

## ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA

# KLINICKÉHO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÉHO PROSTŘEDKU META<>CRILL®.

### Zadavatel klinického hodnocení

Euroquirurgica CR s.r.o.  
Kratochvílova 2659  
41301 Roudnice nad Labem

Tel: +420 733 389 830  
Fax: +420 416 836 004

### Poskytovatel a zkoušející klinického hodnocení

Mudr Ivana Němečková  
Zelenohorská 503  
181 00 Praha 8

### **Kvalifikace a praxe zkoušejícího**

Členka ČLK  
20+letá praxe v oblasti ORL a rinoplastie  
Profesní životopis viz Příloha 1

### ***Dalších osoby, které se podílely na klinickém hodnocení***

Dr. Roberto Rodolfo Lima  
*Lékař v oboru estetické medicíny v Riu, Brazílie a certifikovaný školitel pro aplikaci prostředku META<>CRILL®*

### **Název klinicky hodnoceného zdravotnického prostředku**

**META<>CRILL®**

sterilní injekční implantační zdravotnický prostředek, ve formě viskózního gelu, bílé neprůzračné barvy používaný k podkožním výplním

## **Obsah s uvedením čísel stran včetně příloh**

Úvodní informace	1
Stručná charakteristika klinického hodnocení	3
Části klinického hodnocení	3
Časový rozměr klinického hodnocení	3
Údaje o ověření vhodnosti zdravotnického prostředku pro určený účel použití	3
1. Cíle a odůvodnění	3
2. Související právních předpisy a doporučení státních orgánů ve vztahu k předmětnému klinickému hodnocení	3
3. Plán a popis klinického hodnocení	4
4. Údaje o posouzení účinnosti zdravotnického prostředku deklarované výrobcem z hlediska určeného účelu použití, zejména soubory údajů o zdravotnickém prostředku, posouzení způsobů aplikace zdravotnického prostředku, výsledky účinnosti a vhodnosti zdravotnického prostředku z hlediska určeného účelu použití, a interakce a její případný výskyt	6
5. Zabezpečení věrohodnosti údajů z klinického hodnocení	7
6. Statistická studie	7
7. Posouzení bezpečnosti zdravotnického prostředku	7
Vyhodnocení klinického hodnocení zdravotnického prostředku Meta<>crill	8
Příloha 1 - Profesní životopis a kopie mandátu poskytovatele	
Příloha 2 - Histologické studie	
Příloha 3 - Seznam další odborné literatury	
Příloha 4 - Statistická studie	
<b>Seznam zkratk a definic použitých termínů</b>	
n/a	

## **Stručná charakteristika klinického hodnocení**

Tato zpráva obsahuje posouzení zdravotnického prostředku s obchodním názvem META<>CRILL® z hlediska jeho složení, biokompatibility, sterility, působení, bezpečnosti aplikace, skladování, indikaci, využití, kontraindikaci a možných komplikací, na základě histologických studií a odborné literatury a vlastní zkušeností s aplikací.

### *Výsledek*

Z klinického hodnocení vyplynulo, že se jedná o zdravotnický prostředek, který je biokompatibilní, stabilní, sterilní, bezpečný s minimálními komplikacemi a s možností širokého využití.

### **Části klinického hodnocení**

Klinické hodnocení se skládá (i) z prostudování histologických studií, přiložených v příloze 1, (ii) prostudování další odborné literatury, jejíž seznam je přiložen v příloze 2 a (iii) popisu vlastní zkušenosti aplikace a práce s META<>CRILLEM na odborné stáži v Brazílii.

### **Časový rozměr klinického hodnocení**

- **Datum zahájení klinického hodnocení:** 2. února 2008
- **Datum ukončení klinického hodnocení:** 31. ledna 2009
- **Datum vypracování závěrečné zprávy o klinickém hodnocení:** 6. února 2009

### **Údaje o ověření vhodnosti zdravotnického prostředku pro určený účel použití:**

#### 1. Cíle a odůvodnění

Toto klinické hodnocení se vypracovává za účelem posouzení shody zdravotnického prostředku META<>CRILL® s požadavky nařízení vlády č. 336/2004 Sb. v platném znění (směrnice Rady 93/42/EHS).

