla k rozvoji závažné nežádoucí příhody v podobě dehiscence záplaty, která se objevila 77 dní po indexovém výkonu na dolní končetině. Tato závažná nežádoucí příhoda zahrnovala superinfekci, která vedla k dehiscenci záplaty a rozvolnění sutury. Tato závažná nežádoucí příhoda byla považována za nedostatek prostředku a byla v příčinné souvislosti s prostředkem i s výkonem. Pokud by nebyla zachycena a/nebo léčena, mohla by vést k masivnímu smrtelnému krvácení z třísla. Reintervence spočívala v explantaci záplaty a provedení bypassu mezi ilickou tepnou a hlubokou stehenní tepnou a závažná nežádoucí příhoda odezněla po 12 dnech.

Poslední nežádoucí příhoda se vyskytla při indexovém výkonu u pacienta s rekonstrukcí periferních cév (chirurgickou indikací bylo onemocnění karotidy při karotické endarterektomii) a byla považována za očekávanou, středně závažnou a v příčinné souvislosti s výkonem, nikoli však s prostředkem. U pacienta došlo k peroperační krevní ztrátě přibližně 300 ml a byl léčen transfuzí krve, po níž tato nežádoucí příhoda během jednoho dne odezněla.

Celkově byly pro účely této průběžné zprávy o klinickém hodnocení hlášeny tři (3) očekávané nežádoucí příhody související s prostředkem a/nebo výkonem u dvou (2) z 28 pacientů s rekonstrukcí periferních cév (1 dehiscence záplaty [1/28; 3,57 %], 2 „jiné“ [2/28; 7,14 %]) a žádné nežádoucí příhody u dvou (2) pacientů se zesílením šicí linie (0/2; 0 %). Z těchto tří příhod se dvě vyskytly na dolní končetině (1/11; 9,09 %) a jedna v oblasti karotidy (1/16; 6,25 %). Výskyt mírných, středně závažných a závažných nežádoucích příhod souvisejících se zařízením a/nebo zákrokem byl 3,57 % (1/28) ve všech odstupech u pacientů s indikací rekonstrukce periferních cév. Výskyt nežádoucích příhod souvisejících s výkonem činil 7,14 % (2/28), zatímco výskyt nežádoucích příhod<sup>4</sup> souvisejících s prostředkem činil u pacientů s indikací rekonstrukce periferních cév 3,57 % (1/28).

#### *Údaje z dlouhodobého sledování*

Dne 20. srpna 2024 byla provedena ad hoc extrakce dat s cílem získat údaje z dlouhodobého sledování (tj. veškeré údaje z kontrolních návštěv v období od 1 roku do 2 let po implantaci), které byly zadány po uzamčení databáze. Celkem bylo k dispozici 6 pacientů s údaji zaznamenanými více než 1 rok po implantaci, tedy v časovém okně dlouhodobého sledování od 1 roku do 2 let po implantaci. Indikace zahrnovaly aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny (n = 1, implantace na dolní končetině) a léčbu

<sup>4</sup> Součástí toho byla závažná nežádoucí příhoda v podobě dehiscence záplaty, která byla v příčinné souvislosti jak s prostředkem, tak s výkonem. Pokud však příhoda souvisí jak s prostředkem, tak s výkonem, vykazuje se pouze mezi příhodami souvisejícími s prostředkem.

onemocnění karotidy při karotické endarterektomii (n = 5, implantace v oblasti karotidy). U žádného z těchto šesti pacientů se při dlouhodobé kontrolní návštěvě nevyskytly nežádoucí příhody související s prostředkem nebo výkonem ani nebyla nutná intervence související se štěpem. Kromě toho při dlouhodobé kontrolní návštěvě nebyly hlášeny žádné nedostatky prostředku. Níže uvedená tabulka přináší přehled údajů z dlouhodobého sledování všech šesti pacientů.

**Tabulka: Údaje z dlouhodobého sledování – po uvedení prostředku VasuCel na trh**

ID subjektu	Indikace	Umístění implantátu	Datum implantace	Datum kontroly v rámci dlouhodobého sledování*	Nežádoucí příhody související s prostředkem nebo výkonem	Nedostatky prostředku	Reintervence související se štěpem
1004	Aneuryzmata při rekonstrukci femorální tepny	Dolní končetina	20. června 2023	22. července 2024	Ne	Ne	Ne
1005	Léčba onemocnění karotidy při karotické endarterektomii	Karotida	21. června 2023	22. června 2024	Ne	Ne	Ne
1006	Léčba onemocnění karotidy při karotické endarterektomii	Karotida	27. června 2023	19. července 2024	Ne	Ne	Ne
5001	Léčba onemocnění karotidy při karotické endarterektomii	Karotida	14. července 2023	24. července 2024	Ne	Ne	Ne
5003	Léčba onemocnění karotidy při karotické endarterektomii	Karotida	19. července 2023	24. července 2024	Ne	Ne	Ne
5004	Léčba onemocnění karotidy při karotické endarterektomii	Karotida	19. července 2023	24. července 2024	Ne	Ne	Ne

\* kontrolní návštěva v rámci dlouhodobého sledování se považuje za jakoukoli kontrolní návštěvu, která proběhne v období od 1 roku do 2 let po implantaci.

- **Analýza klinických údajů z registrů zdravotnických prostředků. Je třeba uvést veškerá známá omezení, například neúplné sledování:** NA, probíhají dvě studie PMCF, které dosud nebyly dokončeny.

#### iv) Celkové shrnutí klinické funkce a bezpečnosti

Na základě klinických údajů hodnocených v této CER jsou tkáňové produkty LeTEP v souladu s požadavky na klinickou účinnost (MDR GSPR 1 a TGMDR EP3):

Klinické údaje hodnocené pro tkáňové produkty LeTEP prokázaly, že tyto produkty dosahují očekávané účinnosti ve třech klíčových časových bodech: peroperačně, v perioperačním období a pooperačně až do 10 let sledování. Výsledky účinnosti hlášené pro kardiovaskulární záplatu CardioCel a cévní záplatu VasuCel byly srovnatelné s údaji o referenčních prostředcích, jak je popsáno v části věnované současnému stavu poznání. CardioCel i VasuCel splnily všechna předem stanovená kritéria. Klinické studie provedené společností LeMaitre ukázaly, že tkáňové produkty LeTEP jsou měkké, poddajné, dobře se s nimi manipuluje při suturování a dodávaná plocha materiálu je dostačující. U prostředku VasuCel chirurgický personál celkově vnímal krvácení ze šicí linie jako významně nižší ve srovnání se syntetickými záplatami. Ve srovnání s jinými srdečními záplatami je míra rekoarktace u kardiovaskulární záplaty CardioCel nižší a záplata vykazuje trvalou účinnost a příznivé hemodynamické vlastnosti. Zdá se, že kardiovaskulární záplata CardioCel umožňuje dobrou plastiku chlopenních cípů a navíc má potenciál minimální kalcifikace a postupné přeměny na cíp kompatibilní s hostitelskou tkání.

