

## 1.0 Identifikacija proizvoda i opće informacije

i) **Broj dokumenta:** MS-0102

ii) **Trgovački nazivi proizvoda:** Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VascuCel

iii) **Naziv i adresa proizvođača:**

Naziv zakonitog proizvođača:	LeMaitre Vascular, Inc.
Adresa:	63 Second Avenue, Burlington, MA. 01803, SAD

iv) **Jedinstveni registracijski broj (engl. *Single Registration Number*, SRN):** US-MF-000016778

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

vi) **Šifre i opisi proizvoda, osnovna jedinstvena identifikacija proizvoda (engl. *Unique Device Identifier*, UDI)**

Kataloški broj	Naziv proizvoda	Dimenzije
EC0202	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel	2 x 2 cm
EC0404	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel	4 x 4 cm
EC0508	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel	5 x 8 cm
EC0614	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel	6 x 14 cm
EC0404N	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel Neo	4 x 4 cm
EC0508N	Obradena kolagenska potporna zakrpa CardioCel Neo	5 x 8 cm
EV0880	Biološka potporna zakrpa VascuCel	0,8 x 8 cm
EV1014	Biološka potporna zakrpa VascuCel	1 x 14 cm
EV2080	Biološka potporna zakrpa VascuCel	2 x 8 cm

vii) **Šifra prema Globalnoj nomenklaturi medicinskih proizvoda (engl. *Global Medical Device Nomenclature*, GMDN) / opis:** 35273 **Šifra prema talijanskoj Nacionalnoj klasifikaciji medicinskih proizvoda (tal. *Classificazione Nazionale Dispositivi medici*, CND) / opis:** P07020101 **Šifra prema Europskoj nomenklaturi medicinskih proizvoda (engl. *European Medical Device Nomenclature*, EMDN) / opis:** 57889

viii) **Klasa proizvoda**

Naziv proizvoda	Klasifikacija prema Uredbi o medicinskim proizvodima (engl. <i>Medical Device Regulation</i> , MDR)	Pravilo
Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	Proizvod za ugradnju III. klase	8. i 18.
Vaskularna zakrpa VascuCel	Proizvod za ugradnju III. klase	8. i 18.

**ix) Godina kada je izdana prva potvrda (oznaka CE) za proizvod**

Naziv proizvoda	Datum prve oznake CE	Propis
Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	13. kolovoza 2013.	Direktiva 93/42/EEZ o medicinskim proizvodima (engl. <i>Medical Device Directive</i> , MDD)
Vaskularna zakrpa VasuCel	07. ožujka 2019.	

**x) Ovlašteni predstavnik, ako je primjenjivo; naziv i SRN**

Ovlašteni predstavnik u Europskoj uniji:	LeMaitre Vascular GmbH Otto-Volger-Str. 5 a/b 65843 Sulzbach/Ts, Njemačka
SRN:	DE-AR-000013539

**xi) Naziv prijavljenog tijela (prijavljeno tijelo koje će potvrditi Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (engl. *Summary of Safety and Clinical Performance*, SSCP)) i jedinstveni identifikacijski broj prijavljenog tijela**

BSI Group The Netherlands B.V. Identifikacijski broj: 2797  
Say Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, Nizozemska

**2.0 Namjena proizvoda**

- i) Namjena: kardiovaskularna zakrpa CardioCel namijenjena je za uporabu kao zakrpa kod liječenja defekata srca i krvnih žila. Zakrpa je trajni implantat koji se upotrebljava za popravak oštećenih arterija ili srčanog tkiva. Vaskularna zakrpa VasuCel namijenjena je za uporabu kao zakrpa pri rekonstrukciji perifernih krvnih žila i za ojačavanje rezova spojenih šavovima.
- ii) Indikacija(e) i ciljna(e) populacija(e)  
Indikacija:
- Kardiovaskularna zakrpa CardioCel indicirana je za uporabu pri popravku defekata srca i krvnih žila, uključujući defekte unutar srca i septalne defekte, pri popravku zaliska i anulusa i pri rekonstrukciji velikih krvnih žila.
  - Biološka potporna zakrpa VasuCel indicirana je za uporabu kao zakrpa pri liječenju bolesti karotidnih arterija tijekom endarterektomije karotidne arterije, pri liječenju aneurizmi tijekom popravaka bedrene arterije, pri popravku krvnih žila tijekom korektivnih kirurških zahvata za ostvarivanje arteriovenskog pristupa i za ojačavanje rezova spojenih šavovima.

Ciljna populacija:

Kardiovaskularna zakrpa CardioCel osmišljena je za pacijente bilo kojeg spola, dobi ili etničkog podrijetla kojima je potrebna trajna ugradnja radi popravka urođenih srčanih mana i drugih oštećenja ili defekata srca koji proizlaze iz ozljede ili poremećaja funkcije srca, pri čemu je popravak pomoću zacrpe klinički indiciran. Ne postoje podaci o uporabi ovog proizvoda u trudnica.

Vaskularna zakrpa VasuCel osmišljena je za pacijente bilo kojeg spola, dobi ili etničkog podrijetla kojima je potreban popravak krvnih žila. Ne postoje podaci o uporabi ovog proizvoda u trudnica ili djece. Kirurg prema vlastitom nađenju odlučuje hoće li upotrebljavati proizvod u toj populaciji.

- iii) Kontraindikacije i/ili ograničenja
- Proizvod je kontraindiciran u pacijenata s poznatom preosjetljivošću ili sumnjom na preosjetljivost na govedu kolagen i govedu perikard.

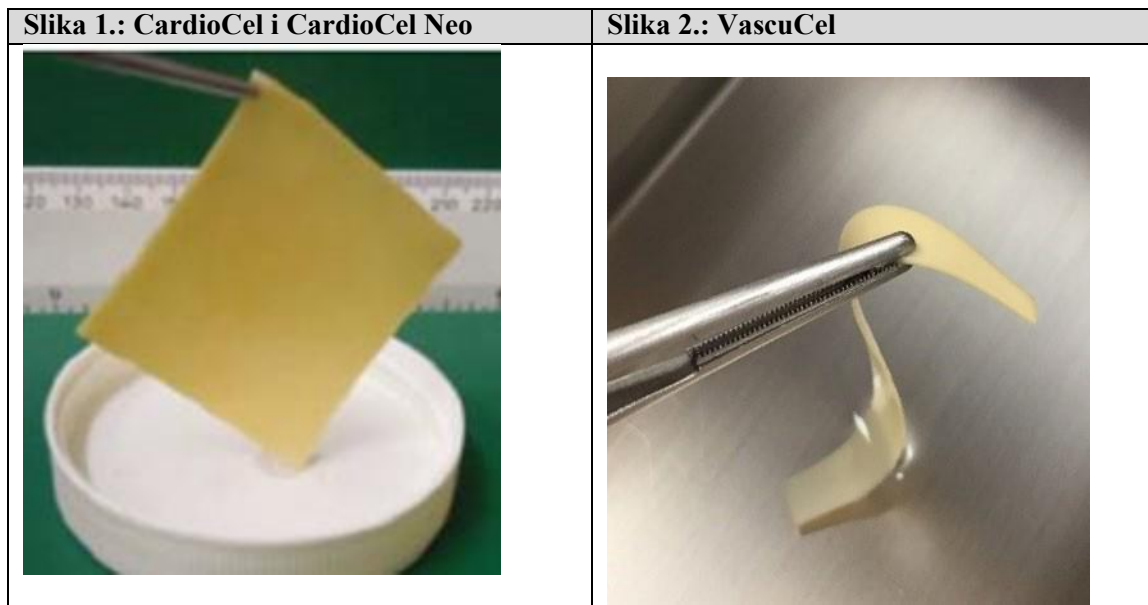
### 3.0 Opis proizvoda

i) Opis proizvoda

Bioška potporna zakrpa CardioCel (Slika 1.) i bioška potporna zakrpa VasuCel (Slika 2.) bioške su potporne zakrpe dobivene od govedeg perikarda i obrađene primjenom tehnologije ADAPT® za obradu tkiva. Proizvodi su sterilni, sivkasto-bijeli, vlažni, prethodno izrezani ravni listovi acelularnog kolagena, koji se isporučuju sterilni u otopini propilen glikola i zatvoreni u spremniku nepropusnom za zrak i vlagu. Bioška potporna zakrpa CardioCel i bioška potporna zakrpa VasuCel isporučuju se u raznim veličinama. Oznaka CardioCel Neo primjenjuje se na proizvode debljine 0,25 – 0,40 mm i taj je proizvod dostupan u 2 veličine: 4 cm x 4 cm i 5 cm x 8 cm (ravne zakrpe).

Bioška potporna zakrpa CardioCel i bioška potporna zakrpa VasuCel proizvedene su od govedeg perikarda koji je dobiven isključivo od stada koja potječu iz Australije, odnosno od pasmina Bos Taurus, uključujući Hereford, Poll Hereford, Angus, Murray Grey, Shorthorn, Charolais, Limousin i Simmental. Australija, u kojoj nikada nije zabilježen slučaj prenosivih spongiformnih encefalopatija (engl. *Transmissible Spongiform Encephalopathies*, TSE) od kojih obolijevaju životinje, smatra se zemljom sa zanemarivim rizikom od govede spongiformne encefalopatije (engl. *Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) i grebeža prema propisima Svjetske organizacije za zdravlje životinja ([www.oie.int](http://www.oie.int)). Bioška potporna zakrpa CardioCel i bioška potporna zakrpa VasuCel izrađene su od tkiva govedeg perikarda koje je modificirano, umreženo u razrijeđenoj otopini glutaraldehida (GA) i obrađeno u sklopu postupka ADAPT za sprječavanje kalcifikacije, za koji je u ispitivanjima na malim i velikim životinjama utvrđeno da ublažava kalcifikaciju. U biošku potporna zakrpu CardioCel ili biošku potporna zakrpu VasuCel nije dodana nikakva ljekovita tvar. Detoksificirana i neaktivna potporna zakrpa funkcionira kao regenerativna platforma za obnovu stanica. S tkivom perikarda postupa se u skladu s normom ISO 22442-2:2020, Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 2. dio: Kontrole podrijetla, skupljanje i rukovanje.

Bioška potporna zakrpa CardioCel osmišljena je za trajnu ugradnju u ljudi te je indicirana za liječenje defekata srca i krvnih žila, uključujući defekte unutar srca i septalne defekte, za popravak zaliska i anulusa, rekonstrukciju velikih krvnih žila i rekonstrukciju perifernih krvnih žila. Bioška potporna zakrpa VasuCel također je osmišljena za trajnu ugradnju u ljudi te je indicirana za uporabu kao zakrpa pri popravku velikih krvnih žila i pri rekonstrukciji perifernih krvnih žila. Odabir proizvoda ovisi o veličini i mjestu kirurškog zahvata. Bioška potporna zakrpa CardioCel i bioška potporna zakrpa VasuCel osmišljene su za rezanje u željeni oblik i ugradnju uz primjenu tehnike ručnog šivanja. Proizvodi se mogu izrezati u željeni odgovarajući oblik i do željene veličine.



- ii) Upućivanje na prethodne generacije: radi se o proizvodu u fazi zrelosti koji je trenutano dostupan na tržištu za dobro utvrđenu namjenu.
- iii) Nema novih obilježja dizajna, indikacija, tvrdnji ili ciljnih populacija za predmetni proizvod.
- iv) Opis pribora namijenjenog za uporabu u kombinaciji s proizvodom: uz ovaj se proizvod ne isporučuje nikakav pribor.
- v) Opis drugih uređaja i proizvoda koji su namijenjeni za uporabu u kombinaciji s proizvodom: nijedan drugi uređaj ili proizvod nije namijenjen za uporabu u kombinaciji s ovim proizvodom.

#### 4.0 Rizici i upozorenja

- i) Preostali rizici i nuspojave
  - Procjena preostalih rizika provodi se u sklopu naših analiza mogućih pogrešaka i njihovih posljedica (engl. *Failure Mode and Effects Analysis*, FMEA) i postupka upravljanja rizicima. Zaključili smo da koristi nadilaze bilo koje preostale rizike i da je rizik smanjen u najvećoj mogućoj mjeri.
- ii) Moguće komplikacije:

Štetni događaji navedeni u Uputama za uporabu	Stopa (%)	Izvor iz izvješća o kliničkoj procjeni (engl. <i>Clinical Evaluation Report, CER</i> )
Krvarenje	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Kalcifikacija	0,44 0,09 – 0,35 0,14	Neklinički podaci Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu

Smrt	1,2 0,2	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Degeneracija implantata	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Dilatacija	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Opstrukcija protoka	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji
Stvaranje klinički značajnog fibroznog tkiva	NS	Neklinički podaci Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Hemoliza	NS NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Infekcija	Pedijatrijska populacija NS 0,4 0 Odrasli NS 0,21 3,3	Pedijatrijska populacija Neklinički podaci Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu Odrasli Neklinički podaci Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Infektivni endokarditis	6,6	Podaci o proizvodu
Upala	NS	Neklinički podaci Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji
Infarkt miokarda	NS 1,6	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Puknuće zacrpe	NS	Neklinički podaci
Perikardne adhezije	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji
Nastanak pseudoaneurizme	NS	Literatura o najsuvremenijoj tehnologiji
Restenoza	3,1	Podaci o proizvodu
Stenoza	4,3	Literatura o

	1,5	najsuvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Moždani udar	2,4 1,6	Literatura o najsvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu
Tromboembolija	0,88	Podaci o proizvodu
Tromboza	1,2 0	Literatura o najsvremenijoj tehnologiji Podaci o proizvodu

NS = nema stope

iii) Upozorenja i mjere opreza

**Upozorenja**

1. Uporaba proizvoda nakon ugrožavanja sterilnosti može dovesti do infekcije.

**Mjere opreza**

1. Oštećenje proizvoda u slučaju da ga korisnik izloži kemikalijama, smrzavanju, ekstremnoj toplini ili kemijskoj sterilizaciji nije ispitano. Stoga dugoročni kirurški ishod nakon izlaganja nije poznat.
2. Pakiranje treba skladištiti okrenuto prema gore.
3. Vanjski dio posude nije sterilan i ne smije se postavljati u sterilno polje.
4. Nemojte upotrebljavati proizvod ako je pečat koji se ne može otvoriti bez vidljivog oštećenja oštećen.
5. Ne upotrebljavajte proizvod ako se pokazatelj smrzavanja aktivirao.
6. Nemojte upotrebljavati proizvod ako postoje dokazi o oštećenju ili curenju iz posude ili ako otopina djeluje mutno jer je sterilnost proizvoda možda narušena.
7. Nemojte izlagati presadak nikakvim otopinama, kemikalijama, antibioticima, antimikoticima ili drugim lijekovima osim otopini za pohranjivanje ili sterilnoj fiziološkoj otopini jer može doći do nepopravljivog oštećenja presatka koje nije uočljivo vizualnim pregledom.
8. Prije operacije potrebno je obavijestiti potencijalne pacijente ili njihove skrbnike o mogućim komplikacijama koje mogu biti povezane s upotrebom ovog proizvoda.
9. Kao i kod svakog kirurškog zahvata, infekcija je moguća komplikacija. Pratite stanje pacijenta radi uočavanja znakova infekcije i primijenite odgovarajuću terapiju.

- iv) Ostali relevantni aspekti sigurnosti, uključujući sažetak bilo kojih sigurnosnih korektivnih radnji (engl. *Field Safety Corrective Action*, FSCA, uključujući sigurnosnu obavijest (engl. *Field Safety Notice*, FSN)), ako je primjenjivo.

**Prodaja po godini i regiji:**

<b>Pritužbe po regiji/godini</b>	<b>2019.</b>	<b>2020.</b>	<b>2021.</b>	<b>2022.</b>	<b>2023.</b>	<b>Ukupno</b>
Ukupan broj prodanih proizvoda	1743	7569	11 246	7360	8525	36 443
Ukupan broj pritužbi	6	24	36	40	87	193
Ukupna stopa pritužbi	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>Ukupno</b>
Pritužbe	0	3	13	3	4	23
Prodaja	203	1785	5355	1854	2896	12 093
Stopa (pritužbe/prodaja)	0	0,168 %	0,243 %	0,162 %	0,138 %	0,190 %
<b>SAD</b>	<b>2019.</b>	<b>2020.</b>	<b>2021.</b>	<b>2022.</b>	<b>2023.</b>	<b>Ukupno</b>
Pritužbe	5	21	15	24	28	93
Prodaja	1471	5288	5399	4983	4905	22 046
Stopa (pritužbe/prodaja)	0,340 %	0,397 %	0,278 %	0,482 %	0,571 %	0,422 %
<b>Azijsko-pacifička regija (APAC)</b>	<b>2019.</b>	<b>2020.</b>	<b>2021.</b>	<b>2022.</b>	<b>2023.</b>	<b>Ukupno</b>
Pritužbe	1	0	8	13	55	77
Prodaja	69	496	492	523	724	2304
Stopa (pritužbe/prodaja)	1,449 %	0,000 %	1,626 %	2,486 %	7,597 %	3,342 %

\*Do prosinca

**Pritužbe po vrsti/kategoriji sažete su u tablici u nastavku:**

<b>Kategorija pritužbe</b>	<b>2019.</b>	<b>2020.</b>	<b>2021.</b>	<b>2022.</b>	<b>2023.</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Stopa pritužbi</b>
Izloženost niskim temperaturama	0	1	2	14	51	68	0,187 %
Oštećenje posude	5	6	21	14	14	60	0,165 %
Debljina zakrpe	0	3	1	10	1	15	0,041 %
Stenoza	0	0	10	0	2	12	0,033 %
Izloženost visokim temperaturama	0	10	0	0	0	10	0,027 %
Oštećenje vanjske kutije	0	0	1	0	6	7	0,019 %
Problem s pakiranjem (pomaknut zaštitni mehanizam)	0	0	0	0	5	5	0,014 %
Sažimanje zakrpe	0	4	0	0	0	4	0,011 %
Problem s pakiranjem (zakrpa u poklopcu)	0	0	0	1	2	3	0,008 %
Mokro pakiranje	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Medicinske komplikacije	0	0	0	0	2	2	0,005 %
Nepravilno funkcioniranje proizvoda	1	0	0	0	0	1	0,003 %
Problem s pakiranjem (zakrpa nedostaje)	0	0	0	1	0	1	0,003 %
Problem s oznakom	0	0	1	0	0	1	0,003 %

Neispravan pokazatelj temperature	0	0	0	0	1	1	0,003 %
Pogreška korisnika	0	0	0	0	1	1	0,003 %

Glavne kategorije pritužbi za predmetne proizvode bile su izloženost niskim temperaturama (n = 68), oštećenje posude (n = 60) i debljina zacrpe (n = 15). Ukupno su primljene 54 pritužbe, kako je navedeno u prethodnoj tablici.

