

## 1.0 Identificazione del dispositivo e informazioni generali

i) **Numero del documento:** MS-0102

ii) **Nomi commerciali dei dispositivi:** CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch

iii) **Nome e indirizzo del produttore:**

Nome legale del produttore:	LeMaitre Vascular, Inc.
Indirizzo:	63 Second Avenue, Burlington, MA 01803, Stati Uniti

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

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

vi) **Codici articolo, descrizioni e UDI di base del dispositivo**

Numero di catalogo	Nome del prodotto	Dimensioni
EC0202	CardioCel Adapted Collagen Scaffold (Scaffold in collagene trattato CardioCel)	2x2 cm
EC0404	CardioCel Adapted Collagen Scaffold	4x4 cm
EC0508	CardioCel Adapted Collagen Scaffold	5x8 cm
EC0614	CardioCel Adapted Collagen Scaffold	6x14 cm
EC0404N	CardioCel Neo Adapted Collagen Scaffold (Scaffold in collagene trattato CardioCel Neo)	4x4 cm
EC0508N	CardioCel Neo Adapted Collagen Scaffold	5x8 cm
EV0880	VascuCel Bioscaffold Patch (Patch in bioscaffold VascuCel)	0,8x8 cm
EV1014	VascuCel Bioscaffold Patch	1x14 cm
EV2080	VascuCel Bioscaffold Patch	2x8 cm

vii) **Nomenclatura dei dispositivi medici Codice/Descrizione GMDN:** 35273

**Codice/Descrizione CND:** P07020101 **Codice EMDN/Descrizione:** 57889

viii) **Classe del dispositivo**

Nome del produttore	Classificazione MDR	Regola
CardioCel Cardiovascular Patch (Patch cardiovascolare CardioCel)	III Impiantabile	8 e 18
VascuCel Vascular Patch (Patch vascolare VascuCel)	III Impiantabile	8 e 18

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

Nome dispositivo	Data del marchio CE iniziale	Autorità
CardioCel Cardiovascular Patch	13-AGO-2013	MDD 93/42/CEE
VascuCel Vascular Patch	07-MAR-2019	

**x) Rappresentante autorizzato, se applicabile; nome e SRN**

Rappresentante autorizzato per l'UE:	LeMaitre Vascular GmbH Otto-Volger-Str. 5a/b 65843, Sulzbach/Ts., Germania
SRN:	DE-AR-000013539

**xi) Nome dell'ente notificato (l'ente notificato che convaliderà la Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica [SSCP]) e numero di identificazione unico dell'ente notificato**

BSI Group The Netherlands B.V. Numero di identificazione: 2797  
Dite Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, Paesi Bassi

**2.0 Uso previsto del dispositivo**

- i) Scopo previsto: CardioCel cardiovascular patch (patch cardiovascolare CardioCel) è indicato per l'uso come patch per difetti cardiaci e vascolari. Il materiale del patch è un impianto permanente utilizzato per la riparazione di arterie o tessuti cardiaci danneggiati.  
VascuCel Vascular patch è indicato per l'uso come "cerotto" in caso di ricostruzione vascolare periferica e come rinforzo della linea di sutura.
- ii) Indicazione/i e popolazione/i target:
- CardioCel cardiovascular patch è indicato per l'uso nella riparazione di difetti cardiaci e vascolari, compresi i difetti intracardiaci e i difetti settali, per la riparazione valvolare e dell'annulus e per la ricostruzione dei grandi vasi.
  - VascuCel Bioscaffold Patch è indicato per l'uso come materiale protesico nel trattamento della malattia carotidea durante l'intervento di endoarterectomia carotidea, nel trattamento degli aneurismi durante le riparazioni dell'arteria femorale, per la riparazione dei vasi durante le revisioni degli accessi artero-venosi e per il rinforzo delle linee di sutura.

## Popolazione target:

CardioCel cardiovascular patch è indicato per pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia che necessitino di un impianto permanente per la riparazione di malformazioni cardiache congenite e altre deformità o difetti cardiaci conseguenti a lesioni o disfunzioni cardiache, per i quali la riparazione con il materiale protesico sia clinicamente indicata. Non sono disponibili dati sull'uso di questo dispositivo su donne in gravidanza.

VascuCel vascular patch è indicato per pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia che necessitino di riparazione vascolare. Non sono disponibili dati sull'uso di questo dispositivo su donne in gravidanza o bambini. Spetta al chirurgo decidere se utilizzarlo su questa popolazione.

- iii) Controindicazioni e/o limitazioni
- Controindicato in pazienti con ipersensibilità nota o sospetta al collagene bovino e al pericardio bovino.

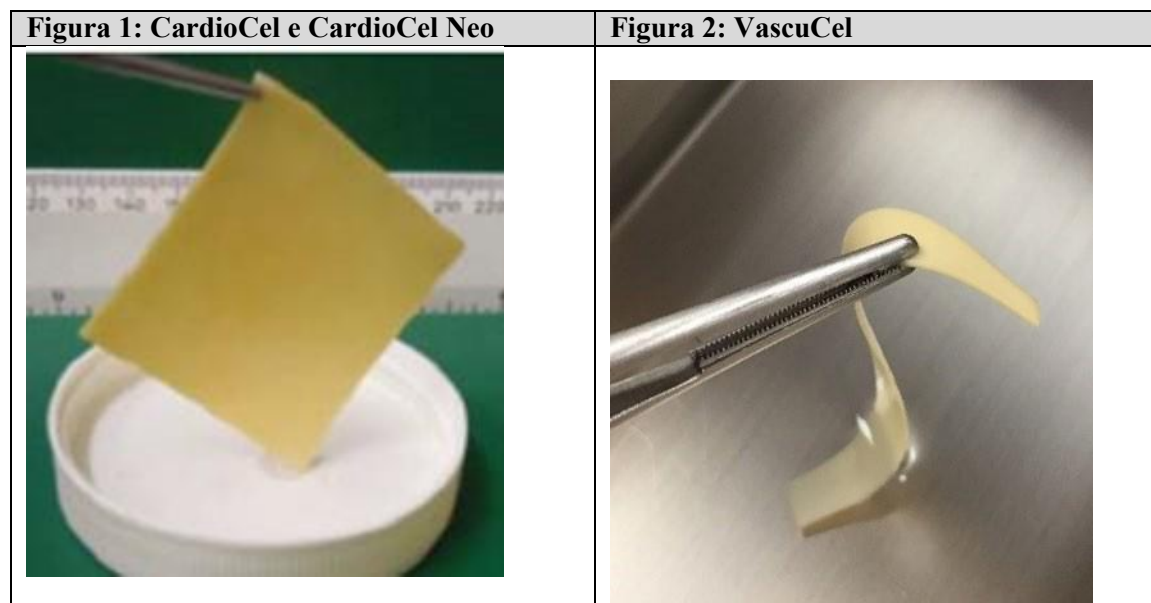
**3.0 Descrizione dispositivo**

- i) Descrizione del dispositivo

CardioCel Bioscaffold Patch (figura 1) e VascuCel Bioscaffold Patch (figura 2) sono matrici biologiche di rinforzo preparate da pericardio bovino con la tecnologia di trattamento tissutale (ingegneria tissutale) ADAPT®. I dispositivi sono fogli piatti di collagene acellulare sterili, di colore bianco sporco, umidi e pretagliati, presentati sterili in una soluzione di glicole propilenico e sigillati in un contenitore impermeabile all'aria e all'umidità. CardioCel Bioscaffold Patch e VascuCel Bioscaffold Patch sono disponibili in diverse misure. L'etichetta CardioCel Neo identifica prodotti con uno spessore di 0,25-0,40 mm ed è disponibile in 2 formati: 4 cmx4 cm e 5 cmx8 cm (tutti piatti).

CardioCel Bioscaffold Patch e VascuCel Bioscaffold Patch sono prodotti da pericardio bovino proveniente esclusivamente da mandrie originarie dell'Australia di razze Bos Taurus, tra cui Hereford, Poll Hereford, Angus, Murray Grey, Shorthorn, Charolais, Limousin e Simmental. L'Australia, non avendo mai registrato un caso di encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE) negli animali, è considerata dall'Organizzazione mondiale per la salute animale ([www.oie.int](http://www.oie.int)) a rischio trascurabile per l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e la scrapie. CardioCel Bioscaffold Patch e VascuCel Bioscaffold Patch sono costituiti da tessuto di pericardio bovino ingegnerizzato, reticolato in soluzione di glutaraldeide (GA) diluita e trattato con il processo anti-calcificazione ADAPT, che si è dimostrato in grado di attenuare la calcificazione in studi su animali di piccola e grande taglia. Al CardioCel Bioscaffold Patch o al VascuCel Bioscaffold Patch non viene aggiunta alcuna sostanza medicinale. Lo scaffold detossificato e inerte funziona come struttura rigenerativa per la riparazione cellulare. Il tessuto pericardico viene trattato in conformità alla norma ISO 22442-2:2020 Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Parte 2: Controlli sull'approvvigionamento, la raccolta e il trattamento.

CardioCel Bioscaffold Patch è previsto per l'impianto permanente nell'uomo, indicato per il trattamento di difetti cardiaci e vascolari, tra cui i difetti intracardiaci, i difetti del setto, per la riparazione valvolare e dell'annulus, per la ricostruzione dei grandi vasi e la ricostruzione dei vasi periferici. VascuCel Bioscaffold Patch è anch'esso previsto per l'impianto in permanenza nell'uomo, indicato per l'uso come materiale protesico per la riparazione di grandi vasi e la ricostruzione vascolare periferica. La scelta del dispositivo dipende dalle dimensioni e dalla posizione del sito chirurgico. CardioCel Bioscaffold Patch e VascuCel Bioscaffold Patch sono previsti per consentirne il taglio nella forma desiderata e l'impianto con tecnica di sutura a mano libera. I dispositivi possono essere rifilati per ottenere la forma e le dimensioni occorrenti.



- ii) Un riferimento alle generazioni precedenti: il prodotto è un prodotto maturo attualmente sul mercato per un uso previsto consolidato.
- iii) Non ci sono caratteristiche di design, indicazioni, dichiarazione di efficacia o popolazioni target nuove per il dispositivo in questione.
- iv) Descrizione di tutti gli accessori destinati all'uso in combinazione con il dispositivo: con questo dispositivo non sono forniti accessori.
- v) Descrizione di tutti gli altri dispositivi e prodotti che sono destinati a essere utilizzati in combinazione con il dispositivo: nessun altro dispositivo o prodotto è destinato a essere utilizzato in combinazione con questo dispositivo.

**4.0 Rischi e avvertenze**

- i) Rischi residui ed effetti indesiderati
  - La valutazione del rischio residuo viene condotta come parte dei nostri FMEA (Failure Mode and Effects Analysis, Analisi dei Modi e degli Effetti dei Guasti) e della procedura di gestione del rischio. Abbiamo concluso che i benefici superano tutti i rischi residui e che il rischio è stato ridotto il più possibile.
- ii) Potenziali complicanze:

<b>Eventi avversi elencati nelle Istruzioni per l'uso</b>	<b>Tasso %</b>	<b>Fonte dal CER (Clinical Evaluation Report, Rapporto di Valutazione Clinica)</b>
Sanguinamento	NR (nessun tasso)	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Calcificazione	0,44 0,09-0,35 0,14	Dati non clinici Stato dell'arte Dati del dispositivo
Decesso	1,2 0,2	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Degenerazione degli impianti	NR	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Dilatazione	NR	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Ostruzione del flusso	NR	Stato dell'arte
Formazione di tessuto fibroso clinicamente significativa	NR	Dati non clinici Stato dell'arte Dati del dispositivo
Emolisi	NR NR	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Infezione	Minore NR 0,4 0 Adulti NR 0,21 3,3	Minore Dati non clinici Stato dell'arte Dati del dispositivo Adulti Dati non clinici Stato dell'arte Dati del dispositivo
Endocardite infettiva	6,6	Dati del dispositivo
Infiammazione	NR	Dati non clinici Stato dell'arte

Infarto miocardico	NR 1,6	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Rottura del patch	NR	Dati non clinici
Aderenze pericardiche	NR	Stato dell'arte
Formazione di pseudoaneurisma	NR	Stato dell'arte
Restenosi	3,1	Dati del dispositivo
Stenosi	4,3 1,5	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Ictus	2,4 1,6	Stato dell'arte Dati del dispositivo
Tromboembolia	0,88	Dati del dispositivo
Trombosi	1,2 0	Stato dell'arte Dati del dispositivo

NR= nessun tasso

### iii) Avvertenze e precauzioni

#### Avvertenze

1. L'uso del dispositivo in seguito a una compromissione della sterilità può causare infezioni.

#### Precauzioni

1. I danni al dispositivo causati dall'esposizione a sostanze chimiche, congelamento, calore estremo o sterilizzazione chimica da parte dell'utente non sono stati oggetto di indagini. Pertanto, non è noto l'esito chirurgico a lungo termine dopo l'esposizione.
2. Conservare la confezione con il lato destro in alto.
3. La parte esterna del barattolo non è sterile e non deve essere posizionata nel campo sterile.
4. Non utilizzare il dispositivo se il sigillo a prova di manomissione è rotto.
5. Non utilizzare il dispositivo se l'indicatore Freeze (Congelamento) è scattato.
6. Non utilizzare il dispositivo se vi sono segni di danni o perdite dal vaso o se la soluzione appare torbida, in quanto la sterilità del prodotto potrebbe essere stata compromessa.
7. Non esporre il cerotto a soluzioni, sostanze chimiche, antibiotici, antimicotici o altri farmaci ad eccezione della soluzione di conservazione o della soluzione fisiologica sterile, in quanto potrebbero verificarsi danni irreparabili al cerotto stesso, che potrebbero non risultare evidenti al controllo visivo.
8. Prima dell'intervento, i futuri pazienti o i loro rappresentanti devono essere informati delle possibili complicanze che possono essere associate all'uso di questo dispositivo.
9. Come per qualsiasi intervento chirurgico, l'infezione è una possibile complicanza. Monitorare il paziente per rilevare eventuali infezioni e adottare le misure terapeutiche appropriate.

- iv) Altri aspetti pertinenti della sicurezza, incluso un riepilogo delle Azioni correttive di sicurezza sul campo (Field Safety Corrective Action, FSCA), compreso l'Avviso di sicurezza in campo (Field Safety Notice, FSN) se applicabile.

**Vendite per anno e regione:**

<b>Reclami per regione/anno</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Totale</b>
Vendite totali	1.743	7.569	11.246	7.360	8.525	36.443
Totale reclami	6	24	36	40	87	193
Tasso totale di reclami	0	0,317%	0,320%	0,543%	1,021%	0,530%
<b>UE</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Totale</b>
Reclami	0	3	13	3	4	23
Vendite	203	1.785	5.355	1.854	2.896	12.093
Tasso (reclami/vendite)	0	0,168%	0,243%	0,162%	0,138%	0,190%
<b>STATI UNITI</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Totale</b>
Reclami	5	21	15	24	28	93
Vendite	1.471	5.288	5.399	4.983	4.905	22.046
Tasso (reclami/vendite)	0,340%	0,397%	0,278%	0,482%	0,571%	0,422%
<b>APAC</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Totale</b>
Reclami	1	0	8	13	55	77
Vendite	69	496	492	523	724	2.304
Tasso (reclami/vendite)	1,449%	0,000%	1,626%	2,486%	7,597%	3,342%

*\*Fino a dicembre*

**I reclami per tipo/categoria sono riassunti nella tabella seguente:**

<b>Categoria di reclamo</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Totale</b>	<b>Tasso di reclami</b>
Esposizione a basse temperature	0	1	2	14	51	68	0,187%
Danno al flacone	5	6	21	14	14	60	0,165%
Spessore del patch	0	3	1	10	1	15	0,041%
Stenosi	0	0	10	0	2	12	0,033%
Esposizione ad alte temperature	0	10	0	0	0	10	0,027%
Scatola esterna danneggiata	0	0	1	0	6	7	0,019%
Difetto di confezionamento (distacco della sigillatura)	0	0	0	0	5	5	0,014%
Retrazione del patch	0	4	0	0	0	4	0,011%
Difetto di confezionamento (patch nel coperchio)	0	0	0	1	2	3	0,008%
Imballaggio umido	0	0	0	0	2	2	0,005%
Complicanze mediche	0	0	0	0	2	2	0,005%
Nessun guasto del dispositivo	1	0	0	0	0	1	0,003%
Difetto di confezionamento (patch mancante)	0	0	0	1	0	1	0,003%
Problema di etichettatura	0	0	1	0	0	1	0,003%
Indicatore di temperatura difettoso	0	0	0	0	1	1	0,003%
Errore dell'utente	0	0	0	0	1	1	0,003%

Le principali categorie di reclami per i dispositivi in questione sono state l'esposizione a basse temperature (n=68), i danni al flacone (n=60) e lo spessore del patch (n=15). In totale sono stati presentati 54 reclami, come indicato nella tabella precedente.