#### 2. Související právní předpisy a doporučení státních orgánů ve vztahu k předmětnému klinickému hodnocení

Toto klinické hodnocení se vypracovává v souladu s následujícími právními předpisy v platném znění:

- Zákon 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích;
- Nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů, zejména
- Příloha 10 nařízení vlády č. 336/2004 Sb. *Bližší informace ke klinickému hodnocení*
- Vyhláška Ministerstva zdravotnictví 123/2000 Sb., kterou se stanoví náležitosti závěrečné zprávy o klinickém hodnocení zdravotnického prostředku.

### 3. Plán a popis klinického hodnocení

Klinické hodnocení se nejdříve zabývá složením a popisem zdravotnického prostředku Meta<>Crill®, dále zkoumá klinické studie a odbornou literaturu uvedené v příloze 2 a 3 z hlediska účinnosti a bezpečnosti zdravotnického prostředku META<>CRILL® a popisuje seznámení zkoušející se zdravotnickým prostředkem.

Klinické hodnocení se dále zabývá, na základě odborné literatury, nežádoucími účinky a riziky, které mohou nastat při aplikaci Meta<>crillu®.

#### Popis a složení zdravotnického prostředku

Meta<>crill® je sterilní injekční implantační zdravotnický prostředek, ve formě viskozního gelu, bílé neprůzračné barvy používaný k podkožním výplním.

Obsahuje karboxymethylcelulózu, polymethylmetacrylát, EDTA, glukózu a roztok Ringer. Hlavním produktem ve složení Meta<>crillu je PMMA (polymethylmetakrylát).

#### Využití v lékařství

PMMA byl objeven O.Rohmem v roce 1902 v Německu, kde byl v roce 1928 také patentován. Použití PMMA v lékařství datuje svůj počátek kolem roku 1936, kdy byl použit v odontologii na zubní protézy. Postupně se jeho využití rozšířilo na kyčelní protézy, následovaly chirurgická lepidla, srdeční

stimulátory, intraokulární čočky a, již skoro 10 let použití mikrosfér v plastické chirurgii ke vyhlazení obličejových záhybů a vrásek. Aktuálně se pole působnosti rozšířilo, neboť nyní se PMMA používá na korekci mnoha tělových deformací.

Meta<>crill® je injekční implantační zdravotnický prostředek používaný k podkožním výplním, který je složen z mikrosfér polymetylmetakrylátu o průměru 20 až 80 µm v suspenzi chemicky a biologicky inertního koloidu. Tento prostředek, který je biokompatibilní, nevstřebatelný a neobsahuje žádnou bílkovinnou molekulu, vytváří definitivní korekci estetických a jiných vad, vrozených i získaných, v kterékoliv části povrchu těla.

Korekce vad je okamžitá, nebolestivá a definitivní.

#### Histologická studie a klinické testování před uvedením prostředku na trh

Při studiích provedených v Institutu Histologie a Histochemie de la Santa Casa v Rio de Janeiru v roce 1998-1999 (příloha 2) bylo prokázáno, že po aplikaci Meta<>crillu nastává v průběhu 2 týdnů intenzivní reaktivní proces v místě aplikace, s tvorbou granulomu typu cizí těleso, který se ustálí po 8 týdnech a přetrvává u pokusných myších Wister, v provedených výzkumech až třicet dva týdnů, což odpovídá u člověka 20ti letům či více.

Meta<>Crill® působí jako bioexpansor vyplňující oblast, kde je aplikován a kde způsobuje permanentní výsledky na základě stimulace ukládání elastických a kolageních vláken a také tvorbou obrovských buněk v dané oblasti.

