

**1.0 Enhedsidentifikation og generelle oplysninger**

i) **Dokumentnummer:** MS-0102

ii) **Anordningernes handelsnavne:** CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch

iii) **Producentens navn og adresse:**

Juridisk navn på producent:	LeMaitre Vascular, Inc.
Adresse:	63 Second Avenue, Burlington, MA. 01803, USA

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

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

vi) **Anordningernes varekoder, beskrivelser, grundlæggende UDI**

Varenummer	Produktets navn	Dimensioner
EC0202	CardioCel tilpasset kollagenstillads	2 x 2 cm
EC0404	CardioCel tilpasset kollagenstillads	4 x 4 cm
EC0508	CardioCel tilpasset kollagenstillads	5 x 8 cm
EC0614	CardioCel tilpasset kollagenstillads	6 x 14 cm
EC0404N	CardioCel Neo tilpasset kollagenstillads	4 x 4 cm
EC0508N	CardioCel Neo tilpasset kollagenstillads	5 x 8 cm
EV0880	VascuCel patch med biologisk støttestruktur	0,8 x 8 cm
EV1014	VascuCel patch med biologisk støttestruktur	1 x 14 cm
EV2080	VascuCel patch med biologisk støttestruktur	2 x 8 cm

vii) **Nomenklatur for medicinsk udstyr GMDN-kode/beskrivelse:** 35273 CND-kode/beskrivelse: P07020101 EMDN-kode/beskrivelse: 57889

viii) **Anordningsklasse**

Fremstillingsnavn	MDR-klassifikation	Regel
CardioCel kardiovaskulær patch	III implanterbar	8 og 18
VascuCel vaskulær patch	III implanterbar	8 og 18

ix) **År, hvor det første certifikat (CE) blev udstedt, som dækker anordningen.**

Anordningens navn	Dato for første CE-mærke	Myndighed
CardioCel kardiovaskulær patch	13. august 2013	MDD 93/42/EØF
VascuCel vaskulær patch	7. marts 2019	

x) **Autoriseret repræsentant, hvis relevant, navn og SRN**

Autoriseret repræsentant i Det Europæiske Fællesskab (EU):	LeMaitre Vascular GmbH Otto-Volger-Str. 5 a/b 65843, Sulzbach/Ts Tyskland
SRN:	DE-AR-000013539

**xi) Det bemyndigede organs navn (det bemyndigede organ, der validerer SSCP) og det bemyndigede organs enkelte identifikationsnumre**

BSI Group The Netherlands B.V. Identifikationsnummer: 2797

Say Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, Holland

**2.0 Anordningens tilsigtede anvendelse**

- i) Tilsigtet formål: CardioCel kardiovaskulær patch er beregnet til brug som en patch i kardielle og vaskulære defekter. Patchmaterialet er et permanent implantat, der anvendes til reparation af beskadigede arterier eller hjertevæv. VascuCel vaskulær patch er beregnet til brug som en patch til perifær vaskulær rekonstruktion og forstærkning af suturlinjer.
- ii) Indikation(er) og målpopulation(er):
- CardioCel kardiovaskulær patch er indiceret til brug ved reparation af kardielle og vaskulære defekter, herunder intrakardielle defekter, septumdefekter, reparation af hjerteklapper og annulus samt rekonstruktion af store kar.
  - VascuCel patchen med biologisk støttestruktur er indiceret til brug som et patchmateriale til behandling af arteria carotis-sygdom under carotisendarterektomi, aneurismer under reparation af arteria femoralis, karreparation under revisioner af arteriovenøs adgang og forstærkning af suturlinjer.

Målpopulation:

CardioCel kardiovaskulær patch er beregnet til patienter af ethvert køn, enhver alder eller etnicitet, der har brug for permanent implantation til reparation af medfødte hjertedeformiteter og andre hjertedeformiteter eller defekter, der opstår som følge af hjertelaterede skader eller fejlfunktioner, hvor reparation med patchmateriale er klinisk indiceret. Der findes ingen data for brugen af denne anordning på gravide kvinder.

VascuCel vaskulær patch er beregnet til patienter af ethvert køn, enhver alder eller etnicitet, der har behov for vaskulær reparation. Der findes ingen data for brugen af denne anordning på gravide kvinder og børn. Det er kirurgens skøn, om den skal anvendes på denne population.

- iii) Kontraindikationer og/eller begrænsninger
- Kontraindikationer hos patienter med kendt eller formodet overfølsomhed over for bovint kollagen eller bovint perikardie.

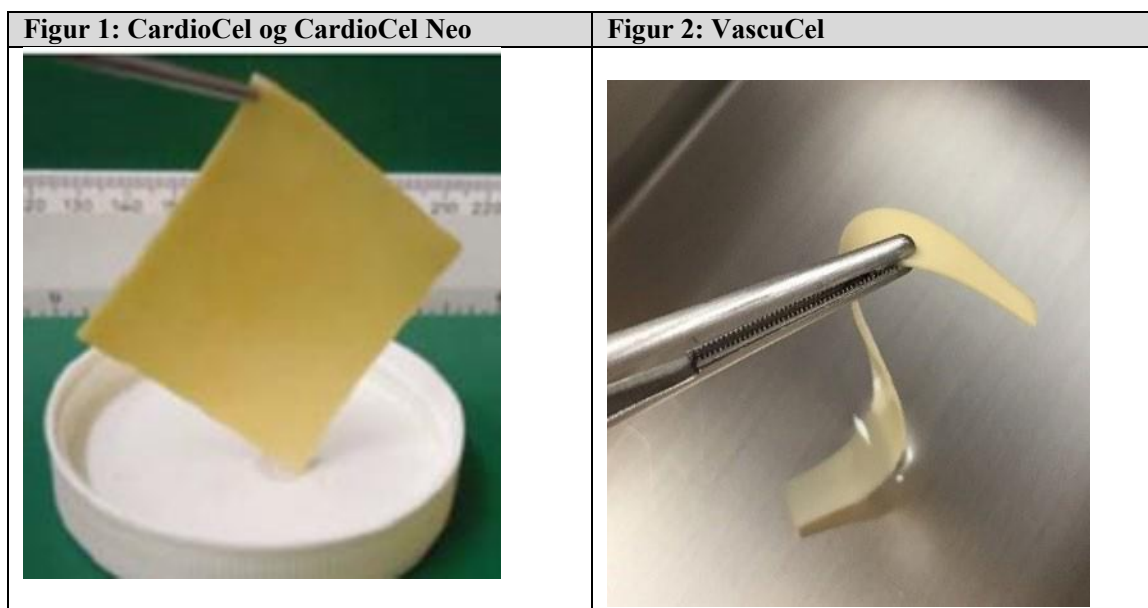
**3.0 Produktbeskrivelse**

- i) Beskrivelse af produktet

CardioCel patchen med biologisk støttestruktur (figur 1) og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur (figur 2) er biologiske stilladser, der er fremstillet af bovint perikardie ved brug af ADAPT® vævsbehandlingsteknologien. Anordningerne er sterile, rødvide, fugtige, tilskårne, flade plader af acellulært kollagen, der leveres sterile i en opløsning af propylenglykol og forseglet i en beholder, der er uigennemtrængelig for luft og fugt. CardioCel patch en med biologisk støttestruktur og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur fås i forskellige størrelser. CardioCel Neo-mærkatene er påsat produkter med en tykkelse på 0,25-0,40 mm og fås i 2 størrelser: 4 cm x 4 cm og 5 cm x 8 cm (alle flade).

CardioCel patchen med biologisk støttestruktur og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur er fremstillet af bovint perikardie, som udelukkende stammer fra besætninger, der stammer fra Australien fra Bos Taurus-racer, herunder Hereford, Poll Hereford, Angus, Murray Grey, Shorthorn, Charolais, Limousin og Simmental. Australien, der aldrig har haft tilfælde af transmissible spongiforme encefalopater (TSE), der rammer dyr, betragtes af Verdensorganisationen for Dyresundhed ([www.oie.int](http://www.oie.int)) for at udgøre en ubetydelig risiko for bovint spongiform encefalopati (BSE) og scrapie. CardioCel patchen med biologisk støttestruktur og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur består af bovint perikardievæv forarbejdet og krydsbundet i en fortyndet glutaraldehydopløsning (GA) og behandlet med ADAPT-antiforkalkningsprocessen, som har vist sig at minimere forkalkning i både små og store dyreforsøg. Der er ikke tilsat noget lægemiddel til CardioCel patchen med biologisk støttestruktur eller VascuCel patchen med biologisk støttestruktur. Det afgiftede og inerte stillads fungerer som en regenerativ platform med henblik på cellereparation. Perikardievævet håndteres i overensstemmelse med ISO 22442-2:2020 Medicinsk udstyr, hvori animalske vævsdele og derivater heraf indgår – Del 2 – Kontrol af oprindelse, indsamling og håndtering.

CardioCel patchen med biologisk støttestruktur er beregnet til permanent implantation hos mennesker, indiceret til behandling af kardielle og vaskulære defekter, herunder intrakardielle defekter, septumdefekter, reparation af hjerteklapper og annulus, rekonstruktion af store kar og perifer vaskulær rekonstruktion. VascuCel patchen med biologisk støttestruktur er også beregnet til permanent implantation hos mennesker, indiceret til brug som et patchmateriale ved reparation af store kar og perifer vaskulær rekonstruktion. Valget af anordningen afhænger af operationsstedets størrelse og placering. CardioCel patchen med biologisk støttestruktur og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur er beregnede til at blive tilskåret og implanteret ved brug af frihåndssutureringssteknik. Anordningerne kan tilskræres til den påkrævede form og størrelse.



- ii) En reference til tidligere generationer: Produktet er et modent produkt, der i øjeblikket er på markedet til en veletableret tilsigtet anvendelse.
- iii) Der er ingen nye designfunktioner, indikationer, påstande eller målpopulationer for den pågældende anordning.
- iv) Beskrivelse af tilbehør, som er beregnet til brug sammen med anordningen: Der følger intet tilbehør med denne anordning.

- v) Beskrivelse af andre anordninger og produkter, som er beregnet til brug sammen med anordningen: Ingen andre anordninger eller produkter er beregnet til brug i kombination med denne anordning.

#### 4.0 Risici og advarsler

- i) Restrisici og bivirkninger
- Evaluering af restrisiko udføres som en del af vores FMEA'er og risikostyringsprocedure. Vi har konkluderet, at fordelene opvejer eventuelle resterende risici, og at risikoen er blevet reduceret så meget som muligt.
- ii) Potentielle komplikationer:

Bivirkninger anført i brugsanvisningen	Procent %	Kilde fra CER
Blødning	Ikke rapporteret	De nyeste data om anordningen
Forkalkning	0,44 0,09-0,35 0,14	Ikke-kliniske data De nyeste data om anordningen
Dødsfald	1,2 0,2	De nyeste data om anordningen
Foringelse af implantaterne	Ikke rapporteret	De nyeste data om anordningen
Dilatation	Ikke rapporteret	De nyeste data om anordningen
Gennemstrømningsobstruktion	Ikke rapporteret	Det aktuelle tekniske niveau
Dannelse af klinisk signifikant fibroست væv	Ikke rapporteret	Ikke-kliniske data De nyeste data om anordningen
Hæmolyse	Ikke rapporteret Ikke rapporteret	De nyeste data om anordningen
Infektion	Barn Ikke rapporteret 0,4 0 Voksen Ikke rapporteret 0,21 3,3	Barn Ikke-kliniske data De nyeste data om anordningen Voksen Ikke-kliniske data De nyeste data om anordningen
Infektios endokarditis	6,6	Data om anordningen
Inflammation	Ikke rapporteret	Ikke-kliniske data Det aktuelle tekniske niveau
Myokardieinfarkt	Ikke rapporteret 1,6	De nyeste data om anordningen
Brud på patch	Ikke rapporteret	Ikke-kliniske data
Perikardieadhæsion	Ikke rapporteret	Det aktuelle tekniske niveau
Dannelse af pseudoaneurisme	Ikke rapporteret	Det aktuelle tekniske niveau
Restenose	3,1	Data om anordningen
Stenose	4,3 1,5	De nyeste data om anordningen
Slagtilfælde	2,4 1,6	De nyeste data om anordningen
Tromboemboli	0,88	Data om anordningen

Trombose	1,2 0	De nyeste data om anordningen
----------	----------	----------------------------------

NR = ingen procentsats

iii) Advarsler og forholdsregler

**Advarsler**

1. Brug af anordningen efter kompromittering af steriliteten kan resultere i infektion.

**Forholdsregler**

1. Instrumentskade som følge af eksponering for kemikalier, nedfrysning, ekstrem varme eller kemisk sterilisering udført af brugeren er ikke blevet undersøgt. Derfor kendes det langsigtede kirurgiske resultat efter eksponering ikke.
2. Opbevar pakken med den rigtige side opad.
3. Glassets yderside er ikke sterilt og må ikke anbringes i det sterile område.
4. Anordningen må ikke anvendes, hvis sikkerhedsforseglingen er brudt.
5. Anordningen må ikke anvendes, hvis frostindikatoren er blevet udløst.
6. Anordningen må ikke anvendes, hvis der er tegn på beskadigelse eller lækage fra glasset, eller hvis opløsningen er plumret, da produktets sterilitet kan være blevet kompromitteret.
7. Plasteret må ikke udsættes for opløsninger, kemikalier, antibiotika, antimykotika eller andre lægemidler med undtagelse af opbevaringsopløsningen eller sterilt fysiologisk saltvand, da det kan resultere i uoprettelig beskadigelse af plasteret, som ikke er tydelig ved visuel inspektion.
8. Før operationen skal prospektive patienter eller deres repræsentanter informeres om mulige komplikationer, som kan være forbundet med brugen af denne anordning.
9. Lige som det er tilfældet i forbindelse med alle kirurgiske indgreb er infektion en mulig komplikation. Overvåg patienten for infektion, og træf passende terapeutiske foranstaltninger.

iv) Andre relevante sikkerhedsaspekter, herunder en oversigt over eventuelle sikkerhedsrelaterede korrigerende handlinger (FSCA, herunder FSN), hvis relevant.