Šestnáct článků z odborné literatury popisujících klinickou účinnost uvádělo uspokojivé manipulační vlastnosti, přijatelné hemodynamické vlastnosti, dobrou biokompatibilitu a odolnost vůči časné degeneraci záplaty. Kardiovaskulární záplata CardioCel vykazovala dobrou koaptaci cípů a byla dobře tolerována v septální, chlopenní a pulmonální pozici. Na rozdíl od práce Tomšiče et al. (2018) uvádějí Nordmeyer et al. (2018), že při použití kardiovaskulární záplaty CardioCel

k plastice cípů aortální chlopně se míra zachování funkce aortální chlopně v průběhu času snižuje.

Celkově předklinické zkoušení, klinické studie provedené výrobcem, údaje PMS a odborná literatura prokazují, že tkáňové produkty LeTEP fungují v souladu s účelem stanoveným společností LeMaitre. Jejich funkční charakteristiky odpovídají současnému stavu poznání.

*Výsledky bezpečnosti podle indikace*

Indikace	Prostředek	Počet studií	Příhody	Celkem	Míra (%)	Dolní mez intervalu spolehlivosti	Horní mez intervalu spolehlivosti
<b>Infekce záplaty</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	0	296	0,49	0	1,28
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	0	296	0,49	0	1,28
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	0	267	0,46	0	1,26
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	0	273	0,46	0	1,26
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	1	28	3,57	0	10,45
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Dehiscence záplaty</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	3	860	0,29	0	0,65
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	3	860	0,29	0	0,65
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	3	831	0,28	0	0,64
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	3	837	0,28	0	0,64
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Kalcifikace záplaty</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	5	0	797	0,14	0	0,4
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	5	0	797	0,14	0	0,4
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	5	0	768	0,14	0	0,4
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	5	0	774	0,14	0	0,4
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Retrakce záplaty</b>							

Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	1	0	30	1,61	0	6,05
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	1	0	30	1,61	0	6,05
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	1	0	1	25	0	85,01
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	1	0	7	6,25	0	23,02
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Tromboembolie</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	3	1	195	0,89	0	2,21
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	3	1	195	0,89	0	2,21
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	3	1	166	0,84	0	2,21
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	3	1	172	0,86	0	2,23
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93

*Výsledky účinnosti podle indikace*

Indikace	Prostředek	Počet studií	Příhody	Celkem	Míra (%)	Dolní mez intervalu spolehlivosti	Horní mez intervalu spolehlivosti
<b>Míra reintervencí</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	5	2	644	0,25	0	0,63
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	1	28	3,57	0	10,45
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Úmrtnost</b>							
Intrakardiální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	6	1	901	0,29	0	0,65
Septální defekty	Kardiovaskulární záplata CardioCel	6	1	901	0,29	0	0,65

Plastika chlopně a anulu	Kardiovaskulární záplata CardioCel	7	1	902	0,29	0	0,65
Rekonstrukce velké cévy	Kardiovaskulární záplata CardioCel	7	1	889	0,29	0	0,64
Rekonstrukce periferních cév	Cévní záplata VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Zesílení šicí linie	Kardiovaskulární záplata CardioCel a cévní záplata VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93

Níže uvedené parametry byly v rámci klinického hodnocení považovány za relevantní pro posouzení přijatelnosti poměru přínosů a rizik.

Kvantifikovatelná akceptační kritéria pro cíle bezpečnosti jsou následující:

- Nezletilí (< 18 let)
  - Infekce záplaty (≤ 30 dní po operaci): 0,4 % (95% interval spolehlivosti 0–0,91 %)
  - Dehiscence záplaty (≤ 30 dní po operaci): 0,0 % (95% interval spolehlivosti 0–3,48 %)
  - Kalcifikace záplaty (≤ 30 dní po operaci): 0,0 % (95% interval spolehlivosti 0–0,4 %)
  - Tromboembolie (≤30 dní po operaci): 0,0 (95% interval spolehlivosti 0–0,35 %)
- Dospělí (≥ 18 let)
  - Infekce záplaty (≤ 30 dní po operaci): 0,21 % (95% interval spolehlivosti 0–0,49 %)
  - Tromboembolie (≤30 dní po operaci): 1,42 % (95% interval spolehlivosti 0–3,04 %)

Kvantifikovatelná akceptační kritéria pro cíle účinnosti jsou následující:

- Nezletilí (< 18 let)
  - Míra reintervencí (≤30 dní po operaci): 1,69 % (95% interval spolehlivosti 0,59–2,78 %)
  - Míra reintervencí (> 30 dní po operaci): 1,57 % (95% interval spolehlivosti 1,57–2,58 %)
  - Úmrtnost se zahrnutím odlehlých hodnot (≤ 30 dní po operaci): 4,7 % (95% interval spolehlivosti 0–12,07 %)
  - Úmrtnost bez zahrnutí odlehlých hodnot (≤ 30 dní po operaci): 0 % (95% interval spolehlivosti 0–3,48 %)
- Dospělí (≥ 18 let)
  - Míra reintervencí (≤ 30 dní po operaci): 1,43 % (95% interval spolehlivosti 0,51–2,36 %)
  - Míra reintervencí se zahrnutím odlehlých hodnot (> 30 dní po operaci): 16,13 % (95% interval spolehlivosti 0–44,13 %)
  - Míra reintervencí bez zahrnutí odlehlých hodnot (> 30 dní po operaci): 1,54 % (95% interval spolehlivosti 0–3,24 %)
  - Úmrtnost (≤ 30 dní po operaci): 0,44 % (95% interval spolehlivosti 0–0,79 %)

Přínosy použití kardiovaskulární záplaty CardioCela a cévní záplaty VascuCel zahrnují po implantaci do lidské tkáně trvalost, regenerační potenciál a dlouhodobou odolnost, což vede k menší potřebě reintervencí. Kardiovaskulární záplata CardioCel i cévní záplata VascuCel jsou biokompatibilní a začleňují se do tkáně příjemce s doprovodným vrůstáním buněk a mikrocév, aniž by vyvolávaly senzibilizaci, dráždivost nebo alergenicitu. Zamýšlený klinický přínos tkáňových produktů LeTEP byl dosažen, protože všechna výše uvedená akceptační kritéria byla splněna za podmínek odpovídajících určenému účelu a v rámci cílové populace pacientů pro tkáňové produkty LeTEP. Akceptační kritéria byla rovněž vypočtena pro jednotlivé indikace použití (podrobnosti viz **oddíl** Error! Reference source not found. a **oddíl** Chyba! Reference source not found. v **CER**) a u tkáňových produktů LeTEP byla ve všech případech splněna.

Aktuální klinické hodnocení potvrdilo přínosy tkáňových produktů LeTEP a ověřilo jejich bezpečnost na základě přezkumu a posouzení klinických údajů a dokumentace řízení rizik poskytnuté společností LeMaitre.

Přínosy používání tkáňových produktů LeTEP ve srovnání s jinými obdobnými kardiovaskulárními záplatami, například záplatami z bovinního perikardu vyráběnými jinými výrobci, jsou popsány v přehledu současného stavu poznání. Použití kardiovaskulárních záplat vyrobených z bovinního perikardu zůstává oblíbenou a běžně používanou možností a je považováno za postup odpovídající současnému stavu poznání.