Nastane reakce s otokem v místě aplikace, dojde k vytvoření granulomu typu cizí těleso v průběhu 2 týdnů, který se poté stabilizuje v průběhu 8 týdnů.

Mikrosféry polymetylmetakrylátu se nešíří do jiných částí organismu, což bylo dokázáno a potvrzeno z histologického řezu ledvin, jater, sleziny, srdce a plic pokusných hlodavců (myši rasy Wistar).

Při klinickém testování, které vedlo k zpracování histologických klinických studií (příloha 2), bylo prokázáno, že pacienti, kterým byl implantován Meta<>crill před více jak pěti lety, prokazují stále dobré výsledky, a, co je důležité, ošetřená oblast prokazuje zvýšenou mikrocirkulaci, což vysvětluje dobrý stav pokožky nad implantátem.

Jak výzkumy s pokusnými zvířaty tak s lidmi dokazují, že pokud se správně aplikuje implantát, pak komplikace jsou minimální a statisticky nevýznamné s porovnáním s jakýmkoliv jiným procesem, v neestetických oblastech.

#### Osobní zkušenost se zdravotnickým prostředkem

Po podrobném seznámení se s tímto zdravotnickým prostředkem na základě odborné literatury, jsem se zúčastnila v letech 2006 -2008 několika mezinárodních kongresů zabývajících se touto tematikou, absolvovala jsem odborné kurzy, kde jsem byla přítomna procesu aplikace tohoto zdravotnického prostředku, osobně jsem vyzkoušela jeho aplikaci pod dozorem Dr. Roberto Rodolfo Limy v Riu, Brazílie, sledovala reakci po aplikaci a vyhodnocovala výsledky.

Zde jsem se mohla přesvědčit o tom, že aplikace Meta<>crillu nevyžaduje hospitalizaci, může být provedena ambulantní formou. Je nebolestivá a velmi efektivní v korekci estetických vad.

Navštívila jsem také osobně laboratoř, kde se zdravotnický prostředek syntetizuje. Zde jsem se seznámila s procesem výroby a přesvědčila se jak o nezávadnosti a sterilitě surovin používaných ve výrobě tak i konečného výrobku. Byla jsem také seznámena s přísnou kontrolou kvality výrobního procesu a zacházení s výrobkem.

4. Údaje o posouzení účinnosti zdravotnického prostředku deklarované výrobcem z hlediska určeného účelu použití, zejména soubory údajů o zdravotnickém prostředku, posouzení způsobů aplikace zdravotnického prostředku, výsledky účinnosti a vhodnosti zdravotnického prostředku z hlediska určeného účelu použití, a interakce a její případný výskyt.

Doporučuje se omytí místa vodou a neutrálním mýdlem, poté použití 70% alkoholu nebo 1% jodového alkoholu. Je třeba se ujistit o toč, zda pacient není alergický na jód a pokud ano, je třeba používat pouze čistý alkohol 70%.

Prostředí, kde je prováděna aplikace, musí být čisté za účelem snížení rizika kontaminace. Doporučuje se označit si oblast, v které se bude pracovat, modrým metylenem nebo podobným barvivem. Pacient při aplikaci sedí, aby se dosáhla přesnost při označení oblasti.

Aplikace implantačního materiálu (Meta<>crill) by se měla provádět plynule za účelem zabránění formování sekvenčních bublin, které by mohly později způsobit tvoření uzlíků.

Přesné množství aplikovaného prostředku je závislé na oblasti aplikace: například, na každou malou nasogeniální vrásku mohou být použity 2,0 ml Meta<>crillu, na zvětšení mentonu 4,0 ml Meta<>crillu; na skupinu vrásek nasogeniálních a korekci obrysu mandibuly 10,0 ml.

Je velmi důležité sledovat anatomickou vrstvu aplikace prostředku, neboť Meta<>crill nesmí být aplikován do dermické složky kůže. Umístění implantátu je indikováno pouze do podkožních nebo intramuskulárních vrstev a k periostu.