#### Korektivne i preventivne radnje:

Korektivne i preventivne mjere provode se kako je definirano u dokumentu SOP14-001 CAPA. Tijekom izvještajnog razdoblja od 01. siječnja 2019. do 31. prosinca 2023. (prema podacima iz CER-a) za predmetne proizvode pokrenuta je 1 korektivna i preventivna radnja (engl. *Corrective and Preventive Action*, CAPA). Ta radnja CAPA završena je i zatvorena 29. rujna 2023. Sažetak CAPA-e pokrenute tijekom izvještajnog razdoblja naveden je u tablici u nastavku.

Broj CAPA-e / datum pokretanja	Sažetak CAPA-e	Status
2022-030 / 07. listopada 2022.	Izloženost niskim temperaturama – pokazatelj smrzavanja bio je izložen temperaturi od 0 °C ili nižoj. Ažuriran je standardni operativni postupak (SOP) i dodana je napomena „Ne zamrzavati”	Završeno 29. rujna 2023.

#### Sigurnosne korektivne radnje:

Tijekom izvještajnog razdoblja od 01. siječnja 2018. do 31. prosinca 2023. tvrtka LeMaitre nije poslala nijednu sigurnosnu obavijest za skupinu proizvoda odnosno zacrpe CardioCel i VascuCel (prema podacima iz CER-a).

#### 5.0 Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja (engl. *Post-Market Clinical Follow-up*, PMCF)

- i) **Sažetak kliničkih podataka povezanih s ekvivalentnim proizvodom, ako je primjenjivo:** nije primjenjivo
- ii) **Sažetak kliničkih podataka iz provedenih ispitivanja proizvoda prije dodjeljivanja oznake CE, ako je primjenjivo**

Sljedeća klinička ispitivanja proizvoda CardioCel provedena su prije pripreme CER-a. Ta su klinička ispitivanja pronađena pretraživanjem baza podataka o kliničkim ispitivanjima ili ih je naveo proizvođač; klinička ispitivanja koja se opisuju u ovom odjeljku ne podudaraju se nužno s kliničkim ispitivanjima pronađenima u literaturi. Međutim, kada se utvrdi podudaranje skupina pacijenata, nastoji se izbjeći dupliciranje podataka. Ovaj skup podataka procijenjen je u pogledu relevantnosti u skladu sa Smjernicama 2020-6 Koordinacijske skupine za medicinske proizvode (engl. *Medical Device Coordination Group*, MDCG), a pregled tih podataka dostupan je u nastavku jer se ti podaci smatraju relevantnima za ovu kliničku procjenu.

1. Ispitivanje faze II za dokazivanje sigurnosti, djelotvornosti i kliničke učinkovitosti proizvoda CardioCel u pedijatrijskih pacijenata s urođenim srčanim manama (2013.). Napomena: ovo ispitivanje, koje su autori Neethling W. et. al. objavili 2013. godine, dijeli istu početnu skupinu pacijenata koja se sastojala od 30 pacijenata kao i ispitivanje koje su autori Neethling W. et. al. objavili 2020. godine. U oba ispitivanja prijavljene su analize ishoda u istoj početnoj skupini pacijenata u kojih je provedeno liječenje proizvodom CardioCel. U sklopu prve analize podataka prijavljeni su trenutni i kratkoročni ishodi (praćenje u trajanju do 12 mjeseci), a u sklopu druge analize prijavljeni su srednjoročni do dugoročni ishodi (praćenje u trajanju do 10 godina).

**Cilj(evi):** procijeniti sigurnost, djelotvornost i kliničku učinkovitost proizvoda CardioCel u ispravljanju urođenih srčanih mana u pedijatrijskih pacijenata. Razlog za pokretanje ovog ispitivanja bila je procjena djelotvornosti proizvoda CardioCel koja se odnosi na sprječavanje kalcifikacije tijekom kliničkog ispitivanja faze II.

Učinkovitost proizvoda procijenjena je bilježenjem sljedećeg:

- ranog morbiditeta (< 30 dana);
- incidencije komplikacija povezanih s proizvodom koja je povezana s vremenom (tj. nepravilno funkcioniranje proizvoda, tromboembolija, strukturno propuštanje, infekcije, ponovni kirurški zahvat povezan s proizvodom i zamjena proizvoda); i
- hemodinamske učinkovitosti proizvoda (ehokardiografija). Sekundarni ciljevi

odnosili su se na procjenu obilježja dizajna kao što su:

- obilježja u pogledu rukovanja;
- obilježja povezana s oblikom i veličinom; i
- komplikacije povezane s implantatom.

### Metodologija:

U trideset pedijatrijskih pacijenata u jednom centru u Južnoj Africi proveden je zahvat umetanja proizvoda CardioCel radi ispravljanja urođenih srčanih mana. Odabrani su pacijenti čija su anatomija i simptomi bili prikladni da bi se opravdala uporaba proizvoda CardioCel kao biološke protetske zamjene tijekom otvorenih kirurških zahvata za popravak koji se provode na srcu. Konkretno, to je uključivalo atrijski septalni defekt (ASD), ventrikularni septalni defekt (VSD), atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), povećanje korijena aorte i rekonstrukciju izlaznog trakta desne klijetke (engl. *Right Ventricular Outflow Tract*, RVOT). Rani postupci praćenja uključivali su prikupljanje perioperativnih i postoperativnih podataka. Postoperativna procjena provedena je ehokardiografijom 6 i 12 mjeseci nakon kirurškog zahvata te magnetskom rezonancijom (MR) u 10 nasumično odabranih pacijenata nakon 12 mjeseci. Daljnji podaci o praćenju do 36 mjeseci postali su dostupni u nastavku ispitivanja za dijagnoze, funkcionalnu klasu i specifične postupke.

### Rezultati:

Prva ugradnja izvršena je 29. travnja 2008., a posljednja 01. rujna 2009. Ukupno je pet pacijenata (17 %) preminulo zbog čimbenika koji nisu povezani s presatkom; jedan pacijent (3,3 %) bio je potpuno izgubljen iz praćenja; jedan je pacijent došao na posjet za praćenje i prikupljanje podataka nakon šest mjeseci, no taj pacijent kasnije nije došao na posjet za praćenje i prikupljanje podataka nakon 12 mjeseci. Od dva pacijenta (6,6 %) koji su izgubljeni iz praćenja, promjena geografske lokacije i poteškoće povezane s putovanjem navedeni su kao razlozi za nedostatak praćenja. Dodatne pojedinosti o praćenju navedene su u Tablici 9. u nastavku.

Bilo je pet smrtnih slučajeva; dva pacijenta preminula su unutar prvih 30 dana nakon kirurškog zahvata (rana smrtnost): jedan pacijent kojem je dijagnosticiran hipoplastični luk aorte, koarktacija i transpozicija velikih arterija preminuo je 3 dana nakon kirurškog zahvata zbog akutnog respiratornog distres sindroma uzrokovanog oštećenjem pluća koje je bilo povezano s transfuzijom. Drugi pacijent preminuo je zbog plućne hipertenzivne krize nakon popravka arterijskog trunkusa. Tri pacijenta preminula su > 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata (kasna smrtnost): 1 pacijent (u dobi od 3 mjeseca) preminuo je zbog bilateralnog hiloraksa i septikemije. Drugi pacijent (u dobi od 18 mjeseci) obolio je od izvanbolnički stečene upale pluća i preminuo je zbog sepse i niske plućne perfuzije. Treći pacijent (u dobi od 5 godina) preminuo je 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata u općoj bolnici zbog srčanog zastoja. Od 5 smrtnih slučajeva pacijenata, ehokardiografijom koja je provedena tijekom posjeta za praćenje nakon 6 i 12 mjeseci u jednog je pacijenta otkriveno preostalo curenje.

Ti su se događaji smatrali nepovezanima s presatkom.

Rezultati ehokardiografije otkrili su anatomske neoštećene i hemodinamski stabilne popravke bez vidljive kalcifikacije zacrpe. Na snimkama dobivenima MR-om u 10 pacijenata koji su nasumično odabrani za tu procjenu nisu uočeni znakovi kalcifikacije. Nije bilo dokaza o kalcifikaciji proizvoda, infekciji ili tromboembolijskim događajima. Iako su subjektivno mjerena, obilježja proizvoda, uključujući rukovanje, oblik, veličinu i perioperativne komplikacije, ocijenjena su kao prihvatljiva u većini slučajeva. U pacijenata s urođenom bolešću srca, čije se stanje pratilo 12 mjeseci, proizvod CardioCel pokazao je dugotrajnu djelotvornost i povoljna hemodinamska svojstva. Nisu uočeni morbiditet ili smrtnost povezani s presatkom. Stanje devetnaest pacijenata procijenjeno je nakon 18 mjeseci, stanje 12 pacijenata procijenjeno je nakon 24 mjeseca i stanje 6 pacijenata procijenjeno je nakon 36 mjeseci praćenja. Ni u jednog pacijenta nije došlo do komplikacija ili štetnih događaja povezanih sa zacrpom.

Rezultati ehokardiografije pokazali su nepromijenjenu hemodinamiku bez dokaza o vidljivoj kalcifikaciji zacrpe CardioCel pri procjeni nakon 18 mjeseci, 24 mjeseca i 36 mjeseci.

**TABLICA 9. DIJAGNOZA, FUNKCIONALNE KLASE PREMA KLASIFIKACIJI NYHA I KIRURŠKI ZAHVATI**

Dijagnoza	N (%)
Popravak ventrikularnog septalnog defekta (VSD)	13 (43)
Atrioventrikularni septalni defekt (AVSD)	3 (10)
Atrijski septalni defekt (ASD)	1 (3)
Izlazni trakt desne klijetke (RVOT)	2 (7)
Ostalo	2 (7)
ASD i VSD	1 (3)
VSD i RVOT	4 (13)
ASD, VSD i RVOT	1 (3)
VSD i ostalo	3 (10)
Funkcionalna klasa prema klasifikaciji NYHA (engl. <i>New York Heart Association</i> )	N (%)
Klasa I.	20 (67)
Klasa II.	7 (23)
Klasa III.	2 (7)
Klasa IV.	1 (3)
Primarni kirurški zahvat	N (%)
Popravak ventrikularnog septalnog defekta (VSD)	14 (47)
Atrioventrikularni septalni defekt (AVSD)	3 (10)
Atrijski septalni defekt (ASD)	1 (3)
ASD i VSD	2 (7)
VSD i RVOT	6 (20)

VSD i ostalo	2 (7)
Vaskularna zakrpa	1 (3)
Ostalo	1 (3)
Praćenje	N (%)
Ukupan broj implantata	30
Gubitak pacijenata zbog smrtnosti koja nije povezana s presatkom	5
Posjet za praćenje nakon 6 mjeseci	21/25 (84)
Posjet za praćenje nakon 12 mjeseci	18/25 (72)
Posjet za praćenje nakon > 12 mjeseci	14/25 (56)

#### *Zaključak:*

U pacijenata s urođenom bolešću srca, čije se stanje pratilo 12 mjeseci, proizvod CardioCel pokazao je sigurnost, dugotrajnu djelotvornost i povoljna hemodinamska svojstva. Tijekom ispitivanja došlo je do pet smrtnih slučajeva, no nijedan nije bio povezan s proizvodom. U nastavku ispitivanja u trajanju do 84 mjeseca nisu zabilježeni morbiditet ili smrtnost povezani s presatkom te nije prijavljen nijedan štetni događaj povezan s presatkom.

Podaci o stabilnoj hemodinamici prikupljeni su za sve pacijente tijekom ehokardiografije nakon 12 mjeseci praćenja, uz podatke prikupljene nakon 18 – 36 mjeseci praćenja za 19 pacijenata (76 % populacije koja je preživjela kirurški zahvat); nije bilo prijavljenih štetnih događaja, a proizvod CardioCel pokazao je povoljne ishode u pogledu sigurnosti.

#### *Rasprava:*

Ovim ispitivanjem dokazano je da se CardioCel može upotrebljavati kao zakrpa za popravak nekoliko vrsta urođenih srčanih mana u pedijatrijskoj populaciji, uključujući ASD, VSD, AVSD, kao i za rekonstrukciju RVOT-a, popravak luka aorte, popravak trunkusa i povećanje korijena aorte. Međutim, ovo ispitivanje ima određena ograničenja u ustroju; radi se o nerandomiziranom, jednocentričnom ispitivanju u koje je bio uključen mali broj pacijenata i u koje nije bila uključena kontrolna skupina.

Međutim, proizvod je tijekom ispitivanja kontinuirano pokazivao poželjna obilježja, uključujući debljinu, savitljivost i elastičnost. Ishodi u pogledu učinkovitosti i sigurnosti bili su superiorni za popravke septalnog defekta u usporedbi s kompliciranijim indikacijama. Složenost kirurškog popravka ocijenjena je Aristotelovom ocjenom složenosti. Rezultat je bio značajno viši u 5 pacijenata koji su preminuli u odnosu na pacijente koji su preživjeli [srednja vrijednost = 12,40 (1,70) za preminule pacijente, 7,02 (2,41) za preživjele pacijente; P-vrijednost < 0,0001 prema t-testu]. Fisherov test pokazao je da su stope preživljenja bile značajno niže u pacijenata u kojih su provedeni kirurški popravci visoke složenosti u odnosu na pacijente u kojih su provedeni popravci niske složenosti (P-vrijednost = 0,0055; stopa preživljenja od 58 % u skupini pacijenata u kojih su provedeni kirurški popravci visoke složenosti u odnosu na stopu preživljenja od 100 % u skupini pacijenata u kojih su provedeni popravci niske složenosti). Tijekom preostalog trajanja praćenja u ispitivanju nisu prijavljeni dodatni smrtni slučajevi, što dokazuje sažetak o srednjoročnom do dugoročnom praćenju koji je naveden u nastavku.

Nije uočena klinički značajna kalcifikacija i nije bilo morbiditeta ili smrtnosti povezanih s presatkom. Sveukupno gledajući, ovim ispitivanjem dobiveni su obećavajući rezultati za popravak septalnih defekata pomoću proizvoda CardioCel u pacijenata s određenim indikacijama i ograničenim drugim mogućnostima liječenja.

### iii) Sažetak kliničkih podataka iz drugih izvora, ako je primjenjivo:

Pretraživanja literature provedena su 17. siječnja 2024. prema strategiji navedenoj u protokolu za pretraživanje literature, a cilj je bio pronalazak publikacija o proizvodima LeTEP dobivenima od tkiva. Kvalificirani profesionalci pažljivo su pregledali podatke i proveli naknadnu procjenu i analizu podataka. Ukupno je pronađeno 97 publikacija na temelju ograničenja pretraživanja i kriterija navedenih u protokolu za pregled literature. Nakon automatskog uklanjanja duplikata pronađene su 33 publikacije za daljnju procjenu. Od njih je 18 publikacija isključeno. Kod 12 publikacija razlog je bio vrsta članka. Tri publikacije odnosile su se na izvješća o jednom slučaju i na klinička ispitivanja. Dvije publikacije isključene su zbog prijavljivanja objedinjenih podataka. Naposljetku, u jednoj publikaciji nisu prijavljeni podaci o sigurnosti ili učinkovitosti proizvoda. Nakon ručnog dodavanja jedne publikacije procjenom je utvrđeno da je ukupno 16 publikacija relevantno za literaturu o proizvodu i te su publikacije uključene u CER.