**Azioni correttive e preventive:**

Le azioni correttive e preventive sono gestite come definito nella CAPA SOP14-001. Nel periodo di riferimento tra il 1° gennaio 2019 e il 31 dicembre 2023 (sulla base dei dati del CER), è stata aperta 1 CAPA per i dispositivi in questione. Questa CAPA è stata completata e chiusa il 29 settembre 2023. Nella tabella seguente è riportata una sintesi delle CAPA aperte durante il periodo di riferimento.

CAPA Numero/aperta	Riepilogo CAPA	Stato
2022-030/07 ott 2022	Esposizione a basse temperature - l'indicatore di congelamento è stato esposto a una temperatura di 0 °C o inferiore. La SOP è stata aggiornata ed è stata aggiunta un'etichetta con la dicitura "Non congelare"	Chiusa, 29 settembre 2023

**Azioni correttive per la sicurezza sul campo:**

LeMaitre ha inviato 0 notifiche di azione sul campo per la famiglia di prodotti CardioCel e VascuCel Patch durante il periodo di riferimento dal 01 gennaio 2018 al 31 dicembre 2023 (sulla base dei dati del CER).

**5.0 Riepilogo della valutazione clinica e del follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF)**

- i) **Riepilogo dei dati clinici relativi al dispositivo equivalente, se pertinente:** NA
- ii) **Riepilogo dei dati clinici delle indagini condotte sul dispositivo prima della marcatura CE, se applicabile**

Prima della preparazione del CER sono state condotte le seguenti indagini cliniche sul prodotto CardioCel. Queste indagini cliniche sono state identificate tramite ricerche nei database degli studi clinici o fornite dal produttore; le indagini cliniche discusse in questa sezione non si sovrappongono necessariamente a quelle della letteratura. Tuttavia, quando viene identificata una sovrapposizione tra gruppi di pazienti, si è cercato di evitare i dati duplicati. Questo insieme di dati è stato valutato per la sua rilevanza in base alla MDCG 2020-6 e di seguito viene fornita una sinossi dei dati ritenuti rilevanti per la presente valutazione clinica.

1. Studio di fase II per dimostrare la sicurezza, l'efficacia e la performance clinica di CardioCel in pazienti pediatriche con anomalie cardiache congenite (2013) Nota: questo studio, pubblicato da Neethling W. et al. nel 2013, ha lo stesso gruppo iniziale di 30 pazienti dello studio del 2020 sempre di Neethling W. et al. Entrambi gli studi riportano analisi degli esiti per lo stesso gruppo iniziale di pazienti sottoposti a trattamento con CardioCel. La prima analisi dei dati riporta gli esiti immediati e a breve termine (fino a 12 mesi di follow-up), mentre la seconda riporta gli esiti a medio e lungo termine, fino a 10 anni di follow-up.

**Obiettivi:** valutare la sicurezza, l'efficacia e le prestazioni cliniche di CardioCel per la correzione di anomalie cardiache congenite in pazienti pediatriche. Il rationale di questo studio era valutare l'efficacia anti-calcificazione di CardioCel durante una sperimentazione clinica di fase II.

Le prestazioni del dispositivo sono state valutate attraverso la documentazione di:

- morbilità precoce (< 30 giorni);
- l'incidenza nel tempo delle complicanze correlate al dispositivo (ad es. guasto del dispositivo, tromboembolia, perdite strutturali, infezioni, reintervento e sostituzione del dispositivo); e
- le prestazioni emodinamiche del dispositivo (ecocardiografia). Gli obiettivi

- secondari erano la valutazione di alcune caratteristiche progettuali quali:
  - caratteristiche di manipolazione;
  - caratteristiche di forma e dimensionamento; e
  - complicanze dell'impianto.

**Metodologia:**

Trenta pazienti pediatriche di un unico centro in Sudafrica sono stati sottoposti all'impianto di CardioCel per la correzione di difetti cardiaci congeniti. Sono stati selezionati pazienti con anatomia e sintomatologia sufficienti a giustificare l'applicazione di CardioCel come sostituto bioprotesico per le procedure di riparazione chirurgica durante un intervento a cuore aperto. In particolare, si trattava di ASD (Atrial Septal Defect, Difetto Interatriale), VSD (Ventricular Septal Defect, Difetto InterVentricolare), AVSD (Atrioventricular Septal Defect, difetto del setto atrioventricolare), allargamento della radice aortica e ricostruzione dell'RVOT (Right Ventricular Outflow Tract, Tratto di Efflusso del Ventricolo Destro). Le prime procedure di follow-up comprendevano la raccolta di dati peri- e post-operatori. La valutazione post-operatoria è stata effettuata tramite ecocardiografia a 6 e 12 mesi dall'intervento e in base a una risonanza magnetica (RM) su 10 pazienti selezionati a caso a 12 mesi. Ulteriori dati di follow-up fino a 36 mesi sono stati resi disponibili in uno studio di estensione per diagnosi, classe funzionale e procedure specifiche.

**Risultati:**

Il primo impianto è stato eseguito il 29 aprile 2008 e l'ultimo il 1° settembre 2009. Complessivamente, cinque pazienti (17%) sono deceduti per fattori non correlati al trapianto; un paziente (3,3%) è risultato perso al follow-up; un altro paziente si è presentato per i dati a sei mesi, ma successivamente non si è presentato al follow-up a 12 mesi. I motivi della perdita dei due pazienti (6,6%) al follow-up, sono stati il trasferimento in una diversa area geografica e le difficoltà del viaggio. Ulteriori dettagli sul follow-up sono riportati nella Tabella 9.

Sono stati registrati cinque decessi; due pazienti sono deceduti nei primi 30 giorni del post-operatorio (mortalità precoce): Un paziente a cui era stato diagnosticato un arco aortico ipoplasico, una trasposizione delle grandi arterie (TGA) associata a coartazione aortica (CoA) è deceduto 3 giorni dopo l'intervento a causa di una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) dovuta a danno polmonare correlato alla trasfusione. Un secondo paziente è deceduto a causa di una crisi ipertensiva polmonare dopo la correzione di un *truncus arteriosus*. Tre pazienti sono morti >3 mesi dopo l'intervento (mortalità tardiva): 1 paziente (di 3 mesi di età) è morto per un chilotorace bilaterale e setticemia. Un secondo paziente (di 18 mesi di età) ha contratto una polmonite acquisita in comunità (PAC) ed è morto per sepsi e bassa perfusione polmonare. Un terzo paziente (di 5 anni di età) è morto 3 mesi dopo l'intervento in un ospedale di comunità per arresto cardiaco. Su 5 pazienti deceduti, l'esame ecocardiografico ha rilevato la presenza di un leak residuo in un caso, riscontrato ai controlli di 6 e 12 mesi.

Questi eventi sono stati considerati non correlati all'innesto.

I risultati delle ecocardiografie hanno rivelato riparazioni anatomicamente intatte ed emodinamicamente stabili, senza alcuna calcificazione visibile del patch. Non sono stati osservati segni di calcificazione nelle risonanze magnetiche dei 10 pazienti selezionati casualmente per la valutazione. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di calcificazione del dispositivo, infezione o eventi tromboembolici. Sebbene siano state misurate soggettivamente, le caratteristiche del dispositivo, tra cui maneggevolezza, forma, dimensioni e le complicanze peri-operatorie sono state giudicate accettabili nella maggioranza dei casi. Nei pazienti con cardiopatia congenita, seguiti per 12 mesi, CardioCel ha dimostrato un'efficacia duratura e proprietà emodinamiche favorevoli. Non sono state osservate morbilità o mortalità legate all'innesto. Diciannove pazienti sono stati

valutati dopo 18 mesi, 12 pazienti dopo 24 mesi e sei pazienti dopo 36 mesi di follow-up. Tutti i pazienti non hanno avuto complicanze o eventi avversi correlati al patch.

I risultati ecocardiografici hanno mostrato un'emodinamica intatta e nessuna evidenza di calcificazione visibile del patch CardioCel alla valutazione a 18, 24 e 36 mesi.

**TABELLA 9 DIAGNOSI, CLASSI FUNZIONALI NYHA E PROCEDURE CHIRURGICHE**

<b>Diagnosi</b>	<b>N (%)</b>
Riparazione del difetto del setto ventricolare (VSD)	13 (43)
Difetto del setto atrioventricolare (AVSD)	3 (10)
Difetto del setto atriale (ASD)	1 (3)
Tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT)	2 (7)
Altro	2 (7)
ASD e VSD	1 (3)
VSD e RVOT	4 (13)
ASD, VSD e RVOT	1 (3)
VSD e altro	3 (10)
<b>Classe funzionale NYHA</b>	<b>N (%)</b>
Classe I	20 (67)
Classe II	7 (23)
Classe III	2 (7)
Classe IV	1 (3)
<b>Procedura chirurgica primaria</b>	<b>N (%)</b>
Riparazione del difetto del setto ventricolare (VSD)	14 (47)
Difetto del setto atrioventricolare (AVSD)	3 (10)
Difetto del setto atriale (ASD)	1 (3)
ASD e VSD	2 (7)
VSD e RVOT	6 (20)
VSD e altro	2 (7)
Patch vascolare	1 (3)
Altro	1 (3)
<b>Follow-up</b>	<b>N (%)</b>
Numero totale di impianti	30
Perdita di pazienti per mortalità non correlata all'innesto	5
Follow-up a 6 mesi	21/25 (84)
Follow-up a 12 mesi	18/25 (72)
Follow-up a >12 mesi	14/25 (56)

*Conclusione:*

Nei pazienti con cardiopatia congenita, seguiti per 12 mesi, CardioCel si è dimostrato sicuro, efficace, durevole e con proprietà emodinamiche favorevoli. Durante lo studio si sono verificati cinque decessi, ma nessuno di questi risultava correlato al dispositivo. Nello studio di estensione fino a 84 mesi non è stata osservata alcuna morbilità o mortalità correlata all'innesto, né sono stati segnalati eventi avversi correlati all'innesto. Per tutti i pazienti sono stati ottenuti dati emodinamici stabili all'ecocardiografia di follow-up a 12 mesi, oltre che al follow-up a 18-36 mesi su 19 soggetti (76% della popolazione sopravvissuta all'intervento), senza alcuna segnalazione di eventi avversi, CardioCel ha mostrato outcome di sicurezza favorevoli.

*Discussione:*

Questo studio dimostra sulla base di evidenze che CardioCel può essere utilizzato come patch per la riparazione di diversi tipi di anomalie cardiache congenite pediatriche, tra cui ASD, VSD, AVSD e anche la ricostruzione del RVOT, la riparazione dell'arco aortico, la correzione del tronco arterioso e l'ampliamento della radice aortica. Tuttavia, questo studio presenta alcune limitazioni di disegno: è uno studio non randomizzato, monocentrico, con un numero ridotto di pazienti e senza gruppo di controllo. Tuttavia, nel corso dello studio, il dispositivo ha dimostrato costantemente caratteristiche auspicabili, tra cui spessore, flessibilità ed elasticità. I risultati in termini di prestazioni e sicurezza sono risultati superiori per le riparazioni dei difetti settali rispetto alle indicazioni più complesse. La complessità della riparazione chirurgica è stata valutata con il punteggio di complessità di Aristotele. I 5 pazienti deceduti avevano un punteggio significativamente più alto dei sopravvissuti [media = 12,40 (1,70) per i pazienti deceduti, 7,02 (2,41) per i pazienti sopravvissuti; valore  $p < 0,0001$  dal t-test]. Il test di Fisher indica che i pazienti con riparazioni chirurgiche ad alta complessità avevano tassi di sopravvivenza significativamente inferiori rispetto a quelli con riparazioni di complessità ridotta (valore  $p = 0,0055$ ; 58% di sopravvivenza nel gruppo ad alta complessità e 100% di sopravvivenza nel gruppo a bassa complessità). Non sono stati segnalati altri decessi nel corso del restante follow-up dello studio, come evidenziato nel riepilogo dello studio di follow-up a medio e lungo termine riportato di seguito. Non è stata osservata alcuna calcificazione clinicamente significativa, né è stata registrata morbilità o mortalità correlata all'innesto. Nel complesso, questo studio ha mostrato risultati promettenti per la riparazione dei difetti settali con CardioCel in pazienti indicati che avrebbero avuto limitate opzioni di trattamento alternative.

**iii) Riepilogo dei dati clinici provenienti da altre fonti, se applicabile:**

La ricerca nella letteratura è stata condotta il 17-GEN-2024 seguendo la strategia delineata dal protocollo di ricerca bibliografica e mirava a identificare le pubblicazioni sui sostituti tissutali LeTEP. L'attento screening e la successiva valutazione e analisi dei dati sono stati condotti da professionisti qualificati. Sono stati identificati 97 riferimenti bibliografici in base ai limiti e ai criteri di ricerca del protocollo di revisione bibliografica. Dopo la rimozione automatica dei duplicati, sono stati identificati 33 riferimenti ulteriormente da valutare. Di questi, 18 sono stati esclusi. 12 per il tipo di articolo. 3 erano rapporti su singoli casi, studi clinici. 2 sono stati esclusi in quanto segnalavano dati aggregati. Infine, 1 non riportava dati sulla sicurezza o sulle prestazioni del dispositivo. Dopo l'aggiunta manuale di un riferimento bibliografico, è stato valutato un totale di 16 riferimenti pertinenti alla documentazione del dispositivo e inclusi nel Rapporto di Valutazione Clinica (CER).