Na základě přehledu odborné literatury byly popsány následující klinické přínosy:

- Vyšší míra přežití
- Zlepšení kvality života:
  - Celkové zlepšení zdravotního stavu a pohody
  - Zlepšení tolerance zátěže
- Prevence / snížení počtu dalších chirurgických zákroků v pozdějším věku

Na základě tohoto klinického hodnocení jsou klinické přínosy identifikované z literatury pro tkáňové produkty LeTEP v souladu s cíli stanovenými jako současný stav poznání pro bioprotetické perikardiální záplaty.

V klinických datech získaných pro tkáňové produkty LeTEP nebyly hlášeny žádné specifické nežádoucí příhody ani poruchy prostředku.

Závěrem lze na základě výsledků předložených v tomto klinickém hodnocení a s ohledem na současný stav poznání v oblasti zdravotnického použití tkáňových produktů LeTEP konstatovat, že veškerá rizika, která mohou být spojena s použitím tkáňových produktů LeTEP, jsou při zvážení přínosů pro pacienta přijatelná. Poměr přínosů a rizik je tedy u tkáňových produktů LeTEP při použití v souladu s určeným účelem a u cílové populace pacientů považován za přijatelný.

#### *Závěry*

Celkově lze říci, že ačkoli jsou k dispozici méně invazivní léčebné postupy a běžně se používají k řešení mnoha srdečních onemocnění a vad, pro řadu pacientů zůstává metodou volby kardiochirurgický výkon na otevřeném srdci. O této volbě rozhodují lékař či lékaři společně s pacientem (nebo jeho zákonným zástupcem) na základě posouzení anatomických poměrů, věku, komplikací a dalších srdečních malformací. Současná klinická doporučení doporučují použití kardiovaskulárních záplat pro široké spektrum indikací. V mnoha případech přitom neexistuje konkrétní doporučení ohledně typu materiálu záplaty.

Výhody a nevýhody všech dostupných materiálů kardiovaskulárních záplat byly popsány výše. Byly rovněž diskutovány přínosy kardiovaskulárních záplat vyrobených z bovinního perikardu při řešení defektů srdečních sept spolu s možnými komplikacemi.

Tkáňové produkty LeTEP jsou dostupné k použití již více než deset let a prokázaly všechny vlastnosti požadované od kardiovaskulární záplaty. Materiálu je dostatek, před použitím vyžaduje minimální přípravu a ve srovnání s obdobnými záplatami vykazuje příznivé výsledky, pokud jde o komplikace běžně spojené se záplatami vyrobenými z tkáně bovinního perikardu, jako jsou kalcifikace, antigenicita a omezená schopnost remodelace, regenerace a integrace s organismem příjemce. Tyto přínosy vyplývají z jedinečných procesů, jimiž tkáňové produkty LeTEP procházejí během procesu tkáňového inženýrství. Ve srovnání s referenčními prostředky vykazují tkáňové produkty LeTEP srovnatelné výsledky z hlediska účinnosti, konkrétně pokud jde o výskyt reoperací a míru přežití.

#### **v) Probíhající nebo plánované následné klinické sledování po uvedení na trh**

Výrobce provádí průběžné sledování po uvedení prostředku na trh (PMS) v souladu s postupem SOP28-001. Pro předmětný prostředek jsou naplánovány úkony klinického sledování po uvedení na trh (PMCF). Na podporu tvrzení o funkci prostředku a zajištění toho, že poměr rizik a přínosů

zůstává pozitivní, bude použit víceřadový přístup. Společnost LeMaitre vypracovala/sponzoruje plán následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF). Cílem aktivit PMCF je proaktivně shromažďovat klinické údaje o bezpečnosti a funkční způsobilosti záplaty CardioCel Bioscaffold Patch a VascuCel Bioscaffold Patch, včetně 1) systematického přehledu literatury s cílem zachytit všechny publikované klinické informace o záplatách CardioCel Bioscaffold Patch a VascuCel Bioscaffold Patch a podobných prostředcích, 2) studie PMCF, jejímž cílem je posoudit bezpečnost a funkční způsobilost záplat CardioCel Bioscaffold Patch a VascuCel Bioscaffold Patch až do jednoho roku po implantaci, 3) dotazníkového šetření mezi koncovými uživateli, jehož cílem je získat obecnou zpětnou vazbu uživatelů a zjistit možné systematické nesprávné použití nebo použití mimo schválenou indikaci u záplat CardioCel Bioscaffold Patch a VascuCel Bioscaffold Patch, a 4) otevřeného registru určeného ke shromažďování údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti záplat CardioCel Bioscaffold Patch a VascuCel Bioscaffold Patch po celou předpokládanou dobu životnosti prostředku. Podrobnosti k tomuto plánu PMCF jsou uvedeny v oddíle 8.1 [Ref PMCF037].

### 6.0 Možné diagnostické nebo terapeutické alternativy:

Indikace pro použití		Alternativní léčby	Výsledky z hlediska účinnosti a bezpečnosti	Odkazy
Intrakardiální a septální defekty	Defekt síňového septa	Transkatetrizační uzávěr (TC)	Nižší míra komplikací, kratší délka hospitalizace a nižší celková úmrtnost  U starších pacientů zlepšení funkční kapacity a srdečních parametrů  Embolizace prostředku  Vyšší výskyt reziduálních zkratů ve srovnání s chirurgickým uzávěrem	Abaci 2013, Baroutidou 2023
		Anterolaterální minitorakotomie (ALMT)	Obě techniky prokázaly srovnatelnou bezpečnost a účinnost	Lei 2021
		Medián sternotomie (MS)	ALMT vykazovala rychlejší funkční rekonvalescenci a lepší kosmetický výsledek	
		Uzávěr více prostředky (MDC)	MDC je stejně bezpečný a účinný jako SDC, bez významných rozdílů v celkové míře komplikací, výskytu arytmií nebo míře reziduálních zkratů.	Jabbar 2023
	Uzávěr jedním prostředkem (SDC)			
	Defekt komorového septa	Perventrikulární uzávěr prostředkem (PDC)	Vysoká úspěšnost; metoda se ukazuje jako bezpečná a účinná u perimembranózních VSD (pmVSD)  Ve srovnání s konvenční chirurgickou korekcí (CSR) snižuje pravděpodobnost významných komplikací  Kratší hospitalizace, podobná míra závažných i méně závažných komplikací jako u CSR a nižší výskyt reziduálních zkratů  Vysoká úspěšnost byla prokázána i u subarteriálního defektu komorového septa pod oběma semilunárními chlopněmi (dcsVSD)	Li 2020, Yu 2022, Huang 2020