**U tablici u nastavku detaljno su navedeni klinički dokazi prikupljeni za proizvode LeTEP dobivene od tkiva**

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zacrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
IV.	1. Bell D. et al. 2019. [79]	Zatvaranje VSD-a i ASD-a: 183 zacrpe (36 %) Popravak AVSD-a: 38 zacrpa (7,6 %) Rekonstrukcija plućne arterije (PA): 103 (20,5 %) Rekonstrukcija RVOT-a: 74 (14,8 %) Aortni zalistak/korijen/luk: (10,4 %) Popravak zaliska (aortni, mitralni, trikuspidni): 30 (6 %) Skretnica unutar pretkljetke: 18 (3,6 %)	377 pacijenata / 501 zacrpa CardioCel Novorođenčad: 62 (12,4 %) Dojenčad: 285 (56,9 %) > 1 godine: 154 (30,7 %)	Infekcija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)  Dehiscencija zacrpe: n = 1  Kalcifikacija zacrpe: n = 0  Povlačenje zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)  Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)  Tromboembolija: tromboza, n = 1  Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)	Stopa ponovne intervencije: kod 14 implantata (2,8 %) bilo je potrebno provesti 18 ponovnih intervencija (3,6 %) Smrtnost: 11 smrtnih slučajeva (2,9 %), pri čemu je jedan slučaj bio povezan s proizvodom CardioCel	CardioCel ima dobru izdržljivost kada se upotrebljava za popravak urođenih srčanih mana. Ima usporedivu učinkovitost u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji u novorođenčadi, dojenčadi i starije djece.  Nije bilo značajne razlike u pogledu izostanka potrebe za ponovnom intervencijom između novorođenčadi, dojenčadi i starije djece.  Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu učinkovitosti proizvoda CardioCel u plućnoj cirkulaciji u odnosu na sistemsku cirkulaciju.	Medijan: 31 mjesec, raspon od 1 mjeseca do 60 mjeseci
IV.	2. Bell D. et al. 2019. [80]	VSD: 69 zacrpa (35 %) Plućna arterija: 34 (17,43 %) ASD: 18 zacrpa (9,2 %) Transanularne zacrpe: 15 zacrpa (7,69 %) AVSD: 11 zacrpa (5,6 %) Luk aorte: 11 zacrpa (5,6 %) Skretnice unutar	Zacrpe CardioCel: 135/195 Novorođenčad: 19 (13,6 %) Dojenčad: 77 (55 %) > 1 godine: 44 (31,4 %)	Infekcija zacrpe: n = 0  Dehiscencija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)  Kalcifikacija zacrpe: n = 0	Stopa ponovne intervencije: u osam pacijenata (n = 135, 5,9 %) bila je potrebna ponovna intervencija koja je izvršena u 12 slučajeva. U 6 od tih pacijenata ugradnja proizvoda	Nakon 24 mjeseca i nakon praćenja, učinkovitost proizvoda CardioCel ostaje prihvatljiva, uz dobru učinkovitost u pogledu hemodinamike.  CardioCel se može upotrebljavati u	Praćenje je bilo dovršeno 98,5 %, a 3 pacijenta izgubljena su iz praćenja (2 su se vratila na Polineziju, a 1 u Afriku). Bilo je 6 smrtnih slučajeva (4,6 %), ali nijedan

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
		<p>klijetke: 8 (4,1 %)  Provodnik do plućne arterije: 6 (3,0 %)  Listić plućnog zaliska: 5 (2,56 %)  Presiječena glavna plućna arterija (engl. <i>Main Pulmonary Artery</i>, MPA): 4 (2,0 %)  Popravlak sistemskih vena: 3 (1,53 %)  Popravlak aortopulmonalnog (AP) prozora: 3 (1,53 %)  Popravlak supralvalvarne stenozе: 3 (1,53 %)  Skretnica unutar pretklijetke: 2 (1,0 %)  Ostalo: 3 (1,53 %)</p>		<p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: tromboza, n = 1</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>CardioCel bila je glavna indikacija za intervenciju.</p> <p>Smrtnost: nijedan smrtni slučaj nije bio izravno povezan s proizvodom CardioCel.</p>	<p>svim dobnim skupinama i kod širokog spektra urođenih mana u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji. Ima prihvatljiva hemodinamska svojstva. Čini se [da je] otporan na infekciju i nismo pronašli nikakve ehokardiografske ili radiološke dokaze kalcifikacije nakon 24 mjeseca i kasnije.</p> <p>Ponovne intervencije bile su potrebne zbog stenozе koja je uzrokovana stvaranjem granulacijskog tkiva. Prema našem ukupnom iskustvu u posljednjih 5 godina, stvaranje debljeg granulacijskog tkiva na hrapavijoj površini zakrpe nije uzrokovalo nikakvo dodatno značajno hemodinamsko suženje osim onoga što je opisano u ovom ispitivanju. Moguće je da će se stvaranje granulacijskog tkiva s vremenom ublažiti.</p> <p>CardioCel ima usporedivu učinkovitost u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji.</p>	<p>nije bio izravno povezan s proizvodom CardioCel. Medijan trajanja praćenja u preostalih 126 pacijenata iznosio je 39 mjeseci (raspon: 27 mjeseci – 54 mjeseca).</p>
IV.	3. Nordmeyer S. et al. 2018. [81]	<p>Popravlak aortnog zaliska (zamjena ili povećanje listića zaliska)  U petnaest pacijenata prethodno je izvršen kirurški zahvat na aortnom zalisku, a u još 14 pacijenata prethodno je izvršena transkateterska balonska aortna valvuloplastika.</p>	<p>N = 40</p> <p>Medijan dobi: 9 godina (1,7 – 34)</p>	<p>Infekcija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: nije</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 8 (20 %)</p> <p>Smrtnost: n = 1 (2,5 %)</p>	<p>Naša kohorta bila je mala i heterogena, a sastojala se od pacijenata s urođenim abnormalnim aortnim zaliscima u kojih je izvršen popravlak aortnog zaliska (engl. <i>Aortic Valve</i></p>	<p>Medijan praćenja: 22 mjeseca (6 – 42).</p>

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
				<p>prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>		<p><i>Repair</i>, AVR) uz povećanje listića.</p> <p>Na temelju našeg iskustva, decelularizirana zakrpa dobivena od govedeg perikarda treba se oprezno upotrebljavati za rekonstrukciju listića aortnog zaliska u pacijenata s urođenom patologijom aortnog zaliska.</p>	
III.	4. Patukale et al. 2023.	<p>Korijen/sinus aorte: CardioCel (n = 46) CardioCel Neo (n = 7)</p> <p>Aortni zalistak – povećanje listića: CardioCel (n = 33) CardioCel Neo (n = 27)</p> <p>Aortni zalistak – zamjena listića: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 5)</p> <p>Aortni zalistak – ostalo: CardioCel (n = 12) CardioCel Neo (n = 3)</p> <p>Povećanje luka: CardioCel (n = 40) CardioCel Neo (n = 3) CardioCel 3D (n = 73)</p> <p>Uzlazna aorta: CardioCel (n = 39) CardioCel Neo (n = 4) CardioCel 3D (n = 7) ASD: CardioCel (n = 56) CardioCel Neo (n = 6)</p> <p>Povećanje pretkljetke – lijeva pretkljetka: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 2)</p> <p>Povećanje pretkljetke – desna pretkljetka: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1)</p> <p>AVSD – popravak pomoću 1 zakrpe: CardioCel (n = 11) AVSD – popravak pomoću 2 zakrpe – komponenta ASD-a: CardioCel (n = 14) CardioCel Neo (n = 1)</p> <p>AVSD – popravak pomoću 2 zakrpe –</p>	<p>752 pacijenta (n = 1184 zakrpe) n = 752 (1184 zakrpe). Od ukupnog broja zakrpa, zakrpa CardioCel ugrađena je u 957 pacijenata (81 %), CardioCel Neo u 142 pacijenta (12 %), a CardioCel 3D u 85 pacijenata (7 %).</p> <p>Medijan dobi u trenutku ugradnje bio je 12 mjeseci [interkvartilni raspon (engl. <i>Interquartile Range</i>, IQR) 3,6 – 84]</p>	<p>Infekcija zakrpe: n = 0</p> <p>Dehiscencija zakrpe: n = 1. Pacijent je razvio duboku infekciju sternotomijske rane nakon kirurškog zahvata, što je dovelo do dehiscencije zakrpe CardioCel koja se upotrebljavala pri desnoj ventrikulotomiji, ali nijedan uzročnik nije se mogao izolirati iz zakrpe CardioCel.</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: n = 2 (0,18 %). Jedna kod popravka aortnog i jedna kod popravka mitralnog zaliska</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: od 1097 zakrpa za koje su prikupljeni potpuni podaci o praćenju, kod njih n = 67 (6,1 %) provedene su ponovne intervencije</p> <p>Smrtnost: n = 1. Povezano s proizvodom CardioCel.</p>	<p>CardioCel se može upotrebljavati za popravak raznih urođenih srčanih mana. U našem su ispitivanju u pacijenata kojima je ugrađen implantat CardioCel ponovne intervencije bile češće kada se implantat CardioCel upotrebljavao za povećanje plućnih arterija u novorođenčadi i za popravak aortnog zaliska u usporedbi s drugim mjestima.</p>	<p>Medijan vremena praćenja iznosio je 2,1 godinu (IQR 0,6 – 4,6)</p>

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zакrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
		<p>komponenta VSD-a:            CardioCel (n = 10)            CardioCel Neo (n = 1)            Grana plućne arterije:            CardioCel (n = 131)            CardioCel Neo (n = 21)            CardioCel 3D (n = 2)            Skretnica unutar pretkljetke: CardioCel (n = 24)            Glavna plućna arterija – povećanje: CardioCel (n = 86) CardioCel (n = 8)            Glavna plućna arterija – presiječeni bataljak: CardioCel (n = 14)            Mitralni zalistak – prednji mitralni listić (engl. <i>Anterior Mitral Leaflet</i>, AML): CardioCel (n = 8) CardioCel Neo (n = 4)            Mitralni zalistak – ostalo: CardioCel (n = 7) CardioCel Neo (n = 1)            Mitralni zalistak – stražnji mitralni listić (engl. <i>Posterior Mitral Leaflet</i>, PML): CardioCel (n = 11) CardioCel Neo (n = 6)            Ostalo: CardioCel (n = 57) CardioCel Neo (n = 7) CardioCel 3D (n = 2)            Plućni zalistak – jedan listić: CardioCel (n = 7)            Plućni zalistak – popravak prema Sungovoj tehnici: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1)            Plućne vene: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1)            RVOT – provodnik od desne klijetke do plućne arterije: CardioCel (n = 27) CardioCel Neo (n = 3)            RVOT – povećanje pomoću zакrpe: CardioCel (n = 35) CardioCel Neo (n = 4)            Sistemske vene – donja šuplja vena (engl. <i>Inferior Vena Cava</i>, IVC): CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 1)            Sistemske vene – gornja šuplja vena (engl. <i>Superior Vena Cava</i>, SVC): CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1)</p>		<p>udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: n = 2 (0,18 %). Jedna nakon povećanja luka i jedna kod popravka plućnog zaliska</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>			

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zacrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
		<p>Transanularna zacrpa:                      CardioCel (n = 68)                      CardioCel Neo (n = 7)                      Trikuspidni zalistak – povećanje listića:                      CardioCel (n = 1)                      CardioCel Neo (n = 4)                      Trikuspidni zalistak – ostalo: CardioCel (n = 5)                      Ventrikulotomija:                      CardioCel (n = 7)                      VSD: CardioCel (n = 160) CardioCel Neo (n = 13) CardioCel 3D (n = 1)</p>					
IV.	5. Neethling et al. 2013.	<p>ASD: n = 1 (3 %)                      VSD: n = 14 (47 %)                      AVSD: n = 3 (10 %)                      RVOT: n = 2 (7 %)                      ASD i VSD: n = 1 (3 %)                      VSD i RVOT: n = 4 (13 %)                      ASD, VSD i RVOT: n = 1 (3 %)                      Vaskularna zacrpa (aorta): n = 2 (7 %)                      VSD i koarktacija: n = 2 (7 %)</p>	CardioCel: N = 30	<p>Infekcija zacrpe: n = 0</p> <p>Dehiscencija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zacrpe: n = 0</p> <p>Povlačenje zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: n = 0</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 0 (30 dana nakon kirurškog zahvata)</p> <p>Smrtnost: ukupno n = 5, n = 2 unutar 30 dana. Za svih 5 smrtnih slučajeva utvrđeno je da nisu bili povezani s presatkom</p>	<p>Ovim ispitivanjem dokazana je sigurnost i učinkovitost modificirane zacrpe od govedeg perikarda kao kardiovaskularne zamjene za kirurški popravak jednostavnih i složenijih urođenih srčanih mana.</p>	<p>Ehokardiografija nakon 6 i 12 mjeseci i nalazi dobiveni MR-om u 10 nasumično odabranih pacijenata nakon 12 mjeseci. Podaci dobiveni ehokardiografijom bili su dostupni nakon 18 – 36 mjeseci za 19 pacijenata.</p>
III.	6. Neethling et al. 2020.	<p>ASD: n = 1 (3 %)                      VSD: n = 14 (47 %)                      AVSD: n = 3 (10 %)                      RVOT: n = 2 (7 %)                      ASD i VSD: n = 1 (3 %)                      VSD i RVOT: n = 4 (13 %)                      ASD, VSD i RVOT: n = 1 (3 %)                      Vaskularna zacrpa (aorta): n = 2 (7 %)                      VSD i koarktacija: n = 2 (7 %)</p>	<p>CardioCel: N = 30 (34 zacrpe)</p> <p>Medijan dobi iznosio je 18 mjeseci (17 dana – 13,3 godine)</p>	<p>Infekcija zacrpe: n = 0</p> <p>Dehiscencija zacrpe: n = 0</p> <p>Kalcifikacija zacrpe: n = 0</p> <p>Povlačenje zacrpe: nije izričito prijavljeno, ali u implantatima nisu otkriveni strukturni problemi kao što je zadebljanje</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 0</p> <p>Smrtnost: N = 2. Oba slučaja nisu povezana s presatkom</p>	<p>Potporna zacrpa dobivena od tkiva govedeg perikarda i obrađena primjenom tehnologije ADAPT® za obradu tkiva pokazala je izvrsnu srednjoročnu do dugoročnu učinkovitost (do 10 godina) kada se upotrebljavala kao potporna zacrpa za popravak urođenih srčanih mana u djece. Izdržljivost, acelularnost, biostabilnost i</p>	<p>Medijan od 7,2 godine (25 %: 3,6 godina, 75 %: 9,25 godina), uz maksimalno trajanje praćenja od 10 godina</p>

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
				<p>površine ili curenje.</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: n = 0</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>		<p>potencijal proizvoda CardioCel® koji se odnosi na otpornost na kalcifikaciju čine ga vrlo poželjnim tkivom za zahvate popravka urođenih srčanih mana.</p>	
IV.	7. Pavy C. et al. 2018. [82]	<p>VSD: 54 (53 %) ASD: 3 (3 %) AVSD: 6 (6 %)</p> <p>Povećanje krvnih žila: 24 pacijenta (23,7 %) (uzlazna aorta, n = 4; luk aorte, n = 5 i plućna arterija, n = 15)</p> <p>RVOT: 16 (15,8 %) (zakrpa za povećanje infundibuluma, n = 11 i transanularna zakrpa, n = 5),</p> <p>Rekonstrukcija zaliska u 10 pacijenata (9,9 %) (povećanje aortnog listića / popravak pomoću jednog umjetnog listića, n = 4; zahvat po Ozakiju, n = 2; plastika mitralnog zaliska, n = 3 i trikuspidna plastika, n = 1)</p> <p>Venska anastomoza u 1 pacijenta (1 %) (zahvat po Senningu).</p>	<p>N = 101</p> <p>Broj zakrpa nije prijavljen</p> <p>Svi pacijenti liječeni su proizvodom CardioCel</p> <p>Srednja dob bila je 22 (± 36,3) mjeseca (3 dana – 18 godina)</p>	<p>Infekcija zakrpe: n = 0</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: n = 0</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 5 (4,9 %)</p> <p>Smrtnost: n = 4 (3,9 %)</p>	<p>Tijekom našeg dvogodišnjeg iskustva kirurzi su prijavili da je materijal pokazao dobra obilježja u pogledu rukovanja za ugradnju tijekom zahvata te s materijalom nisu bile povezane nikakve infekcije.</p> <p>Zakrpa je pokazala dobra svojstva na područjima s niskim tlakom, bez uzrokovanja bilo kakve stenozе zbog kalcifikacije ili debljine. Međutim, zabilježeno je rano nepravilno funkcioniranje presatka pod visokim tlakom zbog snažne reakcije intime, što ranije nije prijavljeno za ovu vrstu zakrpe.</p> <p>Naši nalazi pokazuju da zakrpa postaje uglavnom stenotična u dojenčadi nakon povećanja luka aorte te smatramo da je to posljedica nepodudarnosti između elastičnosti native aorte i zakrpe CardioCel pod sistemskim pritiskom.</p>	<p>Medijan razdoblja praćenja iznosio je 212 dana (4 – 726)</p>

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
						<p>Protok krvi dovodi do smičnog naprezanja stijenke aorte i može uzrokovati tu reakciju hipertrofije intime koja dovodi do teške stenoze aorte.</p> <p>Naše iskustvo pokazuje da je zakrpa dobro podnošljiva u području septuma, zalistaka i plućne arterije. Međutim, zabilježeni su slučajevi nepravilnog funkcioniranja presatka u aorti dojenčadi.</p>	
IV.	8. Chivers, S. C. et al. 2019. [49]	Rekonstrukcija aortnog zaliska (zahvat po Ozakiju) Prethodne intervencije: 5/6 (60 %)	5; u svim slučajevima upotrebljavale su se zakrpe CardioCel /  17,6 godina (raspon: 11 – 29 godina)	<p>Infekcija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: n = 1</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: n = 1</p> <p>Tromboembolija: n = 1</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 2</p> <p>Smrtnost: n = 0</p>	<p>Naše iskustvo pokazuje da se zahvat po Ozakiju uz uporabu proizvoda CardioCel treba oprezno izvoditi u pedijatrijskih i mlađih odraslih pacijenata. Potrebna su daljnja istraživanja na većim skupinama pedijatrijskih pacijenata, usporedba različitih materijala presatka i dulje praćenje da bi se utvrdio dugoročni uspjeh u djece.</p>	Srednje praćenje: 29,6 mjeseci (raspon: 22 mjeseca – 36 mjeseci)
IV.	9. Tomšič A. et al. 2018. [83]	Povećanje/rekonstrukcija mitralnog zaliska Velike zakrpe upotrijebljene su za povećanje ili rekonstrukciju prednjeg listića mitralnog zaliska (engl. <i>Anterior Mitral Valve Leaflet</i> , AMVL): 11 pacijenata (36 %)	30 / svi pacijenti liječeni su zakrpama CardioCel  Srednja dob 57,2 ± 14,3 godine	<p>Infekcija zakrpe: prijavljena su dva slučaja infektivnog endokarditisa operiranog zaliska, no u jednom slučaju infekcija na razini popravka</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 1</p> <p>Smrtnost: došlo je do dva slučaja (7 %) rane smrti nakon kirurškog zahvata (koji nisu bili povezani s presatkom). Tijekom praćenja došlo je do 3</p>	<p>Ovo je prvo ispitivanje u kojem su se istraživali rezultati popravka mitralnog zaliska (engl. <i>Mitral Valve</i>, MV) pomoću zakrpe CardioCel izrađene od perikarda u</p>	Srednje praćenje od 1,7 ± 0,9 godina