La tabella seguente fornisce una panoramica dettagliata delle evidenze cliniche raccolte sui sostituti tissutali LeTEP

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
IV	N.1 Bell D. et al. 2019 [79]	Chiusura VSD e ASD: 183 patch (36%) Riparazione AVSD: 38 patch (7,6%) Ricostruzione delle arterie polmonari (PA): 103 (20,5%) Ricostruzione RVOT: 74 (14,8%) Valvola/radice/arco aortica/o: (10,4%) Riparazione valvolare (aortica, mitrale, tricuspideale): 30 (6%) Baffle intra-atriale: 18 (3,6%)	377 pazienti/501 con patch CardioCel Neonati: 62 (12,4%) Lattanti: 285 (56,9%) >1 anno: 154 (30,7%)	Infezione del patch: Non riportato (N/A) Deiscenza del patch: n = 1 Calcificazioni del patch: n = 0 Retrazione del patch: Non riportato (N/A) Tasso di ictus: Non riportato (N/A) Tromboembolia: Trombosi n = 1 Amputazione: Non riportato (N/A)	Tasso di reintervento: 14 impianti (2,8%) hanno richiesto 18 reinterventi (3,6%) Mortalità: 11 decessi (2,9%), con un caso correlato a CardioCel	CardioCel ha buona durata quando viene utilizzato per la riparazione di difetti cardiaci congeniti. Ha prestazioni comparabili nella circolazione sistemica e polmonare di neonati, lattanti e dei bambini più grandi. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per l'assenza di reinterventi tra neonati, lattanti e bambini più grandi. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente e significativamente nelle prestazioni di CardioCel nella circolazione polmonare rispetto alla circolazione sistemica.	Mediana: 31 mesi, intervallo da 1 a 60 mesi
IV	N. 2 Bell D. et al. 2019 [80]	VSD: 69 patch (35%) Arteria polmonare: 349 (17,43%) ASD: 18 patch (9,2%) Patch transannulari: 15 patch (7,69%) AVSD: 11 patch (5,6%) Arco aortico: 11 patch (5,6%) Baffle intra-ventricolare: 8 (4,1%) Condotta	135/195 patch CardioCel Neonati: 19 (13,6%) Neonati: 77 (55%) >1-anno: 44 (31,4%)	Infezione da patch: n = 0 Deiscenza del patch: Non riportato (N/A) Calcificazioni del	Tasso di reintervento: per otto pazienti (n = 135, 5,9%) è stato necessario un totale di 12 reinterventi. In 6 di questi pazienti, l'impianto di CardioCel era l'indicazione principale per l'intervento.	A 24 mesi e oltre il follow-up, le prestazioni di CardioCel rimangono accettabili con buone prestazioni emodinamiche. CardioCel può essere utilizzato in	Il follow-up è stato completato o al 98,5%, con 3 pazienti persi al follow-up (2 tornati nelle isole polinesiane e 1 in Africa). Sono stati

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		<p>dell'arteria polmonare: 6 (3,0%) Lembo di valvola polmonare: 5 (2,56%) Arteria polmonare principale (MPA) recisa: 4 (2,0%) Riparazione di vene sistemiche: 3 (1,53%) Riparazione della finestra aorto-polmonare: 3 (1,53%) Riparazione di stenosi sopravvalvolari: 3 (1,53%) Baffle intra-atriale: 2 (1,0%) Altro: 3 (1,53%)</p>		<p>patch: n = 0</p> <p>Retrazione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Tasso di ictus: Non riportato (N/A)</p> <p>Tromboembolia: Trombosi n = 1</p> <p>Amputazione: Non riportato (N/A)</p>	<p>Mortalità: nessun decesso è stato direttamente correlato a CardioCel.</p>	<p>tutte le fasce di età e in un ampio spettro di anomalie congenite della circolazione sistemica e polmonare e ha proprietà emodinamiche e accettabili. Pare [essere] resistente alle infezioni e non abbiamo riscontrato alcuna evidenza ecocardiografica o radiologica di calcificazione a 24 mesi e oltre.</p> <p>I reinterventi sono dovuti a una stenosi secondaria alla formazione di tessuto di granulazione. Nell'esperienza complessiva acquisita negli ultimi 5 anni, la formazione di tessuto di granulazione più spesso sulla superficie più ruvida del patch non ha causato altre stenosi emodinamiche e significative oltre a quelle descritte in questo studio. È possibile che la formazione di tessuto di granulazione si attenui con il tempo.</p> <p>CardioCel ha prestazioni</p>	<p>registrati 6 decessi (4,6%), ma nessuno direttamente correlato a CardioCel. La durata mediana del follow-up nei restanti 126 pazienti è stata di 39 mesi (range 27-54 mesi).</p>

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/ Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
						comparabili nei circoli sistemico e polmonare.	
IV	N. 3 Nordmeyer S. et al. 2018 [81]	Riparazione della valvola aortica (sostituzione o ampliamento [augmentation] della cuspidè valvolare) Quindici pazienti erano stati sottoposti a un precedente intervento chirurgico sulla valvola aortica e altri 14 a valvuloplastica aortica transcateretere con palloncino.	N = 40  Età media: 9 (1,7 - 34) anni	Infezione del patch: Non riportato (N/A)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazione del patch: Non riportato (N/A)  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: Non riportato (N/A)  Amputazione: Non riportato (N/A)	Tasso di reintervento: n = 8 (20%)  Mortalità: n = 1 (2,5%)	La nostra coorte era piccola ed eterogenea, con pazienti con anomalie congenite delle valvole aortiche che hanno ricevuto una AVR con estensioni del lembo.  In base alla nostra esperienza, il materiale del patch in pericardio bovino decellularizzato deve essere utilizzato con cautela per la ricostruzione dei lembi della valvola aortica in pazienti con vizio valvolare aortico congenito.	Follow-up mediano: 22 (6-42) mesi.
III	N. 4 Patukale et al. 2023	Radice/seno aortici: CardioCel (n = 46) CardioCel Neo (n = 7) Estensione dei lembi della valvola aortica: CardioCel (n = 33) CardioCel Neo (n = 27) Sostituzione dei lembi della valvola aortica: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 5) Valvola aortica-altri: CardioCel (n	752 pazienti (n = 1184 patch) n = 752 (1184 patch). Sul totale dei patch, CardioCel è stato impiantato in n = 957 (81%), CardioCel Neo in n = 142 (12%) e CardioCel 3D in	Infezione del patch: (n = 0)  Deiscenza del patch: n = 1. Il paziente ha sviluppato un'infezione sternale profonda dopo l'intervento, con conseguente deiscenza del patch CardioCel utilizzato	Tasso di reintervento: su un totale di 1097 patch con dati di follow-up completi, n = 67 (6,1%) sono stati sottoposti a reintervento Mortalità: n = 1. Era collegata a CardioCel.	CardioCel può essere utilizzato per la riparazione di una serie di difetti cardiaci congeniti. Nel nostro studio, nei pazienti che hanno ricevuto un impianto di CardioCel, i reinterventi sono stati più numerosi rispetto ad	Il tempo mediano di follow-up era di 2,1 anni (IQR 0,6-4,6)

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		= 12) CardioCel Neo (n = 3) Ampliamento dell'arco aortico: CardioCel (n = 40) CardioCel Neo (n = 3) CardioCel 3D (n = 73) Aorta ascendente: CardioCel (n = 39) CardioCel Neo (n = 4) CardioCel 3D (n = 7) ASD: CardioCel (n = 56) CardioCel Neo (n = 6) Dilatazione atriale - AS: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 2) Dilatazione atriale-AD: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Riparazione AVSD con singolo patch: CardioCel (n = 11) Riparazione AVSD con 2 patch - Componente ASD : CardioCel (n = 14) CardioCel Neo (n = 1) Riparazione AVSD con 2 patch - Componente VSD: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Ramo dell'arteria polmonare: CardioCel (n = 131) CardioCel Neo (n = 21) CardioCel 3D (n = 2) Baffle interatriale: CardioCel (n = 24) Arteria polmonare principale - Ampliamento: CardioCel (n = 86) CardioCel (n = 8) Arteria polmonare principale -	n = 85 (7%).  L'età mediana all'impianto era di 12 mesi (differenza interquartile e [IQR] 3,6-84)	nella ventricolotomia destra, ma non è stato possibile isolare alcun agente eziologico dal patch CardioCel.  Calcificazione del patch: n = 2 (0,18%). Uno ciascuno per la riparazione rispettivamente della valvola aortica e mitrale  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: n = 2 (0,18%). Uno dopo l'ampliamento dell'arco e uno utilizzato per la riparazione della valvola polmonare  Amputazione: Non riportato (N/A)		altri siti quando CardioCel è stato utilizzato per l'ampliamento delle arterie polmonari nei neonati e per la riparazione della valvola aortica.	

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/ Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		<p>Moncone reciso: CardioCel (n = 14) Valvola mitrale-AML: CardioCel (n = 8) CardioCel Neo (n = 4) Valvola mitrale-altri: CardioCel (n = 7) CardioCel Neo (n = 1) Valvola mitrale-PML: CardioCel (n = 11) CardioCel Neo (n = 6) Altro: CardioCel (n = 57) CardioCel Neo (n = 7) CardioCel 3D (n = 2) Valvola polmonare - Monocuspide: CardioCel (n = 7) Riparazione della valvola polmonare - Tecnica di Sung: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Vene polmonari: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Patch a cappuccio (hood) del condotto VD-AP (Arteria polmonare) per il tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT): CardioCel (n = 27) CardioCel Neo (n = 3) Ampliamento con patch per RVOT: CardioCel (n = 35) CardioCel Neo (n = 4) Vene sistemiche-IVC (VCI): CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 1) Vene sistemiche-SVC (VCS): CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Patch transannulare: CardioCel (n =</p>					

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		68) CardioCel Neo (n = 7) Augmentation del lembo della valvola tricuspide: CardioCel (n = 1) CardioCel Neo (n = 4) Valvola tricuspide-altri: CardioCel (n = 5) Ventricolotomia: CardioCel (n = 7) Difetto Interventricolare (VSD): CardioCel (n = 160) CardioCel Neo (n = 13) CardioCel 3D (n = 1)					
IV	N. 5 Neethling et al. 2013	ASD: n = 1 (3%) VSD: n = 14 (47%) AVSD: n = 3 (10%) RVOT: n = 2 (7%) ASD e VSD: n = 1 (3%) VSD e RVOT: n = 4 (13%) ASD, VSD e RVOT: n = 1 (3%) Patch vascolare (aorta): n = 2 (7%) VSD e coartazione: n = 2 (7%)	CardioCel: n = 30	Infezione del patch: (n = 0)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazione del patch: n = 0  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: n = 0  Amputazione: Non riportato (N/A)	Tasso di reintervento: n = 0 (nel periodo post-operatorio di 30 giorni)  Mortalità: Totale di n = 5, di cui n = 2 entro 30 giorni. Tutti e 5 sono stati riconosciuti come non correlati all'innesto	Questo studio dimostra la sicurezza e l'efficacia di questo patch in pericardio bovino ingegnerizzato o come sostituto cardiovascolare per la riparazione chirurgica di difetti cardiaci congeniti sia semplici che più complessi.	Valutazione ecocardiografica a 6 e 12 mesi e risultati della risonanza magnetica a 12 mesi in 10 pazienti selezionati casualmente. I dati ecocardiografici erano disponibili a 18-36 mesi per 19 pazienti.
III	N. 6 Neethling et al. 2020	ASD: n = 1 (3%) VSD: n = 14 (47%) AVSD: n = 3 (10%) RVOT: n = 2 (7%) ASD e VSD: n = 1	CardioCel: N = 30 (34 patch)  L'età mediana era di 18	Infezione del patch: n = 0	Tasso di reintervento: n = 0  Mortalità: N = 2. Entrambi	Lo scaffold in pericardio bovino ingegnerizzato o ADAPT® ha dimostrato	Mediana di 7,2 anni (25%: 3,6 anni, 75%: 9,25

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		(3%) VSD e RVOT: n = 4 (13%) ASD, VSD e RVOT: n = 1 (3%) Patch vascolare (aorta): n = 2 (7%) VSD e coartazione: n = 2 (7%)	mesi (17 giorni - 13,3 anni)	Deiscenza del patch: n = 0  Calcificazioni del patch: n = 0  Retrazione del patch: non è stata riportata in modo specifico, ma negli impianti non sono stati rilevati problemi strutturali come ispessimento della superficie o leak.  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: n = 0  Amputazioni: Non riportato (N/A)	non correlati all'innesto	eccellenti prestazioni a medio e lungo termine (fino a 10 anni) quando è stato utilizzato come scaffold per la riparazione di difetti cardiaci congeniti nei bambini. La durata, l'acellularità, la biostabilità e il potenziale non calcificante di CardioCel® lo rendono un tessuto molto promettente per le procedure di riparazione delle cardiopatie congenite.	anni), con un follow-up massimo di 10 anni
IV	N. 7 Pavy C. et al. 2018 [82]	VSD: 54 (53%) ASD: 3 (3%) AVSD: 6 (6%) Ampliamento vascolare: 24 pazienti (23,7%) (aorta ascendente, n = 4; arco aortico, n = 5 e arteria polmonare, n = 15) RVOT: 16 (15,8%) (patch per ampliamento infundibolare), n = 11 e percorso transannulare, n = 5), Ricostruzione valvolare in 10 pazienti (9,9%)	N = 101  Numero di patch non riportato  Tutti i pazienti sono stati trattati con CardioCel  L'età media era di 22 (±36,3) mesi (range 3 giorni - 18 anni)	Infezione del patch: (n = 0)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazioni del patch: n = 0  Retrazione del patch: Non	Tasso di reintervento: n = 5 (4,9%)  Mortalità: n = 4 (3,9%)	La nostra esperienza di 2 anni ha dimostrato una buona maneggevolezza del materiale per impianto da parte dei chirurghi durante l'intervento e non ha riscontrato infezioni.  Il patch ha un buon comportamento nelle aree a bassa	Il periodo di follow-up mediano è stato di 212 giorni (4-726).

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		(estensione della cuspidale aortica/riparazione della monocuspidale, n = 4; procedura di Ozaki, n = 2; valvuloplastica mitrale, n = 3 e valvuloplastica tricuspide, n = 1) Anastomosi venosa in 1 (1%) (procedura di Senning).		<p>riportato (N/A)</p> <p>Tasso di ictus: Non riportato (N/A)</p> <p>Tromboembolia: Non riportato (N/A)</p> <p>Amputazione: Non riportato (N/A)</p>		<p>pressione senza creare stenosi dovute a calcificazione o ispessimento. Tuttavia, abbiamo riscontrato l'insuccesso precoce dell'innesto in presenza di pressioni elevate dovute a una marcata reazione intimale, che non era stata segnalata in precedenza per questo tipo di patch.</p> <p>I nostri risultati mostrano che il patch diventa principalmente stenotico nei neonati dopo l'ampliamento dell'arco aortico, e riteniamo che questo sia il risultato della mancata corrispondenza tra l'elasticità dell'aorta nativa e il patch CardioCel sottoposto alla pressione sistemica.</p> <p>Il flusso sanguigno crea uno stress da taglio contro la parete aortica che può causare la reazione di ipertrofia intimale che induce una</p>	

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
						grave stenosi aortica.  La nostra esperienza dimostra che il patch è ben tollerato nelle posizioni settale, valvolare e nell'arteria polmonare. Tuttavia, abbiamo riscontrato insuccessi dell'innesto nei neonati in posizione aortica.	
IV	N. 8 Chivers S. C. et al. 2019 [49]	Ricostruzione della valvola aortica (procedura di Ozaki) Interventi precedenti: 5/6 (60%)	5 Tutti i patch CardioCel utilizzati/  17,6 anni (intervallo: 11-29 anni)	Infezione del patch: Non riportato (N/A)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazione del patch: n = 1  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: n = 1  Tromboembolia: n = 1  Amputazione: Non riportato (N/A)	Tasso di reintervento: n = 2  Mortalità: n = 0	La nostra esperienza dimostra che la procedura di Ozaki con CardioCel in pazienti pediatriche e adulti giovani deve essere affrontata con cautela. Per accertare il successo a lungo termine nei bambini sono necessarie ulteriori ricerche con gruppi più numerosi di pazienti pediatriche, il confronto di diversi materiali da innesto e un follow-up più lungo.	Follow-up medio: 29,6 mesi (range: 22-36 mesi)
IV	N. 9 Tomšič A. et al. 2018 [83]	Augmentation/ricostruzione della valvola mitrale Per l'ampliamento (augmentation) o la ricostruzione	30/Tutti trattati con patch CardioCel	Infezione del patch: sono stati registrati due casi di endocardite	Tasso di reintervento: n = 1	Questo è il primo studio che esplora i risultati della riparazione della VM con	Follow-up medio di 1,7 ± 0,9 anni