**Salg pr. år og region:**

Klager pr. region/år	2019	2020	2021	2022	2023	I alt
Solgt i alt	1.743	7.569	11.246	7.360	8.525	36.443
Klager i alt	6	24	36	40	87	193
Klageprocent i alt	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>I alt</b>
Klager	0	3	13	3	4	23
Solgt	203	1.785	5.355	1.854	2.896	12.093
Procent (klager/solgt)	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>I alt</b>
Klager	5	21	15	24	28	93
Solgt	1.471	5.288	5.399	4.983	4.905	22.046
Procent (klager/solgt)	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>I alt</b>
Klager	1	0	8	13	55	77
Solgt	69	496	492	523	724	2.304
Procent (klager/solgt)	1,449 %	0,000 %	1,626 %	2,486 %	7,597 %	3,342 %

\*Frem til december

En oversigt over klagerne pr. type/kategori kan findes i tabellen nedenfor:

Klagekategori	2019	2020	2021	2022	2023	I alt	Klageprocent
Eksponering for lave temperaturer	0	1	2	14	51	68	0,187 %
Beskadigelse af glasset	5	6	21	14	14	60	0,165 %
Patchens tykkelse	0	3	1	10	1	15	0,041 %
Stenose	0	0	10	0	2	12	0,033 %
Eksponering for høje temperaturer	0	10	0	0	0	10	0,027 %
Beskadigelse af udvendig æske	0	0	1	0	6	7	0,019 %
Emballageproblem (forsegling løsnet)	0	0	0	0	5	5	0,014 %
Krympning af patchen	0	4	0	0	0	4	0,011 %
Emballageproblem (patch i låget)	0	0	0	1	2	3	0,008 %
Våd emballage	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Medicinske komplikationer	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Ingen anordning	1	0	0	0	0	1	0,003 %
Emballageproblem (manglende patch)	0	0	0	1	0	1	0,003 %
Mærkningsproblem	0	0	1	0	0	1	0,003 %
Defekt temperaturindikator	0	0	0	0	1	1	0,003 %
Brugerfejl	0	0	0	0	1	1	0,003 %

De største klagekategorier vedrørende de pågældende anordninger var eksponering for lave temperaturer (n=68), beskadigelse af glasset (n=60) og patchens tykkelse (n=15). Der var i alt 54 klager, som det fremgår af tabellen ovenfor.

#### Korrigerende og forebyggende handlinger:

Korrigerende og forebyggende handlinger håndteres som beskrevet i SOP14-001 CAPA. I rapporteringsperioden fra den 1. januar 2019 til den 31. december 2023 (baseret på CER-data) blev der åbnet 1 CAPA åbnet for de pågældende anordninger. Denne CAPA blev afsluttet og lukket den 29. september 2023. En opsummering af CAPA'en, der blev åbnet i rapporteringsperioden, findes i nedenstående tabel.

CAPA Nummer/igangs at	CAPA-oversigt	Status
2022-030/7. oktober 2022	Udsættelse for lav temperatur – fryseindikatoren var blevet eksponeret for en temperatur på 0 grader eller derunder. SOP blev opdateret, og der blev tilføjet mærkning med teksten "Do Not Freeze" (Må ikke fryses).	Lukket, 29. september 2023

#### Sikkerhedsrelaterede korrigerende handlinger:

LeMaitre udsendte 0 sikkerhedsrelaterede meddelelser for CardioCel og VascuCel patchproduktserien i rapporteringsperioden fra den 1. januar 2018 til den 31. december 2023 (baseret på CER-data).

#### 5.0 Oversigt over klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring (PMCF)

- i) **Oversigt over kliniske data relateret til tilsvarende anordning, hvis relevant:** Ikke relevant
- ii) **Oversigt over kliniske data fra gennemførte undersøgelser af anordningen inden CE-mærkningen, hvis relevant**

Følgende kliniske undersøgelser blev udført vedrørende CardioCel forud for udfærdigelsen af CER. Disse kliniske undersøgelser blev identificeret enten via søgninger i databaser over kliniske forsøg eller leveret af producenten. De kliniske undersøgelser, der omtales i dette afsnit, overlapper ikke nødvendigvis de undersøgelser, der findes i litteraturen. Hvis der identificeres en overlapning mellem patientgrupper, bliver der imidlertid gjort en indsats for at

undgå duplikering af data. Dette datasæt blev vurderet med henblik på relevans i henhold til MDCG 2020-6, og nedenfor kan der findes en oversigt over disse data, der anses for at være relevant i forbindelse med denne kliniske evaluering.

1. Fase II-undersøgelse til påvisning af sikkerheden, effektiviteten og den kliniske ydeevne af CardioCel hos pædiatriske patienter med medfødte hjerteanomaler (2013) Bemærk: Denne undersøgelse, der blev offentliggjort af Neethling W. et al. i 2013, har den samme oprindelige patientgruppe på 30 patienter som Neethling W. et al. 2020. Begge undersøgelser rapporterede analyser af resultaterne fra den samme oprindelige patientgruppe, som undergik behandling med CardioCel. Den første analyse af dataene rapporterede umiddelbare og kortsigtede resultater (op til 12 måneders opfølgning) og den anden analyse rapporterede mellem- og langsigtede resultater ved opfølgning i op til 10 år.

**Formål:** Evaluering af sikkerhed, effektivitet og kliniske ydeevne af CardioCel ved korrektion af medfødte hjerteanomaler hos pædiatriske patienter. Formålet med denne undersøgelse var at vurdere CardioCels antiforkalkningseffektivitet i forbindelse med et klinisk fase II-forsøg.

Anordningens ydeevne blev vurderet ved dokumentation af:

- tidlig (< 30 dage) morbiditet
- tidsrelateret forekomst af anordningsrelaterede komplikationer (f.eks. svigt af anordningen, tromboemboli, strukturel lækage, infektioner, anordningsrelateret reoperation og udskiftning) samt
- anordningens hæmodynamiske ydeevne (ekkokardiografi) De sekundære formål var evaluering af designfunktioner såsom:
  - håndteringsegenskaber
  - form- og størrelsesegenskaber samt
  - implantatkomplikationer

**Metode:**

Tredive pædiatriske patienter på et enkelt center i Sydafrika undergik anlæggelse af CardioCel til korrektion af medfødte hjertefejl. Der blev udvalgt patienter med anatomi og symptomer, der var tilstrækkelige til at berettige anvendelsen af CardioCel som bioprotetisk erstatning i forbindelse med kirurgiske reparationsprocedurer under åben hjertekirurgi. Det drejede sig især om ASD, VSD, atrioventrikulær septumdefekt (AVSD), aortarodsforstørrelse og RVOT-rekonstruktion. Tidlige opfølgingsprocedurer omfattede indsamling af peri- og postoperative data. Postoperativ vurdering blev foretaget ved brug af ekkokardiografi 6 og 12 måneder efter operationen og magnetisk resonansbilleddannelse (MRI) hos 10 tilfældigt udvalgte patienter efter 12 måneder. Yderligere data for opfølgning i op til 36 måneder blev tilgængelige i en udvidet undersøgelse vedrørende diagnoser, funktionsklasse og specifikke procedurer.

**Resultater:**

Den første implantation blev udført den 29. april 2008, og den sidste blev udført den 1. september 2009. I alt døde fem (17 %) patienter på grund af ikke-graftrelaterede faktorer. En (3,3 %) patient gik helt tabt med henblik på opfølgning, og en anden patient mødte op med hensyn til data efter seks måneder, men undlod efterfølgende at møde op efter 12 måneder. Af de to (6,6%) patienter, der gik tabt med henblik på opfølgning, blev geografisk flytning og transportvanskeligheder nævnt som årsager til den manglende opfølgning. Yderligere oplysninger om opfølgning fremgår af tabel 9 nedenfor.

Der var fem dødsfald. To patienter døde inden for de første 30 dage efter operationen (tidlig dødelighed): En patient, som blev diagnosticeret med en hypoplastisk aortabue, coarctatio aortae og transponering af de store arterier, døde 3 dage efter operationen på grund af akut lungesvigt, der skyldtes en transfusionsrelateret lungeskade. En anden patient døde som følge af akut pulmonal hypertension efter korrektion af en truncus arteriosus. Tre patienter døde >3 måneder efter operationen (sen mortalitet): 1 patient (3 måneder gammel) døde af bilateral chylothorax og septikæmi. En anden patient (18 måneder gammel) fik samfundserhvervet lungebetændelse og døde af sepsis og lav lungeperfusion. En tredje patient (5 år gammel) døde af hjertestop på et lokalt hospital 3 måneder efter operationen. Blandt de 5 patienter, der

døde, identificerede ekkokardiografi en resterende lækage hos en patient ved opfølgning efter 6 og 12 måneder.

Disse hændelser blev anset for ikke at være graftrelaterede.

Resultaterne fra ekkokardiograferne viste anatomisk intakte og hæmodynamisk stabile reparationer uden synlig forkalkning af patchen. Der blev ikke observeret nogen tegn på forkalkning ved MR-scanning af de 10 tilfældigt udvalgte patienter i forbindelse med vurderingen. Der var ingen tegn på forkalkning eller infektion af anordningen eller tromboemboliske hændelser. Selvom de blev målt subjektivt, blev anordningens egenskaber, herunder håndtering, form, størrelse og perioperative komplikationer, vurderet til at være acceptable i de fleste tilfælde. Hos patienter med medfødt hjertesygdom, der blev fulgt i 12 måneder, viste CardioCel varig effekt og gunstige hæmodynamiske egenskaber. Der blev ikke observeret nogen graftrelateret morbiditet eller dødelighed. Nitten patienter blev evalueret efter 18 måneders opfølgning, 12 patienter blev evalueret efter 24 måneders opfølgning, og seks patienter blev evalueret efter 36 måneders opfølgning. Alle patienter var fri for patchrelaterede komplikationer eller bivirkninger.

Ekkokardiografiske resultater viste intakt hæmodynamik uden synlige forkalkninger af CardioCel patchen ved evalueringen efter 18, 24 og 36 måneder.

*TABEL 9 DIAGNOSE, NYHA-FUNKTIONSKLASSER OG KIRURGISKE PROCEDURER*

<b>Diagnose</b>	<b>Antal (%)</b>
Reparation af ventrikelseptumdefekt (VSD)	13 (43)
Atrioventrikulær septumdefekt (AVSD)	3 (10)
Atrioseptumdefekt (ASD)	1 (3)
Højre ventrikels udløbsdel (RVOT)	2 (7)
Andet	2 (7)
ASD og VSD	1 (3)
VSD og RVOT	4 (13)
ASD, VSD og RVOT	1 (3)
VSD og andet	3 (10)
<b>NYHA-funktionsklasse</b>	<b>Antal (%)</b>
Klasse I	20 (67)
Klasse II	7 (23)
Klasse III	2 (7)
Klasse IV	1 (3)
<b>Primær kirurgisk procedure</b>	<b>N (%)</b>
Reparation af ventrikelseptumdefekt (VSD)	14 (47)
Atrioventrikulær septumdefekt (AVSD)	3 (10)
Atrioseptumdefekt (ASD)	1 (3)
ASD OG VSD	2 (7)
VSD og RVOT	6 (20)
VSD og andet	2 (7)
Vaskulær patch	1 (3)

Andet	1 (3)
Opfølgning	N (%)
Antal implantater i alt	30
Tab af patienter på grund af ikke-graftrelateret dødelighed	5
Opfølgning efter 6 måneder	21/25 (84)
Opfølgning efter 12 måneder	18/25 (72)
Opfølgning >12 måneder	14/25 (56)

*Konklusion:*

Hos patienter med medfødt hjertesygdom, der blev fulgt i 12 måneder, udviste CardioCel sikkerhed, varig effekt og gunstige hæmodynamiske egenskaber. Der forekom fem dødsfald i løbet af undersøgelsen, men ingen af disse var anordningsrelaterede. Der blev ikke observeret nogen graftrelateret morbiditet eller dødelighed i forbindelse med undersøgelsen, der blev udvidet til 84 måneder, og der blev ikke rapporteret nogen ingen graftrelaterede bivirkninger. Der blev indsamlet stabile hæmodynamiske data for alle patienter ved ekkokardiografi ved opfølgningen efter 12 måneder, ud over opfølgning efter 18-36 måneder på 19 (76 % af populationen, der overlevede operationen) patienter, der blev ikke rapporteret nogen bivirkninger, og CardioCel udviste gunstige sikkerhedsresultater.

*Diskussion:*

Denne undersøgelse viser, at CardioCel kan anvendes som en patch til reparation af flere typer pædiatriske, medfødte hjerteanomaler, herunder ASD, VSD, AVSD, samt RVOT-rekonstruktion, aortabuereparation, truncusreparation og aortarodsforstørrelse. Denne undersøgelse har dog nogle begrænsninger med henblik på dens design: Der er tale om en ikke-randomiseret, enkeltcenterundersøgelse med et lille antal patienter og ingen kontrolgruppe.

Anordningen udviste dog kontinuerligt gunstige egenskaber under hele undersøgelsen, herunder tykkelse, fleksibilitet og elasticitet. Ydeevne- og sikkerhedsresultaterne var bedre for septumdefektreparationer sammenlignet med de mere komplicerede indikationer. Komplexiteten af den kirurgiske reparation blev vurderet ved brug af Aristotle-kompleksitetsscoren. De 5 patienter, der døde, havde en betydeligt højere score end de patienter, der overlevede [gennemsnit = 12,40 (1,70) for afdøde patienter, 7,02 (2,41) for overlevende patienter; P-værdi <0,0001 fra t-test]. Fishers test viste, at patienter med kirurgiske reparationer af høj kompleksitet havde betydeligt lavere overlevelseschancer end patienter med reparationer af lav kompleksitet (P-værdi = 0,0055; 58 % overlevelse i gruppen med høj kompleksitet og 100 % overlevelse i gruppen med lav kompleksitet). Der blev ikke rapporteret yderligere dødsfald i forbindelse med den resterende opfølgning i undersøgelsen, hvilket fremgår af oversigten over opfølgningsundersøgelsen på mellemlang og lang sigt nedenfor.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forkalkning, og der var ingen graftrelateret morbiditet eller dødelighed. Generelt viste denne undersøgelse lovende resultater med henblik på reparation af septumdefekter ved brug af CardioCel i indicerede patienter, som ville have haft begrænsede alternative behandlingsmuligheder.

**iii) Oversigt over kliniske data fra andre kilder, hvis relevant:**

Der blev udført litteratursøgninger den 17. januar 2024 i henhold til den strategi, der er beskrevet i litteratursøgningsprotokollen, og som havde til hensigt at identificere publikationer vedrørende LeTEP-vævsprodukter. Kvalificerede fagfolk udførte omhyggelig screening samt efterfølgende vurdering og analyse af dataene. Der blev identificeret 97 referencer i alt baseret på søgebegrænsningerne og kriterierne i litteraturgennemgangsprotokollen. Efter automatisk fjernelse af duplikater blev der identificeret 33 referencer til yderligere vurdering. Heraf blev 18 udelukket. 12 skyldtes artikeltypen. 3

var rapporter om enkelttilfælde, kliniske forsøg. 2 blev udelukket på grund af rapportering af samlede data. Endelig rapporterede 1 ikke sikkerheds- eller ydeevnedata for anordningen. Efter manuel tilføjelse af en reference blev i alt 16 referencer vurderet som værende relevante med henblik på litteratur om anordningen og inkluderet i CER.