K implantaci je doporučováno používat jehly 40/16, nebo menšího kalibru. Mohou být také použity speciální kanyly se zaobleným hrotem, které méně poškozují cévy v průběhu penetrace. Sterilní stříkačky jsou o obsahu 1 až 3 cm<sup>3</sup>, podle zvoleného objemu k aplikaci.

Indikacemi k použití tohoto zdravotnického prostředku je korekce následků Hansenovy nemoci na ruce, obličejová lypodystrofie po léčbě u HIV pozitivních pacientů, výplň vrásek nosu, rtu, očních a čelních vrásek, obnova harmonického obrysu rtů, korekce deformací nosu, brady, uší, kontury obličeje, vrásky hřbetu ruk, ochabnutí nebo povolení tkáně v jiných částech těla.

Jako vedlejší účinek jsem po aplikaci Meta<>crillu pozorovala u některých pacientů přechodný otok a zarudnutí v místě vpichu.

Jak dokázaly histologické studie, materiál v těle nemigruje.

## 5. Zabezpečení věrohodnosti údajů z klinického hodnocení

Klinické studie jsem zkoumala v originále (portugalštině) a osobně jsem diskutovala s Dr. Samy Passy, který je uznávaným expertem v oblasti injekčních implantátů a napsal řadu článků uvedených v příloze 3. Laboratoř, kde se materiál syntetizuje, je vybavena všemi požadavky pro zcela sterilní zcela sterilní výrobu, která probíhá kontrolovaně a podle evropských standartů.

## 6. Statistická studie

Statistická studie (Relatório Estadístico) byla provedena na 131 pacientech, kterým byl META<>CRILL® aplikován do různých tělových oblastí a je přiložena v příloze 4.

## 7. Posouzení bezpečnosti zdravotnického prostředku

META<>CRILL® je vyráběn za dodržování přísných sterilních podmínek, s použitím autoklávu.

Každá šarže prochází externí kontrolou sterility a mikrobiologických testů.

Histologické a statistické studie dokazují, že META<>CRILL® nemigruje z místa aplikace, neboť mikrosféry polymetylmakrylátu se nešíří do jiných částí organismu, jak bylo dokázáno a potvrzeno z histologického řezu ledvin, jater, sleziny, srdce a plic pokusných hlodavců, viz histologická studie příloha 2).

Nežádoucí příhody jsou dočasného charakteru, např. otok v místě aplikace pro citlivé pacienty. V případě neodborné aplikace může dojít k tvorbě uzlíků. Lékařům se doporučuje absolvování odborného kurzu aplikace META<>CRILLu®.

Subjekty dotčené nežádoucí příhodou jsou pacient, lékař, popř. výrobce, pokud se prokáže, že materiál byl závadný. V tomto případě je také informován příslušný orgán (SÚKL).

Projevy a komplikace vedoucí až k úmrtí nebyly zaznamenány.

## **Vyhodnocení klinického hodnocení zdravotnického prostředku**

### **Meta<>crill**

Na základě výše uvedené odborné literatury a histologických studií dostupných v současnosti, vztahujících se k bezpečnosti, funkční způsobilosti, složení a určenému účelu zdravotnického prostředku META<>CRILL®, a osobní zkušenosti shledávám, že daný zdravotnický prostředek neobsahuje látky ohrožující zdraví ani životní prostředí.

Jedná se o sterilní, bezpečný, biokompatibilní a nealergenní prostředek, který nemigruje, je stabilní při normální teplotě, nepotřebuje zchlazování a nemutuje. Prostředek si udržuje svou stabilitu po dobu záruční lhůty.

Prostředek nevykazuje žádný léčebný účinek a neobsahuje farmakologicky aktivní látky. Prostředek se aplikuje převážně do podkožní tkáně a slouží ke korekci estetických defektů.

Doporučuji použití tohoto zdravotnického prostředku výše popsaným způsobem.

Praha, 6. února 2009

Mudr Ivana Němečková