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/ Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
		<p>del lembo anteriore della valvola mitrale (AMVL) sono stati utilizzati patch di grandi dimensioni: 11 pazienti (36%) Per ricostruire i difetti del segmento A1 o A2 dell'AMVL sono stati utilizzati patch più piccoli: 13 pazienti (43%) In altri 2 pazienti è stata eseguita la ricostruzione della commissura anterolaterale, mentre negli ultimi 2 pazienti sono stati utilizzati più patch CardioCel per la riparazione di entrambi i lembi.</p>	<p>Età media 57,2 ± 14,3 anni</p>	<p>e infettiva della valvola operata, tuttavia, in un caso, non è stata osservata infezione a livello del patch di riparazione</p> <p>Deiscenza del patch: in uno dei due casi di endocardite e infettiva valvolare operati, sia le osservazioni ecocardiografiche che quelle intraoperatorie indicavano una deiscenza dell'anello.</p> <p>Calcificazione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Retrazione del patch: non sono state osservate differenze significative e nello spessore del patch tra il periodo precedente alla dimissione e quello di follow-up, e ciò suggerisce che non si sia verificata una contrazione</p>	<p>Mortalità: si sono verificati due decessi postoperatori precoci (7%)(non correlati all'innesto). Al follow-up, si sono verificati altri 3 decessi (2 dovuti a endocardite infettiva, 1 di natura non cardiaca).</p>	<p>il patch pericardico CardioCel in pazienti adulti con buone prestazioni di riparazione valvolare precoce dimostrate, che implicano una buona biocompatibilità del patch e una resistenza alla degenerazione precoce.</p> <p>Al follow-up ecocardiografico, è stato osservato un leggero ispessimento del patch (0,2 mm, non significativo). Ciò potrebbe essere correlato a un processo controllato di endotelizzazione del patch e di formazione dello strato di collagene, precedentemente osservato in modelli di pecore giovani in cui CardioCel era stato utilizzato per la riparazione valvolare.</p> <p>Tuttavia, in due pazienti si è verificata una endocardite infettiva (IE) della valvola operata. In 1 paziente l'infezione si è verificata entro 2 mesi dall'intervento, limitatamente</p>	

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/ Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
				<p>e o una retrazione significativa e del patch</p> <p>Tasso di ictus: Non riportato (N/A)</p> <p>Tromboembolia: Non riportato (N/A)</p> <p>Amputazione: Non riportato (N/A)</p>		<p>all'anello protesico non ancora endotelizzato. L'altro paziente non è stato sottoposto a reintervento e non è stato possibile escludere un'infezione del patch impiantato.</p>	
IV	N. 10 Wiggins L.M. et al. 2020 [48]	<p>Ricostruzione del foglietto della valvola aortica Neotricuspidazione e (procedura di Ozaki): 40 pazienti (69%) Ricostruzione di singolo foglietto: 18 pazienti (31%) Dodici pazienti (21%) erano stati sottoposti a procedure concomitanti al momento della chirurgia della valvola aortica.</p>	<p>N = 58</p> <p>CardioCel 32 (55%) vs Pericardio autologo 26 (45%)</p> <p>Età mediana di 14,8 anni (IQR 10,6-16,8)</p>	<p>Infezione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Calcificazione del patch: dei sei pazienti che hanno richiesto un intervento tardivo, in 1 è stata osservata una degenerazione strutturale della valvola (riduzione della mobilità e calcificazione del lembo di pericardio bovino).</p> <p>Retrazione del patch: Non</p>	<p>Tasso di reintervento: n = 1 reintervento precoce dovuto a insuccesso tecnico (cioè, neotricuspidazione e con parziale distacco della neo-cuspide destra). N = 6 (10%) hanno richiesto un reintervento tardivo.</p> <p>Mortalità: si è verificato 1 decesso di un paziente con anamnesi di precedente trapianto di cuore per una cardiomiopatia dilatativa e funzione del ventricolo sinistro gravemente compromessa, 5,6 mesi dopo la dimissione per un intervento di ricostruzione della valvola aortica.</p>	<p>Abbiamo dimostrato una migliore performance del pericardio autologo rispetto al pericardio bovino, con un minor gradiente transvalvolare aortico al follow-up finale. Tuttavia, non abbiamo osservato una differenza significativa in termini di materiale utilizzato per una misura di esito composito di AR, endocardite o tasso di reintervento.</p> <p>La ricostruzione del lembo aortico fornisce risultati emodinamici accettabili a breve termine e dimostra l'utilità di questa tecnica come strategia</p>	<p>Follow-up ecocardiografico mediano: 14,1 mesi</p>

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
				riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: Non riportato (N/A)  Amputazione: Non riportato (N/A)		aggiuntiva per il trattamento chirurgico della valvulopatia aortica nei bambini e nei giovani adulti. Inoltre, le tecniche di sostituzione del lembo aortico possono essere utili nei pazienti pediatrici che abbiano un'anatomia non adatta alla sostituzione della valvola aortica.	
Livello IV	N. 11 Cua C. et al. 2021 [84]	Sostituzione valvolare mitralica a cilindro (cMVC) rispetto alla sostituzione della valvola mitrale (MVR) standard	N = 5 (100%)  Età al momento dell'intervento: 4,3 ± 4,2 anni (mediana 2,2, 0,8-10,3 anni)	Infezione del patch: Non riportato (N/A)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazione del patch: Non riportato (N/A)  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: Non riportato (N/A)  Amputazione: Non riportato (N/A)	Tasso di reintervento: Non riportato (N/A)  Mortalità: Non riportato (N/A)	Gli indici ecocardiografici della funzione ventricolare sinistra sono migliorati nel tempo nei pazienti sottoposti a cMVC.  Non sono state rilevate differenze significative tra i pazienti con cMVC e MVR nei valori ecocardiografici.	L'intervallo di tempo dall'ecocardiogramma di dimissione e ospedalizzazione all'ecocardiogramma più recente è stato di 1,2 ± 0,7 anni (mediana 1,0 anni, 0,6 - 2,0 anni).

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
Livello III	N. 12 Van Beynum I. et al. 2021 [85]	Ricostruzione dell'arco aortico	<p>CardioCel: 10 (10/36; 27,8%)</p> <p>Omoinnesto: 26 (26/36; 72,2%)</p> <p>Età media: 2 settimane (2-32)</p>	<p>Infezione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Calcificazioni del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Retrazione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Tasso di ictus: Non riportato (N/A)</p> <p>Tromboembolia: Non riportato (N/A)</p> <p>Amputazioni: Non riportato (N/A)</p>	<p>Tasso di reintervento: n = 7 (70%) per restenosi. Un secondo reintervento è stato eseguito su n = 5 pazienti. Un terzo intervento è stato eseguito in n = 1 paziente. Un quarto intervento è stato eseguito in n = 1 paziente.</p> <p>Mortalità: non sono stati segnalati casi di mortalità tardiva</p>	<p>Considerando che la resezione della coartazione è stata eseguita più di frequente (80%) nel gruppo CardioCel rispetto al gruppo con omoinnesto (23%), abbiamo trovato preoccupante che il tasso di restenosi fosse significativamente più alto nel gruppo CardioCel.</p> <p>Concludiamo che la scelta del materiale del patch è verosimilmente un fattore determinante importante per il rischio di restenosi che richieda un reintervento dopo la ricostruzione dell'arco aortico nei neonati e nei bambini e per il numero di reinterventi necessari per trattarla. Sulla base delle nostre osservazioni e in accordo con i risultati di studi precedenti di altri ricercatori, siamo favorevoli all'uso di materiale per patch di omoinnesto</p>	Reinterventi entro il primo anno post-operatorio

Riferimento bibliografico (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Procedura/Eziologia	N. di soggetti correlati a CardioCel /N. di patch/Età	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	Durata del follow-up
						per l'ampliamento dell'arco aortico nei neonati e nei bambini, e non utilizziamo più il materiale per patch CardioCel per questa applicazione.	

**Documenti sistematici pubblicati:**

Bibliografia (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Indicazione	Metodi	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori
Livello IV	Patukale A. et al. 2023 [86]	Revisione sistematica dell'utilizzo di CardioCel nella chirurgia cardiaca	13 studi sull'uomo inclusi per la revisione	16 decessi (11%), tuttavia nessun decesso era correlato a ostruzione dell'arco aortico	<p>La riparazione dell'arco aortico ipoplasico/o interrotto mediante resezione al di sopra e al di sotto dell'inserzione duttale, l'escissione del tessuto duttale e l'ampliamento standardizzato mediante patch hanno garantito una buona durata nel medio periodo.</p> <p>L'assenza di reinterventi a cinque anni era superiore al 90%.</p>	Concludiamo che CardioCel è un sostituto tissutale forte e flessibile con buone caratteristiche di maneggevolezza e una bassa incidenza di trombosi, formazione di aneurismi, infezioni o degrado strutturale. Può essere utilizzato per una serie di riparazioni intracardiache ed extracardiache di difetti cardiaci congeniti in tutte le fasce d'età, con una buona durata nel follow-up a medio termine. Tuttavia, l'uso di CardioCel in determinate posizioni richiede cautela. Mancano informazioni sulle prestazioni a lungo termine di CardioCel.

**Riassunto degli studi pubblicati su CardioCel espantato (totale di 2 studi)**

Bibliografia (Livello di evidenza)	Numero dello studio/primo autore/anno	Numero di espanti/Età	Procedura	Risultati sulla sicurezza	Risultati sulle prestazioni	Conclusioni degli autori	follow-up Durata del
Livello IV	N. 1 Deutsch O. et al. 2020 [87]	N = 9 espanti (ottenuti durante reintervento )  Tempo di espanto: media di 242 giorni (3-1247)  Età: 28 ± 21 anni	Riparazion e della valvola cardiaca	Infezione del patch: Non riportato (N/A)  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)  Calcificazione del patch: n = 2  Retrazione del patch: Non riportato (N/A)  Tasso di ictus: Non riportato (N/A)  Tromboembolia: n = 1. Il paziente è deceduto per embolia polmonare 13 giorni dopo la riparazione della valvola atrioventricolare. Tuttavia, l'articolo non afferma esplicitamente che l'impianto del patch CardioCel sia la causa diretta dell'embolia polmonare  Amputazione: Non riportato (N/A)	Mortalità: nessun decesso inter- operatorio e n = 2 decessi post- operatori. Tuttavia, nessuno dei decessi è stato direttamente attribuito all'impianto del patch CardioCel.	I nostri dati suggeriscono che il patch CardioCel sia inizialmente tollerato nella maggioranza dei casi. Tuttavia, abbiamo anche sperimentato insuccessi dell'innesto con un pattern istopatologico definito.	Tempo medio di follow-up di 374 ± 254 giorni
Livello IV	N. 2 Nordmeyer S. et al. 2019 [88]	12 espanti (11 espantati chirurgicam ente, 1 all'autopsia)  Tempo medio all'espanto: 27 mesi  L'età media era di 6,75 anni	Riparazion e della valvola aortica	Infezione del patch: è stata riscontrata infiammazione in tutti i campioni espantati, ma non risultava correlata al tempo di impianto del patch  Deiscenza del patch: Non riportato (N/A)	Mortalità: Non riportato (N/A)	Nella nostra coorte, tutti i patch CardioCel utilizzati per la riparazione della valvola aortica in pazienti con cardiopatìa congenita hanno dimostrato una crescita apposizionale di fibroblasti e componenti della matrice extracellulare e	Non applicabile

				<p>Calcificazione del patch: in 10 dei 12 campioni, la calcificazione era significativa e interessava il materiale del patch e, in qualche misura, anche il tessuto circostante</p> <p>Retrazione del patch: Non riportato (N/A)</p> <p>Tasso di ictus: Non riportato (N/A)</p> <p>Tromboembolia: Non riportato (N/A)</p> <p>Amputazione: Non riportato (N/A)</p>		<p>calcificazione dopo almeno 23 mesi dall'impianto.</p>	
--	--	--	--	---	--	--	--

- Informazioni clinicamente rilevanti basate su dati clinici ottenuti dall'implementazione dei piani PMCF (Follow-up Clinico Post-Commercializzazione) e PMS (Sorveglianza Post-Commercializzazione) del produttore, quali: Indagini PMCF condotte;

### Relazione *ad interim* sull'indagine clinica - Registro post-commercializzazione in Europa sull'uso di CardioCel®, CardioCel® Neo e CardioCel® 3D

Si tratta di un registro europeo post-commercializzazione, multicentrico, in aperto, progettato per raccogliere dati prospettici sulla sicurezza e sulle prestazioni dei dispositivi impiantabili CardioCel impiantati in pazienti affetti da disturbi cardiovascolari e in conformità agli standard di cura locali.

**Obiettivi:** studiare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo di impianto CardioCel in 57 pazienti con difetti cardiaci o dei vasi sanguigni presenti sin dalla nascita o acquisiti. Le indicazioni includono difetti intracardiaci e settali, riparazione di valvole e annulus, ricostruzione di grandi vasi, ricostruzione di vasi periferici, rinforzo di linee di sutura.

**Metodi:** dei 57 pazienti inclusi nello studio, la relazione descrive solo i risultati di 49 pazienti, ai quali è stato impiantato un dispositivo CardioCel, con un periodo di follow-up di 2 anni. L'età media dei pazienti era di  $2,03 \pm 4,76$  anni (range 0,01 - 25,00 anni). Le categorie di età dei pazienti comprendevano 3 neonati, 38 lattanti, 6 bambini, 1 adolescente e 1 adulto. L'uso del modello di dispositivo secondo l'indicazione era il seguente: il modello ECO202 è stato utilizzato nel 50% dei soggetti trattati per un difetto intracardiaco (1/2), nel 2,5% per un difetto settale (1/40) e nel 12,5% per la ricostruzione dei grandi vasi (1/8). Per il modello ECO404N, ha ricevuto il dispositivo il 50% dei soggetti trattati per difetti intracardiaci (1/2), il 35% per difetti settali (14/40), il 50% per la ricostruzione dei grandi vasi (4/8) e il 25% per altre condizioni (ad es. ricostruzione dell'arteria polmonare successiva a bendaggio dell'arteria polmonare) (1/4). Per il modello ECO404, ha ricevuto il dispositivo il 55% dei soggetti trattati per difetti settali (22/40), il 50% per la riparazione della valvola e dell'annulus (1/2) e il 50% per altri tipi di interventi (es. baffle di Hemi-Mustard, stenosi polmonare valvolare e muscolare sottovalvolare – riparazione di difetto interventricolare (VSD) muscolare e stenosi polmonare (PS) valvolare con patch trans-

annulare) e creazione di un piccolo ASD (Difetto Interatriale, DIA) (2/4). Per il modello ECO508, ha ricevuto il dispositivo il 5% dei soggetti trattati per difetti settali (2/40), il 50% per la riparazione della valvola e dell'annulus (1/2), il 12,5% per la ricostruzione dei grandi vasi (1/8), il 100% per il rinforzo della linea di sutura (1/1) e il 50% per altri interventi (ad esempio, baffle di Hemi-Mustard, cappuccio del condotto RVPA) (2/4). Per la modalità ECO508N, ha ricevuto il dispositivo il 2,5% dei soggetti trattati per difetti settali (1/40) e il 12,5% per la ricostruzione di grandi vasi (1/8). Infine, per il dispositivo ECO406A, ha ricevuto il dispositivo il 12,5% dei soggetti trattati per ricostruzione dei grandi vasi (1/8). Dei soggetti trattati per un difetto settale (40/49; 81,6%), il 6,1% (3/49) aveva un difetto del setto atriale, il 77,6% (38/49) aveva un difetto del setto ventricolare e il 2,0% (1/49) aveva un difetto del setto atrioventricolare. Dei soggetti trattati per la riparazione della valvola e dell'annulus (2/49; 4,1%), il 4,1% (2/49) era costituito da valvola polmonare e il 2,0% (1/49) da valvola tricuspide.

Sono state registrate diverse misure di outcome per determinare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo CardioCel e il suo utilizzo per diversi difetti cardiaci e vascolari. L'endpoint primario di performance era l'incidenza di reintervento correlato all'innesto a 30 giorni dalla procedura e l'endpoint primario di sicurezza era l'incidenza della morbilità correlata al patch a 30 giorni dalla procedura. Gli endpoint secondari per la performance comprendevano l'incidenza di reinterventi correlati all'innesto a 1 e 2 anni dalla procedura. Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati inclusi l'incidenza e la natura degli eventi di sicurezza correlati al dispositivo, compresi, a titolo puramente esemplificativo, la deiscenza del patch, la calcificazione del patch, la retrazione del patch ed eventi rari e non previsti.