**Tabellen nedenfor viser en detaljeret oversigt over den kliniske evidens, der findes vedrørende LeTEP-vævsprodukter**

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgels esnummer/før ste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper sone relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgnin gs- periode
IV	Nr. 1 Bell D. et al. 2019 [79]	Lukning af VSD og ASD: 183 patcher (36 %), reparation af AVSD: 38 patcher (7,6 %) PA-rekonstruktion: 103 (20,5 %) RVOT-rekonstruktion: 74 (14,8 %) Aortaklap/-rod/-bue: (10,4 %) Klapreparation (aorta, mitral, tricuspid): 30 (6 %) Intra-atriel tunnel: 18 (3,6 %)	377 patienter/501 CardioCel patcher Nyfødte: 62 (12,4 %) Spædbørn: 285 (56,9 %) >1 år: 154 (30,7 %)	Patchinfektion: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Ruptur af patch: n = 1  Forkalkning af patch: n = 0  Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Tromboemboli: Trombose n = 1  Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Reinterventions procent: 14 implantater (2,8 %) krævede 18 reinterventioner (3,6 %) Dødelighed: 11 dødsfald (2,9 %), hvoraf et tilfælde var relateret til CardioCel	CardioCel har god holdbarhed ved anvendelse til reparation af medfødte hjertedefekter. Patchen har en sammenlignelig ydeevne i det store og det lille kredsløb hos nyfødte, spædbørn og ældre børn.  Der var ingen signifikant forskel med hensyn til frihed for reintervention blandt nyfødte, spædbørn og ældre børn.  Der var ingen statistisk signifikant forskel i CardioCels ydeevne i det lille kredsløb sammenlignet med det store kredsløb.	Gennemsnit: 31 måneder, interval 1 til 60 måneder
IV	Nr. 2 Bell D. et al. 2019 [80]	VSD: 69 patcher (35 %) Lungearterie: 34 9 (17,43 %) ASD: 18 patcher (9,2 %) Transannulære patcher: 15 patcher (7,69 %) AVSD: 11 patcher (5,6 %) Aortabue: 11 patcher (5,6 %) Intraventrikulære tunneler: 8 (4,1 %) Lungearteriekanal: 6 (3,0 %) Lungelap: 5 (2,56 %) Transsekteret truncus pulmonalis: 4 (2,0 %) Reparation af systemiske vener: 3 (1,53 %) Reparation af AP-vindue: 3 (1,53 %) Reparation af supra-	135/195 CardioCel patcher Nyfødte: 19 (13,6 %) Spædbørn: 77 (55 %) >1 år: 44 (31,4 %)	Patchinfektion: n = 0  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Forkalkning af patch: n = 0  Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Reinterventions procent: Otte patienter (n = 135, 5,9 %) havde behov for reintervention i 12 tilfælde. Hos 6 af disse patienter var implantationen af CardioCel den primære indikation for indgrebet.  Dødelighed: Ingen dødsfald var direkte relateret til CardioCel.	Efter 24 måneder og efter opfølgningen er CardioCels ydeevne fortsat acceptabel med en god hæmodynamisk ydeevne.  CardioCel kan anvendes til alle aldersgrupper og til et bredt spektrum af medfødte anomalier i det store og det lille kredsløb. Den har acceptable hæmodynamiske egenskaber. Den lader til [at	Opfølgningen var 98,5 % komplet med tab af 3 patienter med henblik på opfølgning (2 vendte tilbage til de polynesiske øer og 1 til Afrika). Der var 6 dødsfald (4,6 %), men ingen var direkte relateret til CardioCel. Den gennemsnit

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgels esnummer/før ste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper soner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
		valvulær stenose: 3 (1,53 %) Intra-atriel tunnel: 2 (1,0 %) Andet: 3 (1,53 %)		Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)		være] modstandsdygti g over for infektion, og vi identificerede ingen ekkokardiografi ske eller radiologiske tegn på forkalkning efter 24 måneder og derefter.	lige varighed af opfølgning en blandt de resterende 126 patienter var 39 måneder (interval 27-54 måneder).
				Tromboemb oli: Trombose n = 1		Reinterventione r blev udløst af stenose sekundært til dannelse af granulationsvæ v. Vores samlede erfaring gennem de sidste 5 år er, at dannelsen af tykkere granulationsvæ v på den ru overflade af patchen ikke har forårsaget yderligere signifikant hæmodynamisk forsnævring ud over det, der er beskrevet i denne undersøgelse. Det er muligt, at dannelsen af granulationsvæ v aftager med tiden.	
				Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)		CardioCel har en sammenlignelig ydeevne i det store og og det lille kredsløb.	
IV	Nr. 3 Nordmeyer S.et al. 2018 [81]	Reparation af aortaklap (udskiftning eller forstærkning af fligklap) Femten patienter havde tidligere fået foretaget en aortaklapoperation, og yderligere 14 patienter havde tidligere fået foretaget en transkateter-ballon- aortavalvuloplastik.	N = 40  Gennemsnit lig alder: 9 (1,7-34) år	Patchinfekti on: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Forkalkning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Reinterventions procent: n = 8 (20 %)  Dødelighed: n = 1 (2,5 %)	Vores kohorte var lille og heterogen bestående af patienter med medfødte aortaklapanoma lier, som fik foretaget AVR med fligudvidelser.  I henhold til vores erfaring bør decellulariseret bovint perikardiepatch materiale anvendes med forsigtighed til	Gennemsnit lig opfølgning : 22 (6-42) måneder.

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel esnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper sener relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
				<p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>		rekonstruktion af med aortafligklapperne hos patienter med medfødt aortaklappatologi.	
III	Nr. 4 Patukale et al. 2023	<p>Aortarod/sinus: CardioCel (n = 46) CardioCel Neo (n = 7) Aortaklap – udvidelse af fligklap: CardioCel (n = 33) CardioCel Neo (n = 27) Aortaklap – udskiftning af fligklap: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 5) Aortaklap – andet: CardioCel (n = 12) CardioCel Neo (n = 3) Bueforstærkning: CardioCel (n = 40) CardioCel Neo (n = 3) CardioCel 3D (n = 73) Aorta ascendens: CardioCel (n = 39) CardioCel Neo (n = 4) CardioCel 3D (n = 7) ASD: CardioCel (n = 56) CardioCel Neo (n = 6) Atrieforstørrelse – LA: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 2) Atrieforstørrelse – RA: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) AVSD – reparation med en enkelt patch: CardioCel (n = 11) AVSD – reparation med 2 patcher – ASD-komponent: CardioCel (n = 14) CardioCel Neo (n = 1) AVSD – reparation med 2 patcher – VSD-komponent: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Forgrening af truncus pulmonalis: CardioCel (n = 131) CardioCel Neo (n = 21) CardioCel 3D (n = 2)</p>	<p>752 patienter (n = 1.184 patcher) n = 752 (1.184 patcher). Af det samlede antal patcher blev CardioCel implanteret i n = 957 (81 %), CardioCel Neo n = 142 (12 %) og CardioCel 3D n = 85 (7 %).</p> <p>Den gennemsnitlige alder ved implantation var 12 måneder [interkvartilinterval (IQR) 3,6-84]</p>	<p>Patchinfektion: (n = 0)</p> <p>Ruptur af patch: n = 1 Patienten udviklede en dyb brystbensinfektion efter operationen, hvilket førte til ruptur af CardioCel patchen, der blev brugt i den højre ventrikulotomi, men ingen forårsagende organisme kunne isoleres fra CardioCel patchen.</p> <p>Forkalkning af patch: n = 2 (0,18 %). En ved aortaklapreparation og en ved mitralklapreparation</p> <p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Antal slagtilfælde:</p>	<p>Reinterventionsprocent: Af 1.097 patcher med komplette opfølgingsdata, blev der foretaget reintervention i forbindelse med n = 67 (6,1 %). Dødelighed: n = 1. Var relateret til CardioCel.</p>	<p>CardioCel kan anvendes til reparation af forskellige medfødte hjertefejl. I vores undersøgelse var antallet af reinterventioner højere hos patienter, der fik et CardioCel implantat, når CardioCel blev anvendt til at forstærke lungearterierne hos nyfødte og til aortaklapreparation sammenlignet med andre steder.</p>	<p>Den gennemsnitlige opfølgningstid var 2,1 år (IQR 0,6-4,6)</p>

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel esnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper søner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgnin gs- periode
		<p>Inter-atriel tunnel: CardioCel (n = 24) Truncus pulmonalis – forstærkning: CardioCel (n = 86) CardioCel (n = 8) Truncus pulmonalis – transsekeret rod: CardioCel (n = 14) Mitralklap – AML: CardioCel (n = 8) CardioCel Neo (n = 4) Mitralklap – andet: CardioCel (n = 7) CardioCel Neo (n = 1) Mitralklap – PML: CardioCel (n = 11) CardioCel Neo (n = 6) Andet: CardioCel (n = 57) CardioCel Neo (n = 7) CardioCel 3D (n = 2) Pulmonalklap – monokuspidal: CardioCel (n = 7) Pulmonalklap – Sung- reparation: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Venae pulmonalis: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) RVOT RV-PA-kanal: CardioCel (n = 27) CardioCel Neo (n = 3) RVOT- patchforstærkning: CardioCel (n = 35) CardioCel Neo (n = 4) Systemiske vener – IVC: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 1) Systemiske vener – SVC: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Transsannulær patch: CardioCel (n = 68) CardioCel Neo (n = 7) Trikuspidalklappen – fligklapforstærkning: CardioCel (n = 1) CardioCel Neo (n = 4) Trikuspidalklappen – andet: CardioCel (n = 5) Ventrikulotomi: CardioCel (n = 7) VSD: CardioCel (n = 160) CardioCel Neo (n = 13) CardioCel 3D (n = 1)</p>		<p>Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemb oli: n = 2 (0,18 %). En efter bueforstærk ning og en anvendt til pulmonalkla preparation</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>			
IV	Nr. 5 Neethling et al. 2013	<p>ASD: n = 1 (3 %) VSD: n = 14 (47 %) AVSD: n = 3 (10 %) RVOT: n = 2 (7 %) ASD og VSD: n = 1 (3 %) VSD og RVOT: n = 4 (13 %) ASD, VSD og RVOT: n = 1 (3 %) Vaskulær patch (aorta): n = 2 (7 %) VSD og coarctatio: n = 2 (7 %)</p>	CardioCel: N = 30	<p>Patchinfekti on: (n = 0)</p> <p>Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>Reinterventions procent: n = 0 (30 dage efter operationen)</p> <p>Dødelighed: 1 alt n = 5, n = 2 inden for 30 dage. Alle 5 blev vurderet til ikke at være graftrelaterede.</p>	Denne undersøgelse viser sikkerheden og effektiviteten af denne forarbejdede patch af bovint perikardie som kardiovaskulær erstatning ved kirurgisk	Ekkokardi ografisk vurdering efter 6 og 12 måneder og MR- resultater fra 10 tilfældigt udvalgte patienter efter 12 måneder.

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/før ste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper soner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgnin gs- periode
				<p>Forkalkning af patch: n = 0</p> <p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: n = 0</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>		<p>reparation af både enkle og mere komplekse medfødte hjertefejl.</p>	<p>Ekkokardiografiske data var tilgængelige efter 18-36 måneder for 19 patienter.</p>
III	Nr. 6 Neethling et al. 2020	<p>ASD: n = 1 (3 %)</p> <p>VSD: n = 14 (47 %)</p> <p>AVSD: n = 3 (10 %)</p> <p>RVOT: n = 2 (7 %)</p> <p>ASD og VSD: n = 1 (3 %)</p> <p>VSD og RVOT: n = 4 (13 %)</p> <p>ASD, VSD og RVOT: n = 1 (3 %)</p> <p>Vaskulær patch (aorta): n = 2 (7 %)</p> <p>VSD og coarctatio: n = 2 (7 %)</p>	<p>CardioCel: N = 30 (34 patcher)</p> <p>Den gennemsnitlige alder var 18 måneder (17 dage - 13,3 år)</p>	<p>Patchinfektion: n = 0</p> <p>Ruptur af patch: n = 0</p> <p>Forkalkning af patch: n = 0</p> <p>Tilbagetrækning af plaster: Ikke specifikt rapporteret, men der blev ikke fundet strukturelle problemer såsom overfladefortykkelse eller lækager i implantaterne.</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: n = 0</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>Reinterventionsprocent: n = 0</p> <p>Dødelighed: n = 2. Begge var ikke graftrelaterede.</p>	<p>Det vævskonstruerede ADAPT® stillads af bovint perikardie udviste fremragende ydeevne på mellemlang og lang sigt (op til 10 år), når det blev anvendt som stillads til reparation af medfødte hjertefejl hos børn. Holdbarheden, acellulariteten, biostabiliteten og det forkalkningsforbyggende potentiale af CardioCel® gør den til meget attraktivt væv i forbindelse med reparation af medfødte hjertefejl.</p>	<p>Gennemsnitligt 7,2 år (25 %: 3,6 år, 75 %: 9,25 år) med en maksimal opfølgning på 10 år</p>

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper søner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
IV	Nr. 7 Pavy C. et al. 2018 [82]	VSD: 54 (53 %) ASD: 3 (3 %) AVSD: 6 (6 %) Vaskulær udvidelse: 24 (23,7 %) patienter (aorta ascendens, n = 4; aortabue, n = 5 og lungearterie, n = 15) RVOT: 16 (15,8 %) (patch til udvidelse af infundibulum, n = 11 og transannulær kanal, n = 5), Hjerteklaprekonstruktio n hos 10 (9,9 %) patienter (udvidelse af aortafligklap/monokus pid reparation, n = 4; Ozaki-procedure, n = 2; mitralklapplastik, n = 3 og trikuspidalplastik, n = 1) Venøs anastomose hos 1 (1 %) (Senning- procedure).	N = 101  Antal patches ikke rapporteret  Alle patienter blev behandlet med CardioCel  Gennemsnits alderen var 22 (±36,3) måneder (3 dage - 18 år)	Patchinfekti on: (n = 0)  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Forkalkning af patch: n = 0  Tilbageetræk ning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Tromboemb oli: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Reinterventions procent: n = 5 (4,9 %)  Dødelighed: n = 4 (3,9 %)	Vores 2 års erfaring viste, at materialet havde gode håndteringsege nskaber, når kirurgerne udførte implantationen under proceduren, og ingen infektioner var relateret dertil.  Patchen fungerede godt i lavtryksområde r uden at forårsage stenose på grund af forkalkning eller tykkelse. Vi oplevede dog, at graften svigtede tidligt under højt tryk på grund af en kraftig intimal reaktion, som ikke tidligere er blevet rapporteret for denne patchtype.  Vores resultater viser, at patchen hovedsageligt forårsager stenose hos spædbørn efter udvidelse af aortabuen, hvilket vi mener er et resultat af uoverensstem elsen mellem elasticiteten af den native aorta og CardioCel patchen under systemisk tryk.  Blodgennemstr ømningen skaber forskydningsbel astning mod aortavæggen og kan forårsage denne intimale hypertrofireakti on, der forårsager alvorlig aortastenose.  Vores erfaring viser, at patchen tolereres godt i	Den gennemsnit lige opfølgning periode var 212 dage (4- 726).