Indikace pro použití		Alternativní léčby	Výsledky z hlediska účinnosti a bezpečnosti	Odkazy
			Ve srovnání s CSR však představuje vyšší riziko aortální regurgitace	
		Transkatetrizační uzávěr	U pmVSD u dětí vykazuje lepší výsledky než miniinvazivní uzávěr a chirurgická korekce na otevřeném srdci z hlediska délky výkonu, závažných komplikací a délky pobytu na JIP i v nemocnici	Yi 2018
		Perkutánní uzávěr prostředkem	Srovnatelný s chirurgickým uzávěrem, přičemž významně snižuje potřebu krevních transfuzí a zkracuje délku hospitalizace	Saurav 2015
		Chirurgický uzávěr		
		Transtorakální uzávěr prostředkem	Ve srovnání s konvenční operací na otevřeném srdci byl spojen se zkrácením délky výkonu, pobytu na JIP, délky hospitalizace, počtu transfuzí a nižším výskytem pooperačních arytmií  Ve srovnání s konvenční operací na otevřeném srdci však byl spojen s vyšším rizikem pooperačních reziduálních zkratů a nižší úspěšností  Tato nevýhoda nebyla pozorována v randomizovaných klinických studiích	Zhou 2017
	Atrioventrikulární septální defekt	Primární korekce	U AVSD s tetralogií Fallot nebyl zjištěn významný rozdíl v přežití ani v míře reintervencí ve vztahu k levé atrioventrikulární chlopní (LAVV) mezi primární korekcí a etapovou korekcí	Lenko 2018
		Etapová korekce		
		Modifikovaná technika jedné záplaty	Technika jedné záplaty vyžadovala kratší dobu mimotělního oběhu a kratší dobu svorky na aortě	Loomba 2019, Wu 2020
		Rekonstrukce pomocí dvou záplat	U pacientů s kompletním atrioventrikulárním septálním defektem byla technika jedné záplaty lepší než technika dvou záplat z hlediska doby aortální svorky a délky mimotělního oběhu  Na různé pooperační výsledky neměla významný vliv; obě techniky jsou účinné	
	Plastika chlopně a anulu	Transanulární záplata s rekonstrukcí monocuspidální chlopně nebo bez ní	Skupina s monocuspidální chlopní vykazovala u pacientů s tetralogií Fallot oproti skupině bez monocuspidální chlopně výhody v podobě kratší délky pobytu na JIP a menšího stupně perioperační pulmonální regurgitace (PR)  Mezi skupinou s monocuspidální chlopní a skupinou bez ní nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v perioperační mortalitě	Wei 2022

Indikace pro použití	Alternativní léčby	Výsledky z hlediska účinnosti a bezpečnosti	Odkazy
	Plastika nebo náhrada mitrální chlopně	Jak plastika mitrální chlopně, tak její náhrada představují přínosné chirurgické přístupy k léčbě ischemické mitrální regurgitace (MR) a volba mezi nimi by měla být chápána jako součást chirurgického arzenálu, přičemž nejvhodnější technika má být zvolena podle konkrétního pacienta a zkušeností chirurga.	Di Mauro 2022
Rekonstrukce velkých cév	Interpoziční štěp tvořený arteriovenózním svazkem	Nízká míra komplikací souvisejících s perfuzí.  Úspěšnost je 95,7 %, což naznačuje, že tato technika je účinná při přemostění cévních defektů při minimální úmrtosti v odběrovém místě.	Kim 2022
	Autologní žilní záplata	Zdá se, že záplaty z PTFE mají ve srovnání se štěpy Dacron méně komplikací z hlediska perioperační cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky (TIA), jakož i časné a pozdní arteriální restenózy a okluze.	Orrapin 2021, Lazarides 2021
	Syntetická záplata (včetně polytetrafluorethylenu, dakronu, polyuretanu, polyesteru)	Záplaty z bovinního perikardu mohou ve srovnání s jinými syntetickými záplatami snižovat riziko perioperační fatální cévní mozkové příhody, úmrtí a infekce.	
Bovinní perikard	Zdá se, že bovinní perikard nebo PTFE jsou po karotické endarterektomii spojeny s nižší četností krátkodobých i pozdních nežádoucích výsledků  Existuje možnost, že tvorba pseudoaneuryzmatu může být častější u pacientů, kteří dostanou žilní záplatu, než u těch, kterým jsou implantovány syntetické záplaty.  Ve výskytu perioperační a dlouhodobé ipsilaterální cévní mozkové příhody nebyl mezi pacienty se žilními a syntetickými záplatami zjištěn významný rozdíl.		
Rekonstrukce periferních cév	Zesílení vstřebatelnou permeabilní membránou (APM)	APM má ve srovnání s přestehováním, použitím tkáňových lepidel, nevstřebatelných proužků z bovinního perikardu nebo bez zesílení významně nižší míru netěsností staplerové linie.	Gagner 2020
	Přestehování (sutury)		
	Nevstřebatelné proužky z bovinního perikardu		
	Tkáňové lepidlo nebo fibrinové lepidlo		
	Supermikrochirurgie	Celková úspěšnost laloků byla 96,6 % (95% interval spolehlivosti 95,2–98,1 %), s kumulativní mírou částečné	Escandón 2022

Indikace pro použití	Alternativní léčby	Výsledky z hlediska účinnosti a bezpečnosti	Odkazy
		ztráty laloku 3,84 % (95% interval spolehlivosti 1,8–5,9 %) a celkovou mírou cévních komplikací vedoucích k úplné nebo částečné ztrátě laloku 5,93 % (95% interval spolehlivosti 3,5–8,3 %).	
Rekonstrukce periferních cév a zesílení šicí linie	Zesílení vstřebatelnou permeabilní membránou (APM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>APM má ve srovnání s přestehováním, použitím tkáňových lepidel, nevstřebatelných proužků z bovinního perikardu nebo bez zesílení významně nižší míru netěsností staplerové linie.</li> </ul>	[60]
	Přestehování (sutury)		
	Nevstřebatelné proužky z bovinního perikardu		
	Tkáňové lepidlo nebo fibrinové lepidlo		
	Supermikrochirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celková úspěšnost laloků byla 96,6 % (95% interval spolehlivosti 95,2–98,1 %), s kumulativní mírou částečné ztráty laloku 3,84 % (95% interval spolehlivosti 1,8–5,9 %) a celkovou mírou cévních komplikací vedoucích k úplné nebo částečné ztrátě laloku 5,93 % (95% interval spolehlivosti 3,5–8,3 %).</li> </ul>	[5]

## 7.0 Doporučený profil a školení uživatelů

Záplaty CardioCel Patch a VascuCel Patch jsou chirurgické prostředky určené k použití zkušenými cévními chirurgy, kteří jsou vyškoleni v postupech, pro něž jsou tyto prostředky určeny.