**Risultati:** il principale parametro di outcome prestazionale ha dimostrato che non è stato necessario reintervenire a 30 giorni dalla procedura d'impianto iniziale. Inoltre, non è stato necessario un nuovo intervento chirurgico nemmeno al follow-up a 1 e 2 anni. Per quanto riguarda gli specifici difetti cardiaci e dei vasi sanguigni, è stato inoltre stabilito che non è stato segnalato flusso ematico retrogrado o restringimento dei vasi sanguigni in seguito al trattamento con il dispositivo CardioCel. Si è verificato un solo problema medico imprevisto, il dispositivo CardioCel non si è fissato correttamente all'area trattata; tuttavia, il problema è stato risolto e il paziente è stato trattato come necessario.

**Conclusioni:** nel complesso, le prestazioni e la sicurezza del dispositivo CardioCel sono risultate accettabili nell'ambito delle aspettative cliniche e dei limiti indicati nella letteratura scientifica. Questa Relazione *ad interim* (intermedio) dimostra che il dispositivo CardioCel funziona bene e può essere utilizzato in modo sicuro in procedure cardiache invasive. Per altre applicazioni di trattamento cardiache e dei vasi sanguigni sono necessari ulteriori dati. Questa Relazione *ad interim* non ha identificato alcun rischio nuovo o inatteso relativo al dispositivo CardioCel. Questi risultati indicano che il dispositivo è sicuro e funziona come previsto.

#### **Relazione *ad interim* sull'indagine clinica - Registro post-commercializzazione in Europa e negli Stati Uniti sull'uso di VascuCel™**

Si tratta di un registro multicentrico, in aperto, in Europa e negli Stati Uniti, finalizzato ad acquisire dati prospettici sulla sicurezza e sulle prestazioni di VascuCel utilizzato su pazienti che necessitino di ricostruzione di grandi vasi, di ricostruzione vascolare periferica o di rinforzo della linea di sutura, e in conformità agli standard di cura locali.

#### **Obiettivi**

L'obiettivo di questo registro è raccogliere dati prospettici sulla sicurezza e le prestazioni dell'uso on-label di VascuCel™ in pazienti che richiedano la ricostruzione di grandi vasi, la ricostruzione vascolare periferica o il rinforzo della linea di sutura fino a 2 anni dopo l'impianto.

#### **Popolazione**

I pazienti sono stati considerati idonei per il registro VascuCel™ se richiedevano una ricostruzione dei grandi vasi, una ricostruzione vascolare periferica o il rinforzo della linea di sutura e se avevano firmato il consenso informato.

Il registro VascuCel™ mira a raccogliere dati su almeno 50 pazienti per ogni indicazione principale. Le indicazioni principali comprendono la ricostruzione dei grandi vasi e la ricostruzione vascolare periferica. Il rinforzo della linea di sutura non è considerato un'indicazione principale, in quanto la procedura non utilizza sempre patch tissutali per la riparazione. Pertanto, questi dati vengono inclusi solo se ci sono pazienti idonei e non è stato fissato un numero minimo per questa specifica indicazione.

Al momento di questa analisi *ad interim*, era stato arruolato un totale di 30 pazienti in 3 centri di sperimentazione in 2 Paesi. Il centro 1 (Azienda Ospedaliera Universitaria di Varese, Italia) ha arruolato 15 pazienti, il centro 3 (University of North Carolina, USA) 3 pazienti e il centro 5 (Kootenai Health, USA) 12 pazienti. Per questa Relazione *ad interim*, sullo studio clinico, la ricostruzione dei grandi vasi è stata omessa dall'analisi, poiché non sono stati arruolati pazienti per questa indicazione. Ventotto (28) dei 30 pazienti arruolati sono stati trattati per la ricostruzione dei vasi periferici, uno (1) per il rinforzo della linea di sutura e uno (1) aveva un'indicazione combinata per la ricostruzione dei vasi periferici e il rinforzo della linea di sutura. L'indicazione per la ricostruzione vascolare periferica comprendeva il trattamento di una stenosi carotidea mediante endoarterectomia (15/28, 53,6%), il trattamento di aneurismi durante la riparazione dell'arteria femorale (9/28, 32,1%), la riparazione di vasi durante le revisioni degli accessi arterovenosi (1/28, 3,6%) e di altri vasi o non specificati (3/28, 10,7%).

Per la ricostruzione dei vasi periferici, il modello EV2080 è stato utilizzato in sei dei 28 pazienti (21,4%), ciascuno nell'arto inferiore, mentre il modello EV0880 è stato utilizzato in 22 dei 28 pazienti (78,6%) per la carotide (16/28; 57,1%), per l'arto inferiore (5/28; 17,9%) e per altre arterie (es. arteria radiale) (1/28; 3,6%). Per l'arto inferiore, le sedi comprendevano l'arteria femorale comune, l'arteria femorale e l'arteria iliofemorale. Per il rinforzo delle linee di sutura, i modelli EV2080 ed EV0880 sono stati utilizzati ciascuno in uno dei due pazienti (50%), il primo nell'arto inferiore (1/2; 50%) e il secondo nella carotide (1/2; 50%).

### Disegno e metodi

I dati sono stati raccolti prospetticamente dai centri il giorno dell'intervento, nel post-operatorio a 30 giorni e nel follow-up a 1 e 2 anni e registrati su Schede di raccolta dati elettroniche (eCRF) specifiche per il registro. Gli endpoint primari, secondari ed esplorativi hanno valutato la sicurezza e le prestazioni a breve e a lungo termine del dispositivo mediante misure e immagini ottenute con lo standard di cura della struttura presso il rispettivo centro del registro.

#### Endpoint primari

- Prestazioni: incidenza di reintervento correlato all'innesto a 30 giorni dall'intervento
- Sicurezza: incidenza della morbilità correlata al patch a 30 giorni dalla procedura

#### Endpoint secondari

- Prestazioni: incidenza di reinterventi correlati all'innesto a 1 e 2 anni dalla procedura
- Prestazioni per indicazione
  - Ricostruzione di grandi vasi<sup>1</sup>: tassi di restenosi a 30 giorni e a 1 e 2 anni di follow-up
  - Ricostruzione vascolare periferica: tassi di misurazione del flusso dinamico secondo lo standard di cura dell'istituto  $\geq 110$ -175 cm/sec<sup>2</sup> per siti vascolari periferici a 30 giorni e a 1 e 2 anni dalla procedura
- Sicurezza: incidenza e natura degli eventi di sicurezza correlati al dispositivo, inclusi, a titolo puramente esemplificativo, i seguenti:

<sup>1</sup> In questa Relazione *ad interim* sullo studio clinico, la ricostruzione dei grandi vasi è stata omessa dall'analisi, poiché non sono ancora stati arruolati pazienti con questa indicazione.

<sup>2</sup> La velocità di picco accettata dipende dalla posizione dell'impianto. La velocità di picco accettata per l'aorta ascendente è di: 175 cm/sec; aorta distale e vaso iliaco: 150 cm/sec e arterie carotidee prossimali, branchiali e femorali superficiali: 110 cm/sec.

- Deiscenza del patch
- Calcificazione del patch
- Retrazione del patch
- Eventi imprevisti

#### *Endpoint esplorativi<sup>3</sup>*

- Istologia del patch
- Soddisfazione dell'utente per la gestione e le prestazioni dei dispositivi

### **Risultati**

#### *Distribuzione dei pazienti e dati demografici*

Questa prima Relazione *ad interim* sullo studio clinico (CIR) riporta i dati di sicurezza e di performance a breve termine del registro VascuCel™. Ventotto (28) dei 30 pazienti arruolati sono stati trattati per la ricostruzione di vasi periferici, 1 per il rinforzo della linea di sutura e 1 aveva un'indicazione combinata dei due precedenti. Tutti i 30 pazienti hanno completato la visita al basale (visita prima dell'impianto del dispositivo), 29 sono stati sottoposti all'impianto del dispositivo, 13 hanno completato il follow-up a breve termine (qualsiasi visita di follow-up effettuata da 0 a 30 giorni dopo l'impianto) e 6 hanno completato il follow-up a medio termine (qualsiasi visita di follow-up effettuata da 30 giorni a 1 anno dopo l'impianto). In questa analisi *ad interim*, nessun paziente ha completato il follow-up a lungo termine (qualsiasi visita di follow-up effettuata da 1 anno a 2 anni dopo l'impianto). L'età media dei pazienti arruolati era di  $71,3 \pm 9,25$  anni (range: 47-84 anni) e il 65,5% (19 dei 29 pazienti) era di sesso maschile.

#### *Endpoint primari*

Indipendentemente dall'indicazione, nei pazienti con dispositivo impiantato non è stata osservata alcuna morbilità correlata al patch a <30 giorni dalla procedura (0/29; 0%). Un reintervento correlato all'innesto entro 30 giorni dalla procedura è stato segnalato in un paziente con ricostruzione vascolare periferica (1/28; 3,6%; indicazione chirurgica - aneurismi durante la riparazione dell'arteria femorale; infezione della ferita chirurgica, vedere sotto - sezione eventi avversi) nell'arto inferiore (1/11; 9,1%), ma non nei pazienti con indicazione di rinforzo della linea di sutura (0/2; 0%). I criteri di accettazione per questi due endpoint sono stati entrambi fissati a  $\leq 10\%$ , indicando che gli endpoint primari di performance e sicurezza sono stati soddisfatti in questa analisi *ad interim*. Tuttavia, per trarre conclusioni definitive è necessario eseguire una valutazione statistica dopo l'inclusione della dimensione totale del campione.

#### *Endpoint secondari*

L'aumento della dinamica del flusso sanguigno può essere presente, ad esempio, in caso di aneurisma, stenosi e fistola AV. Queste condizioni patologiche possono causare turbolenze, che in ultima analisi conducono allo sviluppo di trombosi. Il flusso dinamico dell'unico paziente misurato non era elevato ( $\geq 110-175$  cm/sec) per le sedi vascolari periferiche e ciò indica che la velocità del flusso nella sede anatomica dell'impianto era normale e non vi era turbolenza, il che riduce al minimo il rischio di trombosi in questo paziente. Inoltre, un paziente con ricostruzione vascolare periferica è stato sottoposto a reintervento correlato all'innesto tra 30 giorni e 1 anno dopo l'intervento (1/21; 4,8%; indicazione chirurgica - aneurismi durante la riparazione dell'arteria femorale; localizzazione dell'impianto nell'arto inferiore; deiscenza del patch; vedere sotto - eventi avversi) sull'arto inferiore (1/8; 12,5%), mentre in nessun paziente con rinforzo della linea di sutura è stato riscontrato questo problema (0/1; 0%). I criteri di accettazione per questi due endpoint sono stati entrambi fissati a  $\leq 10\%$ , indicando che sia l'endpoint di performance secondario generale che quello specifico per i vasi periferici sono stati soddisfatti in questa analisi *ad interim*. Tuttavia, per trarre conclusioni definitive

<sup>3</sup> Per questa Relazione *ad interim* sullo studio clinico non sono ancora disponibili dati sugli endpoint esplorativi.  
Rev. A

è necessario eseguire una valutazione statistica dopo l'inclusione del campione totale, soprattutto perché la portata dinamica è stata misurata solo in un paziente.

Indipendentemente dall'indicazione, non sono stati segnalati eventi imprevisti né sono state osservate calcificazioni o retrazioni del patch nei pazienti portatori dell'impianto (0/29; 0%). Nei pazienti sottoposti a rinforzo della linea di sutura, non è stata osservata deiscenza del patch in nessun punto temporale (0/2; 0%), mentre nei pazienti sottoposti a ricostruzione dei vasi periferici non è stata osservata alcuna deiscenza del patch all'ecografia intraoperatoria e al follow-up a breve termine (<30 giorni). Alla visita di follow-up a medio termine (qualsiasi visita di follow-up che si svolge da 30 giorni a 1 anno dopo l'impianto), tuttavia, una deiscenza del patch è stata osservata in un paziente con ricostruzione dei vasi periferici (1/28; 3,6%; indicazione chirurgica - aneurismi durante la riparazione dell'arteria femorale; sede dell'impianto nell'arto inferiore) nell'arto inferiore (1/11; 9,1%) e questo è stato considerato un SAE (vedere sotto - eventi avversi). Poiché i criteri di accettazione per questi endpoint sono stati fissati a  $\leq 3\%$  (eventi imprevisti) o  $\leq 10\%$  (calcificazione, retrazione o deiscenza del patch), gli endpoint secondari di sicurezza sono stati soddisfatti. Tuttavia, per poter trarre conclusioni definitive, sarà necessario eseguire la valutazione statistica dopo aver incluso la dimensione totale del campione.

#### *Endpoint esplorativi*

Per questa relazione *ad interim* sullo studio clinico non è stata eseguita l'istologia del patch. Inoltre, non sono presenti i risultati dei questionari sulla soddisfazione degli utenti.

#### *Eventi avversi e carenze del dispositivo*

Nelle analisi di questo studio *ad interim* non sono stati segnalati decessi. Durante lo studio clinico sono stati segnalati tre (3) effetti avversi (AE) correlati al dispositivo e/o alla procedura fino alla chiusura del database l'11 ottobre 2023 per la prima relazione annuale sullo studio clinico. Questi tre (3) AE sono stati segnalati in due (2) pazienti che hanno ricevuto il dispositivo VascuCel™ per l'indicazione di ricostruzione di vasi periferici. Di questi tre (3) AE, due (2) erano correlati a un impianto nell'arto inferiore (l'indicazione chirurgica era aneurismi durante riparazioni dell'arteria femorale) e uno (1) era correlato a un impianto carotideo (l'indicazione chirurgica era patologia delle arterie carotidi durante endoarteriectomia carotidea). Nessun paziente con indicazione di rinforzo della linea di sutura ha sperimentato AE correlati al dispositivo e/o alla procedura.

Il primo AE si è verificato in un paziente che presentava un'infezione della ferita chirurgica 15 giorni dopo l'intervento sull'arto inferiore (l'indicazione chirurgica era aneurismi durante riparazioni dell'arteria femorale). Questo AE era previsto ed eziologicamente correlato alla procedura, ma non al dispositivo. L'infezione della ferita è stata trattata con una revisione della ferita e si è risolta con sequele, in quanto questo lieve AE ha presumibilmente portato allo sviluppo di un evento avverso grave (SAE) per deiscenza del patch che si è verificato 77 giorni dopo la procedura indice sull'arto inferiore. Questo SAE comprendeva una superinfezione che è sfociata in una deiscenza del patch e nella rottura della sutura. Questo SAE è stato considerato una carenza del dispositivo, eziologicamente correlato al dispositivo e alla procedura. Se non fosse stato intercettato e/o trattato, questo SAE avrebbe condotto a un'emorragia inguinale massiccia e letale. Il reintervento ha previsto l'espianto di un patch e un bypass ilio-femorale profondo, e il SAE si è risolto dopo 12 giorni.

L'ultimo AE si è verificato alla procedura indice in un paziente che richiedeva una ricostruzione vascolare periferica (l'indicazione chirurgica era per malattia dell'arteria carotide durante l'endoarteriectomia carotidea) che è stata considerata prevista, di gravità moderata ed eziologicamente correlata alla procedura ma non al dispositivo. Il paziente ha avuto una perdita ematica intraoperatoria di circa 300 ml ed ha ricevuto una trasfusione di sangue, dopo la quale l'AE si è risolto in un giorno.