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper søner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
						placeringerne i septum, hjerteklapper og lungearterier. Vi oplevede dog, at graften svigtede hos spædbørn i placeringen i aorta.	
IV	Nr. 8 Chivers S. C. et al. 2019 [49]	Aortaklaprekonstruktion (Ozaki-procedure) Tidligere interventioner: 5/6 (60 %)	5 Alle brugte CardioCel patcher/  17,6 år (interval: 11-29 år)	Patchinfektion: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Forkalkning af patch: n = 1  Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Antal slagtilfælde: n = 1  Tromboemboli: n = 1  Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Reinterventionsprocent: n = 2  Dødelighed: n = 0	Vores erfaring viser, at Ozaki-proceduren med CardioCel hos pædiatriske og unge voksne patienter skal overvejes nøje. Yderligere forskning med større grupper af pædiatriske patienter, sammenligning af forskellige graftmaterialer og længere opfølgingsperiode er påkrævet for at sikre langsigtet succes hos børn.	Gennemsnitlig opfølgning: 29,6 måneder (interval: 22-36 måneder)
IV	Nr. 9 Tomšič A. et al. 2018 [83]	Mitralklapforstærkning /-rekonstruktion Der blev anvendt store patcher til anterior mitralklapforstærkning (AMVL) eller -rekonstruktion: 11 patienter (36 %) Der blev anvendt mindre patcher til rekonstruktion af A1- eller A2-segmentdefekter i AMVL: 13 patienter (43 %) Hos 2 andre patienter blev der udført rekonstruktion af den anterolaterale kommissur, og i de 2 sidste patienter blev der anvendt flere CardioCel patcher til at reparere begge flige.	30/Alle blev behandlet med CardioCel patcher  Gennemsnitsalder 57,2 ± 14,3 år	Patchinfektion: Der blev rapporteret to tilfælde af smitsom kardiopati i den opererede klap, men i et tilfælde blev der ikke observeret infektion i forbindelse med patchreparationen.  Ruptur af patch: I det ene af de to tilfælde af smitsom kardiopati i den opererede	Reinterventionsprocent: n = 1  Dødelighed: Der forekom to (7 %) tidlige postoperative dødsfald (ikke-graftrelateret). Under opfølgning forekom der 3 yderligere dødsfald (2 på grund af smitsom kardiopati, 1 ikke-hjertelateret)	Dette er den første undersøgelse, der har undersøgt resultaterne af MV-reparation med CardioCel perikardiepatchen hos voksne patienter med påvist god tidlig ydeevne af klapreparationen, hvilket er tegn på god patchbiokompatibilitet og modstandsdygtighed over for tidlig degeneration.  Ved ekkokardiografisk opfølgning	Gennemsnitlig opfølgning på 1,7 ± 0,9 år

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper sener relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode	
				<p>klap indicerede både ekkokardiog rafiske og intraoperativ e observatione r ruptur af ringen.</p> <p>Forkalkning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tilbagetræk ning af patch: Der blev ikke observeret signifikante forskelle i patchtykkels en for udskrivning fra hospitalet og opfølgning, hvilket tyder på, at der ikke var nogen signifikant patchkrymp ning eller - tilbagetrækn ing</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemb oli: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>			<p>blev der observeret en mindre forøgelse af patchtykkelsen (0,2 mm, ikke signifikant). Dette kan være relateret til en kontrolleret patchendotelise ring og kollagenlagdan nelse, som tidligere blev observeret i modeller med unge får, hvor CardioCel blev anvendt til klapreparation.</p> <p>Hos to patienter forekom der dog smitsom kardiopati i den opererede klap. Hos 1 patient skete dette inden for 2 måneder efter operationen, og infektionen var begrænset til den endnu ikke- endoteliserede protesering. Den anden patient fik ikke foretaget genoperation, og en infektion i den implanterede patch kunne ikke udelukkes.</p>	
IV	Nr. 10 Wiggins L.M. et al. 2020 [48]	Aortaklaprekonstruktion Neo-trikuspidalisering (Ozaki-procedure): 40 patienter (69 %) Enkelt fligklaprekonstruktion: 18 patienter (31 %) Tolv patienter (21 %) fik udført andre procedurer samtidigt med aortaklapoperationen.	N = 58  CardioCel 32 (55 %) vs. autologt perikardie 26 (45 %)  Gennemsnits alder på 14,8 år (IQR 10,6-16,8)	<p>Patchinfekti on: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	Reinterventions procent: n = 1 tidlig genoperation på grund af en teknisk fejl (dvs. neo- trikuspidalisering med delvis højre neo- kuspidaløsøri ng). N = 6 (10 %) krævede	Vi har påvist en bedre ydeevne af autologt perikardie sammenlignet med bovint perikardie med en lavere gradient over aortaklappen ved den endelige opfølgning. Vi har dog ikke	Gennemsnitlig ekkokardiografisk opfølgning : 14,1 måneder	

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper sener relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
				<p>Forkalkning af patch: Af de seks, der krævede sen operation, blev der observeret strukturel klapdegeneration (nedsat mobilitet og forkalkning af den bovine perikardiefligklap) hos 1 patient.</p> <p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>sen genoperation.</p> <p>Dødelighed: Der var 1 dødsfald af en patient med tidligere hjertetransplantation for dilateret kardiomyopati og stærkt nedsat venstre ventrikelfunktion i anamnesen 5,6 måneder efter udskrivning fra hospitalet efter aortaklaprekonstruktion.</p>	<p>observeret en signifikant forskel med hensyn til det anvendte materiale til måling af et sammensat resultat for AR, kardiopati eller reinterventionsprocent.</p> <p>Aortaklaprekonstruktion opnår acceptable hæmodynamiske resultater på kort sigt og viser fordelene ved denne teknik som en supplerende strategi i forbindelse med kirurgisk behandling af aortaklapygdom hos børn og unge voksne. Derudover kan aortfligklapuds kiftningsteknikker være hensigtsmæssige hos pædiatriske patienter med en anatomi, der ikke er egnet til udskiftning af aortaklappen.</p>	
Niveau IV	Nr. 11 Cua C. et al. 2021 [84]	Cylinder-mitralklapudskiftning (cMVC) sammenlignet med mitralklapudskiftning (MVR)	<p>N = 5 (100 %)</p> <p>Alder på operationstidspunktet: 4,3 ± 4,2 år (gennemsnit 2,2, 0,8-10,3 år)</p>	<p>Patchinfektion: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Forkalkning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>Reinterventionsprocent: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Dødelighed: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>Ekkokardiografiske indekser for venstre ventrikelfunktion forbedredes med tiden hos patienter, der får foretaget cMVC.</p> <p>Der var ingen signifikante forskelle i de ekkokardiografiske værdier for patienter, der fik foretaget cMVC og MVR.</p>	<p>Tidsforskellen mellem ekkokardiogrammet ved udskrivning fra hospitalet og det seneste ekkokardiogram var 1,2 ± 0,7 år (gennemsnit 1,0 år, 0,6-2,0 år)</p>

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel sesnummer/fø rste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper soner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
				<p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>			
Niveau III	Nr. 12 Van Beynum I. et al. 2021 [85]	Rekonstruktion af aortabuen	<p>CardioCel: 10 (10/36; 27,8 %)</p> <p>Homografit: 26 (26/36; 72,2 %)</p> <p>Gennemsnitlig alder: 2 uger (2-32)</p>	<p>Patchinfektion: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Forkalkning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Tromboemboli: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p> <p>Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)</p>	<p>Reinterventionsprocent: n = 7 (70 %) for restenose. Der blev udført en anden reintervention hos n = 5 patienter. Der blev udført en tredje intervention hos n = 1 patient. Der blev udført en fjerde intervention hos n = 1 patient.</p> <p>Dødelighed: Der blev ikke rapporteret sene dødsfald.</p>	<p>I betragtning af at coarctationesektion blev udført hyppigere (80 %) i CardioCel-gruppen end i homografitgruppen (23 %), fandt vi det bekymrende, at restenoseprocenten var betydeligt højere i CardioCel-gruppen.</p> <p>Vi konkluderer, at valget af patchmateriale sandsynligvis vil være en vigtig afgørende faktor med hensyn til risikoen for restenose, som kræver reintervention efter rekonstruktion af aortabuen hos nyfødte og spædbørn, samt antallet af indgreb, der er nødvendige til behandling deraf. Baseret på vores egne observationer og i overensstemmelse med resultaterne af tidligere undersøgelser foretaget af andre investigatører, foretrækker vi brugen af homografit-</p>	Reinterventioner inden for det første år efter operationen

Referenc e (Evidens niveau)	Undersøgel esnummer/før ste forfatter/år	Procedure/ætiologi	Antal forsøgsper søner relateret til CardioCel/ Antal patcher/ald er	Sikkerhedsr esultater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
						patchmateriale til aortabueforstærkning hos nyfødte og spædbørn, og vi bruger ikke længere CardioCel patchmateriale til denne anvendelse.	

**Offentliggjorte systematiske artikler:**

Reference (Evidensniv eau)	Undersøgel sesnummer/ første forfatter/år	Indikatio n	Metoder	Sikkerhedsresult ater	Ydeevneresulta ter	Konklusioner fra forfatterne
Niveau IV	Patukale A. et al. 2023 [86]	Systematisk gennemgang af CardioCel anvendt i forbindelse med hjertekirurgi	13 forsøg med mennesker inkluderet til gennemgang	16 dødsfald (11 %), ingen dødsfald var dog relateret til aortabueobstruktion	Reparation af hypoplastisk/afbrudt aortabue ved transektion over og under indføring i galdegangen, ekscision af ductusvæv og standardiseret patchforstærkning opnåede god holdbarhed på mellemlang sigt.  Resultatet for frihed fra intervention efter fem år var over 90 %.	Vi konkluderer, at CardioCel er en stærk, fleksibel vævsersatning med gode håndteringsegenskaber og en lav forekomst af trombose, aneurismedannelser, infektion eller strukturel degeneration. Den kan anvendes til en række intrakardielle og ekstrakardielle reparationer af medfødte hjertefejl i alle aldersgrupper med god holdbarhed ved opfølgning på mellemlang sigt. Brugen af CardioCel i visse placeringer kræver imidlertid nøje overvejelse. Der mangler oplysninger om CardioCels ydeevne på lang sigt.

**Oversigt over offentliggjorte undersøgelser af eksplanteret CardioCel (2 undersøgelser i alt)**

Reference (Evidensniv eau)	Undersøgel sesnummer/før ste forfatter/år	Antal eksplantater/ alder	Procedure	Sikkerhedsresult ater	Ydeevneresult ater	Konklusioner fra forfatterne	Opfølgn gs- periode
Niveau IV	Nr. 1 Deutsch O. et al. 2020 [87]	N = 9 eksplantater (udtaget under genoperation)  Tid til eksplantation: Gennemsnitli	Hjerteklapre paration	Patchinfektion: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Dødelighed: Ingen interoperative dødsfald og n = 2 postoperative dødsfald. Ingen af dødsfaldene blev dog direkte tilskrevet CardioCel patchimplanta t.	Vores data tyder på, at CardioCel patchen i de fleste tilfælde tolereres indledningsvist. Vi oplevede dog også svigt af grafen med et klart	Gennemsnitlig opfølgningst id på 374 ± 254 dage

		gt 242 (3-1247) dage  Alder: 28 ± 21 år		Forkalkning af patch: n = 2  Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Tromboemboli: n = 1. Patienten døde af lungeemboli 13 dage efter atrioventrikulær klappreparation. Artiklen nævnte dog ikke udtrykkeligt, at CardioCel patchimplantatet var den direkte årsag til lungeembolien.  Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)		histopatologisk mønster.	
Niveau IV	Nr. 2 Nordmeyer S. et al. 2019 [88]	12 eksplantater (11 eksplanteret kirurgisk, 1 obduktion).  Gennemsnitlig tid til eksplantation: 27 måneder  Gennemsnitliden var 6,75 år.	Aortaklappreparation	Patchinfektion: Der blev fundet inflammation i alle eksplanterede prøver, men det var ikke korreleret med patchernes implantationstid.  Ruptur af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Forkalkning af patch: I 10 ud af 12 prøver var der tegn på signifikant forkalkning, der påvirkede patchmaterialet og til en vis grad omkringliggende vævskomponenter.  Tilbagetrækning af patch: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Antal slagtilfælde: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Tromboemboli: Ikke rapporteret (ikke relevant)  Amputation: Ikke rapporteret (ikke relevant)	Dødelighed: Ikke rapporteret (ikke relevant)	I vores kohorte udviste alle CardioCel patcher, der blev anvendt til aortaklappreparation hos patienter med medfødt hjertesygdom, appositionel vækst af fibroblaster og ekstracellulære matrixkomponenter samt forkalkning efter en implantationstid på mindst 23 måneder.	Ikke relevant

• Klinisk relevant information baseret på kliniske data fra implementeringen af producentens PMCF- og PMS-planer, såsom: Udførte PMCF-undersøgelser:

Rev. A

**Foreløbig klinisk undersøgelsesrapport – Register efter markedsføring i Europa vedrørende brug af CardioCel®, CardioCel® Neo og CardioCel® 3D**

Dette er et europæisk ikke-blindet multicenterregister efter markedsføring, som er beregnet til at indsamle prospektive sikkerheds- og ydeevnedata om brugen af CardioCel implantatanordninger hos patienter med kardiovaskulære sygdomme og i overensstemmelse med lokale standardbehandlinger.

**Formål:** Undersøgelse af sikkerheden og ydeevnen af CardioCel implantatanordningen hos 57 patienter med hjerte- eller blodkardefekter, der har været til stede siden fødslen, eller som er erhvervede. Indikationerne omfattede intrakardielle og septale defekter, reparation af klapper og annulus, rekonstruktion af store kar, perifer vaskulær rekonstruktion, understøtning af suturlinjer.

**Metoder:** Af de 57 patienter, der indgik i denne undersøgelse, beskriver rapporten kun resultaterne for 49 patienter, som fik implanteret en CardioCel anordning i løbet af en opfølgningsperiode på 2 år. Patienternes gennemsnitsalder var  $2,03 \pm 4,76$  år (interval 0,01-25,00 år). Patienternes alderskategorier omfattede 3 nyfødte, 38 spædbørn, 6 børn, 1 teenager og 1 voksen. Anvendt anordningsmodel pr. indikation: Model ECO202 blev anvendt hos 50 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet for intrakardielle defekter (1/2), 2,5 % for septumdefekt (1/40) og 12,5 % for rekonstruktion af store kar (1/8). Model ECO404N blev implanteret i 50 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet for intrakardielle defekter (1/2), 35 % for septumdefekter (14/40), 50 % for rekonstruktion af store kar (4/8) og 25 % for andet (dvs. pulmonal arterierekonstruktion efter PA-banding) (1/4). Model ECO404 blev implanteret i 55 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet for septumdefekter (22/40), 50 % for reparation af klapper og annulus (1/2) og 50 % for andet (dvs. hemi-Mustard-tunnel, valvulær og muskulær subvalvulær lungestenose - reparation af muskulær VSD og valvulær PS (transannulær patch) og dannelse af lille ASD) (2/4). Model ECO508 blev implanteret i 5 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet for septumdefekter (2/40), 50 % for reparation af klapper og annulus (1/2), 12,5 % for rekonstruktion af store kar (1/8), 100 % for forstærkning af suturlinjen (1/1) og 50 % for andet (dvs. hemi-Mustard-tunnel, RVPA-kanal) (2/4). Model ECO508N blev implanteret i 2,5 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet for septumdefekter (1/40) og 12,5 % for rekonstruktion af store kar (1/8). Og model ECO406A blev implanteret i 12,5 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet for rekonstruktion af store kar (1/8). Af de forsøgspersoner, der blev behandlet for septumdefekt (40/49; 81,6 %), var 6,1 % (3/49) atriaseptumdefekter, 77,6 % (38/49) var ventrikelseptumdefekter, og 2,0 % (1/49) var atrioventrikulære septumdefekter. Af de forsøgspersoner, der blev behandlet for reparation af klapper og annulus (2/49; 4,1 %), var 4,1 % (2/49) pulmonalklapper, og 2,0 % (1/49) var trikuspidalklapper.