## 8.0 Odkaz na použité harmonizované normy a společné specifikace (CS)

Název normy	Odkaz na normu: rok revize
Sterilizace zdravotnických prostředků – Požadavky na zdravotnické prostředky označované jako „STERILNÍ“. Část 2: Požadavky na zdravotnické prostředky vyrobené za aseptických podmínek	EN 556-2:2015
Zdravotnické prostředky – Informace poskytované výrobcem	ISO 20417:2021
Kardiovaskulární implantáty a mimotělní systémy – Cévní protězy – Tubulární cévní štěpy a cévní záplaty	ISO 7198:2016
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu řízení rizika	ISO 10993-1:2018
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 3: Zkoušky na genotoxicitu, karcinogenitu a reprodukční toxicitu	ISO 10993-3:2014
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 4: Výběr zkoušek interakcí s krví	EN ISO 10993-4:2017
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 5: Zkoušky na cytotoxicitu in vitro	ISO 10993-5:2009
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 6: Zkoušky lokálních účinků po implantaci	EN ISO 10993-6:2016

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 10: Zkoušky dráždivosti a hypersenzitivity opožděného typu	ISO 10993-10:2013
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 11: Zkoušky na systémovou toxicitu	ISO 10993-11:2018
Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 17: Stanovení přípustných limitů pro vyluhovatelné látky	EN ISO 10993-17:2009
Obaly pro terminálně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 1: Požadavky na materiály, systémy sterilní bariéry a obalové systémy	ISO 11607-1:2020
Obaly pro zdravotnické prostředky sterilizované v konečném obalu – Část 2: Validace požadavků na proces tvarování, utěsnění a sestavení	ISO 11607-2:2020
Sterilizace zdravotnických prostředků – Mikrobiologické metody – Část 1: Stanovení populace mikroorganismů na výrobcích	ISO 11737-1:2018
Zkoušky sterility prováděné při definování, validaci a udržování sterilizačního procesu	ISO 11737-2:2020
Zdravotnické prostředky – Systémy managementu kvality – Požadavky pro regulační účely	EN ISO 13485:2016/ A11 2022
Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Kapalná chemická sterilizační činidla pro zdravotnické prostředky na jedno použití využívající zvířecí tkáně a jejich deriváty – Požadavky na charakterizaci, vývoj, validaci a rutinní kontrolu sterilizačního procesu pro zdravotnické prostředky	ISO 14160:2020
Klinické zkoušky zdravotnických prostředků u lidských subjektů – Správná klinická praxe	ISO 14155:2020
Čisté prostory a příslušná řízená prostředí – Část 1: Klasifikace čistoty vzduchu	ISO 14644-1:2015
Zdravotnické prostředky – Aplikace managementu rizik na zdravotnické prostředky	EN ISO 14971:2019
Zdravotnické prostředky – Značky pro štítky, označování a informace poskytované se zdravotnickými prostředky – Část 1: Obecné požadavky	EN ISO 15223-1:2021
Zdravotnické prostředky používající živočišné tkáně a jejich deriváty – Část 1: Aplikace managementu rizik	ISO 22442-1:2020
Zdravotnické prostředky využívající živočišné tkáně a jejich deriváty – Část 2: Kontroly získávání, odběru a manipulace	ISO 22442-2:2020
Zdravotnické prostředky používající živočišné tkáně a jejich deriváty – Část 3: Validace eliminace a/nebo inaktivace virů a agens přenosné spongiformní encefalopatie (TSE)	EN ISO 22442-3:2007

## Bibliografie:

1. Mosala Nezhad, Z., et al., Small intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix®) in cardiovascular surgery: a systematic review. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2016. 22(6): p. 839-850.
2. Virani, S.S., et al., Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021. 143(8): p. e254-e743.
3. Martín, G.R., J.B. Anderson, and R.N. Vincent, IMPACT Registry and National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative: contributions to quality in congenital heart disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019. 10(1): p. 72-80.
4. Celermajer, D., et al., Congenital heart disease requires a lifetime continuum of care: a call for a regional registry. 2016, Elsevier. p. 750- 754.
5. Prevention, C.f.D.C.a. Data and statistics on congenital heart defects. 2023 [cited. 23 22 June].
6. Dolk, H., et al., Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): p. 841- 849.
7. Baldacci, S., et al., Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*, 2018. 42(3- 4): p. 1-34.
8. Goldberg, J.F., Long-term Follow-up of “Simple” Lesions—Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Coarctation of the Aorta. *Congenital Heart Disease*, 2015. 10(5): p. 466-474.
9. Simeone, R.M., et al., Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2014. 100(12): p. 934-943.
10. Malik, M. and M. Khalid Nuri. *Surgical considerations in atrioventricular canal defects*. in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Clinic, M. Congenital heart defects in children. 2023 [cited 2023 22 June].
12. Alnasser, S., et al., Long term outcomes among adults post transcatheter atrial septal defect closure: Systematic review and

- meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2018. 270: p. 126-132.
13. Pineda, A.M., et al., Percutaneous Closure of Intracardiac Defects in Adults: State of the Art. *Journal of Invasive Cardiology*, 2015. 27(12): p. 561-572.
  14. Aparisi, A., et al., Comparison of Figulla Flex® and Amplatzer™ devices for atrial septal defect closure: A meta-analysis. *Cardiol J*, 2020. 27(5): p. 524-532.
  15. Chambault, A.L., et al., Transcatheter versus surgical closure of atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Cardiology in the Young*, 2022. 32(1): p. 1-9.
  16. Goh, E., et al., Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (United Kingdom)*, 2022. 37(7): p. 700-710.
  17. Lei, Y.Q., et al., Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for the surgical treatment of atrial septal defects: a meta-analysis and systematic review. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2021. 16(1): p. 266.
  18. Mylonas, K.S., et al., Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(5): p. 853-861.
  19. Rigatelli, G., et al., Secundum atrial septal defects transcatheter closure versus surgery in adulthood: A 2000-2020 systematic review and meta-analysis of intrahospital outcomes. *Cardiology in the Young*, 2021. 31(4): p. 541-546.
  20. Ghaderian, M., et al., Long-Term Outcome After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2021. 46(3): p. 100595.
  21. Oster, M., et al., Interventional Therapy Versus Medical Therapy for Secundum Atrial Septal Defect: A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019. 139(14): p. E814-E830.
  22. Hong, Z.N., et al., A meta-analysis of periventricular device closure of perimembranous ventricular septal defect. *J Cardiothorac Surg*, 2019. 14(1): p. 119.
  23. Weryński, P., et al., Recent achievements in transcatheter closure of ventricular septal defects: A systematic review of literature and a meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 2021. 79(2): p. 161-169.
  24. Li, D., et al., Comparisons of periventricular device closure, conventional surgical repair, and transcatheter device closure in patients with perimembranous ventricular septal defects: a network meta-analysis. *BMC Surg*, 2020. 20(1): p. 115
  25. Yi, K., et al., Comparison of transcatheter closure, mini-invasive closure, and open-heart surgical repair for treatment of perimembranous ventricular septal defects in children: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized and observational studies. *Medicine (United States)*, 2018. 97(40).
  26. Zhou, Y., et al., Effects of transthoracic device closure on ventricular septal defects and reasons for conversion to open-heart surgery: A meta-analysis. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 12219.
  27. Huang, J.S., et al., A meta-analysis of periventricular device closure of doubly committed subarterial ventricular septal defects. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2020. 15(1): p. 28.
  28. Lei, Y.Q., et al., Influence of percutaneous catheter intervention for congenital perimembranous ventricular septal defects in children on the cardiac conduction system and associated risk factors: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2022. 17(1): p. 19.
  29. Omar, S., et al., Management of post-myocardial infarction ventricular septal defects: A critical assessment. *Journal of Interventional Cardiology*, 2018. 31(6): p. 939-948.
  30. Lenko, E., et al., Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(1): p. 98-105.
  31. Loomba, R.S., et al., Modified Single-Patch versus Two-Patch Repair for Atrioventricular Septal Defect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019. 10(5): p. 616-623.
  32. Wu, Y., et al., Surgical Management for Complete Atrioventricular Septal Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(7): p. 1445-1457.
  33. De Martino, A., A.D. Milano, and U. Bortolotti, Use of Pericardium for Cardiac Reconstruction Procedures in Acquired Heart Diseases-A Comprehensive Review. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2021. 69(1): p. 83-91.
  34. Miller, J.R., et al., The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: Management of infants and neonates with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023. 165(1): p. 221-250.
  35. Wei, X., et al., Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surg*, 2022. 22(1): p. 18.
  36. Di Mauro, M., et al., Mitral valve repair or replacement. How long is this feud to last? *J Card Surg*, 2022. 37(6): p. 1599-1601.
  37. Kim, J. and K.T. Lee, Usefulness of Interposition Arteriovenous Bundle Grafts in Free Flap Surgery: A Case Series and Systematic Review. *Ann Plast Surg*, 2022. 89(4): p. 412-418.
  38. Orrapin, S., et al., Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 2(2): p. Cd000071.
  39. Lazarides, M.K., et al., Editor's Choice - Network Meta-Analysis of Carotid Endarterectomy Closure Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021. 61(2): p. 181-190.
  40. Gagner, M. and P. Kemmeter, Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*, 2020. 34(1): p. 396-407.
  41. Escandón, J.M., et al., Free flap transfer with supermicrosurgical technique for soft tissue reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery*, 2023. 43(2): p. 171-184.
  42. Iop, L., et al., Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2018. 10(Suppl 20): p. S2390.
  43. Neethling, W.M., K. Puls, and A. Rea, Comparison of physical and biological properties of CardioCel® with commonly used bioscaffolds. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2018. 26(6): p. 985-992.
  44. Vahanian, A., et al., 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the

- Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 2022. 43(7): p. 561- 632.
45. Lu, Y., et al., Does Quicker Mean Better? Comparison of Rapid Deployment Versus Conventional Aortic Valve Replacement A Meta- Analysis. *International Heart Journal*, 2020. 61(5): p. 951-960.
  46. Bouhout, I., et al. Aortic valve interventions in pediatric patients. in *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Elsevier.
  47. Ozaki, S., Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019. 27(4): p. 454.
  48. Wiggins, L.M., et al., The utility of aortic valve leaflet reconstruction techniques in children and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. 159(6): p. 2369-2378.
  49. Chivers, S.C., et al., The Ozaki Procedure With CardioCel Patch for Children and Young Adults With Aortic Valve Disease: Preliminary Experience - a Word of Caution. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019. 10(6): p. 724-730.
  50. Kuniyama, T., Annular management during aortic valve repair: a systematic review.
  51. General thoracic and cardiovascular surgery, 2016. 64: p. 63-71.
  52. Grubb, K.J., Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manougiuian Techniques. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 20(3): p. 206-218.
  53. Zhang, H., et al., Meta-analysis of two different surgical treatments of ischaemic mitral regurgitation with the same outcome: mitral valve repair vs mitral valve replacement. *Acta Cardiologica*, 2016. 71(5): p. 573-580.
  54. Mihos, C.G., et al., A systematic review of mitral valve repair with autologous pericardial leaflet augmentation for rheumatic mitral regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2016. 102(4): p. 1400-1405.
  55. Etnel, J.R., et al., Outcome after aortic valve replacement in children: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016. 151(1): p. 143-152. e3.
  56. Cao, J.Y., et al., Repair of less than severe tricuspid regurgitation during left-sided valve surgery: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*, 2020. 109(3): p. 950-958.
  57. Naylor, R., et al., Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2023. 65(1): p. 7-111.
  58. Texakalidis, P., et al., A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2018. 68(4): p. 1241-1256.e1.
  59. Huizing, E., et al., A systematic review of patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*, 2019. 69(6): p. 1962-1974. e4.
  60. Demirel, S., et al., Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(3): p. 868-882.
  61. Sepehrpour, A.H., et al., Pediatric applications of surgical patch angioplasty of the main coronary trunks. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2014. 5(2): p. 283-290.
  62. Li, D., et al., Modified single-patch technique versus two-patch technique for the repair of complete atrioventricular septal defect: a meta- analysis. *Pediatric Cardiology*, 2017. 38: p. 1456-1464.
  63. Serna Santos, J., et al., Hybrid Revascularization for Extensive Iliofemoral Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2023. 88: p. 90-99.
  64. Aramendi, J.I., et al., Partial Hammock Valve: Surgical Repair and Long-Term Follow-Up in 23 Patients. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(6): p. 1854-1859.
  65. Parker, M.H., et al., A novel technique using long segment patch angioplasty maturation to increase the maturation rate of arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*, 2021. 74(1): p. 230-236.
  66. Léonore, F.T., et al., Short- and Long-Term Outcomes Following Biological Pericardium Patches Versus Prosthetic Patches for Carotid Endarterectomy: A Retrospective Bicentric Study. *Annals of Vascular Surgery*, 2021. 72: p. 66-71.
  67. Liesker, D.J., et al., Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, 2023. 77(2): p. 559-566.e1.
  68. Ahn, J.S., et al., Outcomes of vein reconstruction using bovine pericardial patch. *Vascular*, 2023. 31(2): p. 292-297.
  69. Huang-Lee, L.L., D.T. Cheung, and M.E. Nimni, Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *Journal of biomedical materials research*, 1990. 24(9): p. 1185-1201.
  70. Kalejs, M., et al., St Jude Epic heart valve bioprostheses versus native human and porcine aortic valves—comparison of mechanical properties. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009. 8(5): p. 553-556.
  71. Yaliniz, H., et al., Short-and mid-term results of xenograft–bovine pericardial patch in the repair of intracardiac defects: final results of a single-centre study. *Cardiology in the Young*, 2014. 24(3): p. 510-514.
  72. Neethling, W.M., PC206 Transdifferentiation and Remodeling of a Tissue- Engineered Collagen Scaffold in the Ovine Carotid Model: An Experimental Pilot Study. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(6): p. 195S.
  73. Neethling, W., et al., Enhanced biostability and biocompatibility of decellularized bovine pericardium, crosslinked with an ultra-low concentration monomeric aldehyde and treated with ADAPT. *The Journal of Heart Valve Disease*, 2008. 17(4): p. 456-63; discussion 464.
  74. Neethling, W., R. Glancy, and A.J. Hodge, Mitigation of calcification and cytotoxicity of a glutaraldehyde-preserved bovine pericardial matrix: improved biocompatibility after extended implantation in the subcutaneous rat model. *The Journal of heart valve disease*, 2010. 19(6): p. 778-785.
  75. Brizard, C.P., et al., New engineering treatment of bovine pericardium confers outstanding resistance to calcification in mitral and pulmonary implantations in juvenile sheep model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014. 148(6): p. 3194-3201.
  76. Neethling, W., et al., Biostability, durability and calcification of cryopreserved human pericardium after rapid glutaraldehyde-stabilization versus multistep ADAPT® treatment in a subcutaneous rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. 45(4): p. e110- e117.
  77. Neethling, W.M., et al., Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel® patch. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013.