Nel complesso, per questa Relazione *ad interim* sullo studio clinico, sono stati segnalati tre (3) AE previsti correlati al dispositivo e/o alla procedura in due (2) dei 28 pazienti con ricostruzione vascolare periferica (1 con deiscenza del patch [1/28; 3,57%], 2 con dicitura "altro" [2/28; 7,14%]), e nessun AE nei due (2) pazienti con rinforzo della linea di sutura (0/2; 0%). Di questi tre eventi, due riguardavano l'arto inferiore (1/11; 9,09%) e uno la carotide (1/16; 6,25%). L'incidenza di AE lievi, moderati e gravi correlati al dispositivo e/o alla procedura è stata del 3,57% (1/28) dei pazienti di tutte le gravità con indicazione per la ricostruzione

vascolare periferica. L'incidenza degli AE correlati alla procedura è stata del 7,14% (2/28), mentre l'incidenza degli AE correlati al dispositivo<sup>4</sup> è stata del 3,57% (1/28) nei pazienti con indicazione per la ricostruzione vascolare periferica.

#### *Dati di follow-up a lungo termine*

L'estrazione *ad hoc* dei dati è stata eseguita il 20 agosto 2024 per raccogliere dati di follow-up a lungo termine (cioè tutti i dati di follow-up da 1 anno a 2 anni dopo l'impianto) inseriti dopo la chiusura del database. In totale, per sei pazienti si disponeva di dati acquisiti dopo >1 anno dall'impianto, che in altre parole rientravano nella finestra temporale di follow-up a lungo termine da 1 anno a 2 anni dopo l'impianto. Le indicazioni includevano aneurismi durante le riparazioni dell'arteria femorale (n=1, posizione dell'impianto nell'arto inferiore) e trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea (n=5, posizione dell'impianto in carotide). Nessuno di questi sei pazienti ha manifestato AE correlati al dispositivo o alla procedura o ha richiesto un intervento correlato all'innesto alla visita di follow-up a lungo termine. Inoltre, alla visita di follow-up a lungo termine non sono state rilevate carenze del dispositivo. La tabella seguente fornisce una panoramica dei dati di follow-up a lungo termine per tutti e sei i pazienti.

**Tabella: dati di follow-up a lungo termine del registro post-commercializzazione su VascuCel**

ID soggetto	Indicazione	Posizion e dell'impianto	Data dell'impianto	Data della visita di follow-up a lungo termine*	AE correlati al dispositivo o alla procedura	Carenze del dispositivo	Reinterventi correlati all'innesto
1004	Aneurismi durante la riparazione dell'arteria femorale	Arto inferiore	20-GIU-2023	22-LUGLIO-2024	No	No	No
1005	Trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea	Carotide	21-GIU-2023	22-GIU-2024	No	No	No
1006	Trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea	Carotide	27-GIU-2023	19-LUG-2024	No	No	No
5001	Trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea	Carotide	14-LUG-2023	24-LUG-2024	No	No	No
5003	Trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea	Carotide	19-LUG-2023	24-LUG-2024	No	No	No
5004	Trattamento della malattia carotidea durante endoarterectomia carotidea	Carotide	19-LUG-2023	24-LUG-2024	No	No	No

\* per visita di follow-up a lungo termine si intende qualsiasi visita di follow-up che si svolga da 1 anno a 2 anni dopo l'impianto.

- **Analisi dei dati clinici provenienti da registri su dispositivi medici. Devono essere indicate tutte le limitazioni note, come un follow-up incompleto:** N/A, due studi PMCF in corso non ancora completati.

<sup>4</sup> Ciò ha comportato il SAE di deiscenza del patch, correlato sia al dispositivo che alla procedura. Tuttavia, se un evento è legato sia al dispositivo che alla procedura, viene riportato solo tra gli eventi correlati al dispositivo.

**iv) Sintesi generale delle prestazioni cliniche e della sicurezza**

Sulla base dei dati clinici valutati in questo Rapporto di Valutazione Clinica (CER), i sostituti tissutali LeTEP risultano conformi ai requisiti sulla prestazione clinica (MDR GSPR 1 e TGMDR EP3):

I dati clinici valutati per i sostituti tissutali LeTEP dimostrano che i sostituti tissutali LeTEP raggiungono le prestazioni previste in tre punti temporali cruciali: intra-operatorio, peri-operatorio e post-operatorio fino a 10 anni di follow-up. I risultati prestazionali registrati per CardioCel Cardiovascular patch e VascuCel vascular patch hanno valori simili a quelli dei dispositivi di riferimento, come specificato nella sezione Stato dell'arte. I patch vascolari CardioCel e VascuCel soddisfano tutti i criteri prestabiliti. Gli studi clinici condotti da LeMaitre hanno dimostrato che i sostituti tissutali LeTEP sono morbidi, malleabili, risultano maneggevoli durante la sutura e forniscono un'area superficiale sufficiente. Per VascuCel, il personale chirurgico ha ritenuto che il sanguinamento complessivo della linea di sutura fosse significativamente ridotto rispetto ai patch protesici. Rispetto ad altri patch cardiaci, il tasso di ricoartazione del CardioCel cardiovascular patch è inferiore e il patch presenta un'efficacia durevole e proprietà emodinamiche favorevoli. CardioCel Cardiovascular Patch sembrava consentire una buona ricostruzione del lembo, con il potenziale aggiuntivo di indurre una minima calcificazione e nel tempo, una conversione in lembi compatibili con l'ospite.

I 16 articoli della letteratura che descrivono le prestazioni cliniche riportano caratteristiche di manipolazione soddisfacenti con proprietà emodinamiche accettabili, buona biocompatibilità e resistenza alla degenerazione precoce del patch. CardioCel cardiovascular patch ha mostrato una buona coaptazione del lembo ed è ben tollerato nelle posizioni settale, valvare e polmonare. A differenza di Tomšič et al. (2018), Nordmeyer et al. (2018) segnalano che l'assenza di disfunzione della valvola aortica diminuisce col tempo quando si utilizza CardioCel Cardiovascular Patch per la ricostruzione del lembo della valvola aortica.

Nel complesso, i test preclinici, gli studi clinici condotti dal produttore, i dati PMS e la letteratura scientifica dimostrano che i sostituti tissutali LeTEP funzionano come previsto da LeMaitre. Le caratteristiche prestazionali sono coerenti con lo stato dell'arte.

*Sicurezza degli outcome per indicazione*

Indicazione	Dispositivo	N. studi	Eventi	Totale	Tasso (%)	IC inferiore	IC superiore
<b>Infezione da patch</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel cardiovascular patch	4	0	296	0,49	0	1,28
Difetti settali	CardioCel cardiovascular patch	4	0	296	0,49	0	1,28
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel cardiovascular patch	4	0	267	0,46	0	1,26
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel cardiovascular patch	4	0	273	0,46	0	1,26
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel vascular patch	1	1	28	3,57	0	10,45
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel cardiovascular patch e VascuCel vascular patch	2	0	3	19,42	0	53,93

<b>Deiscenza del patch</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	4	3	860	0,29	0	0,65
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	4	3	860	0,29	0	0,65
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	4	3	831	0,28	0	0,64
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	4	3	837	0,28	0	0,64
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Calcificazione del patch</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	5	0	797	0,14	0	0,4
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	5	0	797	0,14	0	0,4
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	5	0	768	0,14	0	0,4
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	5	0	774	0,14	0	0,4
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Retrazione del patch</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	1	0	30	1,61	0	6,05
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	1	0	30	1,61	0	6,05
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	1	0	1	25	0	85,01
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	1	0	7	6,25	0	23,02
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch and VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93

<b>Tromboembolia</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	3	1	195	0,89	0	2,21
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	3	1	195	0,89	0	2,21
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	3	1	166	0,84	0	2,21
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	3	1	172	0,86	0	2,23
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93

*Outcome prestazionali per indicazione*

<b>Indicazione</b>	<b>Dispositivo</b>	<b>N. studi</b>	<b>Eventi</b>	<b>Totale</b>	<b>Tasso (%)</b>	<b>IC inferiore</b>	<b>IC superiore</b>
<b>Tasso di reintervento</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	4	2	662	0,25	0	0,63
Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	5	2	644	0,25	0	0,63
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	1	28	3,57	0	10,45
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93
<b>Mortalità</b>							
Difetti intracardiaci	CardioCel Cardiovascular Patch	6	1	901	0,29	0	0,65
Difetti settali	CardioCel Cardiovascular Patch	6	1	901	0,29	0	0,65
Riparazione della valvola e dell'annulus	CardioCel Cardiovascular Patch	7	1	902	0,29	0	0,65

Ricostruzione di grandi vasi	CardioCel Cardiovascular Patch	7	1	889	0,29	0	0,64
Ricostruzione vascolare periferica	VascuCel Vascular Patch	1	0	28	1,72	0	6,46
Rinforzo della linea di sutura	CardioCel Cardiovascular Patch e VascuCel Vascular Patch	2	0	3	19,42	0	53,93

I seguenti parametri sono stati considerati rilevanti per determinare l'accettabilità del profilo rischio/beneficio nell'ambito della valutazione clinica.

I criteri di accettazione quantificabili per gli obiettivi di sicurezza sono:

- Minori (<18 anni)
  - Infezione del patch (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,4% (IC 95% 0 - 0,91%)
  - Deiscenza del patch (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,0 (IC 95% 0 - 3,48%)
  - Calcificazione del patch (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,0 (IC 95% 0 - 0,4%)
  - Tromboembolia (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,0 (IC 95% 0 - 0,35%)
- Adulti (≥18 anni)
  - Infezione da patch (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,21% (IC 95% 0 - 0,49%)
  - Tromboembolia (≤30 giorni dopo l'intervento): 1,42% (IC 95% 0 - 3,04%)

I criteri di accettazione quantificabili per gli obiettivi di prestazione sono:

- Minori (<18 anni)
  - Tasso di reintervento (≤30 giorni dopo l'intervento): 1,69% (IC 95% 0,59 - 2,78%)
  - Tasso di reintervento (>30 giorni dopo l'intervento): 1,57 (IC 95% 1,57 - 2,58%)
  - Mortalità con dati anomali (≤30 giorni dopo l'intervento): 4,7 (IC 95% 0 - 12,07%)
  - Mortalità senza dati anomali (≤30 giorni dopo l'intervento): 0 (IC 95% 0 - 3,48%)
- Adulti (≥18 anni)
  - Tasso di reintervento (≤30 giorni dopo l'intervento): 1,43% (IC 95% 0,51 - 2,36%)
  - Tasso di reintervento con dati anomali (>30 giorni dopo l'intervento): 16,13% (IC 95% 0 - 44,13%)
  - Tasso di reintervento senza dati anomali (>30 giorni dopo l'intervento): 1,54% (IC 95% 0 - 3,24%)
  - Mortalità (≤30 giorni dopo l'intervento): 0,44% (IC 95% 0 - 0,79%)

I vantaggi dell'uso dei patch cardiovascolari CardioCel e VascuCel includono la permanenza, la rigenerazione e la durata una volta impiantati nei tessuti umani e la minore richiesta di reintervento. Sia CardioCel cardiovascular patch che VascuCel vascular patch sono biocompatibili e si incorporano nel tessuto ospite con l'endoproliferazione cellulare e microvascolare associata senza sensibilizzazione, irritazione o allergenicità. Il beneficio clinico previsto dei sostituti tissutali LeTEP è stato raggiunto, perché tutti i criteri di accettazione di cui sopra sono stati soddisfatti in condizioni coerenti con lo scopo previsto e nell'ambito della popolazione di pazienti prevista per i prodotti tissutali LeTEP. I criteri di accettazione sono stati calcolati anche per indicazione d'uso (per i dettagli, vedere la **sezione** e la **Sezione** Error! Reference source not found. **nel CER**) e sono stati tutti soddisfatti per i sostituti tissutali LeTEP.

L'attuale valutazione clinica ha confermato i benefici dei sostituti tissutali LeTEP e ne ha garantito la sicurezza mediante l'esame e la valutazione dei dati clinici e della documentazione sulla gestione del rischio fornita da LeMaitre.

I vantaggi dell'uso dei sostituti tissutali LeTEP rispetto ad altri patch cardiovascolari simili, come ad esempio altri patch cardiovascolari prodotti da pericardio bovino, sono stati discussi nella rassegna dello stato dell'arte. L'uso di patch cardiovascolari prodotti da pericardio bovino si consolida come opzione popolare e comunemente utilizzata ed è considerata un trattamento all'avanguardia.

La revisione della letteratura ha indicato i seguenti benefici clinici:

- Aumento dei tassi di sopravvivenza
- Miglioramento della qualità della vita:
  - Miglioramento generale della salute/del benessere complessivo
  - Miglioramento della tolleranza all'attività fisica
- Prevenzione/Riduzione di reinterventi chirurgici successivi nel corso della vita

Attraverso questa valutazione clinica, i benefici clinici identificati dalla letteratura sui sostituti tissutali LeTEP sono in linea con gli obiettivi stabiliti come stato dell'arte per i patch pericardici bioprotetici.

Nei dati clinici generati sui sostituti tissutali LeTEP non si segnalano eventi avversi specifici o malfunzionamenti del dispositivo.

In conclusione, considerando i risultati presentati in questa Valutazione Clinica e lo stato dell'arte raggiunto in campo medico dai sostituti tissutali LeTEP, è dimostrato che gli eventuali rischi associati all'uso dei sostituti tissutali LeTEP sono accettabili se soppesati rispetto ai benefici per il paziente. In conclusione, il profilo rischio/beneficio è considerato accettabile per i sostituti tissutali LeTEP purché vengano utilizzati come previsto per la popolazione cui sono destinati.

### *Conclusioni*

In sintesi, sebbene siano disponibili opzioni di trattamento meno invasive e comunemente utilizzate per la riparazione di molte malattie e difetti cardiaci, per molti pazienti le procedure chirurgiche a cuore aperto rappresentano il trattamento di elezione. Questa scelta viene fatta dal medico e dal paziente (o da chi ne fa le veci) in base a considerazioni anatomiche, dell'età, delle complicanze e di altre malformazioni cardiache. Le attuali linee guida cliniche raccomandano l'uso di patch cardiovascolari per un'ampia gamma di indicazioni. In molti casi non esiste una raccomandazione specifica per il tipo di materiale del patch.

I pro e i contro di tutti i materiali per patch cardiovascolari disponibili sono stati discussi in precedenza. Sono stati discussi anche i vantaggi dei patch cardiovascolari realizzati da pericardio bovino per la riparazione dei difetti del setto cardiaco e le potenziali complicanze.

I sostituti tissutali LeTEP sono disponibili per l'uso da oltre un decennio e hanno dimostrato di possedere tutte le caratteristiche che si richiedono a un patch cardiovascolare. È disponibile in abbondanza, richiede una preparazione minima prima dell'uso e ha buone prestazioni rispetto a patch simili per le complicanze comunemente associate ai patch prodotti da pericardio bovino, come la calcificazione, l'antigenicità e la mancanza di capacità di rimodellare, rigenerare e integrarsi con l'organismo ricevente. Questi vantaggi sono dovuti ai processi unici a cui sono sottoposti i sostituti tissutali LeTEP durante il processo di ingegneria tissutale. Rispetto ai dispositivi di riferimento, i sostituti tissutali LeTEP hanno prestazioni simili, in particolare per quanto riguarda l'incidenza di reinterventi e il tasso di sopravvivenza.

### **v) Follow-up clinico post-immissione in corso o pianificato**

Il produttore esegue la sorveglianza post-commercializzazione (PMS) continua del dispositivo in conformità alla procedura: SOP-28-001. Le attività di follow-up clinico post-immissione in

commercio (PMCF) sono pianificate per il dispositivo in questione. Verrà utilizzato un approccio a più fasi per confermare le dichiarazioni sulle prestazioni del dispositivo e garantire che il rapporto rischio/beneficio rimanga positivo. LeMaitre ha pianificato/sponsorizzato un piano di follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF). Gli obiettivi delle attività del PMCF sono la raccolta proattiva di dati clinici sulla sicurezza e sulle prestazioni del CardioCel Bioscaffold Patch e del VascuCel Bioscaffold Patch, tra cui 1) una revisione sistematica della letteratura per raccogliere tutte le informazioni cliniche pubblicate sul CardioCel e sul VascuCel Bioscaffold Patch e su dispositivi simili, 2) uno studio PMCF che mira a valutare la sicurezza e le prestazioni del CardioCel e del VascuCel Bioscaffold Patch fino a un anno dopo l'impianto, 3) un'indagine sull'utente finale che mira a raccogliere il feedback generale degli utenti per determinare eventuali abusi sistematici o l'uso off-label del CardioCel e del VascuCel Bioscaffold Patch, 4) uno studio di registro aperto per raccogliere dati sulla sicurezza e sulle prestazioni del CardioCel e del VascuCel Bioscaffold Patch per tutta la durata prevista del dispositivo. Per i dettagli relativi a questo piano PMCF, fare riferimento alla sezione 8.1 [rif. PMCF037].