Der blev registreret flere resultatmålinger med henblik på at fastslå sikkerheden og ydeevnen af CardioCel anordningen og dens anvendelse i forbindelse med forskellige hjerte- og blodkarrelaterede defekter. Det primære endepunkt for ydeevnen var forekomsten af graftrelateret reintervention 30 dage efter indgrebet, og det primære endepunkt for sikkerheden var forekomsten af patchrelateret morbiditet 30 dage efter indgrebet. De sekundære endepunkter for ydeevnen omfattede forekomst af graftrelateret reintervention 1 og 2 år efter indgrebet. Med henblik på sikkerheden omfattede dette forekomsten og arten af anordningsrelaterede sikkerhedshændelser, herunder, men ikke begrænset til, ruptur af patch, forkalkning af patch, tilbagetrækning af patch samt uventede og sjældne hændelser.

**Resultater:** Det primære resultatparameter for ydeevnen viste, at der ikke var behov for genoperation 30 dage efter den indledende implantationsprocedure. Derudover var genoperation heller ikke nødvendig ved opfølgning efter 1 og 2 år. For specifikke hjerte- og blodkardefekter blev det også fastslået, at der ikke var nogen rapporter om tilbageløb af blodgennemstrømningen eller forsnævring af blodkar efter behandling med CardioCel anordningen. Der opstod kun et uventet medicinsk problem, idet CardioCel anordningen ikke blev sat korrekt fast på det behandlede område, men dette problem blev løst, og patienten blev behandlet efter behov.

**Konklusioner:** Generelt var CardioCel anordningens ydeevne og sikkerhed acceptabel i henhold til de kliniske forventninger og inden for de grænser, der er rapporteret i videnskabelig litteratur. Denne foreløbige rapport har vist, at CardioCel anordningen fungerer godt, og at den kan anvendes sikkert i forbindelse med invasive hjerteoperationer. Der er brug for flere data vedrørende de resterende anvendelser til behandling af hjertet og blodkarrene. Der er ikke identificeret nye eller uventede risici for CardioCel anordningen i denne foreløbige rapport. Disse resultater tyder på, at anordningen er sikker og fungerer efter hensigten.

### **Foreløbig klinisk undersøgelsesrapport – Register efter markedsføring i Europa og USA vedrørende brug af VascuCel™**

Dette er et europæisk og amerikansk ikke-blindet multicenterregister efter markedsføring, som er beregnet til at indsamle prospektive sikkerheds- og ydeevnedata om brugen af VascuCel hos patienter, der har behov for rekonstruktion af store kar, perifer vaskulær rekonstruktion eller forstærkning af suturlinjen, og i overensstemmelse med lokale standardbehandlinger.

#### **Formål**

Formålet med dette register er at indsamle prospektive sikkerheds- og ydeevnedata om brug af VascuCel™ i henhold til den tilsigtede anvendelse hos patienter, der har brug for rekonstruktion af store kar, perifer vaskulær rekonstruktion eller forstærkning af suturlinjen i op til 2 år efter implantationen.

#### **Population**

Patienter blev anset for at være egnede til VascuCel™ registeret, hvis de havde behov for rekonstruktion af store kar, perifer vaskulær rekonstruktion eller forstærkning af suturlinjen og havde underskrevet en informeret samtykkeerklæring.

VascuCel™ registeret har til formål at indsamle data om mindst 50 patienter for hver af de vigtigste indikationer. De vigtigste indikationer omfattede rekonstruktion af store kar og perifer vaskulær rekonstruktion. Forstærkning af suturlinjen anses ikke for at være en vigtig indikation, da proceduren ikke konsekvent anvender vævspatcher til reparation. Disse data er derfor kun medtaget, hvis der er relevante patienter. Der er ikke fastlagt et minimumsantal for denne specifikke indikation.

På tidspunktet for denne foreløbige analyse deltog i alt 30 patienter på 3 undersøgelsescentre i 2 lande. Center 1 (Varese University Hospital, Italien) tilmeldte 15 patienter, center 3 (University of North Carolina, USA) 3 patienter og center 5 (Kootenai Health, USA) 12 patienter. I forbindelse med denne foreløbige kliniske undersøgelsesrapport er rekonstruktion af store kar udeladt fra analysen, da der ikke deltog nogen patienter med denne indikation. Otteogtyve (28) af de 30 deltagende patienter blev behandlet for perifer karrekonstruktion, en (1) for forstærkning af suturlinjen, og en (1) havde en kombineret indikation for perifer karrekonstruktion og forstærkning af suturlinjen. Indikationen for perifer vaskulære rekonstruktion omfattede behandling af carotisarteriesygdom i forbindelse med carotidendarterektomi (15/28, 53,6 %), aneurismer i forbindelse med reparation af arteria femoralis (9/28, 32,1 %), karreparation i forbindelse med revisioner af arteriovenøs adgang (1/28, 3,6 %) samt andre kar eller ukendt (3/28, 10,7 %).

Ved perifer karrekonstruktion blev modellen EV2080 anvendt til seks af de 28 patienter (21,4 %), hver især i underekstremiteten, og modellen EV0880 blev anvendt til 22 af de 28 patienter (78,6 %) for carotis (16/28; 57,1 %), underekstremitet (5/28; 17,9 %) og andet (dvs. arteria radialis) (1/28; 3,6 %). I underekstremiteten omfattede placeringerne arteria femoralis communis, arteria femoralis og arteria iliofemoralis. Ved forstærkning af suturlinjen blev modellerne EV2080 og EV0880 begge anvendt til en af de to patienter (50 %), hvor førstnævnte blev anvendt i underekstremiteten (1/2; 50 %) og sidstnævnte var carotis (1/2; 50 %).

#### **Design og metoder**

Data blev indsamlet prospektivt på dagen for proceduren, postoperativt efter 30 dage og ved opfølgning efter 1 og 2 år på centrene ved brug af registerspecifikke elektroniske sagsrapportformularer (eCRF'er). De primære, sekundære og eksplorative endepunkter vurderede anordningens sikkerhed og ydeevne på kort og lang sigt gennem foranstaltninger og billeder, der blev taget i forbindelse med hospitalets standardbehandling på det pågældende center.

#### *Primære endepunkter*

- Ydeevne: Forekomst af graftrelateret reintervention 30 dage efter indgrebet
- Sikkerhed: Forekomst af patchrelateret morbiditet 30 dage efter indgrebet

#### Sekundære endepunkter

- Ydeevne: Forekomst af graftrelateret reintervention 1 og 2 år efter indgrebet
- Ydeevne pr. indikation
  - Rekonstruktion af store kar<sup>1</sup>: Restenoseprocenter efter 30 dage samt 1- og 2-års opfølgning
  - Perifer vaskulær rekonstruktion: Målinger af den dynamiske gennemstrømning i henhold til hospitalets standardbehandling  $\geq 110-175$  cm/sek<sup>2</sup>. ved perifere vaskulære placeringer 30 dage samt 1 og 2 år efter indgrebet
- Sikkerhed: Forekomst og art af anordningsrelaterede sikkerhedshændelser, herunder, men ikke begrænset til
  - Ruptur af patch
  - Forkalkning af patch
  - Tilbagetrækning af patch
  - Uforudsete hændelser

#### Eksplorative endepunkter<sup>3</sup>

- Patchhistologi
- Brugernes tilfredshed med anordningernes håndtering og ydeevne

### Resultater

#### Patienternes disposition og demografi

Denne første årlige foreløbige kliniske undersøgelsesrapport (CIR) rapporterer VascuCel™ registerets kortvarige sikkerheds- og ydelsesdata. Otteogtyve (28) af de 30 deltagende patienter blev behandlet for perifer karrekonstruktion, 1 for forstærkning af suturlinjen, og 1 havde en kombineret indikation for disse to. Alle 30 patienter gennemførte baselinebesøget (besøg før implantation af anordningen), 29 fik implanteret anordningen, 13 gennemførte opfølgingsbesøg på kort sigt (ethvert opfølgingsbesøg, der finder sted inden for 0 til 30 dage efter implantationen), og 6 gennemførte opfølgning på mellemlang sigt (ethvert opfølgingsbesøg, der finder sted fra 30 dage til 1 år efter implantationen). I denne foreløbige analyse er der ingen patienter, der har gennemført opfølgning på lang sigt (ethvert opfølgingsbesøg, der finder sted fra 1 år og op til 2 år efter implantationen). De deltagende patienters gennemsnitlige alder var  $71,3 \pm 9,25$  år (interval: 47-84 år), og 65,5 % (19 af de 29 patienter) var mænd.

#### Primære endepunkter

Uanset indikationen blev der ikke observeret patchrelateret morbiditet <30 dage efter proceduren hos patienter, der havde fået anordningen implanteret (0/29; 0 %). Der blev rapporteret en graftrelateret reintervention inden for 30 dage fra indgrebet hos en patient med perifer vaskulær rekonstruktion (1/28; 3,6 %; kirurgisk indikation – aneurismer under reparation af arteria femoralis, infektion af operationssåret, se nedenfor – afsnittet om bivirkninger) i underekstremiteten (1/11; 9,1 %), men ikke hos patienter med en indikation for forstærkning af suturlinjen (0/2; 0 %). Godkendelseskriterierne for disse to endepunkter blev begge fastsat til  $\leq 10$  %, hvilket indikerer, at de primære endepunkter for ydeevne og sikkerhed blev opfyldt i forbindelse med denne foreløbige analyse. Der skal dog foretages statistisk vurdering efter medtagelse af den samlede prøvestørrelse, inden der kan drages endelige konklusioner.

<sup>1</sup> I denne foreløbige kliniske undersøgelsesrapport er rekonstruktion af store kar udeladt fra analysen, da der endnu ikke er tilmeldt patienter med denne indikation.

<sup>2</sup> Den accepterede maksimale hastighed afhænger af implantatets placering. Den accepterede maksimale hastighed for aorta ascendens er: 175 cm/sek. den distale aorta og arteria iliaca: 150 cm/sek. og proksimal carotis, arteriae branchialis og femoralis superficialis: 110 cm/sek.

<sup>3</sup> Der er endnu ingen data om eksplorative endepunkter til rådighed for denne foreløbige kliniske undersøgelsesrapport.

#### *Sekundære endepunkter*

Øget dynamisk blodgennemstrømning kan forekomme i forbindelse med f.eks. aneurisme, stenose og AV-fistel. Disse patologiske tilstande kan forårsage turbulens, som i sidste ende kan forårsage trombose. Den dynamiske gennemstrømning hos den eneste patient, der blev målt, var ikke forhøjet ( $\geq 110$ -175 cm/sek.) på perifere vaskulære placeringer, hvilket indikerer, at gennemstrømningshastigheden ved implantatets anatomiske placering var normal, og at der ikke var turbulens, hvilket minimerede risikoen for trombose hos denne patient. Derudover oplevede en patient med perifer vaskulær rekonstruktion graftrelateret reintervention mellem 30 dage og 1 år efter indgrebet (1/21; 4,8 %; kirurgisk indikation – aneurismer under reparation af arteria femoralis, implantatplacering i underekstremitet, ruptur af patch; se nedenfor – bivirkninger) i underekstremiteten (1/8; 12,5 %). Ingen patient med forstærkning af suturlinjen oplevede dette (0/1; 0 %). Godkendelseskriterierne for disse to endepunkter blev begge fastsat til  $\leq 10$  %, hvilket indikerer, at begge indikationsspecifikke sekundære endepunkter for ydeevnen vedrørende generel anvendelse og anvendelse i perifere kar blev opfyldt i forbindelse med denne foreløbige analyse. Der skal dog foretages en statistisk vurdering efter medtagelse af den samlede prøvestørrelse, inden der kan drages endelige konklusioner, især da den dynamiske gennemstrømningshastighed kun blev målt hos én patient.

Uanset indikationen blev der ikke rapporteret uforudsete hændelser, og der blev ikke observeret forkalkning eller tilbagetrækning af patchen hos patienter, der havde fået anordningen implanteret (0/29; 0 %). Hos patienter med forstærkning af suturlinjen blev der ikke observeret patchruptur på noget tidspunkt (0/2; 0 %), og hos patienter med rekonstruktion af perifere kar blev der ikke observeret patchruptur ved den intraoperative ultralydsovervågning og den kortsigtede opfølgning ( $< 30$  dage). Ved opfølgningsbesøget på mellemlang sigt (ethvert opfølgningsbesøg, der finder sted fra 30 dage til 1 år efter implantationen), blev der dog observeret patchruptur hos en patient med rekonstruktion af perifere kar (1/28; 3,6 %; kirurgisk indikation – aneurismer under reparation af arteria femoralis, placering af implantatet i underekstremiteten) i underekstremitet (1/11; 9,1 %) og dette blev betragtet som en alvorlig bivirkning (se nedenfor – bivirkninger). Idet godkendelseskriterierne for disse endepunkter blev fastsat til  $\leq 3$  % (uforudsete hændelser) eller  $\leq 10$  % (forkalkning, tilbagetrækning eller ruptur af patch), blev de sekundære endepunkter for sikkerheden opfyldt. Der skal dog foretages statistisk vurdering efter medtagelse af den samlede prøvestørrelse, inden der kan drages endelige konklusioner.

#### *Eksplorative endepunkter*

Der blev ikke udført nogen patchhistologi i forbindelse med denne foreløbige kliniske undersøgelsesrapport. Derudover foreligger der ingen resultater fra spørgeskemaer om brugertilfredshed.

#### *Bivirkningerr og mangler ved anordningen*

Der blev ikke rapporteret nogen dødsfald i forbindelse med denne foreløbige undersøgelsesanalyse. Der blev rapporteret tre (3) anordnings- og/eller procedurerelaterede bivirkninger i løbet af det kliniske forsøg frem til aflåsningen af datasen den 11. oktober 2023 for den første årlige rapport om det kliniske forsøg. Disse tre (3) bivirkninger blev rapporteret hos to (2) patienter, som fik VascuCel<sup>TM</sup> anordningen implanteret i forbindelse med indikationen for rekonstruktion af perifere kar. Af disse tre (3) bivirkninger var to (2) relateret til et implantat i en underekstremitet (kirurgisk indikation var aneurismer under reparation af arteria femoralis), og én (1) var relateret til et carotisimplantat (kirurgisk indikation var carotisarteriesygdom i forbindelse med carotisendarterektomi). Ingen patient med en indikation for forstærkning af suturlinjen oplevede nogen anordnings- og/eller procedurerelaterede bivirkninger.