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
		Za rekonstrukciju defekata segmenta A1 ili A2 AMVL-a upotrijebljene su manje zakrpe: 13 pacijenata (43 %) U još 2 pacijenta izvršena je rekonstrukcija anterolateralne komisure, dok je u posljednja 2 pacijenta za popravak oba listića upotrijebljen veći broj zakrpa CardioCel.		<p>pomoću zakrpe nije uočena</p> <p>Dehiscencija zakrpe: u jednom od dva slučaja infektivnog endokarditisa operiranog zaliska i ehokardiografska i intraoperativna opažanja ukazivala su na dehiscenciju prstena.</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Povlačenje zakrpe: nisu uočene značajne razlike u debljini zakrpe između razdoblja prije otpusta i praćenja, što ukazuje na to da nema značajnog sažimanja ili povlačenja zakrpe</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p> dodatna smrtna slučaja (2 zbog infektivnog endokarditisa i 1 koji nije bio povezan sa srcem)</p>	<p> odraslih pacijenata te je ispitivanjem dokazana dobra rana učinkovitost popravka zaliska, što ukazuje na dobru biokompatibilnost zakrpe i otpornost na ranu degeneraciju.</p> <p> Tijekom ehokardiografske procjene za praćenje uočeno je blago povećanje debljine zakrpe (0,2 mm, nije značajno). To bi moglo biti povezano s kontroliranim procesom endotelijalizacije zakrpe i stvaranjem sloja kolagena koji je ranije uočen u mladih ovaca kod kojih se proizvod CardioCel upotrebljavao za popravak zaliska.</p> <p> Međutim, u dva pacijenta došlo je do infektivnog endokarditisa (IE) operiranog zaliska. U jednog pacijenta to se dogodilo unutar 2 mjeseca nakon kirurškog zahvata, a infekcija je bila ograničena na protetski prsten kod kojeg još nije došlo do endotelijalizacije. U drugog pacijenta nije proveden ponovni kirurški zahvat te se infekcija ugrađene zakrpe nije mogla isključiti.</p>	
IV.	10. Wiggins L.M. et al. 2020. [48]	Rekonstrukcija listića aortnog zaliska Neo-trikuspidalizacija (zahvat po Ozakiju): 40 pacijenata (69 %) Rekonstrukcija jednog listića: 18 pacijenata (31 %)	N = 58  CardioCel 32 (55 %) naspram autolognog perikarda 26 (45 %)	<p>Infekcija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 1; rani ponovni kirurški zahvat zbog tehničkog neuspjeha (tj. neo-trikuspidalizacija s djelomičnim odvajanjem</p>	<p>Dokazali smo bolju učinkovitost autolognog perikarda u usporedbi s goveđim perikardom, s nižim gradijentom tlaka preko</p>	Medijan ehokardiografskog praćenja: 14,1 mjesec

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zacrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
		U dvanaest pacijenata (21 %) tijekom kirurškog zahvata na aortnom zalisku istovremeno su provedeni drugi zahvati.	Medijan dobi od 14,8 godina (IQR 10,6 – 16,8)	<p>prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zacrpe: od šest pacijenata u kojih je bilo potrebno provesti kasni kirurški zahvat, u jednog pacijenta zabilježena je strukturna degeneracija zaliska (smanjena pokretljivost i kalcifikacija listića od govedeg perikarda).</p> <p>Povlačenje zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>desnog novog listića). U 6 pacijenata (10 %) bio je potreban kasni ponovni kirurški zahvat.</p> <p>Smrtnost: zabilježen je 1 smrtni slučaj u pacijenta s poviješću prethodne transplantacije srca zbog dilatirane kardiomiopatije i teško oštećene funkcije lijeve klijetke, 5,6 mjeseci od otpusta nakon kirurškog zahvata za rekonstrukciju aortnog zaliska.</p>	<p>aortnog zaliska pri završnom posjetu za praćenje. Međutim, nismo uočili značajnu razliku u materijalu upotrijebljenom za kompozitnu mjeru ishoda koja se sastojala od aortne regurgitacije (AR), endokarditisa i stope ponovnog kirurškog zahvata.</p> <p>Rekonstrukcija listića aortnog zaliska dovodi do prihvatljivih kratkoročnih ishoda u pogledu hemodinamike i time se dokazuje korisnost ove tehnike kao dodatne strategije za kirurško liječenje bolesti aortnog zaliska u djece i mladih odraslih osoba. Osim toga, tehnike zamjene listića aortnog zaliska mogu biti korisne u pedijatrijskih pacijenata s anatomijom koja nije prikladna za zamjenu aortnog zaliska.</p>	
Razina IV.	11. Cua C. et al. 2021. [84]	Zamjena mitralnog zaliska cilindričnim zaliskom (engl. <i>Cylinder Mitral Valve Construct</i> , cMVC) u usporedbi sa zamjenom mitralnog zaliska (engl. <i>Mitral Valve Replacement</i> , MVR)	<p>N = 5 (100 %)</p> <p>Dob u vrijeme kirurškog zahvata: 4,3 ± 4,2 godine (medijan 2,2; 0,8 – 10,3 godine)</p>	<p>Infekcija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Povlačenje zacrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Smrtnost: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>Ehokardiografski indeksi funkcije lijeve klijetke poboljšavali su se tijekom vremena u pacijenata u kojih je proveden cMVC.</p> <p>Nije bilo značajne razlike u ehokardiografskim vrijednostima između pacijenata u kojih je proveden cMVC i pacijenata u kojih je proveden MVR.</p>	Vremenski interval od ehokardiograma u vrijeme otpusta iz bolnice do najnovijeg ehokardiograma bio je 1,2 godine ± 0,7 godina (medijan 1,0 godina; 0,6 godina – 2,0 godine)

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
				<p>udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>			
Razina III.	12. Van Beynum I. et al. 2021. [85]	Rekonstrukcija luka aorte	<p>CardioCel: 10 (10/36; 27,8 %)</p> <p>Homologni presadak: 26 (26/36; 72,2 %)</p> <p>Medijan dobi: 2 tjedna (2 – 32)</p>	<p>Infekcija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	<p>Stopa ponovne intervencije: n = 7 (70 %) za restenozu. Druga ponovna intervencija provedena je u 5 pacijenata. Treća intervencija provedena je u 1 pacijenta. Četvrta intervencija provedena je u 1 pacijenta.</p> <p>Smrtnost: nema prijavljenih slučajeva kasne smrtnosti</p>	<p>S obzirom na to da je resekcija koarktacije češće provedena u skupini pacijenata kojima je ugrađen proizvod CardioCel (80 %) nego u skupini pacijenata kojima je ugrađen homologni presadak (23 %), zabrinulo nas je što je stopa restenoze bila značajno viša u skupini pacijenata kojima je ugrađen proizvod CardioCel.</p> <p>Zaključujemo da će odabir zakrpe vjerojatno biti važan čimbenik za određivanje rizika od restenoze zbog koje je potrebna ponovna intervencija nakon rekonstrukcije luka aorte u novorođenčadi i dojenčadi te za određivanje broja ponovnih intervencija koje su potrebne za njihovo liječenje. Na temelju vlastitih opažanja i u skladu s nalazima iz prethodnih ispitivanja koja su proveli drugi istraživači, preferiramo uporabu homolognog presatka odnosno zakrpe za povećanje luka aorte u</p>	Ponovne intervencije unutar prve godine nakon kirurškog zahvata

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Postupak/etiologija	Broj ispitanika liječenih proizvodom CardioCel / broj zakrpa / dob	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
						novorođenčadi i dojenčadi te više ne upotrebljavamo zakrpu CardioCel za tu namjenu.	

**Objavljeni sustavni radovi:**

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Indikacija	Metode	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora
Razina IV.	Patukale A. et al. 2023. [86]	Sustavni pregled proizvoda CardioCel u kardiokirurgiji	U pregled je uključeno 13 ispitivanja provedenih u ljudi	Došlo je do 16 smrtnih slučajeva (11 %), no nijedan smrtni slučaj nije bio povezan s opstrukcijom luka aorte	<p>Popravlak hipoplastičnog/prekinutog luka aorte presijecanjem iznad i ispod mjesta na kojem arterijski duktus ulazi u aortu, ekscizijom tkiva duktusa i standardiziranim povećanjem pomoću zakrpe omogućio je postizanje dobre srednjoročne izdržljivosti.</p> <p>Stopa izostanka potrebe za intervencijom nakon pet godina iznosila je više od 90 %.</p>	Zaključujemo da je CardioCel snažna, fleksibilna zamjena za tkivo s dobrim obilježjima u pogledu rukovanja i niskom incidencijom tromboze, nastanka aneurizme, infekcije ili strukturne degeneracije. Može se upotrebljavati za razne popravke urođenih srčanih mana unutar i izvan srca u svim dobnim skupinama te pokazuje dobru izdržljivost tijekom srednjoročnog praćenja. Međutim, CardioCel se treba oprezno upotrebljavati na određenim mjestima. Nedostaju informacije o dugoročnoj učinkovitosti proizvoda CardioCel.

**Sažetak objavljenih ispitivanja o eksplantiranom proizvodu CardioCel (ukupno 2 ispitivanja)**

Referenca (razina dokaza)	Broj ispitivanja / prvi autor / godina	Broj eksplantacija / dob	Postupak	Rezultati u pogledu sigurnosti	Rezultati u pogledu učinkovitosti	Zaključci autora	Trajanje praćenja
Razina IV.	l. Deutsch O. et al. 2020. [87]	<p>N = 9 eksplantacija (izvršenih tijekom ponovnog kirurškog zahvata)</p> <p>Vrijeme do eksplantacije: srednje trajanje 242 dana (3 – 1247)</p> <p>Dob: 28 ± 21 godina</p>	Popravlak srčanog zaliska	<p>Infekcija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: n = 2</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije</p>	Smrtnost: nisu zabilježeni smrtni slučajevi između kirurških zahvata te su zabilježena 2 smrtna slučaja nakon kirurškog zahvata. Međutim, nijedan od smrtnih slučajeva nije izravno pripisan implantatu odnosno zakrpi CardioCel.	Naši podaci ukazuju na to da je zakrpa CardioCel na početku podnošljiva u većini slučajeva. Međutim, zabilježeni su i slučajevi nepravilnog funkcioniranja presatka uz prisutnost jedinstvenog histopatološkog obrasca.	Srednje trajanje praćenja od 374 ± 254 dana

				<p>prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: n = 1. Pacijent je preminuo od plućne embolije 13 dana nakon popravka atrioventrikularnog zaliska. Međutim, u članku nije izričito navedeno da je implantat odnosno zakrpa CardioCel bila izravan uzrok plućne embolije</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>			
Razina IV.	2. Nordmeyer S. et al. 2019. [88]	<p>12 eksplantacija (11 kirurških eksplantacija, 1 eksplantacija tijekom obdukcije).</p> <p>Srednje vrijeme do eksplantacije: 27 mjeseci</p> <p>Srednja dob bila je 6,75 godina</p>	Popravlak aortnog zaliska	<p>Infekcija zakrpe: upala je utvrđena u svim eksplantiranim uzorcima, ali nije bila povezana s vremenom koje je proteklo od ugradnje zakrpe</p> <p>Dehiscencija zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Kalcifikacija zakrpe: u 10 od 12 uzoraka pronađeni su dokazi o značajnoj kalcifikaciji koja je zahvatila zakrpu i u određenoj mjeri dijelove okolnog tkiva</p> <p>Povlačenje zakrpe: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Stopa moždanog udara: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Tromboembolija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p> <p>Amputacija: nije prijavljeno (nije primjenjivo)</p>	Smrtnost: nije prijavljeno (nije primjenjivo)	<p>U našoj kohorti sve zakrpe CardioCel koje su upotrijebljene za popravak aortnog zaliska u pacijenata s urođenom srčanom bolešću pokazale su apozicijski rast fibroblasta i komponenti izvanstanične matrice te kalcifikaciju nakon barem 23 mjeseca od ugradnje.</p>	Nije primjenjivo

• Klinički relevantne informacije temeljene na kliničkim podacima dobivenima provedbom proizvođačevih planova posttržišnog kliničkog praćenja (engl. *Post-Market Clinical Follow-up*, PMCF) i posttržišnog nadzora (engl. *Post-Market Surveillance*, PMS), kao što su: provedena ispitivanja u sklopu PMCF-a.

**Privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju – Ispitivanje uporabe proizvoda CardioCel®, CardioCel® Neo i CardioCel® 3D temeljeno na registru nakon stavljanja na tržište u Europi**

Ovo je multicentrično, otvoreno ispitivanje temeljeno na registru nakon stavljanja proizvoda na tržište u Europi koje je ustrojeno za prikupljanje prospektivnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti uporabe implantata CardioCel u pacijenata s kardiovaskularnim poremećajima i u skladu s lokalnim standardnim liječenjem.

**Ciljevi:** istražiti sigurnost i učinkovitost implantata CardioCel u 57 pacijenata s defektima srca ili krvnih žila koji su prisutni od rođenja ili stečeni. Indikacije su uključivale defekte unutar srca i septalne defekte, popravak zaliska i anulusa, rekonstrukciju velikih krvnih žila, rekonstrukciju perifernih krvnih žila i ojačavanje rezova spojenih šavovima.

**Metode:** od 57 pacijenata uključenih u ovo ispitivanje, u izvješću se opisuju rezultati samo 49 pacijenata kojima je ugrađen proizvod CardioCel tijekom razdoblja praćenja u trajanju od 2 godine. Srednja dob pacijenata bila je 2,03 godine  $\pm$  4,76 godina (raspon 0,01 – 25,00 godina). Dobne kategorije pacijenata uključivale su 3 novorođenčeta, 38 dojenčadi, 6 djece, 1 adolescenta i 1 odraslu osobu. Uporaba modela proizvoda po indikaciji bila je sljedeća: model ECO202 upotrijebljen je u 50 % ispitanika liječenih zbog defekta unutar srca (1/2), 2,5 % zbog septalnog defekta (1/40) i 12,5 % radi rekonstrukcije velikih krvnih žila (1/8). Model proizvoda ECO404N ugrađen je u 50 % ispitanika liječenih zbog defekata unutar srca (1/2), 35 % zbog septalnih defekata (14/40), 50 % radi rekonstrukcije velikih krvnih žila (4/8) i 25 % zbog drugih indikacija (npr. rekonstrukcija plućne arterije nakon zaomčavanja plućne arterije) (1/4). Model proizvoda ECO404 ugrađen je u 55 % ispitanika liječenih zbog septalnih defekata (22/40), 50 % radi popravka zaliska i anulusa (1/2) i 50 % zbog drugih indikacija (tj. djelomična skretnica prema Mustardovoj metodi, valvularna i mišićna subvalvularna plućna stenoza – popravak mišićnog VSD-a i valvularnog PS-a (transanularna zakrpa) te stvaranje malog ASD-a) (2/4). Model proizvoda ECO508 ugrađen je u 5 % ispitanika liječenih zbog septalnih defekata (2/40), 50 % radi popravka zaliska i anulusa (1/2), 12,5 % radi rekonstrukcije velikih krvnih žila (1/8), 100 % radi ojačavanja rezova spojenih šavovima (1/1) i 50 % zbog ostalih indikacija (tj. djelomična skretnica prema Mustardovoj metodi, provodnik između desne klijetke i plućne arterije) (2/4). Model proizvoda ECO508N ugrađen je u 2,5 % ispitanika liječenih zbog septalnih defekata (1/40) i 12,5 % radi rekonstrukcije velikih krvnih žila (1/8). Naposljetku, model proizvoda ECO406A ugrađen je u 12,5 % ispitanika liječenih radi rekonstrukcije velikih krvnih žila (1/8). Od ispitanika liječenih zbog septalnog defekta (40/49; 81,6 %), njih 6,1 % (3/49) imalo je atrijski septalni defekt, 77,6 % (38/49) imalo je ventrikularni septalni defekt, a njih 2,0 % (1/49) imalo je atrioventrikularni septalni defekt. Od ispitanika liječenih radi popravka zaliska i anulusa (2/49; 4,1 %), u 4,1 % ispitanika (2/49) radilo se o plućnom zalisku, a u 2,0 % ispitanika (1/49) radilo se o trikuspidnom zalisku.

Zabilježeno je nekoliko mjera ishoda da bi se utvrdila sigurnost i učinkovitost proizvoda CardioCel te njegova uporaba kod različitih defekata povezanih sa srcem i krvnim žilama. Primarna mjera ishoda u pogledu učinkovitosti bila je incidencija ponovne intervencije povezane s presatkom 30 dana nakon zahvata, a primarna mjera ishoda u pogledu sigurnosti bila je incidencija morbiditeta povezanog sa zakrpom 30 dana nakon zahvata. Sekundarne mjere ishoda u pogledu učinkovitosti uključivale su incidenciju ponovne intervencije povezane s presatkom 1 godinu i 2 godine nakon zahvata. Što se tiče mjera ishoda u pogledu sigurnosti, to je uključivalo incidenciju i prirodu sigurnosnih događaja povezanih s proizvodom, uključujući, između ostaloga, dehiscenciju zakrpe, kalcifikaciju zakrpe, povlačenje zakrpe te neočekivane i rijetke događaje.

**Rezultati:** glavni parametar ishoda u pogledu učinkovitosti pokazao je da ponovni kirurški zahvat nije bio potreban 30 dana nakon prvobitnog zahvata za ugradnju. Osim toga, ponovni kirurški zahvat nije bio potreban ni u vremenskim točkama nakon praćenja u trajanju od 1 i 2 godine. Za specifične defekte srca i krvnih žila također je utvrđeno da nije bilo prijava povratnog protoka krvi ili suženja krvnih žila nakon liječenja proizvodom CardioCel. Pojavio se samo jedan

neočekivani medicinski problem – proizvod CardioCel nije se pravilno pričvrstio na liječeno područje, no taj je problem riješen i pacijent je liječen prema potrebi.

**Zaključci:** općenito, učinkovitost i sigurnost proizvoda CardioCel bile su prihvatljive unutar kliničkih očekivanja i unutar ograničenja prijavljenih u znanstvenoj literaturi. Ovo privremeno izvješće pokazalo je da je proizvod CardioCel učinkovit i da se može sigurno upotrebljavati tijekom invazivnih zahvata na srcu. Potrebno je više podataka za preostale primjene za liječenje srca i krvnih žila. U ovom privremenom izvješću nisu utvrđeni novi ili neočekivani rizici proizvoda CardioCel. Ovi ishodi ukazuju na to da je proizvod siguran i učinkovit kako je predviđeno.

### **Privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju – Ispitivanje uporabe proizvoda VasuCel™ temeljeno na registru nakon stavljanja na tržište u Europi i SAD-u**

Ovo je multicentrično, otvoreno ispitivanje temeljeno na registru nakon stavljanja proizvoda na tržište u Europi i SAD-u koje je ustrojeno za prikupljanje prospektivnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti uporabe proizvoda VasuCel u pacijenata kojima je potrebna rekonstrukcija velikih krvnih žila, rekonstrukcija perifernih krvnih žila ili ojačavanje rezova spojenih šavovima u skladu s lokalnim standardnim liječenjem.

#### **Ciljevi**

Cilj je ovog ispitivanja temeljenog na registru prikupiti prospektivne podatke o sigurnosti i učinkovitosti uporabe proizvoda VasuCel™ unutar odobrenih indikacija u pacijenata kojima je potrebna rekonstrukcija velikih krvnih žila, rekonstrukcija perifernih krvnih žila ili ojačavanje rezova spojenih šavovima do 2 godine nakon ugradnje.