## 6.0 Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche:

Indicazioni per l'uso		Trattamenti alternativi	Risultati in termini di sicurezza e prestazioni	Bibliografia
Difetti intra-cardiaci e settali	Difetto del setto atriale	Chiusura transcateretere (TC)	Riduzione dei tassi di complicanze, degenze ospedaliere più brevi e mortalità complessiva più bassa  Nei pazienti anziani, miglioramento della capacità funzionale e dei parametri cardiaci  Embolizzazione del dispositivo  Maggiore incidenza di shunt residui, rispetto alla chiusura chirurgica	Abaci 2013, Baroutidou 2023
		Minitoracotomia anterolaterale (ALMT)	Entrambe le tecniche hanno dimostrato sicurezza ed efficacia equivalenti	Lei 2021
		Sternotomia mediana (MS)	L'ALMT ha mostrato un recupero funzionale più rapido e risultati estetici superiori	
		Chiusura con più dispositivi (Multiple Device Closure, MDC)	La MDC è sicura ed efficace quanto la chiusura con dispositivo singolo (Single Device Closure, SDC), senza che si registrino differenze significative nei tassi di complicanze complessive, nell'incidenza di aritmie o nei tassi di shunt residui	Jabbar 2023
	Chiusura a dispositivo singolo (SDC)			
	Difetto del setto ventricolare	Chiusura del dispositivo perventricolare (PDC)	Elevate percentuali di successo, sicurezza ed efficacia per i difetti interventricolari perimembranosi (pmVSD)  Riduzione della probabilità di complicanze significative rispetto	Li 2020, Yu 2022, Huang 2020

Indicazioni per l'uso		Trattamenti alternativi	Risultati in termini di sicurezza e prestazioni	Bibliografia
			<p>alla riparazione chirurgica tradizionale (CSR)</p> <p>Degenza ospedaliera più breve, simili tassi di complicanze maggiori e minori rispetto alla CSR e minore incidenza di shunt residui</p> <p>Sono state riscontrate alte percentuali di successo per VSD subarteriosi doppiamente vincolati (desVSD)</p> <p>Rispetto alla CSR, presenta un rischio maggiore di rigurgito aortico</p>	
		Chiusura transcateretere	Supera la chiusura mini-invasiva e la riparazione chirurgica a cuore aperto in termini di tempo operatorio, complicanze maggiori e durata della degenza in terapia intensiva e in ospedale per i difetti interventricolari perimembranosi (pmVSD) nei bambini	Yi 2018
		Chiusura percutanea del dispositivo	Paragonabile alla chiusura chirurgica, riduce significativamente la necessità di trasfusioni di sangue e abbrevia la degenza ospedaliera	Saurav 2015
		Chiusura chirurgica		
		Chiusura con dispositivo per via transtoracica	<p>Rispetto alla chirurgia a cuore aperto convenzionale, è stata associata a una riduzione della durata dell'intervento, della degenza in terapia intensiva, della degenza ospedaliera, del numero di trasfusioni e dell'incidenza di aritmie post-operatorie</p> <p>Rispetto alla chirurgia a cuore aperto tradizionale, è stata associata a un rischio più elevato di shunt residui intraoperatori e a un tasso di successo inferiore</p> <p>Questo svantaggio non è stato osservato negli studi clinici randomizzati</p>	Zhou 2017
Difetto del setto atrioventricolare	Riparazione primaria	Nell'AVDS con ToF (Canale atrio-ventricolare associato a Tetralogia di Fallot), non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei tassi di sopravvivenza e di reintervento per quanto riguarda la valvola atrioventricolare sinistra (LAVV) tra la riparazione primaria e la riparazione in più stadi	Lenko 2018	
	Riparazione in più stadi			

Indicazioni per l'uso		Trattamenti alternativi	Risultati in termini di sicurezza e prestazioni	Bibliografia
		Patch singolo modificato	<p>La tecnica a patch singolo ha richiesto tempi di circolazione extracorporea e di clampaggio aortico inferiori</p> <p>La riparazione con patch singolo è risultata superiore a quella con due patch in termini di tempo di clampaggio aortico e tempi di circolazione extracorporea nei pazienti con difetti del setto atrio-ventricolare completi (DSAV completo).</p> <p>Nessun impatto significativo sui vari outcome post-operatori, entrambe le tecniche sono efficaci</p>	Loomba 2019, Wu 2020
		Riparazione con due patch		
Riparazione della valvola e dell'annulus		Riparazione con patch transannulare con o senza ricostruzione della valvola monocuspide	<p>Il gruppo monocuspide ha mostrato vantaggi nel diminuire la durata della degenza in terapia intensiva e nel ridurre il grado di rigurgito polmonare (PR) perioperatorio nei pazienti con TOF rispetto al gruppo senza monocuspide</p> <p>Nessuna differenza significativa nella mortalità perioperatoria tra il gruppo con monocuspide e quello senza monocuspide</p>	Wei 2022
		Riparazione o sostituzione della valvola mitrale	<p>Sia la riparazione che la sostituzione della MV sono approcci chirurgici validi per il trattamento dell'insufficienza mitralica ischemica e la scelta tra i due deve essere considerata parte del bagaglio tecnico-chirurgico, scegliendo la tecnica migliore in funzione del singolo paziente e in base alle competenze del chirurgo.</p>	Di Mauro 2022
Ricostruzione di grandi vasi		Innesto di fascio artero-venoso di interposizione	<p>Basso tasso di complicanze correlate alla perfusione.</p> <p>Tasso di successo del 95,7%, a indicare che la tecnica è efficace nel colmare le lacune vascolari con una morbilità minima del donatore.</p>	Kim 2022
		Patch di vena autologa	<p>I patch in PTFE sembravano avere meno complicanze rispetto agli innesti in Dacron in termini di tassi di ictus perioperatorio e di attacchi ischemici transitori (TIA), nonché di restenosi e occlusione arteriosa precoce e tardiva.</p> <p>I patch in pericardio bovino potrebbero ridurre il rischio di</p>	Orrapin 2021, Lazarides 2021
		Patch sintetico (inclusi politetrafluoroetilene, dacron, poliuretano, poliestere)		
	Pericardio bovino			

Indicazioni per l'uso	Trattamenti alternativi	Risultati in termini di sicurezza e prestazioni	Bibliografia
		<p>ictus fatale, decesso e infezione perioperatoria rispetto ad altri patch sintetici.</p> <p>Il pericardio bovino o il PTFE sembrano essere associati a un tasso minore di outcome a breve e a lungo termine dopo un'endoarterectomia carotidea</p> <p>È possibile che la formazione di pseudoaneurismi sia più comune nei pazienti che ricevono patch venosi rispetto a quelli che ricevono patch sintetici.</p> <p>Nessuna differenza significativa nell'insorgenza di ictus perioperatorio e ipsilaterale a lungo termine tra i pazienti che hanno ricevuto materiali di patch venoso e quelli che hanno ricevuto materiali di patch sintetici</p>	
Ricostruzione vascolare periferica	Membrana permeabile assorbibile (APM) di rinforzo	L'APM ha un tasso significativamente minore di leak lungo la linea di sutura rispetto alla sutura di rinforzo, all'uso di sigillanti tissutali, di strisce di pericardio bovino non assorbibili o all'assenza di rinforzo.	Gagner 2020
	Sutura di rinforzo		
	Strisce di pericardio bovino non riassorbibili		
	Sigillante tissutale o colla di fibrina		
	Supermicrochirurgia	Il tasso di successo complessivo del lembo è stato del 96,6% (IC 95% 95,2%-98,1%), con un tasso cumulativo di perdita parziale del lembo del 3,84% (IC 95% 1,8%-5,9%) e un tasso complessivo di complicanze vascolari con perdita completa o parziale del lembo del 5,93% (IC 95% 3,5%-8,3%).	Escandón 2022
Ricostruzione vascolare periferica e rinforzo della linea di sutura	Membrana permeabile assorbibile (APM) di rinforzo	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'APM ha un tasso significativamente minore di leak lungo la linea di sutura rispetto alla sutura di rinforzo, all'uso di sigillanti tissutali, di strisce di pericardio bovino non assorbibili o all'assenza di rinforzo.</li> </ul>	[60]
	Sutura di rinforzo		
	Strisce di pericardio bovino non riassorbibili		
	Sigillante tissutale o colla di fibrina		
	Supermicrochirurgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il tasso di successo complessivo del lembo è stato del 96,6% (IC 95% 95,2%-98,1%), con un tasso cumulativo di perdita parziale del lembo del</li> </ul>	[5]

Indicazioni per l'uso	Trattamenti alternativi	Risultati in termini di sicurezza e prestazioni	Bibliografia
		3,84% (IC 95% 1,8%-5,9%) e un tasso complessivo di complicanze vascolari con perdita completa o parziale del lembo del 5,93% (IC 95% 3,5%-8,3%).	

## 7.0 Profilo suggerito e formazione per gli utenti

Il CardioCel Patch e il VascuCel Patch sono strumenti chirurgici destinati all'uso da parte di chirurghi vascolari esperti nelle procedure a cui sono destinati.

## 8.0 Riferimento a qualsiasi standard armonizzato e Specifiche Comuni (CS) applicato/e

Titolo standard	Riferimento standard: anno revisione
Sterilizzazione dei dispositivi medici. Requisiti per i dispositivi medici che devono essere contrassegnati con la scritta "STERILE". Parte 2: Requisiti per i dispositivi medici preparati asetticamente	EN 556-2:2015
"Dispositivi medici - Informazioni che devono essere fornite dal fabbricante	ISO 20417:2021
Impianti cardiovascolari e sistemi extracorporei - Protesi vascolari - Innesti tubolari vascolari e patch vascolari	ISO 7198:2016
Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 1: Valutazione e prove	ISO 10993-1:2018
Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 3: Prove di genotossicità, cancerogenicità e tossicità sulla riproduzione	ISO 10993-3:2014
Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 4: Scelta delle prove relative alla interazione col sangue	EN ISO 10993-4:2017
Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 5: Prove per la citotossicità <i>in vitro</i>	ISO 10993-5:2009
Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 6: Prove relative agli effetti locali dopo l'impianto	EN ISO 10993-6:2016
Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 10: Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea	ISO 10993-10:2013
Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 11: Prove per la tossicità sistemica	ISO 10993-11:2018
Valutazione biologica dei dispositivi medici Parte 17: Definizione dei limiti consentiti per le sostanze lisciviabili	EN ISO 10993-17:2009
Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 1: Requisiti per materiali, sistemi di barriera sterili e sistemi di imballaggio	ISO 11607-1:2020
Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 2: Requisiti di convalida per il formato, la tenuta e i processi di assemblaggio	ISO 11607-2:2020
Sterilizzazione dei dispositivi medici - Metodi microbiologici - Parte 1: Determinazione di una popolazione di microrganismi sui prodotti	ISO 11737-1:2018
Prove di sterilità eseguite per la definizione, la convalida e il mantenimento di un processo di sterilizzazione	ISO 11737-2:2020
Dispositivi medici – Sistemi di gestione per la qualità – Requisiti per scopi regolamentari	EN ISO 13485-11:2022/A11:2022
Sterilizzazione dei prodotti per la cura della salute - Agenti sterilizzanti chimici liquidi per dispositivi medici monouso che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Requisiti per la caratterizzazione, lo sviluppo, la convalida e il controllo sistematico di un processo di sterilizzazione per dispositivi medici	ISO 14160:2020
Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica	ISO 14155:2020
Camere bianche ed ambienti controllati associati - Parte 1: Classificazione della pulizia dell'aria	ISO 14644-1:2015
Dispositivi medici: applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici	EN ISO 14971:2019

Dispositivi medici – Simboli da utilizzare con le etichette, l’etichettatura e le informazioni da fornire per i dispositivi medici — Parte 1: Requisiti generali	EN ISO 15223-1:2021
Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati – Parte 1: Applicazione della gestione del rischio	ISO 22442-1:2020
Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Parte 2: Controlli sull’origine, sulla raccolta e sul trattamento	ISO 22442-2:2020
Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati – Parte 3: Convalida dell’eliminazione e/o inattivazione di virus e agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE)	EN ISO 22442-3:2007

### **Bibliografia:**

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 [cited 23 22 June].
6. Dolk, H., et al., Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): p. 841- 849.
7. Baldacci, S., et al., Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*, 2018. 42(3- 4): p. 1-34.
8. Goldberg, J.F., Long-term Follow-up of “Simple” Lesions—Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Coarctation of the Aorta. *Congenital Heart Disease*, 2015. 10(5): p. 466-474.
9. Simeone, R.M., et al., Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2014. 100(12): p. 934-943.
10. Malik, M. and M. Khalid Nuri. *Surgical considerations in atrioventricular canal defects*. in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Clinic, M. Congenital heart defects in children. 2023 [cited 2023 22 June].
12. Alnasser, S., et al., Long term outcomes among adults post transcatheter atrial septal defect closure: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2018. 270: p. 126-132.
13. Pineda, A.M., et al., Percutaneous Closure of Intracardiac Defects in Adults: State of the Art. *Journal of Invasive Cardiology*, 2015. 27(12): p. 561-572.
14. Aparisi, A., et al., Comparison of Figulla Flex® and Amplatzer™ devices for atrial septal defect closure: A meta-analysis. *Cardiol J*, 2020. 27(5): p. 524-532.
15. Chambault, A.L., et al., Transcatheter versus surgical closure of atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Cardiology in the Young*, 2022. 32(1): p. 1-9.
16. Goh, E., et al., Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (United Kingdom)*, 2022. 37(7): p. 700-710.
17. Lei, Y.Q., et al., Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for the surgical treatment of atrial septal defects: a meta- analysis and systematic review. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2021. 16(1): p. 266.
18. Mylonas, K.S., et al., Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(5): p. 853-861.
19. Rigatelli, G., et al., Secundum atrial septal defects transcatheter closure versus surgery in adulthood: A 2000-2020 systematic review and meta-analysis of intrahospital outcomes. *Cardiology in the Young*, 2021. 31(4): p. 541-546.
20. Ghaderian, M., et al., Long-Term Outcome After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2021. 46(3): p. 100595.
21. Oster, M., et al., Interventional Therapy Versus Medical Therapy for Secundum Atrial Septal Defect: A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019. 139(14): p. E814-E830.
22. Hong, Z.N., et al., A meta-analysis of 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.
51. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2016. 64: p. 63-71.
52. Grubb, K.J., Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manouguian Techniques. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 20(3): p. 206-218.
53. Zhang, H., et al., Meta-analysis of two different surgical treatments of ischaemic mitral regurgitation with the same outcome: mitral valve repair vs mitral valve replacement. *Acta Cardiologica*, 2016. 71(5): p. 573-580.
54. Mihos, C.G., et al., A systematic review of mitral valve repair with autologous pericardial leaflet augmentation for rheumatic mitral regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2016. 102(4): p. 1400-1405.
55. Etnel, J.R., et al., Outcome after aortic valve replacement in children: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016. 151(1): p. 143-152. e3.
56. Cao, J.Y., et al., Repair of less than severe tricuspid regurgitation during left-sided valve surgery: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*, 2020. 109(3): p. 950- 958.
57. Naylor, R., et al., Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2023. 65(1): p. 7-111.