Den første bivirkning forekom hos en patient, der havde en infektion af operationssåret 15 dage efter indgrebet i underekstremiteten (kirurgisk indikation var aneurismer under reparation af arteria femoralis). Denne bivirkning var forventet og kausalt relateret til proceduren, men ikke til anordningen. Sårinfektionen blev behandlet med sårrevison og løst med senfølger, da denne milde bivirkning formentlig forårsagede udvikling af en alvorlig bivirkning i form af patchruptur, der opstod 77 dage efter indeksproceduren i underekstremiteten. Denne alvorlige bivirkning omfattede af en superinfektion, der udviklede sig til patchruptur og brud på suturen. Denne alvorlige bivirkning blev betragtet som en anordningsfejl, der var kausalt relateret til anordningen og proceduren. Hvis denne alvorlige bivirkning ikke var blevet opdaget og/eller behandlet, kunne det have medført kraftig og livsfarlig blødning fra lysken. Der blev foretaget et nyt indgreb i form af en patcheksplantation samt bypass af arteria iliaca-profunda femoris, og den alvorlige bivirkning var blevet afhjulpet efter 12 dage.

Den sidste bivirkninger forekom i forbindelse med indeksproceduren hos en patient med perifer vaskulær rekonstruktion (kirurgisk indikation var carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi) og blev betragtet som

kausalt relateret til proceduren, men ikke til anordningen, forventet og af moderat alvorlighed. Patienten oplevede et blodtab på ca. 300 ml intraoperativt og blev behandlet med en blodtransfusion, hvorefter denne bivirkning blev afhjulpet på en dag.

Samlet blev der i forbindelse med denne foreløbige kliniske undersøgelsesrapport rapporteret tre (3) anordnings- og/eller procedurerelaterede bivirkninger hos to (2) af de 28 patienter med perifer vaskulær rekonstruktion (1 patchruptur [1/28; 3,57 %], 2 "andet" [2/28; 7,14 %]) og ingen bivirkninger hos de to (2) patienter med forstærkning af suturlinjen (0/2; 0 %). Af disse tre bivirkninger var to i underekstremiteten (1/11; 9,09 %) og en i carotis (1/16; 6,25 %). Forekomsten af milde, moderate og alvorlige anordnings- og/eller procedurerelaterede bivirkninger var 3,57 % (1/28) for alle alvorligheder hos patienter med indikation for perifer vaskulær rekonstruktion. Forekomsten af procedurerelaterede bivirkninger var 7,14 % (2/28), mens forekomsten af anordningsrelaterede<sup>4</sup> bivirkninger var 3,57 % (1/28) hos patienter med indikation for perifer vaskulær rekonstruktion.

#### Langsigtede opfølgingsdata

Ekstraktion af ad hoc-data blev udført den 20. august 2024 med henblik på at indsamle langsigtede opfølgingsdata (dvs. alle opfølgingsdata fra 1 år til 2 år efter implantationen), som blev indtastet efter aflåsningen af databasen. Der blev indsamlet data om i alt seks patienter >1 år efter implantationen, dvs. at de faldt in under den langsigtede opfølgningstidsramme på 1 år og op til 2 år efter implantationen. Indikationerne omfattede aneurismer under reparation af arteria femoralis (n=1, implantatplacering i underekstremitet) og behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi (n=5, carotisimplantatplacering). Ingen af disse seks patienter oplevede en anordnings- eller procedurerelateret bivirkning eller krævede et graftrelateret indgreb ved det langsigtede opfølgingsbesøg. Desuden blev der ikke rapporteret mangler ved anordningen i forbindelse med det langsigtede opfølgingsbesøg. Tabellen nedenfor viser en oversigt over langsigtede opfølgingsdata for alle seks patienter.

**Tablet: Register for langsigtede opfølgingsdata efter markedsføring for VascuCel**

Patient-id	Indikation	Implantatets placering	Implantationsdato	Dato for langsigtet opfølgingsbesøg*	Anordnings- eller procedurerelaterede bivirkninger	Mangler ved anordningen	Grafterelaterede reinterventioner
1004	Aneurismer under reparation af arteria femoralis	Underekstremitet	20. juni 2023	22. juli 2024	Nej	Nej	Nej
1005	Behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi	Carotis	21. juni 2023	22. juni 2024	Nej	Nej	Nej
1006	Behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi	Carotis	27. juni 2023	19. juli 2024	Nej	Nej	Nej
5001	Behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi	Carotis	14. juli 2023	24. juli 2024	Nej	Nej	Nej
5003	Behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi	Carotis	19. juli 2023	24. juli 2024	Nej	Nej	Nej
5004	Behandling af carotisarteriesygdom under carotisendarterektomi	Carotis	19. juli 2023	24. juli 2024	Nej	Nej	Nej

\* Det langsigtede opfølgingsbesøg anses for at være ethvert opfølgingsbesøg, der finder sted fra 1 år og op til 2 år efter implantationen.

- **Analyse af kliniske data fra registre over medicinsk udstyr. Alle kendte begrænsninger såsom ufuldstændig opfølgning skal offentliggøres:** Ikke relevant, to igangværende PMCF-undersøgelser, som endnu ikke er afsluttet.

<sup>4</sup> Dette indebar den alvorlige bivirkning ruptur af patchen, som var relateret til både anordningen og proceduren. Men hvis en bivirkning er relateret til både anordningen og proceduren, rapporteres den kun under de anordningsrelaterede bivirkninger.

**iv) En generel oversigt over den kliniske ydeevne og sikkerhed**

Baseret på de kliniske data, der er evalueret i denne CER, er LeTEP-vævsprodukterne i overensstemmelse med kravene til klinisk ydeevne (MDR GSPR 1 og TGMDR EP3):

Kliniske data, der er blevet evalueret for LeTEP-vævsprodukter, har vist, at LeTEP-vævsprodukterne opnår deres forventede ydeevne på tre vigtige tidspunkter: intraoperativt, perioperativt og postoperativt ved op til 10 års opfølgning. De rapporterede ydeevneresultater for CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch sammenlignet med data fra benchmarkanordninger som beskrevet i afsnittet om det aktuelle tekniske niveau. CardioCel og VascuCel vaskulær patch opfyldte alle forudbestemte kriterier. Kliniske undersøgelser gennemført af LeMaitre viste, at LeTEP-vævsprodukterne er bløde, bøjelige, nemme at håndtere under suturering og tilstrækkelige med hensyn til det overfladeareal, der skal dækkes. I forbindelse med VascuCel anså operationspersonalet den generelle blødning fra suturlinjen for at være signifikant reduceret sammenlignet med protesepatcher. Sammenlignet med andre hjertepatcher er tiden til fornyet coarctatio for CardioCel kardiovaskulær patch lavere, og den har langvarig effektivitet og gunstige hæmodynamiske egenskaber. CardioCel kardiovaskulær patch lader til at muliggøre god fligklaprekonstruktion med yderligere potentiale for minimal forkalkning og konvertering til værtskompatible fligklapper med tiden.

De 16 artikler i litteraturen, der beskriver klinisk ydeevne, rapporterede tilfredsstillende håndteringsegenskaber med acceptable hæmodynamiske egenskaber, god biokompatibilitet og modstand mod tidlig patchdegeneration. CardioCel kardiovaskulær patch udviste god fligklapkoaptation og tolereres godt på septum-, klap- og pulmonalplaceringer. I modsætning til Tomšič et al. (2018) rapporterede Nordmeyer et al. (2018), at frihed for dysfunktion af aortaklappen mindskes med tiden, når CardioCel kardiovaskulær patch blev anvendt til fligklaprekonstruktion af aortaklappen.

Samlet set viser de prækliniske test og kliniske undersøgelser, der er udført af producenten, PMS-data og videnskabelig litteratur, at LeTEP-vævsprodukter efter hensigten, som påstået af LeMaitre. Ydeevneegenskaberne er i overensstemmelse med det aktuelle tekniske niveau.

*Sikkerhedsresultater pr. indikation*

Indikation	Anordning	Antal undersøgelser	Hændelser	I alt	Procent %	Nedre CI	Øvre CI
<b>Patchinfektion</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiovaskulær patch	4	0	296	0,49	0	1,28
Septumdefekter	CardioCel kardiovaskulær patch	4	0	296	0,49	0	1,28
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiovaskulær patch	4	0	267	0,46	0	1,26
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiovaskulær patch	4	0	273	0,46	0	1,26
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	1	28	3,57	0	10,45
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Ruptur af patch</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiovaskulær patch	4	3	860	0,29	0	0,65
Septumdefekter	CardioCel kardiovaskulær patch	4	3	860	0,29	0	0,65

Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiovaskulær patch	4	3	831	0,28	0	0,64
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiovaskulær patch	4	3	837	0,28	0	0,64
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Forkalkning af patch</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiovaskulær patch	5	0	797	0,14	0	0,4
Septumdefekter	CardioCel kardiovaskulær patch	5	0	797	0,14	0	0,4
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiovaskulær patch	5	0	768	0,14	0	0,4
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiovaskulær patch	5	0	774	0,14	0	0,4
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Tilbagetrækning af patch</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiovaskulær patch	1	0	30	1,61	0	6,05
Septumdefekter	CardioCel kardiovaskulær patch	1	0	30	1,61	0	6,05
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiovaskulær patch	1	0	1	25	0	85,01
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiovaskulær patch	1	0	7	6,25	0	23,02
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Tromboemboli</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiovaskulær patch	3	1	195	0,89	0	2,21
Septumdefekter	CardioCel kardiovaskulær patch	3	1	195	0,89	0	2,21
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiovaskulær patch	3	1	166	0,84	0	2,21
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiovaskulær patch	3	1	172	0,86	0	2,23

Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93

*Ydeevneresultater pr. indikation*

Indikation	Anordning	Antal undersøgelser	Hændelser	I alt	Procent %	Nedre CI	Øvre CI
<b>Reinterventionsprocent</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiiovaskulær patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Septumdefekter	CardioCel kardiiovaskulær patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiiovaskulær patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiiovaskulær patch	5	2	644	0,25	0	0,63
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	1	28	3,57	0	10,45
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Dødelighed</b>							
Intrakardielle defekter	CardioCel kardiiovaskulær patch	6	1	901	0,29	0	0,65
Septumdefekter	CardioCel kardiiovaskulær patch	6	1	901	0,29	0	0,65
Reparation af klapper og annulus	CardioCel kardiiovaskulær patch	7	1	902	0,29	0	0,65
Rekonstruktion af store kar	CardioCel kardiiovaskulær patch	7	1	889	0,29	0	0,64
Perifer vaskulær rekonstruktion	VascuCel vaskulær patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Forstærkning af suturlinjen	CardioCel kardiiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch	2	0	3	19,42	0	53,93

Nedenstående parametre blev anset for at være relevante med henblik på bestemmelse af, om forholdet mellem fordele og risici kan accepteres i den kliniske evaluering.

De kvantificerbare godkendelseskriterier for sikkerhedsmålene er:

- Børn (<18 år)
  - Patchinfektion (≤30 dage efter operationen): 0,4 % (95 % CI 0-0,91 %)
  - Ruptur af patch (≤30 dage efter operationen): 0,0 (95 % CI 0-3,48 %)
  - Forkalkning af patch (≤30 dage efter operationen): 0,0 (95 % CI 0-0,4 %)
  - Tromboemboli (≤30 dage efter operationen): 0,0 (95 % CI 0-0,35 %)

- Voksne ( $\geq 18$  år)
  - Patchinfektion ( $\leq 30$  dage efter operationen): 0,21 % (95 % CI 0-0,49 %)
  - Tromboemboli ( $\leq 30$  dage efter operationen): 1,42 % (95 % CI 0-3,04 %)

De kvantificerbare godkendelseskriterier for ydeevnemålene er:

- Børn ( $< 18$  år)
  - Reinterventionsprocent ( $\leq 30$  dage efter operationen): 1,69 % (95 % CI 0,59-2,78 %)
  - Reinterventionsprocent ( $> 30$  dage efter operationen): 1,57 % (95 % CI 1,57-2,58 %)
  - Dødelighed med afvigende data ( $\leq 30$  dage efter operationen): 4,7 % (95 % CI 0-12,07 %)
  - Dødelighed uden afvigende data ( $\leq 30$  dage efter operationen): 0 (95 % CI 0-3,48 %)
- Voksne ( $\geq 18$  år)
  - Reinterventionsprocent ( $\leq 30$  dage efter operationen): 1,43 % (95 % CI 0,51-2,36 %)
  - Reinterventionsprocent med afvigende data ( $> 30$  dage efter operationen): 16,13 % (95 % CI 0-44,13 %)
  - Reinterventionsprocent uden afvigende data ( $> 30$  dage efter operationen): 1,54 % (95 % CI 0-3,24 %)
  - Dødelighed ( $\leq 30$  dage efter operationen): 0,44 % (95 % CI 0-0,79 %)

Fordelene ved at bruge CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch omfatter permanent regenerering og holdbarhed efter implantationen i humant væv, hvilket kræver færre reinterventioner. Både CardioCel kardiovaskulær patch og VascuCel vaskulær patch er biokompatible og inkorporeres i modtagervævet med associeret celleindvækst og mikrovaskulær indvækst uden sensibilisering, irritation eller allergenicitet. Den tilsigtede kliniske fordel ved LeTEP-vævsprodukter blev opnået, fordi alle ovenstående godkendelseskriterier blev opfyldt under forhold, der var i overensstemmelse med det tilsigtede formål og inden for den tilsigtede patientpopulation for LeTEP-vævsprodukterne. Godkendelseskriterierne blev også beregnet pr. indikation for brug (se **afsnit** Error! Reference source not found. og **afsnit** Error! Reference source not found. i **CER** for nærmere oplysninger), og de blev alle opfyldt for LeTEP-vævsprodukterne.

Den nuværende kliniske evaluering bekræftede fordelene ved LeTEP-vævsprodukterne og kontrollerede dens sikkerhed ved gennemgang og bedømmelse af kliniske data og dokumentation for risikostyring leveret af LeMaitre.

Fordelene ved at bruge LeTEP-vævsprodukter sammenlignet med andre lignende kardiovaskulære patcher, såsom andre kardiovaskulære patcher, der er fremstillet af bovint perikardie, er blevet behandlet i gennemgangen af den nyeste litteratur. Brugen af kardiovaskulære patcher, der er fremstillet af bovint perikardie er fortsat en populær og almindeligt anvendt mulighed og betragtes som en behandling på det aktuelle tekniske niveau.

Følgende kliniske fordele er beskrevet i forbindelse med litteraturgennemgangen:

- Øget overlevelsesprocent
- Forbedret livskvalitet:
  - Generel forbedring af helbred/velvære
  - Forbedret udholdenhed i forbindelse med motion
- Forebyggelse/reduktion af yderligere kirurgiske indgreb senere i livet

I henhold til denne kliniske evaluering er de kliniske fordele, der er identificeret i litteraturen om LeTEP-vævsprodukter, i overensstemmelse med de målsætninger, der er fastlagt som det aktuelle tekniske niveau for bioprostetiske perikardiepatcher.

Der blev ikke rapporteret om specifikke bivirkninger eller mangler ved anordningen i de kliniske data, der blev genereret om LeTEP-vævsprodukter.

I betragtning af de resultater, der er fremlagt i denne kliniske evaluering, og det aktuelle tekniske niveau inden for det medicinske område for LeTEP-vævsprodukter, er det dermed påvist, at alle risici, der kan være forbundet med

brugen af LeTEP-vævsprodukter, er acceptable, når de afvejes i forhold til fordelene for patienten. Konklusionen er, at benefit/risk-profilen anses for at være acceptabel for LeTEP-vævsprodukter, når de anvendes som tilsigtet hos målpopulationen.