#### **Populacija**

Pacijenti su se smatrali podobnima za ispitivanje proizvoda VasuCel™ temeljeno na registru ako im je bila potrebna rekonstrukcija velikih krvnih žila, rekonstrukcija perifernih krvnih žila ili ojačavanje rezova spojenih šavovima te ako su potpisali informirani pristanak.

Cilj ispitivanja proizvoda VasuCel™ temeljenog na registru bio je prikupljanje podataka u najmanje 50 pacijenata po glavnoj indikaciji. Glavne indikacije uključivale su rekonstrukciju velikih krvnih žila i rekonstrukciju perifernih krvnih žila. Ojačavanje rezova spojenih šavovima ne smatra se glavnom indikacijom jer se zacrpe izrađene od tkiva ne upotrebljavaju dosljedno tijekom zahvata za popravak. Stoga su ti podaci uključeni samo ako postoje podobni pacijenti; za ovu specifičnu indikaciju nije određen minimalni broj.

U vrijeme ove međuanalize ukupno je 30 pacijenata bilo uključeno u 3 ispitivačka centra u 2 zemlje. U centar br. 1 (Sveučilišna bolnica Varese, Italija) uključeno je 15 pacijenata, u centar br. 3 (Sveučilište Sjeverne Karoline, SAD) uključena su 3 pacijenta, a u centar br. 5 (Kootenai Health, SAD) uključeno je 12 pacijenata. Za ovo privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju rekonstrukcija velikih krvnih žila izostavljena je iz analize jer nije uključen nijedan pacijent s tom indikacijom. Dvadeset osam (28) od 30 uključenih pacijenata liječeno je radi rekonstrukcije perifernih krvnih žila, jedan (1) pacijent liječen je radi ojačavanja rezova spojenih šavovima, a u jednog (1) pacijenta postojala je kombinirana indikacija koja se odnosila na rekonstrukciju perifernih krvnih žila i ojačavanje rezova spojenih šavovima. Indikacija koja se odnosila na rekonstrukciju perifernih krvnih žila uključivala je liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomije karotidne arterije (15/28, 53,6 %), liječenje aneurizmi tijekom popravaka bedrene arterije (9/28, 32,1 %), popravak krvnih žila tijekom korektivnih kirurških zahvata za ostvarivanje arteriovenskog pristupa (1/28, 3,6 %) i liječenje drugih ili nespecificiranih krvnih žila (3/28, 10,7 %).

Za rekonstrukciju perifernih krvnih žila model EV2080 upotrijebljen je u šest od 28 pacijenata (21,4 %), svaki u donjem udu, a model EV0880 upotrijebljen je u 22 od 28 pacijenata (78,6 %) za karotidnu arteriju (16/28; 57,1 %), donji ud (5/28; 17,9 %) i druge anatomske strukture (tj. radijalnu arteriju) (1/28; 3,6 %). Što se tiče donjeg uda, mjesta su uključivala zajedničku bedrenu arteriju, bedrenu arteriju i iliofemoralnu arteriju. Za ojačavanje rezova spojenih šavovima modeli EV2080 i EV0880 upotrijebljeni su u dva pacijenta (50 %), svaki u jednog pacijenta, pri čemu je prvi upotrijebljen u donjem udu (1/2; 50 %), a drugi u karotidnoj arteriji (1/2; 50 %).

## Ustroj i metode

Podaci su se prospektivno prikupljali u ispitivačkim centrima na dan zahvata, 30 dana nakon kirurškog zahvata i tijekom posjeta za praćenje nakon 1 i 2 godine, a za prikupljanje su upotrijebljene elektroničke test-liste ispitanika (engl. *Electronic Case Report Form*, eCRF) specifične za ovo ispitivanje temeljeno na registru. Primarne, sekundarne i istraživačke mjere ishoda upotrijebljene su za procjenu kratkoročne i dugoročne sigurnosti i učinkovitosti proizvoda putem mjera i slika dobivenih standardnim liječenjem u ustanovi odnosno u ispitivačkom centru koji je sudjelovao u ispitivanju temeljenom na registru.

### Primarne mjere ishoda

- Učinkovitost: incidencija ponovne intervencije povezane s presatkom 30 dana nakon zahvata.
- Sigurnost: incidencija morbiditeta povezanog sa zakrpom 30 dana nakon zahvata.

### Sekundarne mjere ishoda

- Učinkovitost: incidencija ponovne intervencije povezane s presatkom 1 godinu i 2 godine nakon zahvata.
- Učinkovitost po indikaciji
  - Rekonstrukcija velikih krvnih žila<sup>1</sup>: stope restenoze tijekom posjeta za praćenje nakon 30 dana te 1 godinu i 2 godine.
  - Rekonstrukcija perifernih krvnih žila: brzine mjerenja dinamičkog protoka prema standardnom liječenju u ustanovi koje iznose  $\geq 110 - 175 \text{ cm/s}^2$  za periferne krvne žile 30 dana te 1 godinu i 2 godine nakon zahvata.
- Sigurnost: incidencija i priroda sigurnosnih događaja povezanih s proizvodom, uključujući, između ostaloga, sljedeće:
  - dehiscenciju zacrpe
  - kalcifikaciju zacrpe
  - povlačenje zacrpe
  - neočekivane događaje.

### Istraživačke mjere ishoda<sup>3</sup>

- Histologija zacrpe
- Zadovoljstvo korisnika rukovanjem proizvodima i učinkovitošću proizvoda

## Rezultati

### Status i demografski podaci pacijenata

U ovom prvom godišnjem privremenom izvješću o kliničkom ispitivanju (engl. *Clinical Investigation Report*, CIR) izvještava se o podacima o kratkoročnoj sigurnosti i učinkovitosti koji su prikupljeni ispitivanjem proizvoda VasuCel™ temeljenom na registru. Dvadeset osam (28) od 30 uključenih pacijenata liječeno je radi rekonstrukcije perifernih krvnih žila, 1 pacijent liječen je radi ojačavanja rezova spojenih šavovima, a u 1 pacijenta bila je prisutna kombinirana indikacija tih dviju indikacija. Svi 30 pacijenata obavilo je posjet za utvrđivanje početnih vrijednosti (posjet prije ugradnje proizvoda), proizvod je ugrađen u 29 pacijenata, 13 pacijenata dovršilo je kratkoročno praćenje (bilo koji posjet za

<sup>1</sup> Za ovo privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju rekonstrukcija velikih krvnih žila izostavljena je iz analize jer još nije uključen nijedan pacijent s tom indikacijom.

<sup>2</sup> Prihvaćena vršna brzina ovisi o lokaciji implantata. Prihvaćena vršna brzina za uzlaznu aortu iznosi 175 cm/s, za distalnu aortu i ilijačnu krvnu žilu iznosi 150 cm/s, a za proksimalne karotidne, brahijalne i površinske bedrene arterije iznosi 110 cm/s.

<sup>3</sup> Podaci o istraživačkim mjerama ishoda još nisu dostupni za ovo privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju.

praćenje koji je obavljen unutar 0 do 30 dana nakon ugradnje), a 6 pacijenata dovršilo je srednjoročno praćenje (bilo koji posjet za praćenje koji je obavljen od 30 dana do 1 godine nakon ugradnje). U ovoj međuanalizi utvrđeno je da nijedan pacijent nije dovršio dugoročno praćenje (bilo koji posjet za praćenje koji je obavljen od 1 godine do 2 godine nakon ugradnje). Srednja dob uključenih pacijenata bila je 71,3 godine  $\pm$  9,25 godina (raspon: 47 godina – 84 godine), a 65,5 % pacijenata (19 od 29 pacijenata) bili su muškarci.

#### *Primarne mjere ishoda*

Bez obzira na indikaciju, u pacijenata s ugrađenim proizvodom nije zabilježen morbiditet povezan sa zakrpom < 30 dana nakon zahvata (0/29; 0 %). Jedna ponovna intervencija povezana s presatkom koja je obavljena unutar 30 dana od zahvata prijavljena je u pacijenta u kojeg je provedena rekonstrukcija perifernih krvnih žila (1/28; 3,6 %; kirurška indikacija – aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije; infekcija kirurške rane, pogledajte informacije u nastavku – odjeljak o štetnim događajima) u donjem udu (1/11; 9,1 %), ali ne i u pacijenata s indikacijom koja se odnosila na ojačavanje rezova spojenih šavovima (0/2; 0 %). Kriteriji prihvatljivosti za ove dvije mjere ishoda postavljeni su na  $\leq$  10 %, što ukazuje na to da su primarne mjere ishoda u pogledu učinkovitosti i sigurnosti ispunjene za ovu međuanalizu. Međutim, potrebno je provesti statističku procjenu nakon uključivanja ukupne veličine uzorka kako bi se donijeli konačni zaključci.

#### *Sekundarne mjere ishoda*

Povećan dinamički protok krvi može biti prisutan tijekom, primjerice, aneurizme, stenoze i arteriovenske (AV) fistule. Ta patološka stanja mogu uzrokovati poremećaje, što na kraju može dovesti do razvoja tromboze. Dinamički protok u jedinog pacijenta u kojeg je protok izmjeren nije bio povećan ( $\geq$  110 – 175 cm/s) za periferne krvne žile, što ukazuje na to da je brzina protoka na anatomskoj lokaciji implantata bila normalna i da nije bilo poremećaja, čime se smanjio rizik od tromboze u ovog pacijenta. Osim toga, u jednog pacijenta u kojeg je provedena rekonstrukcija perifernih krvnih žila provedena je i ponovna intervencija povezana s presatkom između 30 dana i 1 godine nakon zahvata (1/21; 4,8 %; kirurška indikacija – aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije; lokacija implantata: donji ud; dehiscencija zacrpe; pogledajte informacije u nastavku – odjeljak o štetnim događajima) u donjem udu (1/8; 12,5 %), dok ponovna intervencija nije provedena ni u jednog pacijenta u kojeg je provedeno ojačavanje rezova spojenih šavovima (0/1; 0 %). Kriteriji prihvatljivosti za ove dvije mjere ishoda postavljeni su na  $\leq$  10 %, što ukazuje na to da su općenite sekundarne mjere ishoda u pogledu učinkovitosti i one koje su specifične za indikaciju koja se odnosila na periferne krvne žile ispunjene za ovu međuanalizu. Međutim, potrebno je provesti statističku procjenu nakon uključivanja ukupne veličine uzorka kako bi se donijeli konačni zaključci, osobito jer je brzina dinamičkog protoka izmjerena u samo jednog pacijenta.

Bez obzira na indikaciju, nisu prijavljeni neočekivani događaji niti je u pacijenata kojima je proizvod ugrađen uočena kalcifikacija ili povlačenje zacrpe (0/29; 0 %). U pacijenata u kojih je provedeno ojačavanje rezova spojenih šavovima ni u jednoj vremenskoj točki nije uočena dehiscencija zacrpe (0/2; 0 %), dok u pacijenata u kojih je provedena rekonstrukcija perifernih krvnih žila dehiscencija zacrpe nije uočena na intraoperativnom ultrazvuku i tijekom posjeta za kratkoročno praćenje (< 30 dana). Međutim, tijekom posjeta za srednjoročno praćenje (bilo koji posjet za praćenje koji je obavljen od 30 dana do 1 godine nakon ugradnje) dehiscencija zacrpe uočena je u jednog pacijenta u kojeg je provedena rekonstrukcija perifernih žila (1/28; 3,6 %; kirurška indikacija – aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije; lokacija implantata: donji ud) u donjem udu (1/11; 9,1 %) i to se smatralo ozbiljnim štetnim događajem (engl. *Serious Adverse Event*, SAE) (pogledajte informacije u nastavku – odjeljak o štetnim događajima). Budući da su kriteriji prihvatljivosti za ove mjere ishoda bili postavljeni na  $\leq$  3 % (neočekivani događaji) ili  $\leq$  10 % (kalcifikacija, povlačenje ili dehiscencija zacrpe), sekundarne mjere ishoda u pogledu sigurnosti su ispunjene. Međutim, potrebno je provesti statističku procjenu nakon uključivanja ukupne veličine uzorka kako bi se donijeli konačni zaključci.

#### *Istraživačke mjere ishoda*

Za ovo privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju nije provedena histologija zacrpe. Osim toga, nema rezultata upitnika o zadovoljstvu korisnika.

### Štetni događaji i nedostaci proizvoda

U ovoj međuanalizi ispitivanja nije prijavljen nijedan smrtni slučaj. Tijekom kliničkog ispitivanja pa sve do zaključavanja baze podataka 11. listopada 2023. u svrhu pripreme prvog godišnjeg izvješća o kliničkom ispitivanju prijavljena su tri (3) štetna događaja (engl. *Adverse Event*, AE) povezana s proizvodom i/ili zahvatom. Ta tri (3) AE-a prijavljena su u dva (2) pacijenta kojima je proizvod VasuCel<sup>TM</sup> ugrađen u vezi s indikacijom koja se odnosila na rekonstrukciju perifernih krvnih žila. Od ta tri (3) AE-a, dva (2) su bila povezana s implantatom u donjem udu (kirurška indikacija bile su aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije), a jedan (1) je bio povezan s implantatom u karotidnoj arteriji (kirurška indikacija bila je bolest karotidne arterije tijekom endarterektomije karotidne arterije). Ni u jednog pacijenta s indikacijom koja se odnosila na ojačavanje rezova spojenih šavovima nije došlo ni do jednog AE-a povezanog s proizvodom i/ili zahvatom.

Prvi AE dogodio se u pacijenta s infekcijom kirurške rane 15 dana nakon zahvata na donjem udu (kirurška indikacija bile su aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije). Ovaj AE bio je očekivan i uzročno povezan sa zahvatom, ali ne i s proizvodom. Infekcija rane liječena je korektivnim kirurškim zahvatom na rani i povukla se uz posljedice jer je ovaj blagi AE vjerojatno doveo do SAE-a koji se odnosio na dehiscenciju zакrpe koja se dogodila 77 dana nakon indeksnog zahvata na donjem udu. Ovaj SAE sastojao se od superinfekcije koja se razvila u dehiscenciju zакrpe i raspadanje šavova. Ovaj SAE smatrao se nedostatkom proizvoda te je bio uzročno povezan s proizvodom i zahvatom. Da se nije spriječio i/ili liječio, ovaj SAE mogao je dovesti do obilnog smrtonosnog krvarenja iz prepone. Ponovna intervencija provedena je eksplantacijom zакrpe i ugradnjom prenosnice za preusmjerenje krvi iz ilijačne arterije u dubinsku bedrenu arteriju te se SAE povukao nakon 12 dana.

Posljednji AE dogodio se tijekom indeksnog zahvata u pacijenta u kojeg je provedena rekonstrukcija perifernih krvnih žila (kirurška indikacija bila je bolest karotidne arterije tijekom endarterektomije karotidne arterije) te se smatralo da je uzročno povezan sa zahvatom, ali ne i s proizvodom, bio je očekivan te umjerene težine. Pacijent je izgubio otprilike 300 ml krvi tijekom kirurškog zahvata i liječen je transfuzijom krvi, nakon čega se taj AE povukao u jednom danu.

Sveukupno, za ovo privremeno izvješće o kliničkom ispitivanju prijavljena su tri (3) očekivana AE-a povezana s proizvodom i/ili zahvatom koja su se dogodila u dva (2) od 28 pacijenata u kojih je provedena rekonstrukcija perifernih krvnih žila (1 dehiscencija zакrpe [1/28; 3,57 %], 2 „ostalo“ [2/28; 7,14 %]), a u dva (2) pacijenta u kojih je provedeno ojačavanje rezove spojenih šavovima nije došlo do AE-ova (0/2; 0 %). Od ta tri događaja dva su bila u donjem udu (1/11; 9,09 %), a jedan u karotidnoj arteriji (1/16; 6,25 %). Incidencija blagih, umjerenih i teških AE-ova povezanih s proizvodom i/ili zahvatom iznosila je 3,57 % (1/28) za sve težine u pacijenata s indikacijom koja se odnosila na rekonstrukciju perifernih krvnih žila. Incidencija AE-ova povezanih sa zahvatom iznosila je 7,14 % (2/28), dok je incidencija AE-ova povezanih s proizvodom<sup>4</sup> iznosila 3,57 % (1/28) u pacijenata s indikacijom koja se odnosila na rekonstrukciju perifernih krvnih žila.

### Podaci o dugoročnom praćenju

*Ad hoc* prikupljanje podataka provedeno je 20. kolovoza 2024. da bi se prikupili podaci o dugoročnom praćenju (tj. bilo koji podaci o praćenju od 1 do 2 godine nakon ugradnje) koji su uneseni nakon zaključavanja baze podataka. Za ukupno šest pacijenata podaci su zabilježeni > 1 godinu nakon ugradnje, tj. radi se o podacima koji spadaju u razdoblje dugoročnog praćenja u trajanju od 1 godine do 2 godine nakon ugradnje. Indikacije su uključivale aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije (n = 1, lokacija implantata: donji ud) i liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomije karotidne arterije (n = 5, lokacija implantata: karotidna arterija). Ni u jednog od tih šest pacijenata nije došlo do AE-ova povezanih s proizvodom ili zahvatom niti je tijekom posjeta za dugoročno praćenje bila potrebna intervencija povezana s presatkom. Osim toga, tijekom posjeta za dugoročno praćenje nisu prijavljeni nedostaci proizvoda. U tablici u nastavku naveden je pregled podataka o dugoročnom praćenju za svih šest pacijenata.

<sup>4</sup> To je uključivalo SAE koji se odnosio na dehiscenciju zакrpe, koja je bila povezana i s proizvodom i sa zahvatom. Međutim, ako je događaj povezan i s proizvodom i sa zahvatom, prijavljuje se samo kao dio događaja povezanih s proizvodom.