- 17(4): p. 698-702.
78. Neethling, W., et al., Performance of the ADAPT-treated CardioCel® scaffold in pediatric patients with congenital cardiac anomalies: medium to long-term outcomes. *Frontiers in pediatrics*, 2020. 8: p. 198.
  79. Strange, G., et al., An evaluation of Admedus' tissue engineering process-treated (ADAPT) bovine pericardium patch (CardioCel) for the repair of cardiac and vascular defects. *Expert Review of Medical Devices*, 2015. 12(2): p. 135-141.
  80. Bell, D., et al., Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg*, 2019. 108(6): p. 1883-1888.
  81. Bell, D., et al., Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel®) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019. 28(2): p. 284-290.
  82. Nordmeyer, S., et al., Results of aortic valve repair using decellularized bovine pericardium in congenital surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 54(6): p. 986-992.
  83. Pavy, C., et al., Initial 2-year results of CardioCel® patch implantation in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(3): p. 448-453.
  84. Tomšič, A., et al., Initial Experience and Early Results of Mitral Valve Repair With CardioCel Pericardial Patch. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(4): p. 1241-1244.
  85. Cua, C.L., et al., Echocardiographic changes in patients with a cylinder mitral valve replacement: Preliminary analysis. *Echocardiography*, 2021. 38(8): p. 1210-1217.
  86. van Beynum, I.M., et al., Reconstruction of the Aortic Arch in Neonates and Infants: The Importance of Patch Material. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2021. 12(4): p. 487-491.
  87. Patukale, A.A., et al., Performance of CardioCel in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2023. 14(2): p. 211-219.
  88. Deutsch, O., et al., Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020. 30(1): p. 64-73.
  89. Nordmeyer, S., et al., ADAPT-treated pericardium for aortic valve reconstruction in congenital heart disease: histological analysis of a series of human explants. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019. 56(6): p. 1170-1177.

## 9.0 Historie revizí

Číslo revize SSCP	Datum vydání	Popis změny	Revize validovaná oznámeným subjektem
Nepředloženo	27. června 2023	První vydání	<input type="checkbox"/> Ano  Jazyk validace: Angličtina (platí pouze pro implantabilní prostředky třídy IIa nebo některé prostředky třídy IIb podle MDR, čl. 52 (4), odst. 2) u nichž SSCP dosud nebylo validováno oznámeným subjektem  <input checked="" type="checkbox"/> Ne
A	30. května 2024	Aktualizace podle připomínek oznámeného subjektu, odstraněno zesílení šicí linie, aktualizována populace pacientů	<input checked="" type="checkbox"/> Ano  Jazyk validace: Angličtina (platí pouze pro implantabilní prostředky třídy IIa nebo některé prostředky třídy IIb podle MDR, čl. 52 (4), odst. 2), u nichž SSCP dosud nebylo validováno oznámeným subjektem  <input type="checkbox"/> Ne
B	27. února 2025	Zesílení šicí linie bylo znovu doplněno k prostředku VascuCel	<input checked="" type="checkbox"/> Ano  Jazyk validace: Angličtina (platí pouze pro implantabilní prostředky třídy IIa nebo některé prostředky třídy IIb podle MDR, čl. 52 (4), odst. 2), u nichž SSCP dosud nebylo validováno oznámeným subjektem  <input checked="" type="checkbox"/> Ne; byly provedeny opravy za účelem souladu s návodem k použití předloženým oznámenému subjektu

## 10. Informace pro pacienty

*Souhrn bezpečnosti a klinické funkce prostředku určený pro pacienty je uveden níže.*

Tento souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) má poskytnout veřejnosti přístup k aktualizovanému souhrnu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce prostředku. Níže uvedené informace jsou určeny pro pacienty nebo laiky. Váš poskytovatel zdravotní péče má k dispozici podrobnější souhrn bezpečnosti a klinické funkční způsobilosti.

Účelem SSCP není poskytovat všeobecné rady při léčbě zdravotního stavu. Máte-li dotazy týkající se vašeho zdravotního stavu nebo použití prostředku ve vaší situaci, obraťte se na svého lékaře. Tento SSCP nenahrazuje kartu s informacemi o implantátu ani návod k použití jako zdroj informací o bezpečném použití prostředku.

### 1. Obecné informace o prostředku

#### a. Obchodní název prostředku

- i. CardioCel Patch (Cardiac) a VascuCel Patch (Vascular)

#### b. Výrobce; název a adresa

- i. LeMaitre Vascular, Inc. 63 Second Avenue, Burlington, MA 01803

#### c. Základní UDI-DI

- i. CardioCel 08406631CardioCelUW
- ii. VascuCel 08406631VascuCelGM

#### d. Rok prvního označení prostředku CE

- i. Označení CE bylo uděleno v roce 2013 pro CardioCel a v roce 2019 pro VascuCel.

### 2. Určené použití prostředku

#### a. Určený účel

- i. Srdeční záplata je určena k použití jako záplata při korekci srdečních a cévních defektů. Záplatový materiál je trvalý implantát používaný k rekonstrukci poškozených tepen nebo srdeční tkáně.
- ii. Cévní záplata je určena k použití jako záplata při reparaci cév během dialyzační léčby a ke zpevnění staplerových linií. Materiál záplaty je permanentní implantát používaný k reparaci poškozených tepen.

#### b. Indikace a určené skupiny pacientů

- i. Srdeční záplata se používá k rekonstrukci srdce a cév.
- ii. Cévní záplata je indikována k použití jako záplatový materiál při léčbě uzávěrů tepen, rekonstrukci oslabených tepen, rekonstrukci cév při dialyzační léčbě a ke zpevnění staplerových linií.
- iii. Skupiny pacientů:  
Cílovou populaci pro srdeční záplatu tvoří pacienti jakéhokoli pohlaví, věku nebo etnického původu, kteří potřebují permanentní implantát k reparaci srdečních vad. Neexistují žádné údaje o použití tohoto prostředku u těhotných žen.  
Cílovou populaci pro cévní záplatu tvoří pacienti jakéhokoli pohlaví, věku nebo etnického původu, kteří potřebují cévní rekonstrukci. Neexistují žádné údaje o použití tohoto prostředku u těhotných žen a dětí. Je na rozhodnutí chirurga, zda jej u této populace použít.

#### c. Nepřípustné použití: u osob se známou alergií na krávy

### 3. Popis prostředku

#### a. Popis prostředku a materiál/látka v kontaktu s tkáněmi pacienta

- i. Záplaty jsou vyrobeny z osrdečníku skotu a zpracovány technologií LeTEP Tissue Processing Technology. Prostředky jsou sterilní, vlhké, předem nařezané ploché listy acelulárního kolagenu šedobílé barvy; dodávají se sterilní v roztoku a jsou uzavřeny v obalu, který nepropouští vzduch ani vlhkost. Záplaty jsou dodávány v různých velikostech.