#### *Konklusioner*

Kort sagt er åbne hjertekirurgiske procedurer den foretrukne behandling til mange patienter, selvom der findes mindre invasive behandlingsmuligheder, som ofte bruges til reparation af mange hjertesygdomme og -defekter. Valget træffes af lægen (lægerne) og patienten (eller dennes værge) på baggrund af overvejelser vedrørende anatomi, alder, komplikationer og andre hjertefejl. Aktuelle kliniske retningslinjer anbefaler brugen af kardiovaskulære patcher til en lang række indikationer. I mange tilfælde er der ingen specifik anbefaling vedrørende typen af patchmateriale. Fordele og ulemper ved alle tilgængelige kardiovaskulære patchmaterialer er blevet behandlet ovenfor. Fordelene ved kardiovaskulære patcher, der er fremstillet ved brug af bovint perikardie til reparation af septumdefekter i hjertet, er også blevet behandlet samt de potentielle komplikationer. LeTEP-vævsprodukterne har været på markedet i mere end ti år og har udvist alle de egenskaber, der stilles krav om i forbindelse med en kardiovaskulær patch. Der er rigeligt tilgængeligt materiale, de kæver ikke megen klargøring før brug, og de fungerer godt i forhold til lignende patcher med hensyn til komplikationer, der almindeligvis forbindes med patcher, der er fremstillet af bovint perikardievæv, såsom forkalkning, antigenicitet og manglende evne til at remodelere, regenerere og integrere sig i modtagerens krop. Disse fordele skyldes de unikke processer, som LeTEP-vævsprodukter gennemgår under vævsforbehandlingsprocessen. LeTEP-vævsprodukterne har en tilsvarende ydeevne i forhold til benchmark-anordningerne, især med henblik på genoperation og overlevelse.

#### **v) Igangværende eller planlagt klinisk opfølgning efter markedsføring**

Producenten udfører løbende overvågning efter markedsføring (PMS) af den pågældende anordning i henhold til følgende procedure, SOP28-001. Der er planlagt kliniske opfølgningsaktiviteter efter markedsføring (PMCF) for den pågældende anordning. Der vil blive anvendt en metode med flere trin til at underbygge anordningens ydelseskrav og for at sikre, at risikoen/fordelen forbliver positiv. LeMaitre har planlagt/sponsoreret en plan for klinisk opfølgning efter markedsføring (PMCF). Formålet med PMCF-aktiviteterne er proaktiv indsamling af kliniske sikkerheds- og ydeevnedata om CardioCel patchen med biologisk støttestruktur og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur, herunder 1) en systematisk litteraturgennemgang til indsamling af alle offentliggjorte kliniske oplysninger om CardioCel og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur og lignende anordninger, 2) en PMCF-undersøgelse, der har til formål at vurdere sikkerheden og ydeevnen af CardioCel og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur i op til et år efter implantationen, 3) en slutbrugerundersøgelse, der har til formål at indsamle generel brugerfeedback for at identificere muligt systematisk misbrug eller forkert brug af CardioCel og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur, 4) en åben registerundersøgelse til indsamling af data om sikkerheden og ydeevnen af CardioCel og VascuCel patchen med biologisk støttestruktur i hele anordningens tilsigtede levetid. Der henvises til afsnit 8.1 [Ref PMCF037] for yderligere oplysninger om denne PMCF-plan.

### **6.0 Mulige diagnostiske eller terapeutiske alternativer:**

Indikationer for brug		Alternative behandlinger	Sikkerheds- og ydeevneresultater	Referencer
Intrakardielle defekter og septumdefekter	Atrioseptumdefekt	Transkateterlukning (TC)	<p>Reducerede komplikationsforekomster, kortere hospitalsindlæggelse og lavere samlet dødelighed</p> <p>Hos ældre patienter forbedret funktionsevne og hjerteparametre</p> <p>Embolisering af anordningen</p> <p>Hyppigere forekomst af resterende shunts sammenlignet med kirurgisk lukning</p>	Abaci 2013, Baroutidou 2023

Indikationer for brug		Alternative behandlinger	Sikkerheds- og ydeevneresultater	Referencer
		Anterolateral minitorakotomi (ALMT)	Begge teknikker udviste den samme sikkerhed og effektivitet	Lei 2021
		Mediansternotomi (MS)	ALMT opnåede hurtigere funktionel bedring og bedre kosmetiske resultater	
		Lukning af flere anordninger (MDC)	MDC er lige så sikker og effektiv som SDC uden signifikante forskelle i generelle komplikationsforekomster, arytmi-hændelser eller forekomst af resterende shunts	Jabbar 2023
		Lukning af en enkelt anordning (SDC)		
	Ventrikelseptumdefekt	Perventrikulær lukning af anordning (PDC)	<p>Høje succesprocenter og har vist sig at være sikre og effektiv til behandling af perimembranøse VSD'er (pmVSD)</p> <p>Reducering af sandsynligheden for signifikante komplikationer sammenlignet med konventionel kirurgisk reparation (CSR)</p> <p>Kortere hospitalsindlæggelse, lignende forekomster af alvorlige og mindre komplikationer sammenlignet med CSR og en lavere forekomst af resterende shunts</p> <p>Der blev registreret høje succesprocenter for doubly committed subarterial VSD'er (dcsVSD'er)</p> <p>Sammenlignet med CSR udgør den en højere risiko for aortaregurgitation</p>	Li 2020, Yu 2022, Huang 2020
		Transkateterlukning	Har en bedre ydeevne end minimalt invasiv lukning og åben hjertekirurgisk reparation med hensyn til operationstid, alvorlige komplikationer og længden af indlæggelsen på intensivafdelingen samt hospitalsindlæggelsen for pmVSD'er hos børn	Yi 2018
		Perkutan lukning af anordning	Kan sammenlignes med kirurgisk lukning, hvilket reducerer behovet for blodtransfusion signifikant og afkorter hospitalsindlæggelsen	Saurav 2015
		Kirurgisk lukning		
		Transtorakal lukning af anordning	<p>Sammenlignet med konventionel åben hjertekirurgi var den forbundet med en reduktion af indgrebets varighed, indlæggelsen på intensivafdelingen, hospitalsindlæggelsen, antallet af transfusioner og forekomsten af postoperativ arytmi</p> <p>Sammenlignet med konventionel åben hjertekirurgi var den forbundet med en højere risiko for intraoperative resterende shunts og lavere succesprocent</p> <p>Denne ulempe blev ikke observeret i forbindelse med randomiserede kliniske forsøg</p>	Zhou 2017
	Atrioventrikulær septumdefekt	Primær reparation	Ved AVSD med ToF blev der ikke registreret nogen signifikant forskel i overlevelses- og reinterventionsprocenterne med hensyn til venstre atrioventrikulære klap	Lenko 2018
Trinvis reparation				

Indikationer for brug	Alternative behandlinger	Sikkerheds- og ydeevneresultater	Referencer
		(LAVV) mellem primær reparation og trinvis reparation.	
	Modificeret enkel patch	En enkelt patch krævede mindre tid til kardiopulmonalt bypass og krydsafklemningstid	Loomba 2019, Wu 2020
	Reparation med to patcher	<p>Reparation med en enkelt patch opnåede bedre resultater i forhold til reparation med to patcher med henblik på aortisk krydsafklemningstid og tid til kardiopulmonalt bypass hos patienter med komplette atrioventrikulære septumdefekter</p> <p>Ingen signifikant indvirkning på forskellige postoperative resultater, begge teknikker er effektive</p>	
Reparation af klapper og annulus	Transannulær patchreparation med eller uden monokuspidklaprekonstruktion	<p>Monokuspidgruppen udviste fordele i form af reduktion af længden af indlæggelsen på intensivafdelingen og reduktion af forekomsten af perioperativ lungeregurgitation (PR) hos TOF-patienter sammenlignet med uden monokuspidalklap</p> <p>Ingen signifikant forskel med hensyn til perioperativ dødelighed mellem monokuspid- og ikke-monokuspidgrupperne</p>	Wei 2022
	Reparation eller udskiftning af mitralklappen	Både reparation og udskiftning af mitralklappen er hensigtsmæssige kirurgiske tilgange til behandling af iskæmisk mitralregurgitation, og at valget mellem de to skal betragtes som en del af det kirurgiske arsenal, og den bedste teknik skal vælges på baggrund af den pågældende patient og kirurgens ekspertise.	Di Mauro 2022
Rekonstruktion af store kar	Interposition af arteriovenøs bundtgraft	<p>Lav forekomst af perfusionsrelaterede komplikationer.</p> <p>En succesprocent på 95,7 % tyder på, at denne teknik er effektiv til at bygge bro over vaskulære huller med minimal donormorbiditet.</p>	Kim 2022
	Autolog venepatch	Det lod til, at der var færre komplikationer forbundet med PTFE-patcher i forhold til Dacron-patcher hvad angår perioperativt slagtilfælde og transitorisk iskæmisk attack (TIA) samt tidlig og sen arteriel restenose og okklusion.	Orrapin 2021, Lazarides 2021
	Syntetisk patch (herunder polytetrafluorethylen, dacron, polyurethan, polyester)	Bovine perikardiepatcher kan reducere risikoen for livsfarligt perioperativt slagtilfælde, dødsfald og infektion sammenlignet med andre syntetiske patcher.	
	Bovint perikardie	<p>Bovint perikardie eller PTFE lader til at være forbundet med en lavere forekomst af kortsigtede og langsigtede resultater efter carotisendarterektomi</p> <p>Mulighed for at dannelse af pseudoaneurismer er mere almindeligt hos patienter, der får implanteret</p>	

Indikationer for brug	Alternative behandlinger	Sikkerheds- og ydeevneresultater	Referencer
		venepatcher, sammenlignet med patienter, der får implanteret syntetiske patcher.  Ingen signifikant forskel i forekomsten af perioperativt ipsilateralt slagtilfælde og ipsilateralt slagtilfælde på lang sigt hos patienter, der fik implanteret venepatchmaterialer, og patienter, der fik implanteret syntetiske patchmaterialer	
Perifer vaskulær rekonstruktion	Resorberbar gennemtrængelig membranforstærkning (APM)	APM har en signifikant lavere forekomst af lækager i hæfteklammerrækker sammenlignet med oversyning, brug af forseglingsmidler, ikke-resorberbare bovine perikardiestrimler eller ingen forstærkning.	Gagner 2020
	Oversyning (suture)		
	Ikke-resorberbare bovine perikardiestrimler		
	Vævsforseglingsmiddel eller fibrinlim		
	Supermikrokirurgi	Den samlede succesprocent for fligklapper var 96,6 % (95 %CI 95,2 %-98,1 %), med en kumulativ procent med delvist tab af fligklapperne på 3,84 % (95 % CI 1,8 %-5,9 %) og en samlet vaskulær komplikationsforekomst, som resulterer i fuldstændigt eller delvist tab af fligklapperne på 5,93 % (95 % CI 3,5 %-8,3 %)	Escandón 2022
Perifer vaskulær rekonstruktion og forstærkning af suturlinjen	Resorberbar gennemtrængelig membranforstærkning (APM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>APM har en signifikant lavere forekomst af lækager i hæfteklammerrækker sammenlignet med oversyning, brug af forseglingsmidler, ikke-resorberbare bovine perikardiestrimler eller ingen forstærkning.</li> </ul>	[60]
	Oversyning (suture)		
	Ikke-resorberbare bovine perikardiestrimler		
	Vævsforseglingsmiddel eller fibrinlim		
	Supermikrokirurgi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Den samlede succesprocent for fligklapper var 96,6 % (95 %CI 95,2 %-98,1 %), med en kumulativ procent med delvist tab af fligklapperne på 3,84 % (95 % CI 1,8 %-5,9 %) og en samlet vaskulær komplikationsforekomst, som resulterer i fuldstændigt eller delvist tab af fligklapperne på 5,93 % (95 % CI 3,5 %-8,3 %)</li> </ul>	[5]

## 7.0 Foreslået profil og uddannelse for brugere

CardioCel patchen og VascuCel patchen er kirurgiske instrumenter, der er beregnet til at blive brugt af erfarne karkirurger, der er uddannet i de procedurer, som de er beregnet til.

## 8.0 Reference til anvendte standarder og fælles specifikationer

Standardtitel	Standardreference: revisionsår
Sterilisering af medicinsk udstyr. Krav til medicinsk udstyr, som skal mærkes "STERILT". Del 2: Krav til aseptisk fremstillet medicinsk udstyr	EN 556-2:2015
Medicinsk udstyr – Oplysninger, der skal stilles til rådighed af producenten	ISO 20417:2021
Kardiovaskulære implantater og ekstrakorporale systemer – Vaskulære proteser – Tubulære vaskulære grefter og vaskulære patcher	ISO 7198:2016
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 1: Evaluering og prøvning	ISO 10993-1:2018
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 3: Prøvninger til vurdering af genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet	ISO 10993-3:2014
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 4: Valg af prøver til undersøgelse af interaktioner med blod	EN ISO 10993-4:2017
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 5: Prøvninger af in vitro-toksicitet	ISO 10993-5:2009
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 6: Prøvninger af lokale virkninger efter implantation	EN ISO 10993-6:2016
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 10: Hudsensibiliserings-test	ISO 10993-10:2013
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr - Del 11: Test af systemisk toksicitet	ISO 10993-11:2018
Biologisk vurdering af medicinsk udstyr Del 17: Fastsættelse af tilladte grænseværdier for udsivende stoffer	EN ISO 10993-17:2009
Pakkematerialer til terminalsteriliseret medicinsk udstyr – Del 1: Krav til materialer, sterilbarrieresystemer og pakkesystemer	ISO 11607-1:2020
Pakkemateriale til terminalsteriliseret medicinsk udstyr - Del 2: Valideringskrav til formgivnings-, forseglings- og samleprocesser	ISO 11607-2:2020
Sterilisering af medicinsk udstyr – Mikrobiologiske metoder – Del 1: Bestemmelse af en population af mikroorganismer på produkter	ISO 11737-1:2018
Test til validering af sterilisering ved definition, validering og vedligeholdelse af steriliseringsprocesser	ISO 11737-2:2020
Medicinsk udstyr - Kvalitetsstyringssystemer - Krav angående opfyldelse af lovmæssige formål	EN ISO 13485:2016/A11 2022
Sterilisering af sundhedsplejeprodukter – Flydende kemiske sterilanter til medicinsk engangsudstyr baseret på væv og vævsderivater af animalsk oprindelse – Krav til karakterisering, udvikling, validering og rutinekontrol af sterilisationsprocesser tilknyttet medicinsk udstyr	ISO 14160:2020
Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr til mennesker – God klinisk praksis	ISO 14155:2020
Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 1: Klassificering af luftrenhed	ISO 14644-1:2015
Medicinsk udstyr - Anvendelse af risikostyring på medicinsk udstyr	EN ISO 14971:2019
Medicinsk udstyr - Symboler til mærkning, mærkning og oplysning af medicinsk udstyr - Del 1: Generelle krav	EN ISO 15223-1:2021
Medicinsk udstyr, der anvender dyrevæv og deres derivater - Del 1: Anvendelse af risikostyring	ISO 22442-1:2020
Medicinsk udstyr fremstillet ved brug af animalsk væv og dets derivater – Del 2: Kontrol af oprindelse, indsamling og håndtering	ISO 22442-2:2020
Medicinsk udstyr baseret på væv og vævsderivater af animalsk oprindelse - Del 3: Validering af eliminering og/eller inaktivering af vira og TSE-stoffer	EN ISO 22442-3:2007

**Bibliografi:**

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): s. 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): s. e254-e743.
3. Martin, 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): s. 72-80.
4. Celermajer, D., et al., Congenital heart disease requires a lifetime continuum of care: a call for a regional registry. 2016, Elsevier. s. 750-754.
5. Prevention, C.f.D.C.a. Data and statistics on congenital heart defects. 2023 [citeret 22. juni 2023].
6. Dolk, H., et al., Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): s. 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): s. 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): s. 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): s. 934-943.
10. Malik, M. og 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 [citeret 22. juni 2023].
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: s. 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): s. 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): s. 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): s. 1-9.
16. Goh, E., et al., Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (Storbritannien)*, 2022. 37(7): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. E814-E830.
22. Hong, Z.N., et al., A meta-analysis of perventricular device closure of perimembranous ventricular septal defect. *J Cardiothorac Surg*, 2019. 14(1): s. 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): s. 161-169.
24. Li, D., et al., Comparisons of perventricular 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): s. 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 (USA)*, 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. *Videnskabelige rapporter*, 2017. 7(1): s. 12219.
27. Huang, J.S., et al., A meta-analysis of perventricular device closure of doubly committed subarterial ventricular septal defects. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2020. 15(1): s. 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): s. 19.
29. Omar, S., et al., Management of post-myocardial infarction ventricular septal defects: A critical assessment. *Journal of Interventional Cardiology*, 2018. 31(6): s. 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): s. 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): s. 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): s. 1445-1457.
33. De Martino, A., A.D. Milano og U. Bortolotti, Use of Pericardium for Cardiac Reconstruction Procedures in Acquired Heart Diseases-A Comprehensive Review. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2021. 69(1): s. 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): s. 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): s. 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): s. 1599-1601.