58. Texakalidis, P., et al., A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2018. 68(4): p. 1241-1256.e1.
59. Huizing, E., et al., A systematic review of patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*, 2019. 69(6): p. 1962-1974. e4.
60. Demirel, S., et al., Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(3): p. 868-882.
61. Sepehrpour, A.H., et al., Pediatric applications of surgical patch angioplasty of the main coronary trunks. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2014. 5(2): p. 283-290.
62. Li, D., et al., Modified single-patch technique versus two-patch technique for the repair of complete atrioventricular septal defect: a meta- analysis. *Pediatric Cardiology*, 2017. 38: p. 1456-1464.
63. Serna Santos, J., et al., Hybrid Revascularization for Extensive Iliofemoral Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2023. 88: p. 90-99.
64. Aramendi, J.I., et al., Partial Hammock Valve: Surgical Repair and Long-Term Follow-Up in 23 Patients. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(6): p. 1854-1859.
65. Parker, M.H., et al., A novel technique using long segment patch angioplasty maturation to increase the maturation rate of arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*, 2021. 74(1): p. 230-236.
66. Léonore, F.T., et al., Short- and Long-Term Outcomes Following Biological Pericardium Patches Versus Prosthetic Patches for Carotid Endarterectomy: A Retrospective Bicentric Study. *Annals of Vascular Surgery*, 2021. 72: p. 66-71.
67. Liesker, D.J., et al., Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, 2023. 77(2): p. 559-566.e1.
68. Ahn, J.S., et al., Outcomes of vein reconstruction using bovine pericardial patch. *Vascular*, 2023. 31(2): p. 292-297.
69. Huang-Lee, L.L., D.T. Cheung, and M.E. Nimni, Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *Journal of biomedical materials research*, 1990. 24(9): p. 1185-1201.
70. Kalejs, M., et al., St Jude Epic heart valve bioprostheses versus native human and porcine aortic valves—comparison of mechanical properties. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009. 8(5): p. 553-556.
71. Yaliniz, H., et al., Short-and mid-term results of xenograft—bovine pericardial patch in the repair of intracardiac defects: final results of a single-centre study. *Cardiology in the Young*, 2014. 24(3): p. 510-514.
72. Neethling, W.M., PC206 Transdifferentiation and Remodeling of a Tissue- Engineered Collagen Scaffold in the Ovine Carotid Model: An Experimental Pilot Study. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(6): p. 195S.
73. Neethling, W., et al., Enhanced biostability and biocompatibility of decellularized bovine pericardium, crosslinked with an ultra-low concentration monomeric aldehyde and treated with ADAPT. *The Journal of Heart Valve Disease*, 2008. 17(4): p. 456-63; discussion 464.
74. Neethling, W., R. Glancy, and A.J. Hodge, Mitigation of calcification and cytotoxicity of a glutaraldehyde-preserved bovine pericardial matrix: improved biocompatibility after extended implantation in the subcutaneous rat model. *The Journal of heart valve disease*, 2010. 19(6): p. 778-785.
75. Brizard, C.P., et al., New engineering treatment of bovine pericardium confers outstanding resistance to calcification in mitral and pulmonary implantations in juvenile sheep model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014. 148(6): p. 3194-3201.
76. Neethling, W., et al., Biostability, durability and calcification of cryopreserved human pericardium after rapid glutaraldehyde-stabilization versus multistep ADAPT® treatment in a subcutaneous rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. 45(4): p. e110- e117.
77. Neethling, W.M., et al., Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel® patch. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013. 17(4): p. 698-702.
78. Neethling, W., et al., Performance of the ADAPT-treated CardioCel® scaffold in pediatric patients with congenital cardiac anomalies: medium to long-term outcomes. *Frontiers in pediatrics*, 2020. 8: p. 198.
79. Strange, G., et al., An evaluation of Admedus' tissue engineering process-treated (ADAPT) bovine pericardium patch (CardioCel) for the repair of cardiac and vascular defects. *Expert Review of Medical Devices*, 2015. 12(2): p. 135-141.
80. Bell, D., et al., Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg*, 2019. 108(6): p. 1883-1888.
81. Bell, D., et al., Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel®) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019. 28(2): p. 284-290.
82. Nordmeyer, S., et al., Risultati della riparazione della valvola aortica utilizzando pericardio bovino decellularizzato in chirurgia congenita. *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 Cronologia delle revisioni

SSCP Numero revisione	Data di emissione	Descrizione della modifica	Revisione convalidata dall'ente notificato
Non presentato	27/06/2023	Versione iniziale	<input type="checkbox"/> Si  Lingua di convalida: Inglese (applicabile solo ai dispositivi impiantabili di classe IIa o ad alcuni dispositivi impiantabili di classe IIb [MDR, articolo 52 (4) 2° paragrafo] per cui l'SSCP non è ancora validata dall'ente notificato [NB])  <input type="checkbox"/> No
A	30/05/2024	Aggiornamenti in base al feedback dell'NB, rimozione del rinforzo della linea di sutura, aggiornamento della popolazione di pazienti.	<input checked="" type="checkbox"/> Si  Lingua di convalida: Inglese (applicabile solo ai dispositivi impiantabili di classe IIa o ad alcuni dispositivi impiantabili di classe IIb [MDR, articolo 52 (4) 2° paragrafo] per cui l'SSCP non è ancora validata dall'ente notificato)  <input type="checkbox"/> No
B	27/02/2025	Aggiunta di rinforzo della linea di sutura al VascuCel	<input type="checkbox"/> Si  Lingua di convalida: Inglese (applicabile solo ai dispositivi impiantabili di classe IIa o ad alcuni dispositivi impiantabili di classe IIb [MDR, articolo 52 (4) 2° paragrafo] per cui l'SSCP non è ancora validata dall'ente notificato)  <input checked="" type="checkbox"/> No; sono state apportate correzioni per allinearsi alle Istruzioni per l'uso presentate all'organismo notificato.

## 10. Informazioni per i pazienti

*Una sintesi relativa alla prestazione clinica e alla sicurezza del dispositivo, destinata ai pazienti, è mostrata di seguito.*

Questa sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire l'accesso al pubblico a una sintesi aggiornata dei principali aspetti della sicurezza e delle prestazioni cliniche del dispositivo. Le informazioni presentate di seguito sono destinate ai pazienti o a non professionisti. Il vostro medico dispone di un riepilogo più completo delle prestazioni cliniche e di sicurezza.

L'SSCP non ha lo scopo di fornire consigli generali sul trattamento di una condizione medica. Contattare il proprio operatore sanitario in caso di domande sulla propria condizione medica o sull'uso del dispositivo nella propria situazione. Questa SSCP non sostituisce la Scheda di impianto né le Istruzioni per l'uso nel fornire informazioni sull'uso sicuro del dispositivo.

### 1. Informazioni generali sul dispositivo

#### a. Nome commerciale del dispositivo

- i. CardioCel Patch (cardiaco) e VascuCel Patch (vascolare)

#### b. Produttore; nome e indirizzo

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

#### c. UDI-DI di base

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

#### d. Anno in cui il dispositivo è stato contrassegnato per la prima volta con il marchio CE

- i. Marchio CE nel 2013 per CardioCel e nel 2019 per VascuCel.

### 2. Uso previsto del dispositivo

#### a. Scopo previsto

- i. Il patch cardiaco è indicato per l'uso come "cerotto" nei difetti cardiaci e vascolari. Il materiale del patch è un impianto permanente utilizzato per la riparazione di arterie o tessuti cardiaci danneggiati.
- ii. Il patch vascolare è indicato per l'uso come "cerotto" nella riparazione vascolare durante la dialisi e nel rinforzo delle suture con punti metallici. Il materiale del patch è un impianto permanente utilizzato per riparare arterie lesionate

#### b. Indicazioni e gruppi di pazienti previsti

- i. Il patch cardiaco è indicato per l'uso nella riparazione cardiaca e dei vasi sanguigni.
- ii. Il patch vascolare è indicato per l'uso come materiale protesico per il trattamento di arterie ostruite, la riparazione di arterie indebolite, la riparazione vascolare per il trattamento dialitico e il rinforzo delle suture con punti metallici.
- iii. Gruppi di pazienti:  
La popolazione target prevista per il Cardiac Patch è costituita da pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia che necessitino di un impianto permanente per riparare malformazioni cardiache. Non sono disponibili dati sull'uso di questo dispositivo su donne in gravidanza.  
La popolazione target prevista per il Vascular Patch è costituita da pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia che necessitino di riparazione vascolare. Non sono disponibili dati sull'uso di questo dispositivo su donne in gravidanza e bambini. Spetta al chirurgo decidere se utilizzarlo su questa popolazione.

c. **Non utilizzare per:** soggetti con allergia nota alle proteine bovine

### 3. Descrizione del dispositivo

#### a. Descrizione del dispositivo e materiale/sostanze a contatto con i tessuti del paziente

- i. I patch sono realizzati in pericardio bovino, trattato mediante la tecnologia di processazione tissutale LeTEP. I dispositivi sono fogli piatti di collagene acellulare sterili, di colore bianco sporco, umidi e pretagliati, presentati sterili in una soluzione e sigillati in un contenitore che non consente l'ingresso di aria o umidità. I patch sono forniti in una gamma di dimensioni diverse.

#### b. Informazioni sulle eventuali sostanze medicinali contenute nel dispositivo

- i. N/A

#### c. Descrizione di come il dispositivo ottiene la modalità d'azione prevista

- i. In conformità alle normative, l'innesto ottiene il suo effetto attraverso mezzi non medicinali. Raggiunge questo obiettivo come dispositivo di barriera fisica nella sua modalità d'azione

#### d. Descrizione degli eventuali accessori

- i. N/A

### 4. Rischi e avvertenze

*Contattare il proprio operatore sanitario se si ritiene di manifestare effetti collaterali correlati al dispositivo o al suo utilizzo o se si hanno preoccupazioni in merito ai rischi. Il presente documento non intende sostituire, se necessaria, una consulenza con il proprio operatore sanitario.*

Potenziali eventi avversi correlati al dispositivo	Severità	Evento	Numero di priorità del rischio
Quando un'arteria che è stata aperta si restringe di nuovo (restenosi)	7	2	14
Infiammazione potenzialmente letale dello strato interno delle camere cardiache e delle valvole (endocardite infettiva)	8	2	16
Accumulo di calcio in eccesso (calcificazione)	8	2	16
Frantumazione dei globuli rossi (emolisi)	7	2	14
Coaguli di sangue nelle vene (tromboembolia)	7	2	14
Infiammazione	6	1	6
Degrado (degenerazione) degli impianti	7	2	14
Formazione di tessuto fibroso clinicamente significativa	8	2	16
Infezione	8	2	16
Formazione di coaguli di sangue in vena (trombosi)	7	2	14
L'innesto si dilata (dilatazione)	7	1	7
Attacco di cuore (infarto miocardico)	9	2	18
Sanguinamento	8	2	16
Ictus	9	1	16
Decesso	10	1	10

Potenziali eventi avversi correlati alla procedura	Severità	Evento	Numero di priorità del rischio
Restringimento delle strutture tubolari (stenosi)	7	4	28
Ostruzione del flusso	7	4	28
Quando il cuore non riesce a pompare bene perché la sacca che lo racchiude si ispessisce (aderenze pericardiche)	8	2	16
Parete del vaso sanguigno lesionata che provoca perdite (formazione di pseudoaneurismi)	8	1	8
Rottura del patch	10	1	10

- **Come sono stati controllati o gestiti i rischi potenziali**
  - In base all'analisi abbiamo concluso che i benefici superano tutti i rischi residui e che il rischio è stato ridotto il più possibile
- **Rischi rimanenti ed effetti indesiderati**
  - Consultare le Istruzioni per l'uso del dispositivo o il proprio medico curante.
- **Avvertenze e precauzioni**

1. Il nuovo dispositivo è un corpo estraneo e pertanto deve essere monitorato e osservato attentamente. Il recupero completo può richiedere 6-8 settimane.
2. Dopo il posizionamento, l'area dell'impianto può risultare gonfia o indolenzita per al massimo una settimana.
3. Prestare attenzione a eventuali nuovi arrossamenti o indolenzimento.
4. Controllare eventuali aperture nelle incisioni.
5. Prestare attenzione all'intorpidimento, al formicolio o al dolore.

NOTA: in caso di sintomi descritti nei punti 3, 4 o 5 precedenti, contattare il proprio medico curante.

6. Non forare o manipolare il patch.
7. Se il patch è stato impiantato nella gamba, è previsto che l'arto si gonfi in seguito all'aumentare del flusso sanguigno. Sollevare o spostare l'arto secondo le istruzioni dell'operatore sanitario.
8. È preferibile mantenere coperto il sito dell'operazione chirurgica per la prima settimana per proteggere la cute e le incisioni. (Seguire le istruzioni del medico curante).
9. Mantenere le bende o le fasciature sulle ferite secondo le istruzioni del medico curante.
10. Se le incisioni sono coperte da cerotto chirurgico o Steri-Strip, indossare indumenti larghi che non vadano a sfregare contro le incisioni. Il cerotto chirurgico o le Steri-Strip si arriccerà e cadrà da solo/e dopo una settimana.
11. È possibile fare la doccia o bagnare l'incisione (o le incisioni), una volta che il medico lo ritiene possibile. NON immergere, strofinare o far scorrere il getto della doccia direttamente sulle incisioni.
12. NON immergersi nella vasca da bagno, in una vasca idromassaggio o in una piscina. Chiedere al medico curante quando è possibile iniziare nuovamente a eseguire queste attività.
13. Lo specialista indicherà la frequenza con cui cambiare la fasciatura e quando è possibile interromperne l'uso. Mantenere asciutte le incisioni. Se una o più incisioni arriva all'inguine, tenervi sopra una garza asciutta per mantenerla asciutta.
14. Pulire le incisioni con acqua e sapone ogni giorno quando l'operatore lo consente. Verificare attentamente eventuali alterazioni. Strofinare delicatamente per asciugare.
15. NON applicare lozioni, creme o rimedi erboristici sulle incisioni senza averne prima discusso con il medico curante.
16. Consultare il medico curante per istruzioni sull'assunzione di farmaci da banco o su prescrizione medica dopo l'intervento chirurgico.

**Riepilogo della valutazione clinica e del follow-up clinico post-commercializzazione****a. Background clinico del dispositivo**

I patch sono di classe III e sono tutti disponibili sul mercato statunitense; sono stati contrassegnati con il marchio CE e commercializzati in Europa: CardioCel dal 2013 e VascuCel dal 2019. I patch non utilizzano nuove tecnologie. Questi tipi di dispositivo sono utilizzati da diversi anni nel campo della chirurgia cardiovascolare e vascolare. Non sono state apportate modifiche clinicamente rilevanti al dispositivo dopo l'autorizzazione statunitense e il marchio CE.

**b. Evidenza clinica per la marcatura CE**

Il dispositivo è stato approvato per la prima volta con il marchio CE nel 2013 per CardioCel e nel 2019 per VascuCel. Sono stati condotti studi per garantire che gli innesti siano sicuri ed efficaci. Per ulteriori dettagli, vedere le Istruzioni per l'uso.

**c. Sicurezza**

Sono in corso sperimentazioni cliniche su questo innesto che verranno utilizzate per confermare la sicurezza e le prestazioni per l'intera durata prevista del dispositivo attraverso la raccolta proattiva e continua di dati.

**d. Possibili alternative**

Quando si considerano trattamenti alternativi, si consiglia di rivolgersi al proprio operatore sanitario che potrà valutare la situazione di ciascun paziente.

**e. Formazione consigliata per gli utenti**

Questo dispositivo è destinato all'uso da parte di chirurghi. Considerata la complessità di questo intervento, il chirurgo deve decidere il tipo di intervento e di innesto corretti, nonché la terapia da adottare prima, durante e dopo l'intervento.