Tablica: podaci o dugoročnom praćenju iz ispitivanja proizvoda VasuCel temeljenog na registru nakon stavljanja na tržište

ID ispitanika	Indikacija	Lokacija implantata	Datum ugradnje	Datum posjeta za dugoročno praćenje*	AE-ovi povezani s proizvodom ili zahvatom	Nedostaci proizvoda	Ponovne intervencije povezane s presatkom
1004	Aneurizme tijekom popravaka bedrene arterije	Donji ud	20. lipnja 2023.	22. srpnja 2024.	Ne	Ne	Ne
1005	Liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomi je karotidne arterije	Karotidna arterija	21. lipnja 2023.	22. lipnja 2024.	Ne	Ne	Ne
1006	Liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomi je karotidne arterije	Karotidna arterija	27. lipnja 2023.	19. srpnja 2024.	Ne	Ne	Ne
5001	Liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomi je karotidne arterije	Karotidna arterija	14. srpnja 2023.	24. srpnja 2024.	Ne	Ne	Ne
5003	Liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomi je karotidne arterije	Karotidna arterija	19. srpnja 2023.	24. srpnja 2024.	Ne	Ne	Ne
5004	Liječenje bolesti karotidne arterije tijekom endarterektomi je karotidne arterije	Karotidna arterija	19. srpnja 2023.	24. srpnja 2024.	Ne	Ne	Ne

\*. posjet za dugoročno praćenje smatra se bilo kojim posjetom za praćenje koji je obavljen od 1 do 2 godine nakon ugradnje.

- **Analiza kliničkih podataka iz registara o medicinskim proizvodima. Informacije o svim poznatim ograničenjima, kao što je nedovršeno praćenje, trebaju biti navedene:** nije primjenjivo, dva ispitivanja u sklopu PMCF-a koja su u tijeku još nisu dovršena.

#### iv) Opći sažetak o kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti

Na temelju kliničkih podataka procijenjenih u ovom CER-u, proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva u skladu su sa zahtjevima u pogledu kliničke učinkovitosti (1. opći zahtjev sigurnosti i učinkovitosti (engl. *General Safety and Performance Requirement*, GSPR) prema MDR-u i 3. temeljno načelo (engl. *Essential Principle*, EP) Uredbe o terapeutskim (medicinskim) proizvodima (engl. *Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulation*, TGMDR)):

Klinički podaci procijenjeni za proizvode LeTEP dobivene od tkiva pokazali su da proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva postižu očekivanu učinkovitost tijekom tri ključne vremenske točke; intraoperativno, perioperativno i postoperativno uz praćenje u trajanju do 10 godina. Ishodi u pogledu učinkovitosti koji su prijavljeni za kardiovaskularnu zакrpu CardioCel i vaskularnu zакrpu VasuCel bili su slični kada su se usporedili s podacima o referentnim proizvodima, kako je opisano u odjeljku s podacima o najsuvremenijoj tehnologiji. Vaskularne zакrpe CardioCel i VasuCel ispunile su sve unaprijed određene kriterije. Klinička ispitivanja koja je provela tvrtka LeMaitre pokazala su da su proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva mekani, savitljivi, da se njima

dobro rukuje tijekom šivanja te da su dostatni u smislu površine koju pokrivaju. Što se tiče zakrpe VasuCel, kirurško osoblje smatralo je sveukupno krvarenje na mjestu rezova spojenih šavovima značajno smanjenim u usporedbi s protetskim zakrpama. U usporedbi s drugim zakrpama za srce, stopa ponovne koarktacije za kardiovaskularnu zakrpu CardioCel je niža, zakrpa je dugoročno učinkovita i ima povoljna hemodinamska svojstva. Pokazalo se da je kardiovaskularna zakrpa CardioCel omogućila kvalitetnu rekonstrukciju listića, uz dodatni potencijal minimalne kalcifikacije i postupno pretvaranje u listiće kompatibilne s primateljem.

U 16 članaka iz literature u kojima se opisuje klinička učinkovitost prijavljena su zadovoljavajuća obilježja u pogledu rukovanja, prihvatljiva hemodinamska svojstva, dobra biokompatibilnost i otpornost na ranu degeneraciju zakrpe. Kardiovaskularna zakrpa CardioCel pokazala je dobru koaptaciju listića i dobro je podnošljiva kada je postavljena u područje septuma, zaliska i pluća. Za razliku od rada autora Tomšič et al. (2018.), autori Nordmeyer et al. (2018.) prijavili su da se izostanak poremećaja funkcije aortnog zaliska smanjivao tijekom vremena kada se kardiovaskularna zakrpa CardioCel upotrebljavala za rekonstrukciju listića aortnog zaliska.

Sveukupno, pretklinička ispitivanja, klinička ispitivanja koja je proveo proizvođač, podaci prikupljeni tijekom PMS-a i znanstvena literatura dokazuju da su proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva učinkoviti kako je tvrtka LeMaitre predvidjela. Karakteristike učinkovitosti u skladu su s najsvremenijom tehnologijom.

*Ishodi u pogledu sigurnosti po indikaciji*

Indikacija	Proizvod	Broj ispitivanja	Događaji	Ukupno	Stopa (%)	Donji CI	Gornji CI
<b>Infekcija zakrpe</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	0	296	0,49	0	1,28
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	0	296	0,49	0	1,28
Popravlak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	0	267	0,46	0	1,26
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	0	273	0,46	0	1,26
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VasuCel	1	1	28	3,57	0	10,45
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VasuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Dehiscencija zakrpe</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	3	860	0,29	0	0,65
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	3	860	0,29	0	0,65
Popravlak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	3	831	0,28	0	0,64
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	3	837	0,28	0	0,64
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VasuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VasuCel	2	0	3	19,42	0	53,93

<b>Kalcifikacija zakrpe</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	5	0	797	0,14	0	0,4
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	5	0	797	0,14	0	0,4
Popravak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	5	0	768	0,14	0	0,4
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	5	0	774	0,14	0	0,4
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VasuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VasuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Povlačenje zakrpe</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	1	0	30	1,61	0	6,05
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	1	0	30	1,61	0	6,05
Popravak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	1	0	1	25	0	85,01
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	1	0	7	6,25	0	23,02
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VasuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VasuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Tromboembolija</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	3	1	195	0,89	0	2,21
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	3	1	195	0,89	0	2,21
Popravak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	3	1	166	0,84	0	2,21
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	3	1	172	0,86	0	2,23
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VasuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VasuCel	2	0	3	19,42	0	53,93

*Ishodi u pogledu učinkovitosti po indikaciji*

Indikacija	Proizvod	Broj ispitivanja	Događaji	Ukupno	Stopa (%)	Donji CI	Gornji CI
<b>Stopa ponovne intervencije</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Popravak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	4	2	662	0,25	0	0,63
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	5	2	644	0,25	0	0,63
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VascuCel	1	1	28	3,57	0	10,45
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Smrtnost</b>							
Defekti unutar srca	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	6	1	901	0,29	0	0,65
Septalni defekti	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	6	1	901	0,29	0	0,65
Popravak zaliska i anulusa	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	7	1	902	0,29	0	0,65
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel	7	1	889	0,29	0	0,64
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	Vaskularna zakrpa VascuCel	1	0	28	1,72	0	6,46
Ojačavanje rezova spojenih šavovima	Kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VascuCel	2	0	3	19,42	0	53,93

Parametri navedeni u nastavku smatrali su se relevantnima za određivanje prihvatljivosti profila koristi i rizika u sklopu kliničke procjene.

Mjerljivi kriteriji prihvatljivosti za ciljeve u pogledu sigurnosti su sljedeći:

- Maloljetne osobe (< 18 godina)
  - Infekcija zakrpe (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 0,4 % (CI od 95 %; 0 – 0,91 %).
  - Dehiscencija zakrpe (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 0,0 (CI od 95 %; 0 – 3,48 %).
  - Kalcifikacija zakrpe (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 0,0 (CI od 95 %; 0 – 0,4 %).
  - Tromboembolija (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 0,0 (CI od 95 %; 0 – 0,35 %).
- Odrasle osobe (≥ 18 godina)
  - Infekcija zakrpe (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 0,21 % (CI od 95 %; 0 – 0,49 %).
  - Tromboembolija (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 1,42 % (CI od 95 %; 0 – 3,04 %).

Mjerljivi kriteriji prihvatljivosti za ciljeve u pogledu učinkovitosti su sljedeći:

- Maloljetne osobe (< 18 godina)
  - Stopa ponove intervencije (≤ 30 dana nakon kirurškog zahvata): 1,69 % (CI od 95 %; 0,59 – 2,78 %).
  - Stopa ponove intervencije (> 30 dana nakon kirurškog zahvata): 1,57 % (CI od 95 %; 1,57 – 2,58 %).

- Smrtnost, uključujući netipične vrijednosti ( $\leq 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 4,7 (CI od 95 %; 0 – 12,07 %).
- Smrtnost, isključujući netipične vrijednosti ( $\leq 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 0 (CI od 95 %; 0 – 3,48 %).
- Odrasle osobe ( $\geq 18$  godina)
  - Stopa ponove intervencije ( $\leq 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 1,43 % (CI od 95 %; 0,51 – 2,36 %).
  - Stopa ponovne intervencije, uključujući netipične vrijednosti ( $> 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 16,13 % (CI od 95 %; 0 – 44,13 %).
  - Stopa ponovne intervencije, isključujući netipične vrijednosti ( $> 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 1,54 % (CI od 95 %; 0 – 3,24 %).
  - Smrtnost ( $\leq 30$  dana nakon kirurškog zahvata): 0,44 % (CI od 95 %; 0 – 0,79 %).

Koristi uporabe kardiovaskularne zakrpe CardioCel i vaskularne zakrpe VascuCel uključuju trajnost, regeneraciju i izdržljivost nakon ugradnje u ljudsko tkivo, zahvaljujući čemu je potreban manji broj ponovnih intervencija. I kardiovaskularna zakrpa CardioCel i vaskularna zakrpa VascuCel biokompatibilni su proizvodi koji se integriraju u tkivo primatelja, što je popraćeno njihovim srastanjem sa stanicama i malim krvnim žilama bez izazivanja osjetljivosti, nadraženosti ili alergija. Predviđena klinička korist proizvoda LeTEP dobivenih od tkiva postignuta je jer su svi prethodno navedeni kriteriji prihvatljivosti ispunjeni pod uvjetima koji su u skladu s namjenom i unutar predviđene populacije pacijenata za proizvode LeTEP dobivene od tkiva. Kriteriji prihvatljivosti također su izračunati po indikaciji za uporabu (za pojedinosti pogledajte **odjeljak** Error! Reference source not found. i **odjeljak** Error! Reference source not found. u **CER-u**) te su proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva ispunili sve te kriterije.

Trenutačnom kliničkom procjenom potvrđene su koristi proizvoda LeTEP dobivenih od tkiva te se na temelju pregleda i procjene kliničkih podataka i dokumentacije povezane s upravljanjem rizicima koju je dostavila tvrtka LeMaitre osigurala njihova sigurnost.

Koristi uporabe proizvoda LeTEP dobivenih od tkiva u usporedbi s drugim sličnim kardiovaskularnim zakrpama, kao što su druge kardiovaskularne zakrpe proizvedene od goveđeg perikarda, opisane su u sklopu pregleda literature o najsuvremenijoj tehnologiji. Uporaba kardiovaskularnih zakrpa proizvedenih od goveđeg perikarda i dalje je popularna i često primjenjivana opcija te se smatra najsuvremenijim liječenjem.

Sljedeće kliničke koristi opisane su u sklopu pregleda literature:

- Povećane stope preživljenja
- Poboljšana kvaliteta života:
  - Opće poboljšanje općeg zdravlja/dobrobiti
  - Poboljšanje sposobnosti za fizički napor
- Prevencija / smanjenje broja dodatnih kirurških zahvata kasnije u životu

Na temelju ove kliničke procjene, kliničke koristi utvrđene u literaturi o proizvodima LeTEP dobivenima od tkiva u skladu su s ciljevima utvrđenima za najsuvremeniju tehnologiju koji se odnose na bioprotetske zakrpe izrađene od perikarda.

U kliničkim podacima prikupljenima o proizvodima LeTEP dobivenima od tkiva nisu prijavljeni specifični štetni događaji ili nepravilno funkcioniranje proizvoda.

Zaključno, uzimajući u obzir rezultate predstavljene u ovoj kliničkoj procjeni i najsuvremeniju tehnologiju utvrđenu u medicinskom području u vezi s proizvodima LeTEP dobivenima od tkiva, dokazano je da su svi rizici koji bi mogli biti povezani s uporabom proizvoda LeTEP dobivenih od tkiva prihvatljivi kada se

usporede s koristima za pacijenta. Zaključno, profil koristi i rizika smatra se prihvatljivim za proizvode LeTEP dobivene od tkiva kada se proizvodi upotrebljavaju u skladu s namjenom u ciljnoj populaciji.

#### *Zaključci*

Ukratko, iako su dostupne manje invazivne opcije liječenja koje se često primjenjuju za liječenje mnogih srčanih bolesti i defekata, za mnoge su pacijente otvoreni kirurški zahvati na srcu preferirana opcija liječenja. Tu odluku donose liječnik/liječnici i pacijent (ili njegov skrbnik) na temelju anatomije, dobi, komplikacija i drugih srčanih mana. U trenutačnim kliničkim smjericama preporučuje se uporaba kardiovaskularnih zacrpa za široki raspon indikacija. U mnogim slučajevima ne postoji posebna preporuka za vrstu zacrpe.

Prednosti i nedostaci svih dostupnih kardiovaskularnih zacrpa prethodno su opisani. Također su opisane koristi kardiovaskularnih zacrpa proizvedenih od goveđeg perikarda za liječenje poremećaja septuma srca te su navedene moguće komplikacije.

Proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva dostupni su za uporabu više od desetljeća i pokazali su sve karakteristike koje kardiovaskularna zakrpa mora imati. Dostupni su u velikim količinama, njihova je priprema prije uporabe minimalna te pokazuju dobru učinkovitost u odnosu na slične zacrpe u pogledu komplikacija koje su često povezane sa zacrpa proizvedenima od tkiva goveđeg perikarda, kao što su kalcifikacija, antigenost i nedostatak sposobnosti restrukturiranja, regeneracije i integracije s tijelom primatelja. Ove koristi proizlaze iz jedinstvenih procesa kojima su proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva podvrgnuti tijekom procesa tkivnog inženjstva. U usporedbi s referentnim proizvodima, proizvodi LeTEP dobiveni od tkiva pokazuju sličnu učinkovitost, posebice kada je riječ o incidenciji ponovnog kirurškog zahvata i stopi preživljenja.

#### **v) Aktualno ili planirano posttržišno kliničko praćenje**

Proizvođač provodi kontinuirani posttržišni nadzor (engl. *Post-Market Surveillance*, PMS) predmetnog proizvoda u skladu sa sljedećim postupkom: SOP28-001. Planirane su aktivnosti posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF) za predmetni proizvod. Primjenjivat će se pristup koji se sastoji od više koraka da bi se potkrijepile tvrdnje o učinkovitosti proizvoda i da bi se osiguralo da omjer rizika i koristi ostane pozitivan. Tvrtka LeMaitre pripremila je / naručila je plan posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF). Ciljevi aktivnosti PMCF-a odnose se na proaktivno prikupljanje podataka o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti biološke potporne zacrpe CardioCel i biološke potporne zacrpe VasuCel, uključujući 1) sustavni pregled literature za prikupljanje svih objavljenih kliničkih podataka o biološkoj potpornoj zacrpi CardioCel i VasuCel i sličnim proizvodima, 2) ispitivanje u sklopu PMCF-a s ciljem procjene sigurnosti i učinkovitosti biološke potporne zacrpe CardioCel i VasuCel do godinu dana nakon ugradnje, 3) anketu provedenu među krajnjim korisnicima s ciljem prikupljanja općih povratnih informacija korisnika radi utvrđivanja moguće sustavne pogrešne uporabe ili uporabe biološke potporne zacrpe CardioCel i VasuCel izvan odobrenih indikacija, 4) otvoreno ispitivanje temeljeno na registru radi prikupljanja podataka o sigurnosti i učinkovitosti biološke potporne zacrpe CardioCel i VasuCel tijekom cijelog predviđenog vijeka trajanja proizvoda. Za pojedinosti o ovom planu PMCF-a pogledajte odjeljak 8.1 [Ref. PMCF037].

## 6.0 Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative:

Indikacije za uporabu		Drugi oblici liječenja	Ishodi u pogledu učinkovitosti i sigurnosti	Reference
Defekti unutar srca i septalni defekti	Atrijski septalni defekt	Transkatetersko zatvaranje (engl. <i>Transcatheter Closure</i> , TC)	Smanjene stope komplikacija, kraći boravak u bolnici i niža ukupna smrtnost  Poboljšan funkcionalni kapacitet i parametri povezani sa srcem u starijih pacijenata  Embolizacija proizvoda  Viša incidencija preostalih šantova u usporedbi s kirurškim zatvaranjem	Abaci 2013., Baroutidou 2023.
		Anterolateralna minitorakotomija (ALMT)	Obje tehnike pokazale su jednaku sigurnost i učinkovitost	Lei 2021.
		Medijalna sternotomija (MS)	ALMT je pokazao brži funkcionalni oporavak i superiorne estetske rezultate	
		Zatvaranje pomoću više proizvoda (engl. <i>Multiple Device Closure</i> , MDC)	MDC je jednako siguran i učinkovit kao SDC, bez značajnih razlika u ukupnim stopama komplikacija, incidenciji aritmije ili stopama preostalih šantova	Jabbar 2023.
		Zatvaranje pomoću jednog proizvoda (engl. <i>Single Device Closure</i> , SDC)		
	Ventrikularni septalni defekt	Perventrikularno zatvaranje pomoću proizvoda (engl. <i>Perventricular Device Closure</i> , PDC)	Visoke stope uspjeha i dokazana sigurnost i učinkovitost kod perimembranskih VSD-ova (pmVSD)  Smanjenje vjerojatnosti značajnih komplikacija u usporedbi s konvencionalnim kirurškim popravkom (engl. <i>Conventional Surgical Repair</i> , CSR)  Kraći boravak u bolnici, slične stope većih i manjih komplikacija u usporedbi s CSR-om te manja incidencija preostalih šantova  Visoke stope uspjeha utvrđene su kod subarterijskih VSD-ova aortalnih i plućnih zalistaka (engl. <i>Doubly Committed Subarterial Ventricular Septal Defect</i> , desVSD)  U usporedbi s CSR-om, predstavlja veći rizik od aortne regurgitacije	Li 2020., Yu 2022., Huang 2020.
		Transkatetersko zatvaranje	Bolji rezultati u odnosu na mini-invazivno zatvaranje i otvoreni kirurški popravak srca u pogledu trajanja kirurškog zahvata, teških	Yi 2018.