37. Kim, J. og 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): s. 412-418.
38. Orrapin, S., et al., Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 2(2): s. 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): s. 181-190.
40. Gagner, M. og P. Kemmeter, Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*, 2020. 34(1): s. 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): s. 171-184.
42. Top, L., et al., Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2018. 10(Suppl 20): s. S2390.
43. Neethling, W.M., K. Puls og A. Rea, Comparison of physical and biological properties of CardioCel® with commonly used bioscaffolds. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2018. 26(6): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 724-730.
50. Kunihara, T., Annular management during aortic valve repair: a systematic review.
51. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2016. 64: s. 63-71.
52. Grubb, K.J., Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manouguian Techniques. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 20(3): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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: s. 1456-1464.
63. Serna Santos, J., et al., Hybrid Revascularization for Extensive Iliofemoral Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2023. 88: s. 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): s. 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): s. 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: s. 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): s. 559-566.e1.
68. Ahn, J.S., et al., Outcomes of vein reconstruction using bovine pericardial patch. *Vascular*, 2023. 31(2): s. 292-297.
69. Huang-Lee, L.L., D.T. Cheung og M.E. Nimni, Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *Journal of biomedical materials research*, 1990. 24(9): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 456-63; diskussion 464.
74. Neethling, W., R. Glancy og 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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: s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 986-992.
83. Pavy, C., et al., Initial 2-year results of CardioCel® patch implantation in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(3): s. 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): s. 1241-1244.
85. Cua, C.L., et al., Echocardiographic changes in patients with a cylinder mitral valve replacement: Preliminary analysis. *Echocardiography*, 2021. 38(8): s. 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): s. 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): s. 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): s. 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): s. 1170-1177.

## 9.0 Revisionshistorik

SSCP revisionsnummer	Dato for udstedelse	Ændringsbeskrivelse	Revision valideret af det bemyndigede organ
Ikke indsendt	27/06/2023	Første udgivelse	<input type="checkbox"/> Ja  Valideringsprog: Engelsk (gælder kun for implanterbare anordninger af klasse IIa eller visse implanterbare anordninger af klasse IIb (MDR, artikel 52, stykke 4, 2. afsnit) hvortil SSCP endnu ikke er valider af det bemyndigede organ)  <input type="checkbox"/> Nej
A	30/05/2024	Opdateringer i henhold til feedback fra bemyndiget organ, forstærkning af suturlinjen fjernet, patientpopulation opdateret	<input checked="" type="checkbox"/> Ja  Valideringsprog: Engelsk (gælder kun for implanterbare anordninger af klasse IIa eller visse implanterbare anordninger af klasse IIb (MDR, artikel 52, stykke 4, 2. afsnit) hvortil SSCP endnu ikke er valider af det bemyndigede organ)  <input type="checkbox"/> Nej
B	27/02/2025	Forstærkning af suturlinjen tilføjet til VascuCel igen	<input type="checkbox"/> Ja  Valideringsprog: Engelsk (gælder kun for implanterbare anordninger af klasse IIa eller visse implanterbare anordninger af klasse IIb (MDR, artikel 52, stykke 4, 2. afsnit) hvortil SSCP endnu ikke er valider af det bemyndigede organ)  <input checked="" type="checkbox"/> Nej; der blev foretaget korrektioner med henblik på tilpasning til den brugsanvisning, der blev sendt til det bemyndigede organ

## 10. Patientinformation

*En sammenfatning af anordningens sikkerhed og kliniske ydeevne, som er beregnet til patienter, kan findes herunder.*

Dette sammendrag af sikkerhed og klinisk ydeevne (SSCP) er beregnet til at give offentlig adgang til en opdateret opsummering af de vigtigste aspekter af anordningens sikkerhed og kliniske ydeevne. Nedenstående oplysninger er beregnet til patienter eller lægmænd. Sundhedspersonalet har en mere omfattende oversigt over sikkerheden og den kliniske ydeevne.

SSCP er ikke beregnet til at give generel rådgivning om behandling af en medicinsk tilstand. Kontakt din læge, hvis du har spørgsmål om din medicinske tilstand eller om brugen af anordningen i din situation. Denne SSCP er ikke beregnet til at erstatte et implantatkort eller brugsanvisningen med henblik på information om sikker brug af anordningen.

### 1. Generelle oplysninger om anordning

#### a. Anordningens handelsnavn

- i. CardioCel patch (hjerte) og VascuCel patch (vaskulær)

#### b. Producent; navn og adresse

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

#### c. Grundlæggende UDI-DI

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

#### d. År, hvor anordningen først blev CE-mærket

- i. CE-mærkning i 2013 for CardioCel og 2019 for VascuCel

### 2. Anordningens tilsigtede anvendelse

#### a. Tilsigtet formål

- i. CardioCel patchen er beregnet til brug som en patch i kardielle og vaskulære defekter. Patchmaterialet er et permanent implantat, der anvendes til reparation af beskadigede arterier eller hjertevæv.
- ii. Den vaskulære patch er beregnet til brug som en patch til karreparation og forstærkning af hæfteklammerlinjer. Patchmaterialet er et permanent implantat, der anvendes til reparation af beskadigede arterier.

#### b. Indikationer og tilsigtede patientgrupper

- i. Hjertepatchen er indiceret til brug ved reparation af hjerte- og blodkar.
- ii. Den vaskulære patch er indiceret til brug som et patchmateriale til behandling af blokerede arterier, reparation af svækkede arterier, karreparation i forbindelse med dialysebehandling og forstærkning af hæfteklammerlinjer.
- iii. Patientgrupper:  
Den tilsigtede målpopulation for hjertepatchen er patienter af ethvert køn, enhver alder eller etnicitet, der har brug for et permanent implantat til reparation af hjertedeformiteter. Der findes ingen data for brugen af denne anordning på gravide kvinder.  
Den tilsigtede målpopulation for den vaskulære patch er patienter af ethvert køn, enhver alder eller etnicitet, der har behov for vaskulær reparation. Der findes ingen data for brugen af denne anordning på gravide kvinder og børn. Det er kirurgens skøn, om den skal anvendes på denne population.

- c. **Må ikke anvendes til:** personer med kendt allergi over for køer

### 3. Produktbeskrivelse

#### a. Produktbeskrivelse og materialer/stoffer i kontakt med patientvæv

- i. Patcherne er fremstillet af hjertevæskesække fra køer, der klargøres ved brug af LeTEP-vævsbehandlingsteknologien. Anordningerne er sterile, rødvide, fugtige, tilskårne, flade plader af acellulært kollagen, der leveres sterile i en opløsning og forseglet i en beholder, der er uigennemtrængelig for luft eller fugt. Patcherne fås i forskellige størrelser.

#### b. Oplysninger om eventuelle medicinske stoffer i anordningen

- i. Ikke relevant

#### c. Beskrivelse af, hvordan anordningen opnår den tilsigtede funktion

- i. I henhold til bestemmelserne opnår patchen sin virkning ved hjælp af ikke-medicinske midler. Den opnår dette mål som en fysisk barriereanordning.

#### d. Beskrivelse af eventuelt tilbehør

- i. Ikke relevant

### 4. Risici og advarsler

*Kontakt dit sundhedspersonale, hvis du mener, at du har bivirkninger i forbindelse med anordningen eller brugen af den, eller hvis du er bekymret over risici. Dette dokument er ikke beregnet til at erstatte en konsultation med din læge, hvis det er nødvendigt.*

Potentielle bivirkninger pga. anordningen	Alvorlighed	Forekomst	RPN
Når en arterie, der er blevet åbnet, indsnævres igen (restenose)	7	2	14
En livstruende inflammation i hjertekamrenes og hjerteklappernes indvendige membran (smitsom kardiopati)	8	2	16
Ophobning af overskydende calcium (forkalkning)	8	2	16
Bristede røde blodlegemer (hæmolyse)	7	2	14
Blodpropper i vener (tromboemboli)	7	2	14
Inflammation	6	1	6
Foringelse (nedbrydning) af implantaterne	7	2	14
Dannelse af klinisk signifikant fibrost væv	8	2	16
Infektion	8	2	16
Koaguleret blod i venen (trombose)	7	2	14
Udvidelse af graften (dilatation)	7	1	7
Hjerteanfald (myokardieinfarkt)	9	2	18
Blødning	8	2	16
Slagtilfælde	9	1	16
Dødsfald	10	1	10

Potentielle bivirkninger pga. proceduren	Alvorlighed	Forekomst	RPN
Forsnævring af tubulære strukturer (stenose)	7	4	28
Gennemstrømningsobstruktion	7	4	28
Når dit hjerte ikke kan pumpe godt, fordi posen omkring det bliver tykkere (perikardeadhæsion)	8	2	16
Beskadiget blodkarvæg, der medfører lækage (dannelse af pseudoaneurisme)	8	1	8
Brud på patch	10	1	10

- **Kontrol og håndtering af potentielle risici**
  - På baggrund af analyser konkluderes det, at fordelene opvejer eventuelle resterende risici, og at risikoen er blevet reduceret så meget som muligt.
- **Resterende risici og bivirkninger**
  - Se brugsanvisningen til anordningen, eller tal med din læge.
- **Advarsler og forholdsregler**

1. Din nye anordning er et fremmedlegeme og kræver derfor tæt overvågning og omhyggelig observation. Fuld opheling kan tage 6-8 uger.
2. Efter anlæggelsen kan området omkring graften være hævet og ømt i op til en uge.
3. Hold øje med ny rødme eller ømhed.
4. Hold øje med eventuelle åbninger i incisionerne.
5. Hold øje med følelseløshed, snurren eller smerter.

BEMÆRK: Hvis du oplever symptomer beskrevet i punkt 3, 4 eller 5 ovenfor, bedes du kontakte din læge.

6. Patchen må ikke punkteres eller manipuleres.
7. Hvis patchen blev implanteret i benet, forventes hævelse i ekstremiteten på grund af øget blodgennemstrømning. Hold ekstremiteten hævet, eller bevæg den i henhold til din læges anvisninger.
8. Det anbefales at have operationsområdet dækket i den første uge for at beskytte huden og incisionen/incisionerne. (Følg din læges anvisninger.)
9. Behold bandager eller sårafdekning på i overensstemmelse med din læges anvisninger.
10. Hvis du har selvklebende kirurgisk tape eller strimler tværs over incisionen/incisionerne, skal du bære løst tøj, der ikke gnider mod incisionen/incisionerne. Den selvklebende kirurgiske tape eller strimlerne krøller sammen og falder af af sig selv efter en uge.
11. Du kan tage brusebad eller gøre incisionen våd, når din læge siger, at du må gøre det. Du må IKKE gennemvæde, skrubbe eller få bruseren til at ramme direkte på incisionen/incisionerne.
12. Må IKKE gennemvædes i badekar, spabad eller swimmingpool. Spørg din læge, hvornår du kan begynde at udføre disse aktiviteter igen.
13. Din læge vil fortælle dig, hvor ofte du skal skifte sårafdekningen, og hvornår du kan holde op med at bruge en. Hold incisionen/incisionerne tørre. Hvis incisionen/incisionerne går ind i lysken, skal du lægge en tør gazeforbinding over dem for at holde dem tørre.
14. Rengør incisionen/incisionerne med vand og sæbe hver dag, når din læge siger, du må gøre det. Hold godt øje med eventuelle ændringer. Dup forsigtigt tør.
15. Kom IKKE lotion, creme eller urtemedicin på incisionen/incisionerne uden først at diskutere det med din læge.
16. Konsulter din læge vedrørende receptpligtig medicin eller håndkøbsmedicin efter operationen.

### Oversigt over klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring

#### a. Anordningens kliniske baggrund

Patcherne er af klasse III, er alle tilgængelige på det amerikanske marked og har været CE-mærket og markedsført i Europa siden 2013 for CardioCel og 2019 for VascuCel. Patcherne bruger ikke ny teknologi. Denne type anordninger er blevet anvendt i flere år inden for det medicinske speciale til kardiovaskulær og vaskulær kirurgi. Der er ikke foretaget nogen klinisk relevante ændringer af anordningen siden den amerikanske godkendelse og CE-mærkningen.

**b. Den kliniske evidens for CE-mærkningen**

Anordningen blev første gang CE-mærket i 2013 for CardioCel og 2019 for VascuCel. Der blev udført undersøgelser for at sikre, at grafterne var sikre og effektive. Se brugsanvisningen for at få flere oplysninger.

**c. Sikkerhed**

Der er løbende kliniske forsøg med denne graft, som vil blive anvendt til at bekræfte sikkerheden og ydeevnen i løbet af anordningens forventede levetid gennem proaktiv og kontinuerlig indsamling af data.

**d. Mulige alternativer**

Når alternative behandlinger overvejes, anbefales det at kontakte din læge, som kan tage højde for din personlige situation.

**e. Foreslået uddannelse for brugere**

Denne anordning er beregnet til at blive anvendt af kirurger. I betragtning af hvor kompleks denne operation er, overlades det til kirurgen at beslutte den korrekte operation og grafttype samt den behandling, der skal gives før, under og efter operationen.