#### b. Informace o případných léčivech obsažených v prostředku

- i. –

#### c. Popis, jak prostředek dosahuje svého určeného způsobu účinku

- i. V souladu s regulačními požadavky dosahuje záplata svého účinku nefarmakologickými prostředky. Tohoto cíle dosahuje pomocí vytvoření fyzické bariéry jako svého způsobu účinku.

#### d. Popis případného příslušenství

- i. –

### 4. Rizika a varování

*Obraťte se na svého lékaře, pokud se domníváte, že trpíte nežádoucími účinky souvisejícími s prostředkem nebo jeho použitím nebo pokud máte obavy z rizik. Tento dokument nemá nahradit konzultace s lékařem, jsou-li potřeba.*

Možné nežádoucí příhody související s prostředkem	Závažnost	Výskyt	RPN
Opětovné zúžení tepny, která byla otevřená (restenóza)	7	2	14
Život ohrožující zánět vnitřní výstelky srdečních dutin a chlopní (infekční endokarditida)	8	2	16
Nahromadění přebytečného vápníku (kalcifikace)	8	2	16
Prasklé červené krvinky (hemolýza)	7	2	14
Krevní sraženiny v žilách (tromboembolie)	7	2	14
Zánět	6	1	6
Postupné poškozování (degenerace) implantátů	7	2	14
Tvorba klinicky významné vazivové tkáně	8	2	16
Infekce	8	2	16
Krevní sraženina v žíle (trombóza)	7	2	14
Štěr se rozšíří (dilatace)	7	1	7
Srdeční příhoda (infarkt myokardu)	9	2	18
Krvácení	8	2	16
Cévní mozková příhoda	9	1	16
Úmrtí	10	1	10

Možné nežádoucí příhody související s výkonem	Závažnost	Výskyt	RPN
Zúžení trubicových struktur (stenóza)	7	4	28
Obstrukce průtoku	7	4	28
Stav, kdy srdce nemůže dobře pumpovat, protože vak kolem něj ztlušťuje (perikardiální adheze)	8	2	16
Poranění cévní stěny vedoucí k prosakování (vznik pseudoaneurysmatu)	8	1	8
Ruptura záplaty	10	1	10

- **Jak byla možná rizika kontrolována nebo léčena**
  - Analýza dospěla k závěru, že přínosy převažují nad veškerými reziduálními riziky a že riziko bylo sníženo v maximální možné míře.
- **Zbývající rizika a nežádoucí účinky**
  - Přečtěte si návod k použití prostředku nebo se obraťte na svého poskytovatele zdravotní péče.
- **Varování a bezpečnostní opatření**
  1. Váš nový prostředek je cizí těleso, a proto vyžaduje pozorné monitorování a pečlivé pozorování. Úplné zhojení může trvat 6–8 týdnů.
  2. Po umístění může být oblast implantátu až týden oteklá a citlivá.
  3. Sledujte, zda nedochází k jakémukoli novému zarudnutí nebo citlivosti.
  4. Sledujte, zda nedochází k otevření řezů.
  5. Sledujte, zda se v blízkosti záplaty nerozvíjí necitlivost, brnění nebo bolest.

**POZNÁMKA:** Pokud se u vás vyskytnou příznaky popsané ve výše uvedených bodech 3, 4 nebo 5, kontaktujte svého lékaře.

6. Záplatu nepropichujte ani s ní nemanipulujte.
7. Pokud vám byla záplata implantována do nohy, lze očekávat otok končetiny z důvodu zvýšeného průtoku krve. Končetinu vyvyšte nebo s ní pohybujte dle pokynů lékaře.
8. První týden po zákroku je vhodné mít místo operace zakryté, aby byly kůže a řezy chráněné. (Postupujte podle pokynů lékaře.)
9. Obvazy nebo krytí rány ponechte na místě dle pokynů lékaře.
10. Pokud máte přes řezy nalepenou chirurgickou pásku nebo proužky, noste volný oděv, který se nebude o řezy otírat. Lepicí chirurgická páska nebo proužky se po týdnu samy zkroutí a odpadnou.
11. Jakmile vám to lékař dovolí, můžete se sprchovat nebo řezy namočit. Řezy **NEMÁČEJTE**, nedrhňte ani na ně nemiřte proudem vody ze sprchy.
12. **NEMÁČEJTE** se ve vaně, ve vřívice ani v bazénu. Zeptejte se svého poskytovatele zdravotní péče, kdy můžete s těmito aktivitami opět začít.
13. Váš poskytovatel zdravotní péče vám sdělí, jak často máte měnit krytí rány a kdy jej můžete přestat používat. Udržujte řezy v suchu. Pokud řezy zasahují do třísel, mějte přes ně suchý gázový polštářek, abyste je udrželi v suchu.
14. Každý den si řezy čistěte vodou a mýdlem, jakmile vám to lékař dovolí. Pozorně si všimněte jakýchkoli změn. Řezy osušujte zlehka přikládanou tkaninou.
15. Bez předchozí konzultace s lékařem na ránu(y) **NENANÁŠEJTE** pleťové mléko, krémy ani bylinné přípravky.
16. Užívání jakýchkoli léků na předpis nebo volně prodejných léků po operaci konzultujte s lékařem.

### Souhrn klinického hodnocení a klinického sledování po uvedení na trh

a. **Klinický základ prostředku**

Záplaty patří do třídy III a všechny jsou dostupné na trhu v USA; v Evropě jsou opatřeny označením CE a uváděny na trh od roku 2013 v případě CardioCel a od roku 2019 v případě VasuCel. Záplaty nevyužívají novou technologii. Tyto typy prostředků se v oblasti kardiovaskulární a cévní chirurgie používají již řadu let. Od schválení pro trh v USA a od získání označení CE nedošlo u prostředku k žádným klinicky relevantním změnám.

b. **Klinické důkazy pro označení CE**

Pro CardioCel bylo označení CE poprvé uděleno v roce 2013 a pro VasuCel v roce 2019. Byly provedeny studie s cílem zajistit bezpečnost a efektivitu štěpů. Další podrobnosti viz návod k použití (IFU).

c. **Bezpečnost**

V současné době probíhají klinické studie tohoto štěpu, které budou využity k potvrzení bezpečnosti a funkční způsobilosti po celou předpokládanou dobu životnosti prostředku prostřednictvím proaktivního a průběžného shromažďování údajů.

d. **Možné alternativy**

Při zvažování alternativních možností léčby se doporučuje obrátit se na svého zdravotnického pracovníka, který může zohlednit vaši individuální situaci.

e. **Doporučené školení pro uživatele**

Tento prostředek je určen k použití chirurgy. S ohledem na složitost tohoto chirurgického výkonu je na rozhodnutí chirurga, aby zvolil vhodný operační postup, typ štěpu i léčbu před výkonem a během něj.