Indikacije za uporabu		Drugi oblici liječenja	Ishodi u pogledu učinkovitosti i sigurnosti	Reference
			komplikacija te trajanja boravka na odjelu intenzivnog liječenja i boravka u bolnici za liječenje pmVSD-ova u djece	
		Perkutano zatvaranje pomoću proizvoda	Usporedivo s kirurškim zatvaranjem, značajno smanjuje potrebu za transfuzijom krvi i skraćuje boravak u bolnici	Saurav 2015.
		Kirurško zatvaranje		
		Transtorakalno zatvaranje pomoću proizvoda	U usporedbi s konvencionalnim otvorenim kirurškim zahvatom na srcu, ova je metoda bila povezana s kraćim trajanjem zahvata, boravka na odjelu intenzivnog liječenja i boravka u bolnici te s manjim brojem transfuzija i smanjenom incidencijom postoperativne aritmije  U usporedbi s konvencionalnim otvorenim kirurškim zahvatom na srcu, ova je metoda bila povezana s većim rizikom od intraoperativnih preostalih šantova i nižom stopom uspjeha  Ovaj nedostatak nije uočen u randomiziranim kliničkim ispitivanjima	Zhou 2017.
	Atrioventrikularni i septalni defekt	Primarni popravak	Kod AVSD-a s Fallotovom tetralogijom (engl. <i>Tetralogy of Fallot</i> , ToF) nije pronađena značajna razlika u stopama preživljenja i ponovne intervencije u odnosu na lijevi atrioventrikularni zalistak (engl. <i>Left Atrioventricular Valve</i> , LAVV) između primarnog popravka i popravka u fazama	Lenko 2018.
		Popravak u fazama		
		Modificirani popravak uz uporabu jedne zacrpe	Uporaba jedne zacrpe bila je povezana s kraćim trajanjem uporabe kardiopulmonalne premosnice i kraćim trajanjem klemanja (engl. <i>cross-clamp time</i> )  Popravak uz uporabu jedne zacrpe superiorniji je u odnosu na popravak uz uporabu dviju zacrpa u pogledu trajanja klemanja aorte i uporabe kardiopulmonalne premosnice u pacijenata s potpunim atrioventrikularnim septalnim defektima  Bez značajnog utjecaja na različite postoperativne ishode; obje su tehnike učinkovite	Loomba 2019., Wu 2020.
Popravak uz uporabu dvije zacrpe				

Indikacije za uporabu	Drugi oblici liječenja	Ishodi u pogledu učinkovitosti i sigurnosti	Reference
Popravak zaliska i anulusa	Popravak uz uporabu transanularne zakrpe s rekonstrukcijom ili bez rekonstrukcije jednog listića zaliska	<p>U skupini pacijenata s ToF-om u kojih je provedena rekonstrukcija jednog listića zaliska zabilježene su prednosti u pogledu kraćeg trajanja boravka na odjelu intenzivnog liječenja i smanjenja stupnja perioperativne plućne regurgitacije (PR) u odnosu na skupinu pacijenata u kojih nije provedena rekonstrukcija jednog listića zaliska</p> <p>Nije bilo značajne razlike u perioperativnoj smrtnosti između skupine pacijenata u kojih je provedena rekonstrukcija jednog listića zaliska i skupine pacijenata u kojih nije provedena rekonstrukcija jednog listića zaliska</p>	Wei 2022.
	Popravak ili zamjena mitralnog zaliska	I popravak i zamjena MV-a vrijedni su kirurški pristupi liječenju ishemijske mitralne regurgitacije (MR) te se odabir između tih dviju metoda treba razmatrati u kontekstu dostupnih kirurških tehnika, pri čemu se najbolja tehnika odabire na temelju slučaja pojedinog pacijenta i stručnosti kirurga.	Di Mauro 2022.
Rekonstrukcija velikih krvnih žila	Interpozicijski arteriovenski višesegmentni presadak	<p>Niska stopa komplikacija povezanih s perfuzijom.</p> <p>Stopa uspjeha od 95,7 %, što ukazuje na to da je ova tehnika učinkovita za popravak oštećenih krvnih žila, uz minimalni morbiditet davatelja.</p>	Kim 2022.
	Autologna venska zakrpa	<p>Pokazalo se da zakrpe od politetrafluoretilena (PTFE) dovode do manje komplikacija u odnosu na presatke izrađene od dakrona u pogledu stopa perioperativnog moždanog udara i prolaznog ishemijskog napadaja (engl. <i>Transient Ischemic Attack</i>, TIA), kao i u pogledu rane i kasne restenoze i okluzije arterija.</p> <p>Zakrpe od govedeg perikarda mogu smanjiti rizik od perioperativnog smrtonosnog moždanog udara, smrti i infekcije u usporedbi s drugim sintetičkim zakrpama.</p> <p>Čini se da je govedi perikard ili PTFE povezan s nižom stopom kratkoročnih i kasnih ishoda</p>	Orrapin 2021., Lazarides 2021.
	Sintetička zakrpa (uključujući politetrafluoretilen, dakron, poliuretan, poliester)		
Govedi perikard			

Indikacije za uporabu	Drugi oblici liječenja	Ishodi u pogledu učinkovitosti i sigurnosti	Reference
		<p>nakon endarterektomije karotidne arterije</p> <p>Mogućnost nastanka pseudoaneurizme može biti češća u pacijenata kojima su ugrađene venske zacrpe u usporedbi s pacijentima kojima su ugrađene sintetičke zacrpe.</p> <p>Nema značajne razlike u učestalosti perioperativnog i dugoročnog ipsilateralnog moždanog udara između pacijenata kojima su ugrađene venske zacrpe i pacijenata kojima su ugrađene sintetičke zacrpe</p>	
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila	<p>Ojačavanje resorptivnom propusnom membranom (engl. <i>Absorbable Permeable Membrane</i>, APM)</p> <p>Prešivanje (šavova)</p> <p>Neresorptivne trake od govedeđeg perikarda</p> <p>Brtvilo za tkivo ili fibrinsko ljepilo</p>	APM ima značajno nižu stopu curenja na mjestu reza spojenog kirurškim spajalicama u usporedbi s prešivanjem te uporabom brtvila ili neresorptivnih traka od govedeđeg perikarda ili u usporedbi s izostankom primjene metoda za ojačavanje.	Gagner 2020.
	Supermikrokirurgija	Ukupna stopa uspješnosti reznja iznosila je 96,6 % (CI od 95 %; 95,2 % – 98,1 %), uz kumulativnu stopu djelomičnog gubitka reznja od 3,84 % (CI od 95 %; 1,8 % – 5,9 %) i ukupnu stopu vaskularnih komplikacija koje su dovele do potpunog ili djelomičnog gubitka reznja od 5,93 % (CI od 95 %; 3,5 % – 8,3 %)	Escandón 2022.
Rekonstrukcija perifernih krvnih žila i ojačavanje rezova spojenih šavovima	<p>Ojačavanje resorptivnom propusnom membranom (engl. <i>Absorbable Permeable Membrane</i>, APM)</p> <p>Prešivanje (šavova)</p> <p>Neresorptivne trake od govedeđeg perikarda</p> <p>Brtvilo za tkivo ili fibrinsko ljepilo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>APM ima značajno nižu stopu curenja na mjestu reza spojenog kirurškim spajalicama u usporedbi s prešivanjem te uporabom brtvila ili neresorptivnih traka od govedeđeg perikarda ili u usporedbi s izostankom primjene metoda za ojačavanje.</li> </ul>	[60]
	Supermikrokirurgija	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukupna stopa uspješnosti reznja iznosila je 96,6 % (CI od 95 %; 95,2 % – 98,1 %), uz kumulativnu stopu djelomičnog gubitka reznja od 3,84 % (CI od 95 %; 1,8 % – 5,9 %) i ukupnu stopu vaskularnih komplikacija koje su dovele do potpunog ili djelomičnog gubitka reznja od 5,93 % (CI od 95 %; 3,5 % – 8,3 %)</li> </ul>	[5]

## 7.0 Predloženi profil i obuka za korisnike

Zacrpe CardioCel i VasuCel kirurški su alati namijenjeni iskusnim vaskularnim kirurzima koji su prošli obuku o zahvatima za koje su ovi proizvodi namijenjeni.

## 8.0 Upućivanje na sve primijenjene usklađene norme i zajedničke specifikacije (engl. *Common Specifications, CS*)

Naziv norme	Referenca na normu: godina revizije
Sterilizacija medicinskih proizvoda. Zahtjevi za medicinske proizvode koji se označavaju sa „STERILNO”. 2. dio: Zahtjevi za aseptički obrađene medicinske proizvode	EN 556-2:2015
Medicinski proizvodi – Informacije koje daje proizvođač	ISO 20417:2021
Kardiovaskularni implantati i ekstrakorporalni sustavi – Vaskularne proteze – Vaskularni presadci u obliku cjevčice i vaskularne zacrpe	ISO 7198:2016
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 1. dio: Procjena i ispitivanje	ISO 10993-1:2018
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 3. dio: Ispitivanja za genotoksičnost, karcinogenetiku i reproduktivnu toksičnost	ISO 10993-3:2014
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 4. dio: Odabir ispitivanja za interakciju s krvlju	EN ISO 10993-4:2017
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 5. dio: Ispitivanja za in vitro citotoksičnost	ISO 10993-5:2009
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 6. dio: Ispitivanja lokalnog djelovanja nakon implantacije	EN ISO 10993-6:2016
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 10. dio: Ispitivanja za osjetljivost kože	ISO 10993-10:2013
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 11. dio: Ispitivanja za sustavnu toksičnost	ISO 10993-11:2018
Biološka procjena medicinskih proizvoda – 17. dio: Utvrđivanje dopuštenih granica za lužnate tvari	EN ISO 10993-17:2009
Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 1. dio: Zahtjevi za materijale, sustave sterilne obloge i sustave ambalaže	ISO 11607-1:2020
Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 2. dio: Zahtjevi za oblikovanje, lijepljenje i postupke sastavljanja	ISO 11607-2:2020
Sterilizacija medicinskoga pribora – Mikrobiološke metode – 1. dio: Određivanje vrste i broja mikroorganizama na proizvodima	ISO 11737-1:2018
Ispitivanja sterilnosti koja se izvode pri definiranju, održavanju i validiranju procesa sterilizacije	ISO 11737-2:2020
Medicinski proizvodi – Sustavi upravljanja kvalitetom – Zahtjevi za zakonsku namjenu	EN ISO 13485:2016 / A11 2022
Sterilizacija proizvoda za zdravstvenu skrb – Tekuća kemijska sredstva za sterilizaciju jednokratnih medicinskih proizvoda u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – Zahtjevi za značajke, razvoj, vrednovanje i rutinsku kontrolu sterilizacijskih postupaka za medicinske proizvode	ISO 14160:2020
Klinička ispitivanja medicinskih proizvoda za ljude – Dobra klinička praksa	ISO 14155:2020
Čisti prostori i odgovarajući kontrolirani okoliš – 1. dio: Razredba čistoće zraka prema koncentraciji čestica	ISO 14644-1:2015
Medicinski proizvodi – Primjena upravljanja rizikom za medicinske proizvode	EN ISO 14971:2019
Medicinski proizvodi – Simboli za upotrebu u označavanju medicinskih proizvoda i informacijama uz medicinske proizvode – 1. dio: Opći zahtjevi	EN ISO 15223-1:2021
Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 1. dio: Primjena upravljanja rizikom	ISO 22442-1:2020
Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 2. dio: Kontrole podrijetla, skupljanje i rukovanje	ISO 22442-2:2020
Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 3. dio: Vrednovanje eliminacije i/ili inaktivacije virusa i uzročnika prijenosne spongiformne encefalopatije (TSE)	EN ISO 22442-3:2007

**Literatura:**

1. Mosala Nezhad, Z., et al., Small intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix®) in cardiovascular surgery: a systematic review. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2016. 22(6): p. 839-850.
2. Virani, S.S., et al., Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021. 143(8): p. e254-e743.
3. 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): p. 72-80.
4. Celermajer, D., et al., Congenital heart disease requires a lifetime continuum of care: a call for a regional registry. 2016, Elsevier. p. 750- 754.
5. Prevention, C.f.D.C.a. Data and statistics on congenital heart defects. 2023 [citirano 22. lipnja 2023.].
6. Dolk, H., et al., Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): p. 841- 849.
7. Baldacci, S., et al., Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*, 2018. 42(3- 4): p. 1-34.
8. Goldberg, J.F., Long-term Follow-up of “Simple” Lesions—Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Coarctation of the Aorta. *Congenital Heart Disease*, 2015. 10(5): p. 466-474.
9. Simeone, R.M., et al., Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2014. 100(12): p. 934-943.
10. Malik, M. and M. Khalid Nuri. Surgical considerations in atrioventricular canal defects. in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Clinic, M. Congenital heart defects in children. 2023 [citirano 22. lipnja 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: p. 126-132.
13. Pineda, A.M., et al., Percutaneous Closure of Intracardiac Defects in Adults: State of the Art. *Journal of Invasive Cardiology*, 2015. 27(12): p. 561-572.
14. Aparisi, A., et al., Comparison of Figulla Flex® and Amplatzer™ devices for atrial septal defect closure: A meta-analysis. *Cardiol J*, 2020. 27(5): p. 524-532.
15. Chambault, A.L., et al., Transcatheter versus surgical closure of atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Cardiology in the Young*, 2022. 32(1): p. 1-9.
16. Goh, E., et al., Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (United Kingdom)*, 2022. 37(7): p. 700-710.
17. Lei, Y.Q., et al., Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for the surgical treatment of atrial septal defects: a meta- analysis and systematic review. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2021. 16(1): p. 266.
18. Mylonas, K.S., et al., Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(5): p. 853-861.
19. Rigatelli, G., et al., Secundum atrial septal defects transcatheter closure versus surgery in adulthood: A 2000-2020 systematic review and meta-analysis of intrahospital outcomes. *Cardiology in the Young*, 2021. 31(4): p. 541-546.
20. Ghaderian, M., et al., Long-Term Outcome After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2021. 46(3): p. 100595.
21. Oster, M., et al., Interventional Therapy Versus Medical Therapy for Secundum Atrial Septal Defect: A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019. 139(14): p. E814-E830.
22. Hong, Z.N., et al., A meta-analysis of perventricular device closure of perimembranous ventricular septal defect. *J Cardiothorac Surg*, 2019. 14(1): p. 119.
23. Weryński, P., et al., Recent achievements in transcatheter closure of ventricular septal defects: A systematic review of literature and a meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 2021. 79(2): p. 161-169.
24. Li, D., et al., Comparisons of 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): p. 115
25. Yi, K., et al., Comparison of transcatheter closure, mini-invasive closure, and open- heart surgical repair for treatment of perimembranous ventricular septal defects in children: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized and observational studies. *Medicine (United States)*, 2018. 97(40).
26. Zhou, Y., et al., Effects of transthoracic device closure on ventricular septal defects and reasons for conversion to open-heart surgery: A meta-analysis. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 12219.
27. Huang, J.S., et al., A meta-analysis of perventricular device closure of doubly committed subarterial ventricular septal defects. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2020. 15(1): p. 28.
28. Lei, Y.Q., et al., Influence of percutaneous catheter intervention for congenital perimembranous ventricular septal defects in children on the cardiac conduction system and associated risk factors: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2022. 17(1): p. 19.
29. Omar, S., et al., Management of post-myocardial infarction ventricular septal defects: A critical assessment. *Journal of Interventional Cardiology*, 2018. 31(6): p. 939-948.
30. Lenko, E., et al., Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(1): p. 98-105.

31. Loomba, R.S., et al., Modified Single-Patch versus Two-Patch Repair for Atrioventricular Septal Defect: A Systematic Review and Meta- Analysis. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019. 10(5): p. 616-623.
32. Wu, Y., et al., Surgical Management for Complete Atrioventricular Septal Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(7): p. 1445- 1457.
33. De Martino, A., A.D. Milano, and U. Bortolotti, Use of Pericardium for Cardiac Reconstruction Procedures in Acquired Heart Diseases-A Comprehensive Review. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2021. 69(1): p. 83-91.
34. Miller, J.R., et al., The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: Management of infants and neonates with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023. 165(1): p. 221-250.
35. Wei, X., et al., Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surg*, 2022. 22(1): p. 18.
36. Di Mauro, M., et al., Mitral valve repair or replacement. How long is this feud to last? *J Card Surg*, 2022. 37(6): p. 1599-1601.
37. Kim, J. and K.T. Lee, Usefulness of Interposition Arteriovenous Bundle Grafts in Free Flap Surgery: A Case Series and Systematic Review. *Ann Plast Surg*, 2022. 89(4): p. 412-418.
38. Orrapin, S., et al., Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 2(2): p. Cd000071.
39. Lazarides, M.K., et al., Editor's Choice - Network Meta-Analysis of Carotid Endarterectomy Closure Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021. 61(2): p. 181- 190.
40. Gagner, M. and P. Kemmeter, Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*, 2020. 34(1): p. 396-407.
41. Escandón, J.M., et al., Free flap transfer with supermicrosurgical technique for soft tissue reconstruction: A systematic review and meta- analysis. *Microsurgery*, 2023. 43(2): p. 171-184.
42. Iop, L., et al., Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2018. 10(Suppl 20): p. S2390.
43. Neethling, W.M., K. Puls, and A. Rea, Comparison of physical and biological properties of CardioCel® with commonly used bioscaffolds. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2018. 26(6): p. 985-992.
44. Vahanian, A., et al., 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 2022. 43(7): p. 561- 632.
45. Lu, Y., et al., Does Quicker Mean Better? Comparison of Rapid Deployment Versus Conventional Aortic Valve Replacement A Meta- Analysis. *International Heart Journal*, 2020. 61(5): p. 951-960.
46. Bouhout, I., et al. Aortic valve interventions in pediatric patients. in *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Elsevier.
47. Ozaki, S., Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019. 27(4): p. 454.
48. Wiggins, L.M., et al., The utility of aortic valve leaflet reconstruction techniques in children and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. 159(6): p. 2369-2378.
49. Chivers, S.C., et al., The Ozaki Procedure With CardioCel Patch for Children and Young Adults With Aortic Valve Disease: Preliminary Experience - a Word of Caution. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019. 10(6): p. 724-730.
50. Kuniyama, T., Annular management during aortic valve repair: a systematic review. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2016. 64: p. 63-71.
51. Grubb, K.J., Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manouguian Techniques. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 20(3): p. 206-218.
52. Zhang, H., et al., Meta-analysis of two different surgical treatments of ischaemic mitral regurgitation with the same outcome: mitral valve repair vs mitral valve replacement. *Acta Cardiologica*, 2016. 71(5): p. 573-580.
53. Mihos, C.G., et al., A systematic review of mitral valve repair with autologous pericardial leaflet augmentation for rheumatic mitral regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2016. 102(4): p. 1400-1405.
54. Etnel, J.R., et al., Outcome after aortic valve replacement in children: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016. 151(1): p. 143-152. e3.
55. Cao, J.Y., et al., Repair of less than severe tricuspid regurgitation during left-sided valve surgery: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*, 2020. 109(3): p. 950- 958.
56. Naylor, R., et al., Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2023. 65(1): p. 7-111.
57. Texakalidis, P., et al., A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2018. 68(4): p. 1241-1256.e1.
58. Huizing, E., et al., A systematic review of patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*, 2019. 69(6): p. 1962-1974. e4.
59. Demirel, S., et al., Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(3): p. 868-882.
60. Sepehrpour, A.H., et al., Pediatric applications of surgical patch angioplasty of the main coronary trunks. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2014. 5(2): p. 283-290.
61. Li, D., et al., Modified single-patch technique versus two-patch technique for the repair of complete atrioventricular septal defect: a meta- analysis. *Pediatric Cardiology*, 2017. 38: p. 1456-1464.
62. Serna Santos, J., et al., Hybrid Revascularization for Extensive Iliofemoral Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2023. 88: p. 90-99.
63. Aramendi, J.I., et al., Partial Hammock Valve: Surgical Repair and Long-Term Follow-Up in 23 Patients. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(6): p. 1854-1859.

65. Parker, M.H., et al., A novel technique using long segment patch angioplasty maturation to increase the maturation rate of arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*, 2021. 74(1): p. 230-236.
66. Léonore, F.T., et al., Short- and Long-Term Outcomes Following Biological Pericardium Patches Versus Prosthetic Patches for Carotid Endarterectomy: A Retrospective Bicentric Study. *Annals of Vascular Surgery*, 2021. 72: p. 66-71.
67. Liesker, D.J., et al., Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, 2023. 77(2): p. 559-566.e1.
68. Ahn, J.S., et al., Outcomes of vein reconstruction using bovine pericardial patch. *Vascular*, 2023. 31(2): p. 292-297.
69. Huang-Lee, L.L., D.T. Cheung, and M.E. Nimni, Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *Journal of biomedical materials research*, 1990. 24(9): p. 1185-1201.
70. Kalejs, M., et al., St Jude Epic heart valve bioprostheses versus native human and porcine aortic valves—comparison of mechanical properties. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009. 8(5): p. 553-556.
71. Yaliniz, H., et al., Short-and mid-term results of xenograft—bovine pericardial patch in the repair of intracardiac defects: final results of a single-centre study. *Cardiology in the Young*, 2014. 24(3): p. 510-514.
72. Neethling, W.M., PC206 Transdifferentiation and Remodeling of a Tissue- Engineered Collagen Scaffold in the Ovine Carotid Model: An Experimental Pilot Study. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(6): p. 195S.
73. Neethling, W., et al., Enhanced biostability and biocompatibility of decellularized bovine pericardium, crosslinked with an ultra-low concentration monomeric aldehyde and treated with ADAPT. *The Journal of Heart Valve Disease*, 2008. 17(4): p. 456-63; discussion 464.
74. Neethling, W., R. Glancy, and A.J. Hodge, Mitigation of calcification and cytotoxicity of a glutaraldehyde-preserved bovine pericardial matrix: improved biocompatibility after extended implantation in the subcutaneous rat model. *The Journal of heart valve disease*, 2010. 19(6): p. 778-785.
75. Brizard, C.P., et al., New engineering treatment of bovine pericardium confers outstanding resistance to calcification in mitral and pulmonary implantations in juvenile sheep model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014. 148(6): p. 3194-3201.
76. Neethling, W., et al., Biostability, durability and calcification of cryopreserved human pericardium after rapid glutaraldehyde-stabilization versus multistep ADAPT® treatment in a subcutaneous rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. 45(4): p. e110-e117.
77. Neethling, W.M., et al., Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel® patch. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013. 17(4): p. 698-702.
78. Neethling, W., et al., Performance of the ADAPT-treated CardioCel® scaffold in pediatric patients with congenital cardiac anomalies: medium to long-term outcomes. *Frontiers in pediatrics*, 2020. 8: p. 198.
79. Strange, G., et al., An evaluation of Admedus' tissue engineering process-treated (ADAPT) bovine pericardium patch (CardioCel) for the repair of cardiac and vascular defects. *Expert Review of Medical Devices*, 2015. 12(2): p. 135-141.
80. Bell, D., et al., Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg*, 2019. 108(6): p. 1883-1888.
81. Bell, D., et al., Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel®) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019. 28(2): p. 284-290.
82. Nordmeyer, S., et al., Results of aortic valve repair using decellularized bovine pericardium in congenital surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 54(6): p. 986-992.
83. Pavy, C., et al., Initial 2-year results of CardioCel® patch implantation in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(3): p. 448-453.
84. Tomšič, A., et al., Initial Experience and Early Results of Mitral Valve Repair With CardioCel Pericardial Patch. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(4): p. 1241-1244.
85. Cua, C.L., et al., Echocardiographic changes in patients with a cylinder mitral valve replacement: Preliminary analysis. *Echocardiography*, 2021. 38(8): p. 1210-1217.
86. van Beynum, I.M., et al., Reconstruction of the Aortic Arch in Neonates and Infants: The Importance of Patch Material. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2021. 12(4): p. 487-491.
87. Patukale, A.A., et al., Performance of CardioCel in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2023. 14(2): p. 211-219.
88. Deutsch, O., et al., Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020. 30(1): p. 64-73.
89. Nordmeyer, S., et al., ADAPT-treated pericardium for aortic valve reconstruction in congenital heart disease: histological analysis of a series of human explants. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019. 56(6): p. 1170-1177.

## 9.0 Povijest revizije

Broj revizije SSCP-a	Datum izdavanja	Opis promjena	Reviziju potvrdilo prijavljeno tijelo
Nije poslano	27. 06. 2023.	Prvo izdanje	<input type="checkbox"/> Da  Jezik potvrde: engleski (odnosi se samo na proizvode klase II.a ili neke proizvode za ugradnju klase II.b (MDR, članak 52. stavak 4. odlomak 2.) za koje prijavljeno tijelo još nije potvrdilo SSCP)  <input type="checkbox"/> Ne
A	30. 05. 2024.	Ažuriranja u skladu s povratnim informacijama prijavljenog tijela, uklonjene informacije o ojačavanju rezova spojenih šavovima, ažurirana populacija pacijenata	<input checked="" type="checkbox"/> Da  Jezik potvrde: engleski (odnosi se samo na proizvode klase II.a ili neke proizvode za ugradnju klase II.b (MDR, članak 52. stavak 4. odlomak 2.) za koje prijavljeno tijelo još nije potvrdilo SSCP)  <input type="checkbox"/> Ne
B	27. 02. 2025.	Informacije o ojačavanju rezova spojenih šavova ponovno su dodane za VascuCel	<input type="checkbox"/> Da  Jezik potvrde: engleski (odnosi se samo na proizvode klase II.a ili neke proizvode za ugradnju klase II.b (MDR, članak 52. stavak 4. odlomak 2.) za koje prijavljeno tijelo još nije potvrdilo SSCP)  <input checked="" type="checkbox"/> Ne; ispravci su izvršeni radi usklađivanja s Uputama za uporabu koje su poslane prijavljenom tijelu

## 10. Informacije za pacijente

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti proizvoda namijenjen pacijentima dostupan je u nastavku.

Ovaj Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (engl. *Summary of Safety and Clinical Performance*, SSCP) namijenjen je za pružanje javnog pristupa ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosne i kliničke učinkovitosti proizvoda. Informacije navedene u nastavku namijenjene su pacijentima ili laicima. Detaljniji sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti možete dobiti tako da se obratite svojem liječniku.

SSCP nije namijenjen za davanje općih savjeta o liječenju zdravstvenog stanja. Obratite se svojem liječniku ako imate pitanja o svojem zdravstvenom stanju ili o uporabi proizvoda u vašem slučaju. Ovaj SSCP nije namijenjen da zamijeni iskaznicu implantata ili Upute za uporabu u kojima su navedene informacije o sigurnoj uporabi proizvoda.

### 1. Opće informacije o proizvodu

#### a. Trgovački naziv proizvoda

- i. Zakrpa CardioCel (za srce) i zakrpa VascuCel (za krvne žile)

#### b. Naziv i adresa proizvođača

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

#### c. Osnovni UDI-DI

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

#### d. Godina kada je proizvodu prvi put dodijeljena oznaka CE

- i. Proizvodu CardioCel oznaka CE dodijeljena je 2013. godine, a proizvodu VascuCel 2019. godine

### 2. Namjena proizvoda

#### a. Namjena

- i. Zakrpa za srce namijenjena je za uporabu kao zakrpa za defekte srca i krvnih žila. Zakrpa je trajni implantat koji se upotrebljava za popravak oštećenih arterija ili srčanog tkiva.
- ii. Vaskularna zakrpa namijenjena je za uporabu kao zakrpa pri popravku krvnih žila tijekom liječenja dijalizom i za ojačavanje rezova spojenih kirurškim spajalicama. Zakrpa je trajni implantat koji se upotrebljava za popravak oštećenih arterija.

#### b. Indikacije i predviđene skupine pacijenata

- i. Zakrpa za srce namijenjena je za uporabu pri popravku srca i krvnih žila.
- ii. Vaskularna zakrpa indicirana je za uporabu kao zakrpa pri liječenju začepjenih arterija, popravku oslabljenih arterija, popravku krvnih žila pri liječenju dijalizom i za ojačavanje rezova spojenih kirurškim spajalicama.

#### iii. Skupine pacijenata:

Predviđenu ciljnu populaciju za zakrpu za srce čine pacijenti bilo kojeg spola, dobi ili etničkog podrijetla kojima je potreban trajni implantat za popravak srčanog tkiva. Ne postoje podaci o uporabi ovog proizvoda u trudnica.

Predviđenu ciljnu populaciju za vaskularnu zakrpu čine pacijenti bilo kojeg spola, dobi ili etničkog podrijetla kojima je potreban popravak krvnih žila. Ne postoje podaci o uporabi ovog proizvoda u trudnica i djece. Kirurg prema vlastitom nahođenju odlučuje hoće li upotrebljavati proizvod u toj populaciji.

c. Ne upotrebljavati u osoba s poznatom alergijom na krave

### 3. Opis proizvoda

#### a. Opis proizvoda i materijal/tvari u kontaktu s tkivima pacijenta

i. Zakrpe su izrađene od osrčja krava koje se pripremaju primjenom tehnologije LeTEP za obradu tkiva. Proizvodi su sterilni, sivkasto-bijeli, vlažni, prethodno izrezani ravni listovi acelularnog kolagena, koji se isporučuju sterilni u otopini i zatvoreni u spremniku nepropusnom za zrak ili vlagu. Zakrpe se isporučuju u raznim veličinama.

#### b. Informacije o ljekovitim tvarima u proizvodu, ako ih ima

i. Nije primjenjivo

#### c. Opis načina na koji proizvod postiže predviđeni način djelovanja

i. Prema propisima, zakrpa postiže svoj učinak na nefarmakološki način. Taj cilj postiže tako što djeluje kao fizička barijera.

#### d. Opis pribora, ako je primjenjivo

i. Nije primjenjivo

### 4. Rizici i upozorenja

*Obratite se svojem liječniku ako smatrate da imate nuspojave povezane s proizvodom ili njegovom uporabom ili ako ste zabrinuti zbog rizika. Ovaj dokument nije namijenjen da zamijeni savjetovanje s liječnikom ako je ono potrebno.*

Mogući štetni događaji povezani s proizvodom	Težina	Učestalost	Broj prioriteta rizika (engl. <i>Risk Priority Number, RPN</i> )
Ponovno suženje (restenoza) arterije koja je proširena	7	2	14
Upala unutrašnje ovojnice srčanih komora i zalistaka koja je opasna po život (infektivni endokarditis)	8	2	16
Nakupljanje viška kalcija (kalcifikacija)	8	2	16
Raspadanje crvenih krvnih stanica (hemoliza)	7	2	14
Krvni ugrušci u venama (tromboembolija)	7	2	14
Upala	6	1	6
Propadanje (degeneracija) implantata	7	2	14
Stvaranje klinički značajnog fibroznog tkiva	8	2	16
Infekcija	8	2	16
Zgrušavanje krvi u veni (tromboza)	7	2	14
Proširenje presatka (dilatacija)	7	1	7
Srčani udar (infarkt miokarda)	9	2	18
Krvarenje	8	2	16
Moždani udar	9	1	16
Smrt	10	1	10

Potencijalni štetni događaji povezani sa zahvatom	Težina	Učestalost	Broj prioriteta rizika (engl. <i>Risk Priority Number, RPN</i> )
Suženje cjevastih struktura (stenozna)	7	4	28
Opstrukcija protoka	7	4	28
Kada srce ne može dobro pumpati jer se vreća oko njega zadebljala (perikardne adhezije)	8	2	16
Oštećena stijenka krvne žile koja dovodi do curenja (nastanak pseudoaneurizme)	8	1	8
Puknuće zakrpe	10	1	10

- **Kako se mogući rizici kontroliraju ili kako se upravlja njima**
  - Analizom je potvrđeno da koristi nadilaze bilo koje preostale rizike i da je rizik smanjen u najvećoj mogućoj mjeri.

- **Preostali rizici i nuspojave**

- Pročitajte Upute za uporabu proizvoda ili se obratite svojem liječniku.

- **Upozorenja i mjere opreza**

1. Vaš novi proizvod strano je tijelo te je stoga potrebno pažljivo praćenje i pažljivo promatranje. Za potpuni oporavak može biti potrebno 6 – 8 tjedana.
2. Nakon postavljanja područje implantata može biti otečeno i osjetljivo na dodir do tjedan dana.
3. Pratite dolazi li do pojave novog crvenila ili osjetljivosti.
4. Pratite dolazi li do otvaranja rezova.
5. Pratite dolazi li do utrnulosti, pojave trnaca ili boli.

NAPOMENA: ako osjetite bilo koji od simptoma opisanih pod stavkama 3., 4. ili 5., obratite se svojem liječniku.

6. Nemojte bušiti ni dodirivati zakrpu.
7. Ako je zakrpa ugrađena u nogu, očekuje se oticanje u udu zbog povećanog protoka krvi. Podignite ili pomičite ud prema uputama liječnika.
8. Preporučuje se da mjesto kirurške rane bude pokriveno prvih tjedan dana kako bi se zaštitila koža i rezovi. (Sljedite upute liječnika.)
9. Zavoje ili obloge na rani nosite prema uputama liječnika.
10. Ako vam je preko rezova postavljena ljepljiva kirurška traka ili trakice, nosite široku odjeću koja ne pranja na rezove. Ljepljiva kirurška traka ili trakice uvit će se i samostalno otpasti nakon tjedan dana.
11. Možete se tuširati ili močiti rezove nakon odobrenja liječnika. NEMOJTE namakati i trljati rezove ili ih izlagati izravnom mlazu tuša.
12. NEMOJTE se kupati u kadi, hidromasažnoj kadi ili bazenu. Pitajte liječnika kada ćete ponovno moći izvoditi te aktivnosti.
13. Liječnik će vam reći koliko često trebate mijenjati oblogu na rani i kada je možete prestati upotrebljavati. Održavajte rezove suhima. Ako se rezovi šire na prepone, postavite suhu gazu preko rezova kako biste ih održali suhima.
14. Čistite rezove sapunom i vodom svaki dan nakon što to liječnik odobri. Pažljivo pratite ima li bilo kakvih promjena. Nježno osušite rez tapkanjem.
15. NE stavljajte losion, kremu ni biljne pripravke na rezove bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.
16. Zatražite od liječnika upute o uzimanju bilo kakvih lijekova na recept ili lijekova koji se izdaju bez recepta nakon kirurškog zahvata.

### Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja

a. **Kliničke informacije o proizvodu**

Zakrpe su proizvodi klase III. i sve su dostupne na tržištu SAD-a; godine 2013. oznaka CE dodijeljena je zakrpi CardioCel, a godine 2019. zakrpi VascuCel te su od tada te zakrpe dostupne i na tržištu u Europi. Za funkcioniranje zakrpa ne primjenjuje se nova tehnologija. Ove vrste proizvoda već se nekoliko godina upotrebljavaju u medicinskom području odnosno u području kardiovaskularne i vaskularne kirurgije. Od odobrenja proizvoda u SAD-u i dodjeljivanja oznake CE nisu izvršene nikakve klinički značajne promjene proizvoda.

b. **Klinički dokazi za oznaku CE**

Godine 2013. oznaka CE prvi je put dodijeljena zakrpi CardioCel, a godine 2019. zakrpi VascuCel. Provedena su ispitivanja da bi se osiguralo da su presadci sigurni i učinkoviti. Za više pojedinosti pogledajte Upute za uporabu.

c. **Sigurnost**

U tijeku su klinička ispitivanja ovog presatka koja se provode radi potvrde sigurnosti i učinkovitosti tijekom cijelog očekivanog vijeka trajanja proizvoda putem proaktivnog i kontinuiranog prikupljanja podataka.

d. **Druge mogućnosti**

Kada razmatrate druge oblike liječenja, preporučuje se da se obratite svojem liječniku koji može uzeti u obzir vašu pojedinačnu situaciju.

e. **Preporučena obuka za korisnike**

Ovaj proizvod namijenjen je kirurzima. S obzirom na složenost ovog kirurškog zahvata, kirurg treba donijeti odluku o odgovarajućem kirurškom zahvatu te odabrati odgovarajuću vrstu presatka i terapiju koja će se primjenjivati prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata.