

Scheda Tecnica

Depliant
Relazione

Absorb

Sistema di Scaffold Vascolare Biorassorbibile



INTRODUZIONE

Lo Scaffold Vascolare Biorassorbibile Absorb (Absorb BVS) è un dispositivo interventistico percutaneo per il trattamento della malattia dell'arteria coronarica. Absorb fornisce ai pazienti con cardiopatia ischemica i miglioramenti necessari in acuto ed a breve termine per migliorare il diametro del lume coronarico. A differenza di uno stent metallico permanente, Absorb è disegnato per riassorbirsi* nel corpo del paziente attraverso un processo metabolico naturale. Inoltre, poiché non vi è più una struttura che costringe meccanicamente il vaso, la naturale risposta del vaso agli stimoli fisiologici è possibile.

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Absorb BVS è realizzato in polimero di acido polilattico (PLA), utilizzato con successo in numerose applicazioni mediche dal 1960. Il polimero di acido polilattico (PLA) viene riassorbito attraverso un processo metabolico naturale nei tessuti. Circa 200 dispositivi medici e prodotti sono realizzati in PLA o copolimeri contenenti PLA. Absorb BVS è montato sul sistema di rilascio dello stent XIENCE V di Abbott Vascular ed è rivestito dallo stesso farmaco antiproliferativo everolimus dello XIENCE V e dello XIENCE PRIME. Sebbene il farmaco sia eluito da un rivestimento biorassorbibile, la cinetica di rilascio è simile a quella dei Sistemi di Stent Coronarici a Rilascio di Everolimus XIENCE V e XIENCE PRIME di Abbott Vascular.

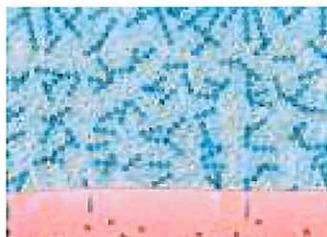
* Quattro piccoli marker in platino rimangono come riferimento in fluoroscopia dopo che lo scaffold a base di polimero è stato riassorbito attraverso il processo metabolico del corpo.

Componenti di Absorb BVS



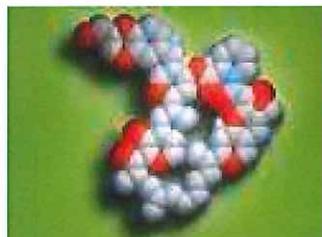
Bioresorbable Scaffold (PLLA)

- Poly (L-lactide)
- Marker radiopachi in platino per il posizionamento nel vaso



Bioresorbable Coating (PDLLA)

- Poly (D, L-lactide)



Everolimus

- Concentrazione e cinetica di rilascio simile allo XIENCE



XIENCE V Delivery System

- World class deliverability

INDICAZIONI PER L'USO

Il sistema di scaffold vascolare biorassorbibile (BVS) Absorb è uno scaffold temporaneo, indicato per il miglioramento del diametro luminale coronarico, riassorbibile nel tempo e potenzialmente in grado di facilitare la normalizzazione della funzione vasale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica dovuta a lesioni *de novo* dell'arteria coronaria nativa. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello scaffold (12 mm, 18 mm, 28 mm) con diametro del vaso di riferimento compreso tra $\geq 2,0$ mm e $\leq 3,8$ mm.

TERAPIA DI RIPARAZIONE VASCOLARE

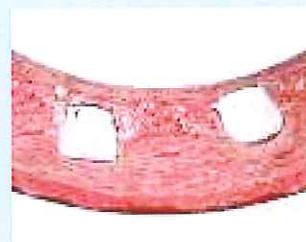
Absorb BVS è progettato per fornire una Terapia di Riparazione Vascolare (Vascular Reporative Therapy) (VRT). La VRT è basata sulla premessa che la funzione di sostegno della parete del vaso (scaffolding) ed il rilascio di farmaco, nella coronaria malata, sono necessari solo per un periodo di tempo limitato dopo l'intervento di angioplastica. Diversi studi supportano questo concetto e evidenziano che non c'è un incremento di benefici clinici nel tempo con un impianto permanente¹⁻⁷. L'utilizzo di Absorb BVS elimina la presenza di una costrizione meccanica del vaso ed offre la possibilità di recupero della sua naturale reattività.

A differenza dell'impianto di uno stent, che è caratterizzato da un'unica fase (Revascularization), l'azione di Absorb BVS è caratterizzata da tre fasi distinte: Revascularization, Restoration, e Resorption.

Le tre fasi dell'azione del BVS, nel loro insieme, forniscono la VRT. Di seguito è riportata una descrizione delle funzioni del BVS durante le tre fasi:

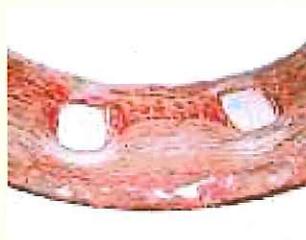
Rivascolarizzazione

- La fase di Rivascolarizzazione è quando Absorb rivascolarizza il vaso come il miglior DES.
- Absorb raggiunge questo scopo offrendo una buona deliverabilità, un minimo recoil in acuto, un'elevata forza radiale, un rilascio controllato del farmaco anti-proliferativo everolimus per minimizzare la crescita neointimale.
- La late loss è comparabile a quella osservata nei migliori DES⁸



Riparazione

- Durante la fase di Riparazione, Absorb cessa gradualmente di fornire supporto al vaso ed evolve da una struttura di scaffold compatta ad una struttura discontinua incorporata all'interno del tessuto della neo-intima.
- La **fase di Riparazione** indica che Absorb non costringe più meccanicamente il vaso, permettendogli potenzialmente di tornare ad uno stato più naturale, non ingabbiato senza la presenza di uno stent metallico[‡]. La vasomotilità è già possibile 12 mesi dopo la procedura.



Riassorbimento

- La **fase di Riassorbimento**[‡] è il processo finale in cui lo scaffold scompare.
- Absorb è ora una protesi inerte progettata per essere riassorbita benignamente dalla parete vascolare. Degrada in acido lattico ed infine, nel tempo, in sostanze benigne quali anidride carbonica e acqua. L'acido lattico viene prontamente convertito in lattato, sostanza che si trova naturalmente nel sangue e partecipa a specifici processi metabolici dell'organismo. I cambiamenti nei livelli del sangue dovuti al riassorbimento di Absorb sono ben all'interno dei limiti osservati naturalmente a riposo e durante l'esercizio fisico.
- Poiché non c'è più una struttura che costringe meccanicamente il vaso, è possibile una più naturale risposta del vaso agli stimoli fisiologici.



Tre Fasi della Terapia di Riparazione Vascolare¹⁰-Immagini di Absorb BVS in arterie coronarie porcine.

‡Quattro piccoli marker in platino rimangono dopo che lo scaffold a base di polimero è stato riassorbito dal corpo attraverso un processo metabolico naturale.

DETTAGLI TECNICI DELLO SCAFFOLD

Composizione dello Scaffold

Polimero Polilattico [Poly (L-lactide)]

Disegno dello Scaffold

Lo scaffold Absorb BVS è basato sugli stessi principi di design degli stent metallici espandibili con palloncino. Il disegno è caratterizzato da anelli corrugati che si dilatano durante l'espansione. Ogni anello è collegato ai successivi anelli attraverso tre link. Due marker in platino sono presenti sui link degli ultimi anelli prossimale e distale per conferire radiopacità allo scaffold. L'anello prossimale dello scaffold è stato progettato con creste e braccia simmetriche per facilitare il pullback dello scaffold nel catetere guida.

Composizione del Rivestimento

- Farmaco antiproliferativo – Everolimus
- Polimero a Rilascio Controllato di Farmaco - Poly(D,L-lactide)

Misure disponibili:

Codice	Diametro scaffold (mm)	Lunghezza scaffold (mm)	D. Int. Cat. Guida (")	Filo guida (")	Pressione nominale (atm)	RBP (atm)
1012462-12	2.5	12	0.070	0.014	6	16
1012462-18	2.5	18	0.070	0.014	6	16
1012462-28	2.5	28	0.070	0.014	6	16
1012463-12	3.0	12	0.070	0.014	7	16
1012463-18	3.0	18	0.070	0.014	7	16
1012463-28	3.0	28	0.070	0.014	7	16
1012464-12	3.5	12	0.070	0.014	6	16
1012464-18	3.5	18	0.070	0.014	6	16
1012464-28	3.5	28	0.070	0.014	6	16

Limiti di Espansione:

Diametro (mm)	Espansione Massima (mm)
2.5	3.0
3.0	3.5
3.5	4.0

Dosaggio e Cinetica di rilascio del Farmaco:

Il sistema Absorb BVS ha un rivestimento che consente il rilascio controllato di farmaco, composto da una miscela di polimero biorassorbibile polilattico [Poly(D,L-lactide)] e farmaco antiproliferativo everolimus. La densità di dose di farmaco everolimus sullo scaffold Absorb è di 100 µg/cm². Absorb ha lo stesso farmaco e lo stesso tasso di rilascio della famiglia di stent metallici XIENCE con circa l'80% del farmaco rilasciato approssimativamente durante i primi 30 giorni ed il 100% del farmaco è rilasciato a 120 giorni dall'impianto.

DETTAGLI TECNICI DEL SISTEMA DI RILASCIO

Tipo di Catetere:

Rapid exchange

Materiale del Pallone:

Il pallone è in PEBAX morbido e flessibile e contribuisce ulteriormente ad una maggiore deliverability ed accesso alle lesioni complesse e distali.

Tipo di Pallone:

Il pallone del sistema di rilascio è semi-compiante.

Pressione Nominale & Pressione Massima di Scoppio (RBP)

2.5 mm: 6 atm per la nominale, 16 atm per RBP

3.0 mm: 7 atm per la nominale, 16 atm per RBP

3.5 mm: 6 atm per la nominale, 16 atm per RBP

Compatibilità con Filo Guida

Diametro Massimo del Filo Guida – 0.014" (0.36 mm).

Posizione dei Marker Radiopachi

I marker prossimale e distale del pallone indicano chiaramente la posizione dello scaffold crimpato e la lunghezza di lavoro del pallone.

Direttiva di riferimento

Versione più aggiornata CEE 93/42.

Organismo notificato

DEKRA/0344

Classe di appartenenza

III

Classificazione CND

P070420104 (STENT CORONARICI RIASSORBIBILI)

Codici e Numero di Registrazione a Repertorio:

ABSORB 2.5mm x 12mm Cod. prodotto 1012462-12: n. registrazione 992129/R

ABSORB 2,5mm x 18mm Cod. prodotto 1012462-18: n. registrazione 461377/R

ABSORB 2,5mm x 28mm Cod. prodotto 1012462-28 n. registrazione 601367/R

ABSORB 3.0mm x 12mm Cod. Prodotto 1012463-12: n. registrazione 992127/R

ABSORB 3,0mm x 18mm Cod. prodotto 1012463-18: n. registrazione 465922/R

ABSORB 3,0mm x 28mm Cod. prodotto 1012463-28: n. registrazione 465925/R

ABSORB 3,5mm x 12mm Cod. prodotto 1012464-12: n. registrazione 601387/R

ABSORB 3,5mm x 18mm Cod. prodotto 1012464-18: n. registrazione 601388/R

ABSORB 3,5mm x 28mm Cod. prodotto 1012464- 28 n. registrazione 601389/R

Metodo di lavorazione:

Coperto da segreto industriale.

Prodotto monouso e sterile.

Metodo di sterilizzazione:

Fascio di elettroni

Periodo di scadenza:

12 mesi

Confezione:

Unitaria.

Imballaggio:

Busta /Cartone.

Conservazione:

Conservare ad una temperatura uguale o inferiore a +25°C.

Fabbricante:

Abbott Vascular
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 - USA
Telefono 408-845-3000

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, Benestent Study Group and N Engl J Med 1994;331(8):489-95.
2. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. Circulation 1988;77(2):361-71.
3. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988 Sep;12(3):616-23.
4. Asakura M, Ueda Y, Nanto et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. Circulation 1998;97(20):2003-6.
5. Witkowski A, Ruzyllo W, Gil R, et al. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: six-month angiographic and two-year clinical follow-up. Am Heart J 2000;140(2):264-71.
6. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. On behalf of AS (Angioplasty or Stent) trial investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. J Am Coll Cardiol 1999;34(5):1498-506.
7. Kandzari DE, Tuttle RH, Zidar JP, Jollis JG. Comparison of long-term (seven year) outcomes among patients undergoing percutaneous coronary revascularization with versus without stenting. Am J Cardiol 2006;97(10):1467-72.
8. Serruys, P., *ABSORB: Evaluation of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold (BVS) in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: 1 year angiographic, IVUS, IVUS-VH, and OCT results of Cohort B*, in ACC 20112011, (presentation): New Orleans
9. Serruys, P.W., et al., *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods*. Lancet, 2009. 373(9667): p. 897-910.
10. Chevalier P, et al. Evaluation of the ABSORB Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions 1 Year Clinical Results. American College of Cardiology Presentation 2011

ABSORB, XIENCE, XIENCE V, and XIENCE PRIME sono marchi del Gruppo Abbott e delle sue affiliate.

PEBAX è un marchio di Arkema France.

Everolimus è un principio attivo prodotto da Novartis.

I prodotti devono essere utilizzati da o sotto la direzione di un medico. Prima dell'uso leggere attentamente le istruzioni per l'uso, le avvertenze e le potenziali complicanze associate all'utilizzo di questo dispositivo.

Le informazioni qui contenute sono per la SOLA distribuzione in Italia.

Dati nei file di Abbott Vascular. Foto nei file di Abbott Vascular. Le immagini sono rappresentazioni artistiche dell'artista e non devono essere considerate come disegni o fotografie ingegneristiche.

Per maggiori informazioni, visitare il nostro website su abbottvascular.com

© 2013 Abbott. Tutti i diritti riservati.

RELEASED - EFFECTIVE: 29-Jul-2013

PPL2004290 (6/27/13)



Absorb

Bioresorbable Vascular Scaffold System

Bioresorbierbares vaskuläres Gerüstsystem

Système de support vasculaire biorésorbable

Sistema de armazón vascular biorreabsorbible

Sistema di scaffold vascolare bioassorbibile

Sistema de Plataforma Vascular Bioreabsorvível

System med bioresorberbar vaskulär scaffold

Bioresorbeerbaar vasculair steunsysteem

Bioresorberbart vaskulært stilladssystem

Σύστημα βιοαπορροφήσιμου αγγειακού ικριώματος

System bioresorbownego rusztowania naczyniowego

Felszívódó értámasz rendszer

Systém vstřebatelné cévní opory

Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskele Sistemi

Biologisk resorberbart vaskulært stillassystem

Система с биорезорбируемо съдово скеле

Sistem de eşafodaj vascular bioresorbabil

Система для имплантации саморассасывающегося сосудистого каркаса

Bioresorboituva verisuonen tukirakennejärjestelmä

Systém bioresorbovatel'nej cievnej výstuže

Bioresorbeeruv vaskulaarne toes-süsteem

Pašuzsūcošā asinsvadu karkasa sistēma

Besirezorbuojančioji kraujagyslių karkaso sistema

Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev



RELEASED - EFFECTIVE: 29-Jul-2013

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

DIESE SEITE WURDE ABSICHTLICH LEER GELASSEN

PAGE VIERGE INSÉRÉE INTENTIONNELLEMENT

PÁGINA DEJADA INTENCIONADAMENTE EN BLANCO

PAGINA LASCIATA INTENZIONALMENTE BIANCA

ESTA PÁGINA FOI INTENCIONALMENTE DEIXADA EM BRANCO

DEN HÄR SIDAN ÄR MED AVSIKT LÄMNAD TOM

DEZE PAGINA IS MET OPZET LEEG GELATEN

DENNE SIDE ER MED VILJE BLANK

ΑΥΤΗ Η ΣΕΛΙΔΑ ΕΧΕΙ ΠΑΡΑΜΕΙΝΕΙ ΣΚΟΠΙΜΑ ΚΕΝΗ

NINIEJSZA STRONA ZOSTAŁA CELOWO POZOSTAWIONA PUSTA

EZ AZ OLDAL SZÁNDÉKOSAN MARADT ÜRESEN

TATO STRÁNKA JE ZÁMĚRNĚ PONECHÁNA PRÁZDNÁ

BU SAYFA BİLEREK BOŞ BIRAKILMIŞTIR

DENNE SIDEN ER TOM MED HENSIKT

ТАЗА СТРАНИЦА УММШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

TÁTO STRANA BOLA ÚMYSELNE PONECHANÁ PRÁZDNÁ

SEE LEHEKÜLG ON SIHILIKULT TÛHJAKS JÄETUD

ŠÍ LAPA IR ATSTĀTA TUKŠA AR NOLŪKU

ŠIS PUSLAPIS TYČIA PALIKTAS TUŠČIAS

TA STRAN JE NAMENOMA PRAZNA

RELEASED - EFFECTIVE: 29-Jul-2013

English	4
Deutsch	8
Français	13
Español	18
Italiano	23
Português	28
Svenska	33
Nederlands	37
Dansk	42
Ελληνικά	47
Polski	52
Magyar	57
Česky	62
Türkçe	66
Norsk	70
Български	74
Română	79
Русский	84
Suomi	90
Slovensky	95
Eesti keel	100
Latviešu	105
Lietuvių	109
Slovenščina	113

Absorb

Sistema di scaffold vascolare bioassorbibile (BVS)

INFORMAZIONI PER I PRESCRITTORI

Indice

1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO
 Tabella 1. Contenuto di farmaco nell'Absorb BVS
 Tabella 2. Dati tecnici del dispositivo *in vitro*
 Tabella 3. Opzioni dell'indicatore a finestrella TagAlert, Istruzioni per l'uso e smaltimento

2.0 MODALITÀ DI FORNITURA

3.0 INDICAZIONI

4.0 CONTROINDICAZIONI

5.0 AVVERTENZE

6.0 PRECAUZIONI

6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold
 6.2 Precauzioni per il posizionamento dello scaffold
 6.3 Uso unicamente ad altre procedure
 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema
 6.5 Precauzioni post-impianto
 6.6 Dichiarazione sulla risonanza magnetica
 6.7 Interazioni tra farmaci
 6.8 Gravidenza

7.0 EFFETTI INDESIDERATI
 7.1 Effetti indesiderati osservati
 7.2 Effetti indesiderati possibili

8.0 STUDI CLINICI DEL SISTEMA ABSORB BVS
 8.1 Sperimentazione clinica ABSORB
 8.2 Coorte A ABSORB
 8.2.1 Metodologia e stato attuale
 8.2.2 Risultati clinici a 5 anni
 Tabella 4. Risultati clinici a 5 anni
 8.2.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni e a 2 anni
 8.2.4 Risultati della funzione vasomotoria a 2 anni
 Figura 1. Risultati dei test con acetilcolina e Methergin nei segmenti prossimale, sottoposto a impianto di scaffold e distale
 8.2.5 Discussione
 8.3 Coorte B ABSORB
 8.3.1 Metodologia e stato attuale
 8.3.2 Risultati clinici per l'intera Coorte B
 Tabella 5. Risultati clinici gerarchici per la Coorte B (popolazione ITT)
 8.3.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni, 1 anno e 2 anni
 8.3.4 Discussione
 8.4 ABSORB EXTEND
 8.4.1 Metodologia e stato attuale
 8.4.2 Riplotto dei risultati clinici a 1 anno (out-of-the-clinical interim)
 Tabella 6. Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 393 giorni (tutta la popolazione dei soggetti registrati)
 8.5 Analisi aggiustata per il propensity score del sistema Absorb BVS ed XIENCE V
 8.5.1 Analisi di propensione a 6 mesi
 Tabella 7. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW
 Tabella 8. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW
 8.5.2 Analisi di propensione a 1 anno
 Tabella 9. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW
 8.6 Vantaggi della tecnologia di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb

9.0 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

10.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO
 10.1 Selezione del vaso e della lesione
 Tabella 10. Gamme del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da utilizzare
 10.2 Ispezione prima dell'uso
 10.3 Rimozione della guaina a doppio strato
 10.4 Materiale necessario
 10.5 Preparazione del dispositivo
 10.5.1 Irigazione del lume del filo guida
 10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio
 10.6 Procedura di rilascio
 10.7 Procedura di dispiegamento
 10.8 Procedura di rimozione

1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO
 Il sistema di scaffold vascolare bioassorbibile (BVS) Absorb comprende:

- Uno scaffold premonitato in polimero poli (L-lattide) (PLLA) rivestito da una miscela di everolimus, un farmaco antiproliferativo, e polimero poli (D,L-lattide) (PDLA) in un rapporto di 1:1. La dose di everolimus disponibile sullo scaffold è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Contenuto di farmaco nell'Absorb BVS

Diametro dello scaffold (mm)	Lunghezza dello scaffold (mm)	Dose di farmaco (µg)
2,5; 3,0	12	114
2,5; 3,0	18	181
2,5; 3,0	28	276
3,5	12	135
3,5	18	197
3,5	28	306

- Quattro marker radiopachi, ubicati sugli anelli terminali dello scaffold, contrassegnano la lunghezza dello scaffold prima del dispiegamento e dopo l'espansione all'interno dell'arteria. In quanto il sistema Absorb BVS non è visibile in fluoroscopia.
- Due marker radiopachi, ubicati sotto al palloncino, contrassegnano la lunghezza utile del palloncino e la posizione dello scaffold non dispiegato del sistema di rilascio dello scaffold.
- Il sistema Absorb BVS dispone di un sistema di rilascio dello scaffold a scambio rapido (RX).
- Due marker prossimali sullo stelo del sistema di rilascio (a 93 cm e 105 cm in posizione prossimale alla punta distale) indicano la posizione relativa del sistema di rilascio, rispetto all'estremità di un catetere guida brachiale o femorale. La lunghezza utile del catetere è di 143 cm.
- Una variazione cromatica dello stelo denota la tacca di uscita del filo guida.

Tabella 2. Dati tecnici del dispositivo *in vitro*

Diametro dello scaffold (mm)	Lunghezza dello scaffold (mm)	* Compatibilità del catetere guida minima (ID)	** Pressione nominale dello scaffold <i>in vitro</i>		Pressione nominale di scoppio - RBP		Area libera da scaffold (%)
			atm	kPa	atm	kPa	
2,5	12	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	68
2,5	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	68
2,5	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	68
3,0	12	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	7	709	16	1621	73
3,0	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	7	709	16	1621	73
3,0	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	7	709	16	1621	73
3,5	12	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	73
3,5	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	73
3,5	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	74

* Per le equivalenze in French, fare riferimento alle specifiche individuali del produttore.
 ** Accertarsi del dispiegamento completo dello scaffold (fare riferimento alla sezione 10.7 Procedura di dispiegamento). Le pressioni di dispiegamento devono basarsi sulle caratteristiche della lesione.

- TagAlert è un dispositivo non sterile di monitoraggio della temperatura per la spedizione e la conservazione del sistema Absorb BVS. Prima dell'uso di questo prodotto, controllare l'indicatore TagAlert ubicato sul retro della confezione del prodotto attraverso la finestrella. L'indicatore deve mostrare esclusivamente OK come indicato sul display digitale (Tabella 3A). In presenza di una schermata diversa (Tabella 3B), non utilizzare il prodotto.
- La dilatazione con palloncino di qualsiasi cella di un sistema Absorb BVS dispiegato può danneggiare lo scaffold.
- Non forcere intenzionalmente il catetere.
- I dispositivi (quelli la guaina guida) in grado di ridurre il diametro interno del catetere guida oltre la compatibilità del catetere guida minimo del sistema Absorb BVS (Tabella 2) non vanno impiegati con il sistema Absorb BVS. Non introdurre una guaina guida da 5-in-6 o una da 6-in-7 in un catetere guida da 6F o 7F in quanto in tal modo si crea un diametro interno troppo piccolo per l'uso con il sistema Absorb BVS.
- Al fine di ridurre al minimo i danni potenziali allo scaffold nel corso del suo posizionamento, si consiglia l'attenta selezione del diametro del vaso di riferimento della lesione target rispetto al diametro dello scaffold ed una preparazione accurata della lesione. Si sconsiglia il trattamento di pazienti che presentano una lesione che impedisce il gonfiaggio completo di un palloncino per angioplastica (esempio: una lesione fortemente calcificata non preparata in modo corretto), oppure una lesione che presenta una stenosi residua superiore al 40% in seguito a pre-dilatazione, in base a valutazione visiva.
- La somministrazione orale di everolimus, unito alla ciclosporina, è stata associata a livelli più elevati di colesterolo e dati di scadenza del prodotto, riportata sulla confezione. Il profilo lipidico del paziente.
- Persone allergiche ai poli (L-lattide), poli (D,L-lattide), all'everolimus o al platino potrebbero manifestare una reazione allergica a questo impianto.
- I potenziali vantaggi a lungo termine del dispositivo coronarico Absorb rispetto alle terapie disponibili dovranno essere confermati in ulteriori studi clinici.

Tabella 3. Opzioni dell'indicatore a finestrella TagAlert, Istruzioni per l'uso e smaltimento

	Indicatore a finestrella	Istruzioni per l'uso	Istruzioni per lo smaltimento
A		Utilizzare	
B		Non utilizzare	TagAlert è un dispositivo alimentato a batteria. Estrarre TagAlert dalla confezione e smaltire in base alla normativa locale.

2.0 MODALITÀ DI FORNITURA

Sterile - Questo dispositivo è sterilizzato con fascio di elettroni. Attenzione. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.
 Questo dispositivo è monouso e non deve essere utilizzato su un nuovo paziente, poiché dopo il primo utilizzo le prestazioni risultano compromesse. Le modifiche di tipo meccanico, fisico e/o chimico, introdotte dall'uso ripetuto del dispositivo, dalla sua pulizia e/o dalla sterilizzazione, possono compromettere l'integrità del design e/o dei materiali, portando alla contaminazione del dispositivo a causa della presenza di fessure e/o spazi, riducendone la sicurezza e/o compromettendone le prestazioni. L'assenza delle etichette originali può determinare l'uso scorretto del dispositivo ed eliminare le caratteristiche di reperibilità. L'assenza della confezione originale potrebbe causare danni al dispositivo, perdita di sterilità e rischio di lesioni per il paziente e/o l'operatore.
 Contenuta - Un (1) sistema di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb; un (1) dispositivo di monitoraggio della temperatura TagAlert
 Conservazione - Conservare ad una temperatura pari o inferiore a 25 °C (77 °F); escursioni ammesse fino a 30 °C (86 °F).

3.0 INDICAZIONI

Il sistema Absorb BVS è uno scaffold temporaneo, indicato per il miglioramento del diametro lumina coronarica, riassorbibile nel tempo e in grado potenzialmente di facilitare la normalizzazione della funzione vasale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica dovuta a lesione *de novo* dell'arteria coronarica nativa. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello scaffold (12 mm, 18 mm, 28 mm) con diametro del vaso di riferimento compreso tra $\geq 2,0$ mm e $\leq 3,8$ mm.

4.0 CONTROINDICAZIONI

Il sistema Absorb BVS è controindicato per l'uso nei seguenti casi:

- Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di terapie anticoagulanti e/o antiplateflettiche.
- Pazienti con ipersensibilità accertata o controindicazioni all'assunzione di aspirina, epaina e bivalirudina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, everolimus, poli (L-lattide), poli (D,L-lattide) o platino, oppure sensibilità al mazzo di contrasto che non può essere trattata preventivamente in modo adeguato.

5.0 AVVERTENZE

- Poiché l'uso di questo dispositivo è associato a rischi di trombosi dello scaffold, complicanze vascolari e/o sanguinamento, è importante effettuare un'attenta selezione dei pazienti.
- Si sconsiglia il trattamento di pazienti con tortuosità eccessiva in posizione prossimale o intima alla lesione.

6.0 PRECAUZIONI

- 6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold
- Esclusivamente monouso e per introduzione singola. Non sterilizzare o utilizzare di nuovo. Controllare la data di scadenza del prodotto, riportata sulla confezione.
 - Non estrarre lo scaffold dal sistema di rilascio, in quanto la rimozione potrebbe danneggiare lo scaffold e/o causare l'embolizzazione. Il sistema di scaffold deve essere utilizzato come sistema unico.
 - Il sistema di rilascio non deve essere usato unicamente ad altri stent.
 - Prestare particolare attenzione a non maneggiare o alterare in alcun modo la posizione dello scaffold sul palloncino. Questa precauzione è particolarmente importante durante la rimozione del catetere dalla confezione, durante il posizionamento sul filo guida e durante l'avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica rotante e il record del catetere guida.
 - Non maneggiare, toccare o impugnare lo scaffold con le mani, rischiando di danneggiare il rivestimento, di causare la contaminazione o di provocare lo spostamento del palloncino di rilascio.
 - Per gonfiare il palloncino usare soltanto i mezzi di gonfiaggio appropriati. Non utilizzare aria né altri gas per gonfiare il palloncino, onde evitare un'espansione non uniforme e difficoltà nel dispiegamento dello scaffold.
 - L'impianto dello scaffold va effettuato solo da medici che abbiano ricevuto un training appropriato.
 - Il posizionamento dello scaffold va eseguito soltanto nei centri ospedalieri dove sia possibile effettuare un intervento di bypass aorto-coronarico d'urgenza (CABG).
 - Un'eventuale ristenoosi potrebbe richiedere una seconda dilatazione del segmento arterioso che alloggia lo scaffold. Ad oggi non sono noti gli esiti a lungo termine in seguito a dilatazione ripetuta di scaffold endotelizzati.
- 6.2 Precauzioni per il posizionamento dello scaffold
- Non preparare o gonfiare in anticipo il sistema di rilascio, prima del dispiegamento dello scaffold, secondo modalità diverse da quelle indicate. Usare la tecnica di dissezione del palloncino descritta nella Sezione 10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio.
 - Per evitare un'espansione eccessiva dello scaffold e garantire l'apposizione corretta, misurare accuratamente le dimensioni del diametro della lesione target di riferimento, al fine di ridurre il rischio di danni allo scaffold.
 - Durante l'introduzione all'interno del vaso, non applicare pressione negativa sul sistema di rilascio. Tale azione potrebbe infatti provocare lo spostamento dello scaffold dal palloncino.
 - Fare attenzione durante l'avanzamento del sistema Absorb BVS attraverso la lesione. Tentativi ripetuti di attraversamento di una lesione possono danneggiare lo scaffold o provocare lo spostamento.

- Si sconsiglia l'impianto di scaffold o di stent di lesioni multiple all'interno dello stesso vaso epicardico. Tuttavia, in tale evenienza, impiantare lo scaffold/stent nella lesione distale, prima di impiantare lo scaffold nella lesione prossimale. L'esecuzione della procedura d'impianto dello scaffold/stent in quest'ordine elimina la necessità di attraversare lo scaffold prossimale nel corso del posizionamento di uno scaffold/stent distale e riduce la probabilità di danneggiamento o dislocamento dello scaffold prossimale.
 - Quando sono richiesti molteplici sistemi di scaffold vascolari bioassorbibili Absorb e stent a eluzione di farmaco, utilizzare esclusivamente scaffold vascolari bioassorbibili Absorb o stent a rilascio di everolimus. Allo stato attuale della sperimentazione, gli effetti dell'interazione potenziale con altri stent a eluzione di farmaco o stent con rivestimento non sono ancora stati valutati e pertanto se ne sconsiglia l'uso.
 - La portata dell'esposizione (e) del paziente al farmaco o al polimero è direttamente correlata al numero di scaffold impiantati. Un paziente è in grado di ricevere fino ad una lunghezza massima complessiva di scaffold pari a 94 mm, corrispondente a sette scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 12 mm, cinque scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 18 mm oppure tre scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 28 mm.
 - Non espandere lo scaffold se non è correttamente posizionato nel vaso (fare riferimento alla sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema).
 - Evitare l'impianto di scaffold attraverso rami laterali con diametro \geq a 2,0 mm.
 - Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) riportata sull'etichetta del scaffold. Monitorare la pressione del palloncino durante il gonfiaggio. L'uso di pressioni superiori a quella indicata sull'etichetta del prodotto può provocare la rottura del palloncino, con possibili danni infimali e dissezione.
 - L'impianto di uno scaffold può comportare la dissezione del vaso distale e/o prossimale rispetto allo scaffold e provocare una chiusura acuta del vaso, richiedendo di conseguenza un altro intervento (bypass aorto-coronarico, ulteriore dilatazione, posizionamento di scaffold aggiuntivi o altro).
 - Se necessario, è possibile eseguire la post-dilatazione con un palloncino non conforme attenendosi alle istruzioni contenute nella sezione 10.7, a condizione che il segmento post-dilatato rientri nei limiti di espansione previsti per lo scaffold.
 - Uno scaffold non espanso può essere reintrodotto nel catetere guida una sola volta e non va reintrodotto nell'arteria, una volta reintrodotto all'interno del catetere guida. Non si devono eseguire ulteriori movimenti di inserimento ed estrazione attraverso l'estremità distale del catetere guida, poiché restando muovimento di scaffold all'interno del catetere guida è possibile danneggiarlo o provocarne lo spostamento. Se si dovesse avvertire resistenza la qualsiasi momento durante la relazione del sistema Absorb BVS, l'intero sistema deve essere rimosso in blocco.
 - I metodi di recupero dello scaffold (utilizzo di fili agglutinati, anse e/o pinze) possono provocare ulteriori traumi ai vasi coronarici e/o al sito di accesso vascolare. Le complicanze possono includere sanguinamento, ematoma o pseudoneurisma.
 - Nella rara eventualità di un'occlusione acuta successiva al posizionamento dello scaffold, è possibile introdurre un impianto di bailout, da spiegare nello scaffold in modo tale che il sistema Absorb BVS risulti completamente coperto dall'impianto di bailout. Tutte le occlusioni acute vanno trattate come emergenza, attenendosi alle prassi ospedaliere standard.
 - Nota: si consiglia l'esecuzione degli impianti di bailout con uno stent di metallo a rilascio di everolimus di dimensioni appropriate.
 - Non sono ancora state accertate la sicurezza e l'efficacia del sistema Absorb BVS su pazienti sottoposti in precedenza a brachiterapia della lesione target o il ricorso a brachiterapia per il trattamento di risteno del sito in un sistema Absorb BVS. Sia la brachiterapia vascolare che il sistema Absorb BVS alterano la rimodellazione arteriosa. Non è ancora stato accertato l'uso congiunto di queste due forme di trattamento.
- 6.3 Uso unicamente ad altre procedure**
- La preparazione dei vasi nelle lesioni complesse può includere l'utilizzo di vari dispositivi meccanici per ateroscleroma, ma la sicurezza e l'efficacia dell'uso di dispositivi meccanici per ateroscleroma (caterletti per ateroscleroma direzionale, caterletti per ateroscleroma rotazionale) o caterletti per angioplastica laser insieme all'impianto Absorb BVS non sono state ufficialmente accertate in sperimentazioni cliniche.
- 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema**
- Se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco.
- Durante la rimozione del sistema di rilascio in blocco:**
- NON rebotte il sistema di rilascio all'interno del catetere guida.
 - Collocare il marker prossimale del palloncino in posizione appena distale rispetto alla punta del catetere guida.
 - Far avanzare il filo guida nell'anatomia coronarica in posizione quanto più distale possibile, entro i limiti di sicurezza.
 - Serrare la valvola emostatica rotante per fissare il sistema di rilascio al catetere guida, quindi rimuovere il catetere guida e il sistema di rilascio in blocco.
- La mancata osservanza di queste istruzioni e/o l'applicazione di una forza eccessiva al sistema di rilascio possono causare la perdita o il danneggiamento dello scaffold e/o dei componenti del sistema di rilascio.
- Qualora si rendesse necessario mantenere l'accesso all'arteria/lesione per procedure successive, lasciare il filo guida in posizione e rimuovere tutti gli altri componenti del sistema.
- 6.5 Precauzioni post-impianto**
- Qualora si rendesse necessario l'attraversamento di uno scaffold appena impiantato con un filo guida, un palloncino, un sistema di rilascio o caterletti per imaging, fare attenzione a non alterare la geometria dello scaffold.
- 6.6 Dichiarazione sulla risonanza magnetica**
- Il confronto con gli stent metallici XIENCE PRIME® ha indicato come l'Absorb BVS sia a compatibilità RM condizionata e possa essere sottoposto a scansione sicura nelle seguenti condizioni:
- Campo magnetico statico pari o inferiore a 3 Tesla
 - Gradiente spaziale massimo di 2500 gauss/cm
 - Tasso di assorbimento specifico (SAR) massimo normalizzato per corpo intero di 2,0 W/kg (modalità di funzionamento normale) fino a un massimo di 15 minuti di scansione per ogni sequenza
- In questo tipo di ambiente di RM, l'Absorb BVS non dovrebbe migrare e non dovrebbero sussistere problemi in termini di sicurezza per quanto riguarda il riscaldamento dello scaffold o del marker. Non si anticipano problemi in termini di effetti del suddetto ambiente di RM per quanto riguarda il contenuto di farmaco o il tasso di rilascio di farmaco. A causa delle

proprietà del relativo materiale, le stesse limitazioni in termini di RM, applicabili allo stent XIENCE PRIME, vengono applicate, con maggiore rigidità, all'Absorb BVS. Non è noto se la qualità delle immagini di risonanza magnetica può essere pregiudicata, se l'area d'interesse coincide esattamente o si trova relativamente vicina alla posizione dell'Absorb BVS.

* Sono stati portati a termine test non clinici su unità di XIENCE PRIME, sia in configurazione singola che sovrapposta fino a un massimo di 71 mm di lunghezza ed i risultati di tali test sono disponibili presso gli archivi Abbott Vascular.

6.7 Interazioni tra farmaci

L'everolimus viene largamente metabolizzato dall'enzima citocromo P4503A4 (CYP3A4) nella parete intestinale e nel fegato, formando un substrato per la funzione di trasporto bansmembranario svolta dalla glicoproteina P. L'everolimus, somministrato per via orale insieme alla ciclosporina (CsA), ha dimostrato di ridurre la capacità di eliminazione di alcuni farmaci. Pertanto, l'everolimus, quando prescritto per via orale, potrebbe interferire con altri medicinali che includono (in modo non esaustivo) gli inibitori e gli induttori degli isozimi CYP3A4; l'assorbimento e la conseguente eliminazione di everolimus potrebbero essere influenzati da farmaci che incidono su queste vie. Non sono stati condotti studi formali sull'interazione tra farmaci con il sistema Absorb BVS. Di conseguenza, al momento di decidere l'impianto di un sistema Absorb BVS occorre valutare il rischio di interazione potenziale, sia sistemica che locale, con i farmaci nella parete vasale in pazienti sottoposti a terapia farmacologica che abbia evidenziato fenomeni di interazione con l'everolimus.

6.8 Gravidanza

Questo prodotto (il sistema Absorb BVS) e l'everolimus non sono stati testati su donne in gravidanza o durante l'allattamento o su uomini che intendono avere figli. Non sono stati studiati gli effetti sullo sviluppo del feto. Sebbene non esistano controindicazioni note, allo stato attuale della ricerca i rischi e gli effetti riproduttivi di questo prodotto sono sconosciuti.

7.0 EFFETTI INDESIDERATI

7.1 Effetti indesiderati osservati

Gli effetti indesiderati, osservati negli studi clinici ABSORB, correlati ai risultati clinici chiave di decesso, morte cardiaca, infarto miocardico (con onda Q e non Q), rivascolarizzazione della lesione target, TLR, (per intervento coronarico percutaneo, PCI, o bypass aorto-coronarico), trombi dello scaffold ed eventi cardiaci avversi gravi (MACE) guidati da ischemia (composti da morte cardiaca, IM, rivascolarizzazione della lesione target causata da ischemia [IO-TLR]) sono riportati nella Tabella 4. Tutti gli altri effetti indesiderati sono inclusi nella sezione 7.2.

7.2 Effetti indesiderati possibili

Tra gli effetti indesiderati che possono essere associati al PCI, alle procedure di trattamento e all'uso di uno scaffold coronarico in arterie coronarie native rientrano, in modo non esaustivo:

- Chiusura improvvisa
- Complicanze associate al sito di accesso
- Infarto miocardico
- Reazione allergica o ipersensibilità al mezzo di contrasto o al polimero poli (L-lattide) (PLLA), al polimero poli (D,L-lattide) (PDLLA) e reazioni da farmaco ai farmaci antiplastrici o al mezzo di contrasto
- Aneurisma
- Perforazione arteriosa
- Rottura dell'arteria
- Fistola artero-venosa
- Aritmie, comprese quelle atriale e ventricolare
- Complicanze a seguito di emorragia che possono richiedere trasfusione
- Anestesi cardiaco
- Insufficienza cardiaca, polmonare o renale
- Tamponamento cardiaco
- Spasmo dell'arteria coronarica
- Embolizzazione coronarica o dello scaffold
- Trombosi coronarica o dello scaffold
- Decesso
- Dissezione dell'arteria coronarica
- Embolie distali (gassose, tissutali o trombotiche)
- Chirurgia di emergenza e non di emergenza per intervento di bypass aorto-coronarico
- Pressia
- Ipertensione/ipertensione
- Infelzione e dolore
- Lesione all'arteria coronarica
- Ischemia miocardica
- Nausea e vomito
- Palpitazioni
- Versamento pericardico
- Ischemia periferica (dovuta a lesione vascolare e dei nervi)
- Edema polmonare
- Pseudoneurisma
- Insufficienza/blocco renale
- Risteno del segmento sottoposto a impianto di scaffold
- Shock
- Ictus/incidente cerebrovascolare e attacco ischemico transitorio (ITA)
- Occlusione totale dell'arteria coronarica
- Angina pectoris instabile o stabile
- Complicanze vascolari, comprese quelle presso il sito d'ingresso, che possono richiedere la riparazione del vaso
- Aritmia ventricolare, comprese la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare
- Dissezione del vaso

Tra gli effetti indesiderati, associati alla somministrazione orale quotidiana di everolimus, rientrano, in modo non esaustivo:

- Dolore addominale
- Acne
- Anemia
- Angioedema
- Ceagolopatia
- Diarrea
- Edema
- Emorisi

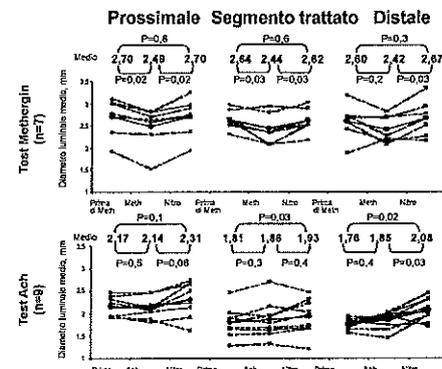
- Sindrome emolitico-uremica
 - Malattie epatiche
 - Epatiche
 - Ipercolesterolemia
 - Iperlipidemia
 - Ipertensione
 - Ipertiglicidemia
 - Ipogonadismo maschile
 - Infelzione
 - Malattia polmonare interstiziale
 - Itterizia
 - Leucopenia
 - Risultati anomali dei test di funzionalità epatica
 - Linfocite
 - Miglia
 - Nausea
 - Dolore
 - Pancreatite
 - Versamento pericardico
 - Versamento pleurico
 - Polmonite/pneumopatia
 - Protelemi alveolare polmonare
 - Pilonefrite
 - Esantema
 - Necrosi tubulare renale
 - Sepsi
 - Complicanze della ferita chirurgica
 - Trombocitopenia
 - Porpora trombotica trombocitopenica
 - Infelzione della via urinarie
 - Tromboembolia venosa
 - Infelzioni virali, batteriche o fungine
 - Vomito
 - Infelzione della ferita
- 8.0 STUDI CLINICI DEL SISTEMA ABSORB BVS**
- 8.1 Sperimentazione clinica ABSORB**
- La sperimentazione clinica ABSORB è uno studio prospettico, a braccio singolo, in aperto, multicentrico, internazionale, per valutare la sicurezza e le prestazioni del sistema Absorb BVS nelle arterie coronarie. Lo studio è stato concepito per l'arruolamento fino a un massimo di 30 pazienti (Coorte A) seguito da circa 80 pazienti (Coorte B) in circa 10 centri clinici in Europa e nelle regioni dell'Asia-Pacifico.
- Criteri di idoneità:** pazienti che abbiano compiuto 18 anni, che presentino segni evidenti di angina, ischemia miocardica o un test funzionale positivo; pazienti in età feconda che abbiano conseguito un test di gravidanza negativo nei 7 giorni precedenti la procedura di indicizzazione e che assumano contraccettivi efficaci nel corso della partecipazione alla presente sperimentazione clinica, e pazienti che, prima dell'arruolamento, abbiano firmato un modulo di consenso informato. I criteri di inclusione angiografica comprendevano: diametro del vaso nominale di 3,0 mm; lunghezza della lesione \leq 8 mm in base ad esame visivo e allungata a \leq 14 mm per lo scaffold da 3,0 x 18 mm; % del diametro della stenosi (RDS) \geq 50% e $<$ 100%; flusso TIMI \geq 1. I criteri chiave di esclusione angiografica comprendevano: ubicazione ostio-ortica; ubicazione principale sinistra entro 2 mm dall'origine dell'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) o dall'arteria circonflessa sinistra (LCX); intussuscezione eccessiva prossimale alla lesione o all'interno di essa; angolazione estrema (\geq 90°); calcificazioni vasali; risteno del segmento di lesione precedente; vaso target contenente trombi; altre lesioni clinicamente significative nel vaso target o nel ramo laterale.
- Strategia di trattamento:** la pre-dilatazione della lesione target era obbligatoria. La sovrapposizione pluriplaccata dell'Absorb BVS non era consentita. Tutte le procedure di bailout andavano eseguite sovrapponendo uno stent XIENCE V di lunghezza corretta e, qualora non disponibile, uno stent a rilascio di sirolimus CYPHER®; il bailout con l'Absorb BVS non era consentito. La post-dilatazione era eseguita a discrezione dell'operatore, ma usando esclusivamente palloncini di dimensioni tali da adattarsi al perimetro dello scaffold.
- Terapia antiplastrica:** i pazienti non sottoposti a terapia antiplastrica clinica hanno dovuto ricevere una dose di carico di bisofitolo di clopidogrel \geq 300 mg e di aspirina \geq 300 mg dalle 6 alle 72 ore prima della procedura di indicizzazione, se possibile, ma non oltre 1 ora dopo la procedura. Nel corso dell'impianto dello scaffold, secondo la prassi standard dell'ente ospedaliero, tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia anticoagulativa e terapia diversa. A tutti i pazienti è stata somministrata una dose quotidiana pari a 75 mg di bisofitolo di clopidogrel per un minimo di 6 mesi e una dose quotidiana \geq 75 mg di aspirina per la durata della sperimentazione clinica (5 anni). I pazienti che avessero sviluppato una sensibilità al bisofitolo di clopidogrel sono passati alla ticlopidina cloridato, ad una dose conforme alle prassi ospedaliere standard vigenti.
- 8.2 Coorte A ABSORB**
- 8.2.1 Metodologia e stato attuale**
- Un totale di 30 pazienti sono stati arruolati nella Coorte A tra il 7 marzo 2006 ed il 18 luglio 2006, presso quattro centri clinici in Europa e in Nuova Zelanda.
- La sperimentazione della Coorte A ABSORB ha impiantato l'Absorb BVS della Coorte A in pazienti affetti da una lesione singola da novo dell'arteria coronarica nativa. L'arruolamento è iniziato con il dispositivo di dimensioni 3,0 x 12 mm. Il dispositivo di dimensioni 3,0 x 18 mm è diventato disponibile in un secondo momento, ed è stato impiegato solo su 2 pazienti.
- Sono attualmente disponibili i dati di follow-up clinico a 30, 180, 270 giorni, 1 anno, 18 mesi, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni, e quelli angiografici, della MVS, MVS-VH, della morfologia, della OCT a 180 giorni e a 2 anni. Sono inoltre disponibili i dati MSC1 a 18 mesi e i dati dei test vasomotorio coronarico a 2 anni. Non saranno eseguite ulteriori osservazioni cliniche per la Coorte A ABSORB poiché il follow-up di 5 anni è stato l'ultimo punto temporale delle visite.
- 8.2.2 Risultati clinici a 5 anni**
- A 5 anni, il tasso MACE (eventi cardiaci avversi gravi) guidato da ischemia (definito come l'endpoint composto di morte cardiaca, Ili o TLR causata da ischemia) era del 3,4% (Tabella 4). Si è verificato un solo caso di Ili non Q (valore di picco della troponina 2,21 µg/L correlato al trattamento di una stenosi non limitante il flusso (stenosi di diametro del 42% determinata per mezzo di angiografia coronarica quantitativa) di un dispositivo Absorb BVS impiantato 46 giorni prima, in un paziente che aveva sperimentato un episodio di angina a riposo, senza evidenza elettrografica di ischemia. Per motivi di sicurezza, lo scaffold polimerico era rivestito da uno stent di metallo a eluzione di farmaco. Tra i 6 mesi e 15 anni non sono stati registrati nuovi MACE. Non sono insorti episodi di trombi dello scaffold, in base al protocollo o alle delirazioni dell'Academic Research Consortium (ARC).

Tabella 4. Risultati clinici a 5 anni

Tassi clinici	6 mesi (N = 30)	12 mesi (N = 29) †	2 anni (N = 29) †	3 anni (N = 29) †	4 anni (N = 29) †	5 anni (N = 29) †
Morte cardiaca, %	0	0	0	0	0	0
IM, % (n)	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
IM con onda Q	0	0	0	0	0	0
IM non Q	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
TLR causata da ischemia, %	0	0	0	0	0	0
per mezzo di PCI	0	0	0	0	0	0
per mezzo di CABG	0	0	0	0	0	0
MACE guidata da ischemia (morte cardiaca, IM con onda Q, TLR causata da ischemia), % (n)	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
Trombosi dello scaffold, %	0	0	0	0	0	0

Note:
 * Il denominatore esclude i pazienti senza dati di follow-up e che non hanno accusato nessuno degli eventi seguenti: decesso, IM, rivascolarizzazione (TLR, TVR, NTVR).
 † Un paziente si è ufficialmente ritirato dallo studio dopo 6 mesi.
 * Questo paziente è inoltre stato sottoposto ad intervento per una TLR, non qualificata come TLR causata da ischemia (DS = 42%), seguita da innalzamento della troponina post-procedura qualificata come IM non Q ed è deceduto in seguito a malattia di Hodgkin 883 giorni dopo la procedura.

Figura 1. Risultati dei test con aceticolina e Methergin nei segmenti prossimale, sottoposto a impianto di scaffold e distale



8.2.5 Discussione

In questo studio prospettico, a gruppo singolo, in aperto, il dispositivo Absorb BVS ha dimostrato un tasso di successo e di sicurezza acuti nei primi 30 giorni successivi all'impianto: 100% di successo procedurale; 94% di successo del dispositivo; ed evidenza di successo nella rivascolarizzazione della lesione target, in base alle analisi angiografiche e IVUS post-procedurali. Gli eccellenti risultati in termini di sicurezza persistono a 5 anni, senza casi di morti cardiache, TLR causata da ischemia o trombosi dello scaffold e un solo caso di IM non Q entro 5 anni. In seguito alla sospensione dei farmaci della classe delle Geparidina, non si sono registrati casi di trombosi dello scaffold e a 5 anni non si sono verificati ulteriori ristrensi della lesione target guidata da ischemia.

Il ricorso a diverse forme di ecografia ha portato ad una serie di scoperte importanti. A 180 giorni, è stata rilevata una perdita angiografica tardiva accettabile all'interno dello scaffold di 0,43 mm³; tale perdita risultava maggiore di quella osservata in precedenza con IXENCE V a 6 mesi (SPRINT FIRST), e potenzialmente guidata dalla rimodellazione bioattiva o dalla reversione tardiva meccanica. I risultati da IVUS hanno dimostrato una bassa iperplasia neointimale all'interno dello scaffold: ostruzione del volume all'interno dello scaffold del 5,32%, volume neointimale all'interno dello scaffold di 4,09 mm³. Questi risultati confermano un effetto positivo del farmaco nell'inibizione della stenosi.

A 2 anni, i risultati angiografici mostravano una perdita tardiva all'interno dello scaffold accettabile di 0,48 mm con variazioni minime da 6 mesi (0,43 mm). Al contrario, i dati da IVUS che quelli da OCT hanno dimostrato un aumento lumenale tardivo da 6 mesi a 2 anni. I risultati contrastanti nelle modifiche delle dimensioni tardive del lume tra l'angiografia e l'ecografia intracoronarica sono in attesa di conferma in studi clinici futuri.

A 2 anni, si era verificata una tale riduzione del peso e della massa molecolare da determinare la perdita dell'ecogenicità, rendendo impossibile il riconoscimento dei punti dell'ecografia intravascolare, con solo alcune funzioni restituite visibili per mezzo di IVUS. In alcuni pazienti erano presenti elementi visibili in OCT (tomografia ottica a radiazione coerente), relativi alla guaina del vaso. In tali pazienti, l'OCT ha mostrato una visualizzazione della struttura della parete del vaso omogenea la quale, esaminata insieme alla reintegrazione potenziale dello spostamento del vaso, ha suggerito la guarigione dell'arteria.

8.3 Coorte B ABSORB

8.3.1 Metodologia e stato attuale

Sulla base del forte profilo di sicurezza osservato per l'Absorb BVS nella Coorte A, la Coorte B della sperimentazione clinica ABSORB è iniziata il 19 marzo 2009 per valutare l'Absorb BVS nell'ambito di un registro prospettico, in aperto, multicentrico. Sono stati arruolati pazienti, con un massimo di due lesioni *de novo* dell'arteria coronaria nativa in vasi epicardici distali con diametri nominali del vaso stimati visivamente di 3,0 mm e lesioni di lunghezza ≤ 14 mm, con impianto singolo di Absorb BVS da 3,0 x 18 mm per lesione trattata. Dodici siti clinici, ubicati in Europa, Australia e Nuova Zelanda hanno partecipato a questo studio.

L'arruolamento di 101 pazienti (45 pazienti nel Gruppo 1 con esami di imaging di follow-up a 180 giorni e 2 anni e 56 pazienti nel Gruppo 2 con esami di imaging di follow-up a 1 anno e a 3 anni) nella Coorte B è stato completato il 6 novembre 2009. Sono attualmente disponibili i dati clinici post-procedura, a 6 mesi, 9 mesi, 1 anno e 2 anni. Sono inoltre disponibili i risultati angiografici e dell'IVUS a 2 anni per i pazienti del Gruppo 1 e dati simili ad 1 anno sono disponibili per i pazienti del Gruppo 2. Il follow-up è in corso. I pazienti saranno seguiti per 5 anni.

8.3.2 Risultati clinici per l'intera Coorte B

La tabella 5 mostra i risultati clinici nei 2 anni per tutti i pazienti arruolati nella Coorte B della sperimentazione ABSORB (101 pazienti).

Tabella 5. Risultati clinici generalizzati per la Coorte B (popolazione ITT)

	A 30 giorni (N = 101)	A 6 mesi (N = 101)	A 9 mesi (N = 101)	1 anno (N = 101)	2 anni (N = 100*)
Morte cardiaca, %	0	0	0	0	0
IM, % (n)	2,0 (2)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)
IM con onda Q	0	0	0	0	0
IM non Q	2,0 (2)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)
TLR causata da ischemia, % (n)	0	2,0 (2)	2,0 (2)	4,0 (4)	6,0 (6)
con PCI	0	2,0 (2)	2,0 (2)	4,0 (4)	6,0 (6)
con CABG	0	0	0	0	0
MACE guidato da ischemia (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia), % (n)	2,0 (2)	5,0 (5)	5,0 (5)	6,9 (7)	9,0 (9)
Trombosi dello scaffold (%)	0	0	0	0	0

I dati sono % (numero di pazienti); MACE = (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia)
 * Un paziente non si è presentato alla visita dopo 2 anni.

Per l'intera Coorte B (101 pazienti), si sono verificati 16 IM non Q, due dei quali si sono manifestati nel corso dell'ospedalizzazione e uno a 43 giorni dalla procedura. Sono state riportate sei TLR causate da ischemia con PCI in 2 anni. Il tasso MACE complessivo a 2 anni era di 9,0% e non si sono verificati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold in base al protocollo o in base alle definizioni dell'ARC.

I risultati a 2 anni dell'intera Coorte B (101 pazienti) sono numericamente più elevati di quelli della Coorte A (30 pazienti) e 2 anni. I risultati clinici a 24 mesi, rivelano un tasso MACE basso, del 3,4%, e del 9,0% rispettivamente nei gruppi della Coorte A e dell'intera Coorte B ABSORB. Inoltre, in entrambi i gruppi, non sono stati riportati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold. I risultati clinici della Coorte B continuano a sostenere le prestazioni e la sicurezza accertate nella sperimentazione della Coorte A.

8.3.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni, 1 anno e 2 anni

I risultati angiografici a 180 giorni del Gruppo 1 della Coorte B (Coorte B1) hanno dimostrato una perdita tardiva di 0,19 mm (N = 42) che non si raffigura con la perdita tardiva di 0,10 mm (N = 23) del sistema di stent cronocatico a rilascio di everolimus XIENCE V da 3,0 x 18 mm (XIENCE V ECSS) elevata nella sperimentazione First-In-Man SPRINT FIRST e dimostrano un miglioramento rispetto alla perdita tardiva di 0,43 mm (N = 26) della Coorte A.

A 180 giorni, i risultati dell'IVUS della Coorte B1 hanno dimostrato una limitata iperplasia neointimale all'interno dello scaffold, l'ostruzione del volume (VO) era dell'1,2% (N = 40) e l'area di iperplasia neointimale era di 0,08 mm² (N = 40). Questi risultati si confrontano favorevolmente a quelli dello SPRINT FIRST XIENCE V ECSS (VO dell'8,0% (N = 21) e area NIH di 0,55 mm² (N = 21)) e con la Coorte A (VO del 5,3% (N = 25) e area NIH di 0,29 mm² (N = 25)). Come osservato nella Coorte A, i risultati dell'IVUS a 6 mesi hanno mostrato una riduzione significativa nell'area lumenale media (6,90 ± 1,22 mm² (N = 37) dopo la procedura rispetto a 6,37 ± 1,12 mm² (N = 37) a 180 giorni, p = 0,004). L'area del vaso nativa comparabile tra i basali ed il follow-up a 180 giorni (14,22 ± 3,75 mm² (N = 37) rispetto a 14,48 ± 3,67 mm² (N = 37)), a dimostrazione dell'assenza di una rimodellazione espansiva o costrittiva significativa.

I risultati angiografici ad 1 anno del Gruppo 2 della Coorte B (Coorte B2) hanno dimostrato una perdita tardiva di 0,27 mm (N = 56) confrontabile positivamente con la perdita tardiva di 0,23 mm (N = 22) del XIENCE V 3,0 x 18 mm, riscontrata nello studio clinico SPRINT FIRST. Ad 1 anno, i risultati dell'IVUS della Coorte B2 (N = 54) hanno dimostrato una limitata iperplasia neointimale nello scaffold, la percentuale dell'ostruzione dell'area nello scaffold e l'iperplasia neointimale erano minime (rispettivamente 1,43% e 0,03 mm²). Nel corso del tempo si è verificato un aumento statisticamente significativo ma non clinicamente rilevante dell'area complessiva affetta da placca con un complessivo aumento nell'area del vaso.

In aggiunta a tale fatto, l'area lumenale media risultava stabile dalla post-procedura (6,31 ± 0,95 mm² (N = 53) rispetto a XIENCE V SPRINT I). I dati da IVUS a 2 anni (N = 33) hanno rivelato un risultato unico di Absorb BVS, cioè un allargamento dell'area media sottoposta a impianto di scaffold tra i 6 mesi e 2 anni (6,42 rispetto a 7,08 mm², p < 0,0001). Questo allargamento era maggiore dell'aumento osservato nell'iperplasia neointimale ed è stato accompagnato da un aumento tardivo dell'area lumenale media (6,36 rispetto a 6,85 mm², p = 0,0105). I risultati dell'IVUS sono stati riportati con analisi appaiata comparativa (serie) post-procedura, a 6 mesi e a 2 anni. Analogamente, i dati della OCT (N = 23) sono stati riportati con analisi appaiata (serie) e hanno mostrato che da 6 mesi a 2 anni l'area centrale media del puntone è diminuita da 0,20 a 0,15 mm² (p < 0,0001). L'area media neointimale è aumentata ma è rimasta minima a 2 anni (1,43 rispetto a 2,11 mm², p < 0,0001), e l'area media del lume è rimasta invariata.

Inoltre, l'area media dello scaffold è aumentata da 7,47 a 8,24 mm² (p = 0,0155) da post-procedura a 2 anni indicando la perdita di integrità meccanica dello scaffold e una potenziale espansione del vaso. Il rivestimento del puntone dello scaffold da parte della neointima era pressoché completo a 6 mesi (98%) e 2 anni (93%).

8.3.4 Discussione

È stato arruolato un totale di 101 pazienti con i dati clinici disponibili a 2 anni per l'intera Coorte. In aggiunta, erano disponibili i dati di imaging a 180 giorni e a 2 anni per i 45 pazienti della Coorte B1 e a 1 anno per i 56 pazienti nella Coorte B2. In generale, il sistema Absorb BVS ha dimostrato un tasso di successo acuto (successo del 98% per la procedura e successo del 100% per il dispositivo) e di sicurezza fino a 2 anni dall'impianto. A 2 anni, il tasso di MACE restava basso, al 3,4% e 9,0% nei gruppi della Coorte A e della Coorte B ABSORB, rispettivamente. Inoltre, in entrambi le coorti, non sono stati riportati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold. Sulla base di questi risultati, le prestazioni e la sicurezza rimangono accertate negli studi della Coorte A e della Coorte B.

L'imaging della Coorte B ha indicato che la perdita angiografica tardiva sembra stabilizzarsi tra i 2 e 2 anni. Nel gruppo B1, i risultati dell'IVUS indicano un'espansione tardiva dello scaffold e delle dimensioni del lume tra 6 mesi e 2 anni, il che era coerente con l'espansione dello scaffold osservata dalla OCT. Questi risultati suggeriscono un bioassorbimento dello scaffold accompagnato da una perdita di integrità strutturale. Tale fenomeno riguarda solo gli scaffold vascolari bioassorbibili ed è in contrasto con l'imaging dell'IVUS seriale di DES metallici dove non è stata osservata la tardiva espansione del lume. Il follow-up è in corso. I pazienti saranno seguiti per 5 anni.

8.4 ABSORB EXTEND

L'obiettivo primario dello studio ABSORB EXTEND è di continuare la valutazione della sicurezza e delle prestazioni del sistema Absorb BVS in una popolazione di pazienti più ampia in aree geografiche più globali. Questa sperimentazione raccoglie dati clinici senza gli effetti di un'imaging estensiva. Le lesioni trattate sono leggermente più complesse di quelle incluse in precedenti sperimentazioni ABSORB. Lesioni più lunghe sono consentite dall'utilizzo della sovrapposizione pianificata dell'Absorb BVS oppure utilizzando dimensioni più lunghe dell'Absorb BVS, appena saranno disponibili. La seguente sezione riassume la struttura dello studio e i risultati clinici provvisori dello studio ABSORB EXTEND.

† Claessen BE, Beijk MA, Lagrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varenne D, Suttorp MJ, Tijssen JG, Michel-Helbert K, Veitshel S, Henriques JP, Serruys PW, Plek JJ. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions: the SPRINT II trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Aug;2(4):338-47.

8.4.1 Metodologia e stato attuale

ABSORB EXTEND è uno studio clinico prospettico, a braccio singolo, in aperto, pianificato per registrare fino a 1.000 pazienti in un massimo di 100 centri globali. Ogni paziente riceverà il trattamento in un massimo di due lesioni *de novo* delle arterie coronarie native, ladove ciascuna lesione è localizzata in un vaso epicardiale diverso. I pazienti con una lunghezza di lesione target ≤ 28 mm e dimensioni del vaso di riferimento adatta ad essere trattate con un Absorb BVS possono essere registrati in ABSORB EXTEND. L'Absorb BVS da 3,0 x 18 mm è stato disponibile dall'inizio della registrazione nella sperimentazione. Gli Absorb BVS da 3,0 x 28 mm, 2,5 x 18 mm, 2,5 x 28 mm, 3,5 x 12 mm, 3,5 x 18 mm e 3,5 x 28 mm sono stati inseriti nella sperimentazione man mano che diventavano disponibili. La registrazione in ABSORB EXTEND è in corso. I pazienti saranno seguiti per un massimo di 3 anni.

8.4.2 Riassunto dei risultati clinici a 1 anno (cut-off dei dati interim)

Dei 605 pazienti totali registrati in ABSORB EXTEND dal 3 dicembre 2012, i dati di follow-up clinici a 37 giorni (30 giorni \pm 7 giorni), 194 giorni (183 giorni \pm 14 giorni) e 393 giorni (365 giorni \pm 28 giorni) sono stati disponibili rispettivamente per 591, 537 e 450 pazienti (Tabella 6). Gli endpoint composti sono presentati utilizzando le definizioni del protocollo per IM. Gli endpoint dei componenti si basano su conteggi non gerarchici, se non altrimenti specificato.

Tabella 6. Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 393 giorni (tutta la popolazione dei soggetti registrati)

Eventi	ABSORB EXTEND 0-37 giorni (N = 591)	ABSORB EXTEND 0-194 giorni (N = 537)	ABSORB EXTEND 0-393 giorni (N = 450)
MACE gerarchici	2,4% (1/591)	3,0% (1/537)	4,2% (1/450)
TVF gerarchica	2,4% (1/591)	3,4% (1/537)	4,7% (2/450)
Conteggi non gerarchici			
Morte cardiaca	0,2% (1/591)	0,2% (1/537)	0,2% (1/450)
IM	2,4% (1/591)	2,8% (1/537)	2,9% (1/450)
IM con onda Q	0,7% (4/591)	0,6% (3/537)	0,9% (4/450)
IM non Q	1,7% (1/591)	2,2% (1/537)	2,0% (3/450)
TLR causata da ischemia	0,3% (2/591)	0,6% (3/537)	1,8% (8/450)
TVR causata da ID non di TL	0,0% (0/591)	0,6% (3/537)	0,9% (4/450)
Trombosi dello scaffold			
Definito	0,3% (2/591)	0,4% (2/536)	0,7% (3/449)
Probabile	0,2% (1/591)	0,2% (1/536)	0,2% (1/449)
Definito/Probabile	0,5% (3/591)	0,6% (3/536)	0,9% (4/449)

Nota: I pazienti sono calcolati una sola volta per ogni tipo di evento per ogni arco temporale. Nota: tutte le voci della tabella sono state calcolate sulla base dei dati provenienti dalla data di cut-off del 3 dicembre 2012.

I tassi di MACE e di TVF a 37 giorni del 2,4% sono stati provocati da eventi di IM (10 IM non Q e 3 IM con onda Q gerarchicamente), tutti legati al vaso target. Si è verificata una morte cardiaca secondo la definizione ARC. Il tasso complessivo non gerarchico di IM a 37 giorni è stato di 2,4% (14 soggetti su 591 partecipanti); 10 IM non Q e 4 IM con onda Q.

Il tasso MACE è aumentato al 3,0% a 6 mesi, attribuito principalmente al 15 IM gerarchici e a 1 morte cardiaca. Il tasso di TVF a 6 mesi è stato di 3,4% (18 soggetti su 537 partecipanti); 1 morte cardiaca, 15 IM e 2 rivascolarizzazioni del vaso target causate da ischemia all'esterno del segmento della lesione target (ID-Non-TVR) gerarchicamente). Il decesso di un paziente avvenuto il 108° giorno è stato ritenuto dovuto a morte cardiaca secondo la definizione ARC (0,2% a 194 giorni, 1 soggetto su 537 partecipanti). In questo caso, nessun Absorb BVS è stato impiantato nella lesione target, perché si sono incontrate difficoltà nell'attraversamento della lesione con l'Absorb BVS. È stato invece impiantato uno stent metallico a dilatazione di everolimus. Nello stesso periodo, il tasso di TLR causata da ischemia è stato di 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa dei verificarsi di 2 eventi TLR causata da ischemia con PCI e 1 evento TLR causata da ischemia con CABG. I tassi di TVR causata da ID non di TL è stato di 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa del verificarsi di 2 eventi TVR causata da ID non di TL con CABG e di 1 evento di TVR causata da ID non di TL con PCI.

A 1 anno, il tasso di MACE è stato di 4,2% (19 soggetti su 450 partecipanti); 1 morte cardiaca, 13 IM [secondo protocollo] e 5 TLR causate da ischemia gerarchicamente). Il tasso di TVF è stato di 4,7% (21 soggetti su 450 partecipanti); 1 morte cardiaca, 13 IM (secondo protocollo), 5 TLR causate da ischemia e 2 TVR causate da ischemia non di TL gerarchicamente). Il tasso complessivo non gerarchico di IM (causato da ischemia) a 393 giorni è stato di 2,9% (13 soggetti su 450 partecipanti); 9 IM non Q e 4 IM con onda Q). Conclusione: i risultati provvisori ricavati da ABSORB EXTEND dimostrano ulteriormente la sicurezza e le prestazioni di Absorb BVS in una popolazione di pazienti più ampia, dove possono essere trattate lesioni più lunghe. I pazienti saranno seguiti per un massimo di 3 anni.

8.5 Analisi aggiustata per il propensity score del sistema Absorb BVS ed XIENCE V

Fondamento e metodo: Abbott Vascular utilizza il suo vasto corpus di dati clinici storici sugli stent XIENCE V come gruppo di controllo per il confronto con i dati clinici su Absorb BVS attualmente disponibili impiegando il metodo del propensity score. L'analisi con propensity score è un metodo statistico valido ben accettato e comunemente utilizzato nella sperimentazione clinica a media numerica scientifica e statistica per il confronto di dati ricavati da studi non randomizzati. Questo approccio consente di regolare lo squilibrio iniziale tra i gruppi di studio e di controllo, crea una migliore corrispondenza tra entrambi i gruppi e di conseguenza riduce la distorsione reale e potenziale nell'analisi comparativa. Dopo l'aggiustamento del propensity score, le caratteristiche basali tra i due gruppi sono più equilibrate e quindi i confronti dei risultati clinici diventano più affidabili. I risultati chiave per un'analisi di propensione a 6 mesi e 1 anno confrontando i dati Absorb BVS rispetto a XIENCE V sono presentati utilizzando l'inverso del propensity score ponderato (IPSW). L'analisi della propensione in tempi successivi sarà condotta quando saranno disponibili dati aggiuntivi provenienti da sperimentazioni in corso. I risultati di questo confronto vengono convalidati attraverso sperimentazioni in corso.

8.5.1 Analisi di propensione a 6 mesi

Questa analisi di 6 mesi è condotta su trentotto pazienti del Gruppo 1 della Coorte B di ABSORB e 73 pazienti di XIENCE V trattati con stent da 3,0 x 18 mm di SPIRIT FIRST e SPIRIT II con dati di angiografia coronarica quantitativa (QCA) a 6 mesi. I relativi tassi

MACE non aggiustati a 6 mesi sono rispettivamente di 2,63% (1 soggetto su 38 partecipanti) e 4,11% (3 soggetti su 73 partecipanti).

Risultati: l'aggiustamento del propensity score ha portato a dimensioni aggiustate del campione di 34 (Absorb BVS) e 66 (XIENCE V) dai rispettivi 38 e 73 nei bracci non aggiustati. I dati aggiustati risultavano maggiormente bilanciati nei dati demografici dei pazienti di base e nelle caratteristiche angiografiche tra i due bracci. A 6 mesi, i rispettivi risultati clinici ed angiografici erano paragonabili. I tassi MACE aggiustati a 6 mesi erano rispettivamente di 2,01% (0,7 soggetti su 34 partecipanti) e 5,27% (3,5 soggetti su 66 partecipanti) per i bracci Absorb BVS ed XIENCE V (Tabella 7) con un MACE inferiore osservato con l'Absorb BVS, un andamento coerente con i risultati provenienti dai gruppi non aggiustati.

Tabella 7. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

Risultati clinici a 6 mesi	Sistema Absorb BVS (N = 34)	XIENCE V (N = 66)	Valore p
MACE	2,01% (0,7)	5,27% (3,5)	0,4398
IC 95%	[0,00%, 6,73%]	[0,00%, 10,66%]	

La perdita tardiva all'interno del dispositivo a 6 mesi nei bracci aggiustati con IPSW era di 0,14 \pm 0,18 mm per il sistema Absorb BVS rispetto a 0,12 \pm 0,26 mm per il sistema XIENCE V ECSSS, indicante una differenza non significativa nei risultati tra il sistema Absorb BVS e quello XIENCE V ECSSS (p = 0,68). Pertanto, la differenza nella % del diametro della stenosi all'interno del dispositivo, la perdita tardiva all'interno del segmento e la % del diametro della stenosi all'interno del segmento, non risultavano significative tra i due dispositivi in questa analisi aggiustata con il propensity score (Tabella 8).

Tabella 8. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

Risultati QCA a 6 mesi	Sistema Absorb BVS (N = 34)	XIENCE V (N = 66)	Valore p
% del diametro della stenosi all'interno del dispositivo	17,59 \pm 8,61	15,27 \pm 9,50	0,2347
% del diametro della stenosi all'interno del segmento	23,87 \pm 9,48	23,83 \pm 12,23	0,987
Riduzione tardiva all'interno del dispositivo (mm)	0,14 \pm 0,18	0,12 \pm 0,26	0,6849
Riduzione tardiva all'interno del segmento (mm)	0,11 \pm 0,29	0,08 \pm 0,28	0,7186

8.5.2 Analisi di propensione a 1 anno

Prima dell'aggiustamento della propensione, erano disponibili un totale di 314 pazienti Absorb BVS raggruppati dalla Coorte B e un set di dati provvisori di ABSORB EXTEND a 905 pazienti XIENCE V raggruppati da SPIRIT FIRST, SPIRIT II e SPIRIT III con un follow-up di 1 anno, a prescindere dalle dimensioni del dispositivo utilizzato per il trattamento. I relativi tassi MACE non aggiustati a 1 anno sono rispettivamente di 5,41% (17 soggetti su 314 partecipanti) e 5,64% (51 soggetti su 905 partecipanti). Risultati: dopo l'aggiustamento della propensione, sono rimasti 282 pazienti Absorb BVS e 583 pazienti XIENCE V per l'analisi comparativa. Un migliore equilibrio è stato raggiunto tra le due coorti e le variazioni più sorprendenti sono state osservate nelle caratteristiche delle lesioni, che non erano più statisticamente diverse tra le coorti Absorb BVS e XIENCE V. I tassi di IM, TLR causata da ischemia, MACE e TVR (fallimento della lesione target definito come morte cardiaca, IM sul vaso target e TLR causata da ischemia) erano comparabili tra le due coorti aggiustate a 37, 193 e 393 giorni. Un riassunto dei risultati chiave di 1 anno è riportato nella Tabella 9. Dopo l'aggiustamento, i tassi MACE sono rimasti confrontabili con un tasso numericamente inferiore riferito per Absorb BVS (4,15%, 11,7 soggetti su 282 partecipanti) rispetto a XIENCE V (5,83%, 32,8 soggetti su 583 partecipanti). I rispettivi tassi di trombosi di scaffold/stent non erano statisticamente diversi (0,40% rispetto a 0,52%, p = 0,80).

Tabella 9. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW

Risultati clinici a 1 anno	Absorb BVS (N = 282)	XIENCE V (N = 583)	Valore p
MACE	4,15% [1,82%, 6,47%]	5,63% [3,76%, 7,50%]	0,35
IM	2,64% [0,77%, 4,51%]	2,52% [1,25%, 3,80%]	0,92
TLR causata da ischemia	1,95% [0,33%, 3,56%]	3,10% [1,70%, 4,51%]	0,33
TVF	4,15% [1,82%, 6,47%]	5,09% [3,30%, 6,87%]	0,54
Trombosi scaffold/stent definita/probabile	0,40% [0,0%, 1,14%]	0,52% [0,0%, 1,11%]	0,80

Discussione: il metodo della corrispondenza del propensity score ha raggiunto lo scopo di equilibrare le caratteristiche basali tra i gruppi XIENCE V e Absorb BVS da diverse sperimentazioni ABSORB e SPIRIT. I risultati aggiustati hanno mostrato che Absorb BVS è comparabile allo stent XIENCE V in termini di riduzione tardiva all'interno dello stent a 6 mesi e per risultati clinici a 6 mesi e 1 anno dall'impianto e hanno confermato inoltre la comparabilità tra Absorb BVS e XIENCE V per i parametri sopra menzionati, ripeti nei dati aggiustati.

8.6 Vantaggi della tecnologia di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb

Nella sperimentazione clinica della Coorte A ABSORB, Absorb BVS ha dimostrato eccellenti risultati clinici a lungo periodo con bassi tassi MACE a 5 anni in assenza di morti cardiache, TLR causata da ischemia, IM con onda Q o trombosi dello scaffold. La sperimentazione clinica della Coorte B ABSORB conferma questi risultati a 2 anni, compresa una parità paragonabile a quella dell'XIENCE V. Absorb BVS svolge pertanto tutte le funzioni di uno stent a eliazione di farmaco, con l'aggiunta di benefici potenziali futuri derivanti dall'assenza di un impianto metallico a permanenza. La scomparsa graduale dello scaffold consente la possibilità di guarigione vascolare e di ripristino della funzione vascolare, come esaminato nei risultati della funzione vascolare a 2 anni (sezioni 8.2.4 - 8.2.5). L'assenza di un impianto metallico a permanenza nel tessuto vascolare potrebbe facilitare qualsiasi intervento successivo necessario sul vaso/lesione target o nei rami laterali, di opzione di trattamento, dopo l'assorbimento dello scaffold. Infine, a differenza degli impianti di metallo a permanenza, gli impianti in polimero non producono distorsione delle immagini nel corso di valutazioni non invasive con TC e RM. Tale fatto presenta l'ulteriore vantaggio che uno scaffold bioassorbibile polimerico possa risultare maggiormente compatibile con il ricorso accresciuto ad esami di imaging non invasivi di follow-up rispetto agli stent di metallo, agevolando potenzialmente il trattamento del paziente ed offrendo maggiori vantaggi economici.

9.0 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

I rischi e i benefici descritti sopra vanno valutati per ogni paziente prima dell'uso del sistema Absorb BVS. I fattori da valutare nella selezione del paziente devono includere una valutazione del rischio della terapia antiplastrica. Particolare attenzione va prestata a quei pazienti con una recente gastrite attiva o ulcera peptica.

I farmaci antiplastrici devono essere utilizzati insieme al sistema Absorb BVS. Allo scopo di determinare la dose specifica di terapia antiplastrica/anticoagulativa e la relativa durata di somministrazione, i medici devono utilizzare le informazioni ricavate dalle sperimentazioni cliniche SPIRIT II da quelle ABSORB, associate alla letteratura esistente in materia di stent/scaffold a eliazione di farmaco e alla valutazione dei bisogni individuali del paziente. Si consiglia una terapia minima di sei mesi.

È molto importante che il paziente assuma la terapia antiplastrica post-procedurale prescritta. L'interruzione anticipata della terapia antiplastrica prescritta potrebbe comportare un rischio accresciuto di trombosi, IM o decesso. Prima dell'intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), qualora si preveda la necessità di una procedura chirurgica o dentale richiedente la sospensione temporanea o l'interruzione della terapia antiplastrica, il chirurgo e il paziente dovranno valutare attentamente se il ricorso a uno scaffold a eliazione di everolimus, con successiva terapia antiplastrica associata, rappresentino la scelta di PCI più appropriata. In seguito all'intervento coronarico percutaneo, qualora venga consigliata una procedura chirurgica o dentale, valutare i rischi e i benefici derivanti dalla procedura rispetto al rischio associato all'eventuale sospensione anticipata o temporanea della terapia antiplastrica.

I pazienti per i quali è richiesta la sospensione anticipata della terapia antiplastrica, in seguito a notevole emiparimento attivo, vanno monitorati attentamente per la comparsa di eventi cardiaci e, una volta stabilizzati, dovranno riprendere quanto prima la terapia antiplastrica, a discrezione del medico curante.

10.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO

10.1 Selezione del vaso o della lesione

- Si consiglia il ricorso a imaging quantitativo per la valutazione del diametro del vaso target al basale per la scelta del dispositivo Absorb BVS di dimensioni corrette.
- Le gamme del diametro del vaso target consentite per il trattamento nella procedura di indicizzazione sono indicate nella Tabella 10, insieme al diametro del dispositivo Absorb BVS da utilizzare.

Tabella 10. Gamme del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da utilizzare

Diametro del vaso target distale e prossimale	Diametro dell'Absorb BVS da utilizzare
$\geq 2,0$ mm e $\leq 3,0$ mm	2,5 mm
$\geq 2,5$ mm e $\leq 3,3$ mm	3,0 mm
$\geq 3,0$ mm e $\leq 3,8$ mm	3,5 mm

- Per i casi in cui la combinazione del diametro del vaso target e la lunghezza della lesione target risulta appropriata per il trattamento con scaffold di misure diverse, le dimensioni degli scaffold vanno scelte sulla base del giudizio del medico.

10.2 Ispezione prima dell'uso

Prima di usare il sistema Absorb BVS, rimuoverlo con cautela dalla confezione, controllando l'eventuale presenza di piegature, atterraggiamenti e danni di altra natura. Controllare che lo scaffold non protruda oltre i marker radiopachi del palloncino e che sia ancora ben fissato sul catetere a palloncino. In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare.

10.3 Rimozione della guaina a doppio stato

1. Prima della rimozione del mandrino della confezione (inserito nella punta distale del catetere), far scorrere con cautela la guaina esterna gialla verso la svasatura distale, aprendo la porzione longitudinale sulla guaina interna.
2. Rimuovere entrambi le porzioni della guaina e lo specchio del sistema di rinfresco. Prestare particolare attenzione nel corso della manipolazione dello scaffold. Fare riferimento alla sezione 6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold. Se non è possibile rimuovere la guaina in base alle modalità descritte, non utilizzare il dispositivo.
3. Controllare che lo scaffold non protruda dai marker radiopachi del palloncino e che non sussistano puntini sollevati. In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare.

10.4 Materie necessarie

- Catetere/guida con diametro interno minimo di 6F/0,070 pollici/1,8 mm dalla conformazione adeguata per il vaso target
- 2-3 siringhe (da 10-20 cc)
- 1.000 u/500 cc di soluzione fisiologica eparinizzata (HepNS)
- Filo guida da 0,014 pollici (0,36 mm) x 175 cm (lunghezza minima)
- Valvola emostatica rotante con diametro interno minimo di 0,096 pollici (2,44 mm)
- Mezzo di contrasto diluito con soluzione fisiologica in rapporto 1:1
- Dispositivo di pontaggio
- Rubinetto a tre vie
- Torquer
- Introduuttore per filo guida

10.5 Preparazione del dispositivo

10.5.1 Irrigazione del lume del filo guida

1. Irrorare il lume del filo guida con HepNS, finché il liquido non defluisce dalla tacca di uscita del filo guida.

² Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;92:387-394

10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio

1. Preparare un dispositivo di gonfiaggio/siringa con mezzo di contrasto diluito.
2. Collegare un dispositivo di gonfiaggio/siringa al rubinetto, quindi collegato alla porta per il gonfiaggio.
3. Con la punta rivolta verso il basso, orientare il sistema di rilascio in direzione verticale.
4. Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio; applicare una pressione negativa per 30 secondi; rilasciare su pressione neutra per consentire il riempimento con il mezzo di contrasto.
5. Chiudere il rubinetto verso il sistema di rilascio; disassemblare completamente la siringa/dispositivo di gonfiaggio.
6. Ripetere le fasi da 3 a 5, fino a disassemblare completamente il dispositivo.
Nota: se è presente dell'aria nello stelo, ripetere le fasi da 3 a 5 della procedura descritta in Preparazione del sistema di rilascio, onde prevenire un'espansione irregolare dello scaffold.
7. Se è stata usata una siringa, collegare al rubinetto un dispositivo di gonfiaggio preparato.
8. Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio.
9. Lasciare su pressione neutra.

Nota: il diametro dello scaffold indicato sull'etichetta si riferisce al diametro interno dello scaffold espanso.

10.6 Procedura di rilascio

1. Preparare il sito di accesso vascolare secondo la prassi standard.
2. Predilatare la lesione, servendosi di un catetere per angioplastica coronarica transcatetere percutanea (PTCA).
3. Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiaggio. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
4. Inserire il sistema di rilascio sulla porzione prossimale del filo guida, mantenendo la posizione del filo guida attraverso la lesione target.
5. Far avanzare il sistema di rilascio sul filo guida fino alla lesione target. Utilizzare i marker radiopachi del palloncino per posizionare lo scaffold attraverso la lesione; eseguire un'angiografia per verificare la posizione dello scaffold.
Nota: se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco. Per istruzioni specifiche sulla rimozione del sistema di rilascio, vedere la sezione 8.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema.
6. Stringere la valvola emostatica rotante. A questo punto lo scaffold è pronto per il dispiegamento.

10.7 Procedura di dispiegamento

1. **ATTENZIONE.** Fare riferimento all'etichetta del prodotto per il diametro interno dello scaffold e la pressione nominale di scoppio (RBP) *in vitro*.
Dispiegare lo scaffold lentamente, pressurizzando il sistema di rilascio, con incrementi di 2 atm ogni 5 secondi, finché non risulta completamente espanso. Mantenere la pressione per 30 secondi. Se necessario, il sistema di rilascio può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello scaffold alla parete dell'arteria.
Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) del palloncino o il diametro di dispiegamento massimo dello scaffold.
ULTERIORE ESPANSIONE DELLO SCAFFOLD DISPIEGATO
Se la dimensione dello scaffold dispiegato è comunque inadeguata rispetto al diametro del vaso di riferimento, si consideri l'impiego di un palloncino di misura migliore per espandere ulteriormente. Se l'osservazione angiografica iniziale determina un risultato sub-ottimale, espandere ulteriormente lo scaffold, servendosi di un catetere per dilatazione a palloncino a basso profilo e ad alta pressione, non conforme. La post-dilatazione va eseguita esclusivamente con palloncini di dimensioni tali da rientrare nei limiti dello scaffold. La tabella di conformità del palloncino non conforme selezionato deve essere esaminata attentamente prima della dilatazione e occorre usare una pressione massima appropriata per garantire che lo scaffold non sia eccessivamente dilatato. Il limite di dilatazione dello scaffold è 0,5 mm oltre il diametro nominale per tutte le dimensioni dello scaffold.
Se è richiesta la post-dilatazione, il segmento trattato deve essere attraversato di nuovo, con cautela, con un filo guida prolissato, onde evitare di alterare la geometria dello scaffold. Gli scaffold dispiegati devono essere apposti in modo sicuro alla parete vasale.
ATTENZIONE. Non dilatare lo scaffold oltre il limite fissato a 0,5 mm oltre il diametro nominale. L'eccessiva dilatazione può danneggiarlo.
- | Diametro nominale dello scaffold | Limite di dilatazione |
|----------------------------------|--|
| 2,5 mm | 3,00 mm
Diametro massimo post-dilatazione |
| 3,0 mm | 3,50 mm
Diametro massimo post-dilatazione |
| 3,5 mm | 4,00 mm
Diametro massimo post-dilatazione |
2. Se sono necessari molteplici Absorb BVS per ricoprire la lesione e l'area trattata con palloncino, per evitare il rischio potenziale di risteno da interstizio, gli scaffold vanno sovrapposti di almeno 1 mm e fino a un massimo di 4 mm. Per garantire che non ci siano interstizi tra gli scaffold, le fasce di marker del palloncino del secondo Absorb BVS vanno posizionate all'interno dello scaffold dispiegato, prima dell'espansione. Per il trattamento di una lesione si sconsiglia l'uso di più di due Absorb BVS.
 3. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio per 30 secondi.

10.8 Procedura di rimozione

1. Accertarsi che il sistema di rilascio sia completamente sgonfio.
2. Aprire completamente la valvola emostatica rotante.
3. Mantenendo in posizione il filo guida e una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio, retrainare il sistema di rilascio.
Nota: se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco. Per istruzioni specifiche sulla rimozione del sistema di rilascio, vedere la sezione 8.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema.
4. Stringere la valvola emostatica rotante.
5. Ripetere l'angiografia per valutare l'area trattata.
Se fosse necessario eseguire una post-dilatazione, assicurarsi che il diametro finale dello scaffold corrisponda al diametro del vaso di riferimento per GARANTIRE LA BUONA APPOSIZIONE DELLO SCAFFOLD.

RELEASED - EFFECTIVE: 29-Jul-2013



Abbott Vascular

3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE

TEL: (800) 227-9902

FAX: (800) 601-8874

Outside USA TEL: (951) 914-4669

Outside USA FAX: (951) 914-2531



Abbott Vascular International BVBA

Park Lane, Culliganlaan 2B

1831 Diegem, BELGIUM

TEL: + 32 2 714 14 11

FAX: + 32 2 714 14 12

MANUFACTURED BY

Abbott Vascular

Temecula, CA 92591 USA

©2013 Abbott



VERIFY THAT THIS IS THE CORRECT REVISION BEFORE USE

Codici 4012462-18
4012462-28
4012463-18
4012463-28
4012464-12
4012464-18
4012464-28

RELEASED - EFFECTIVE: 06-Sep-2013

PPL2094752 (8/20/13)



Absorb

Bioresorbable Vascular Scaffold System



Bioresorbierbares vaskuläres Gerüstsystém

Système de support vasculaire biorésorbable

Sistema de armazón vascular biorreabsorbible

Sistema di scaffold vascolare bioassorbibile

Sistema de Plataforma Vascular Bioreabsorvível

System med bioresorberbar vaskulär scaffold

Bioresorbeerbaar vasculair steunsysteem

Bioresorberbart vaskulært stilladssystem

Σύστημα βιοαπορρόφησης αγγειακού ικριώματος

System bioresorbownego rusztowania naczyniowego

Felszívódó értámasz rendszer

Systém vstřebatelné cévní opory

Biorezorbe Olabilen Vasküler İskele Sistemi

Biologisk resorberbart vaskulært stillassystem

Система с биорезорбируемо съдово скеле

Sistem de eşafodaj vascular bioresorbabil

Система для имплантации саморассасывающегося сосудистого каркаса

Bioresorboituva verisuonen tukirakennejärjestelmä

Systém bioresorbovatel'nej cievnej výstuže

Bioresorbeeruv vaskulaarne toes-süsteem

Pašuzsūcošā asinsvadu karkasa sistēma

Besirezorbuojančioji kraujagyslių karkaso sistema

Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev



RELEASED - EFFECTIVE: 06-Sep-2013



Date of manufacture; Herstellungsdatum; Date de fabrication; Fecha de fabricación; Data di produzióne; Data de fabricó; Tilverkningsdatum; Producedatum; Fremstillingsdato; Ημερομηνία κατασκευής; Data produkcyj; Gyártás dátuma; Datum výroby; Üretim tarihi; Tilverkningsdato; Дата на производство; Data fabricației; Дата изготовления; Valmistuspäivämäärä; Datum výroby; Tootmiskuupäev; Ražošanas datums; Pagaminimo data; Datum izdelave.



Batch code; Chargecode; N° de lot; Código de lote; Codice partita; Código do lote; Batchnummer; Partinummer; Partinummer; Артыкул; Код парти; Tələzəonəsliş kódi; Kód dávky; Partí kodu; Produktsjonsnummer; Партиден номер; Codul lotului; Номер серии; Eräkoodi; Kód výrobnéj šarže; Partitähis; Partijas kods; Partijos kodas; Koda serija.



Outer diameter; Außendurchmesser; Diamètre externe; Diámetro externo; Diámetro externo; Diámetro externo; Ytterdiameter; Buitendiameter; Udvendig diameter; Εξωτερική διάμετρος; Średnica zewnętrzna; Kilső átmérő; Vnější průměr; Dis çap; Ytre diameter; Внешний диаметр; Diametru exterior; Внешний диаметр; Ulkoläpimitta; Vonkajsi priemer; Valldiameter; Ārējais diametrs; Išorinis skersmuo; Zunanji premer.



Inner diameter; Innendurchmesser; Diamètre interne; Diámetro interno; Diámetro interno; Diámetro interno; Innerdiameter; Binnendiameter; Indvendig diameter; Εσωτερική διάμετρος; Średnica wewnętrzna; Belső átmérő; Vnitřní průměr; Ig çap; Indre diameter; Внутренний диаметр; Diametru interior; Внутренний диаметр; Sisäläpimitta; Vnitřný priemer; Sisidiameter; Iekšējais diametrs; Vidinis skersmuo; Notranji premer.



Caution; Vorsicht; Attention; Precaución; Attenzione; Atenção; Sø opp; Voorzichtig; Forsigtig; Προσοχή; Uvaga; Figyelmeztetés; Upozornění; Dikkat; Forsiktig; Внимание; Atançe; Внимание; Huomio; Upozornenie; Ettevaatus; Uzmanību; Dēmesio; Pozor.



MR Conditional; Bedingt MRT-kompatibel; Compatible avec l'IRM sous conditions; Compatibilidad condicionada con la RM; Compatibilitat RM condizionata; Condizionado ao ambiente de ressonância magnética; MR-säker under specifika betingelser; Onder bepaalde voorwaarden MR-veilig; MR-betinget; Συμβατό με συγκεκριμένα τοπογραφία; Wanukowo bezpieczne w rezonansie magnetycznym (MR); MR környezetben feltétlesen biztonságos; Podmínečně bezpečné při vyšetření MR (MR Conditional); MR Koşullu; MR-tilpasset; Безопасен при определени условия на ЯМР; Aceptabil pentru RMN; Не паяється протиположазіям к правядзенню МРТ; MRI-ehõõliline; Vhodný pre MR; MRT-keskonnas turvaline kindlate kasutusjuhustuste järgimisel; Dross MR vidt; MRT sąlyginis; Varna uporaba v okolju z MR pod določenimi pogoji.

RELEASED - EFFECTIVE: 06-Sep-2013

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK
DIESE SEITE WURDE ABSICHTLICH LEER GELASSEN
PAGE VIERGE INSÉRÉE INTENTIONNELLEMENT
PÁGINA DEJADA INTENCIONADAMENTE EN BLANCO
PAGINA LASCIATA INTENZIONALMENTE BIANCA
ESTA PÁGINA FOI INTENCIONALMENTE DEIXADA EM BRANCO
DEN HÄR SIDAN ÄR MED AVSIKT LÄMNAD TOM
DEZE PAGINA IS MET OPZET LEEG GELATEN
DENNE SIDE ER MED VILJE BLANK
ΑΥΤΗ Η ΣΕΛΙΔΑ ΕΧΕΙ ΠΑΡΑΜΕΙΝΕΙ ΣΚΟΠΙΜΑ ΚΕΝΗ
NINIEJSZA STRONA ZOSTAŁA CELOWO POZOSTAWIONA PUSTA
EZ AZ OLDAL SZÁNDÉKOSAN MARADT ÜRESEN
TATO STRÁNKA JE ZÁMĚRNĚ PONECHÁNA PRÁZDNÁ
BU SAYFA BİLEREK BOŞ BIRAKILMIŞTIR
DENNE SIDEN ER TOM MED HENSIKT
ТАЗИ СТРАНИЦА УМІШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА
PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ
ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ
TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ
TÁTO STRANA BOLA ÚMYSELNE PONECHANÁ PRÁZDNÁ
SEE LEHEKÜLG ON SIHILIKULT TÜHJAKS JÄETUD
ŠÍ LAPA IR ATSTĀTA TUKŠA AR NOLŪKU
ŠIS PUSLAPIS TYČIA PALIKTAS TUŠČIAS
TA STRAN JE NAMENOMA PRAZNA

RELEASED - EFFECTIVE: 06-Sep-2013

English4
Deutsch8
Français13
Español18
Italiano23
Português28
Svenska33
Nederlands37
Dansk42
Ελληνικό47
Polski52
Magyar57
Česky62
Türkçe66
Norsk70
Български74
Română79
Русский84
Suomi90
Slovensky95
Eesti keel100
Latviešu105
Lietuvių109
Slovenščina113

Absorb

Sistema di scaffold vascolare bioassorbibile (BVS)

INFORMAZIONI PER I PRESCRITTORI

Indice

- 1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO
 - Tabella 1. Contenuto di farmaco nell'Absorb BVS
 - Tabella 2. Dati tecnici del dispositivo *in vitro*
 - Tabella 3. Opzioni dell'indicatore a finestrella TagAlert, Istruzioni per l'uso e smaltimento
- 2.0 MODALITÀ DI FORNITURA
- 3.0 INDICAZIONI
- 4.0 CONTROINDICAZIONI
- 5.0 AVVERTENZE
- 6.0 PRECAUZIONI

- 6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold
- 6.2 Precauzioni per il posizionamento dello scaffold
- 6.3 Uso unitamente ad altre procedure
- 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema
- 6.5 Precauzioni post-impianto
- 6.6 Dichiarazione sulla risonanza magnetica
- 6.7 Interazioni tra farmaci
- 6.8 Gravidanza

- 7.0 EFFETTI INDESIDERATI
 - 7.1 Effetti indesiderati osservati
 - 7.2 Effetti indesiderati possibili

- 8.0 STUDI CLINICI DEL SISTEMA ABSORB BVS
 - 8.1 Sperimentazione clinica ABSORB
 - 8.2 Coorte A ABSORB

- 8.2.1 Metodologia e stato attuale
- 8.2.2 Risultati clinici a 5 anni
- Tabella 4. Risultati clinici a 5 anni
- 8.2.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni e a 2 anni
- 8.2.4 Risultati della funzione vasomotoria a 2 anni
- Figura 1. Risultati dei test con aceticolina e Methergin nei segmenti prossimale, sottoposto a impianto di scaffold e distale
- 8.2.5 Discussione

- 8.3 Coorte B ABSORB
 - 8.3.1 Metodologia e stato attuale
 - 8.3.2 Risultati clinici per l'intera Coorte B
 - Tabella 5. Risultati clinici gerarchici per la Coorte B (popolazione ITT)
 - 8.3.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni, 1 anno e 2 anni
 - 8.3.4 Discussione

- 8.4 ABSORB EXTEND
 - 8.4.1 Metodologia e stato attuale
 - 8.4.2 Rispetto dei risultati clinici a 1 anno (cut-off dei dati interim)
 - Tabella 6. Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 393 giorni (tutta la popolazione dei soggetti registrati)

- 8.5 Analisi aggiustata per il propensity score del sistema Absorb BVS ed XIENCE V
 - 8.5.1 Analisi di propensione a 6 mesi
 - Tabella 7. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW
 - Tabella 8. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW
 - 8.5.2 Analisi di propensione a 1 anno
 - Tabella 9. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW

- 8.6 Vantaggi della tecnologia di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb

- 9.0 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO
- 10.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO

- 10.1 Selezione del vaso e della lesione
 - Tabella 10. Caratteristiche del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da utilizzare
- 10.2 Ispezione prima dell'uso
- 10.3 Rimozione della guaina a doppio strato
- 10.4 Materiale necessario
- 10.5 Preparazione del dispositivo
 - 10.5.1 Irigazione del lume del filo guida
 - 10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio
- 10.6 Procedura di rilascio
- 10.7 Procedura di dispiegamento
- 10.8 Procedura di rimozione

1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Il sistema di scaffold vascolare bioassorbibile (BVS) Absorb comprende:

- Uno scaffold premontato in polimero poli (L-lattide) (PLLA) rivestito da una miscela di everolimus, un farmaco antiproliferativo, e polimero poli (D,L-lattide) (PDLA) in un rapporto di 1:1. La dose di everolimus disponibile sullo scaffold è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Contenuto di farmaco nell'Absorb BVS

Diametro dello scaffold (mm)	Lunghezza dello scaffold (mm)	Dose di farmaco (µg)
2,5; 3,0	18	181
2,5; 3,0	28	276
3,5	12	135
3,5	18	197
3,5	28	309

- Quattro marker radiopachi, ubicati sugli anelli terminali dello scaffold, contrassegnano la lunghezza dello scaffold prima del dispiegamento e dopo l'espansione all'interno dell'arteria, in quanto il sistema Absorb BVS non è visibile in fluoroscopia.
- Due marker radiopachi, ubicati sotto al palloncino, contrassegnano in fluoroscopia la lunghezza utile del palloncino e la posizione dello scaffold non dispiegato del sistema di rilascio dello scaffold.
- Il sistema Absorb BVS dispone di un sistema di rilascio dello scaffold a scambio rapido (RX).
- Due marker prossimali sullo stelo del sistema di rilascio (a 95 cm e 105 cm in posizione prossimale alla punta distale) indicano la posizione relativa del sistema di rilascio, rispetto all'estremità di un catetere guida brachiale o femorale. La lunghezza utile del catetere è di 143 cm.
- Una variazione cromatica dello stelo denota la tacca di uscita del filo guida.

Tabella 2. Dati tecnici del dispositivo *in vitro*

Diametro dello scaffold (mm)	Lunghezza dello scaffold (mm)	* Compatibilità del catetere guida minimo (ID)	** Pressione nominata dello scaffold <i>in vitro</i>		Pressione nominata di scoppio - RBP		Area libera da scaffold (%)
			atm	kPa	atm	kPa	
2,5	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	68
2,5	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	68
3,0	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	7	709	16	1621	73
3,0	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	7	709	16	1621	73
3,5	12	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	73
3,5	18	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	73
3,5	28	6F (0,070 pollici/1,8 mm)	6	608	16	1621	74

* Per le equivalenze in French, fare riferimento alle specifiche individuali del produttore.
 ** Accertarsi del dispiegamento completo dello scaffold (fare riferimento alla sezione 10.7 Procedura di dispiegamento). Le pressioni di dispiegamento devono basarsi sulle caratteristiche della lesione.

- TagAlert è un dispositivo non sterile di monitoraggio della temperatura per la spedizione e la conservazione del sistema Absorb BVS. Prima dell'uso di questo prodotto, controllare l'indicatore TagAlert ubicato sul retro della confezione del prodotto attraverso la finestrella. L'indicatore deve mostrare esclusivamente OK come indicato sul display digitale (Tabella 3A). In presenza di una schermata diversa (Tabella 3B), non utilizzare il prodotto.

Tabella 3. Opzioni dell'indicatore a finestrella TagAlert, istruzioni per l'uso e smaltimento

	indicatore a finestrella	Istruzioni per l'uso	Istruzioni per lo smaltimento
A		Utilizzare	
B		Non utilizzare	TagAlert è un dispositivo alimentato a batteria. Estrarre TagAlert dalla confezione e smaltire in base alla normativa locale.

2.0 MODALITÀ DI FORNITURA

Sterile – Questo dispositivo è sterilizzato con fascio di elettroni. Aprotogeno. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.
 Questo dispositivo è monouso e non deve essere riutilizzato su un nuovo paziente, poiché dopo il primo utilizzo le prestazioni risultano compromesse. Le modifiche di tipo meccanico, fisico e/o chimico, introdotte dall'uso ripetuto del dispositivo, dalla sua pulizia e/o dalla sterilizzazione, possono compromettere l'integrità del design e/o dei materiali, portando alla contaminazione del dispositivo a causa della presenza di fessure e/o spazi, riducendone la sicurezza e/o compromettendone le prestazioni. L'assenza delle etichette originali può determinare l'uso scorretto del dispositivo ed eliminare le caratteristiche di reperibilità. L'assenza della confezione originale potrebbe causare danni al dispositivo, perdita di sterilità e rischio di lesioni per il paziente e/o l'operatore.
Contenuto – Un (1) sistema di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb; un (1) dispositivo di monitoraggio della temperatura TagAlert.
Conservazione – Conservare ad una temperatura pari o inferiore a 25 °C (77 °F); escursioni ammesse fino a 30 °C (86 °F).

3.0 INDICAZIONI

Il sistema Absorb BVS è uno scaffold temporaneo, indicato per il miglioramento del diametro luminale coronario, riassorbibile nel tempo e in grado potenzialmente di facilitare la normalizzazione della funzione vasale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica dovuta a lesione *de novo* dell'arteria coronaria nativa. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello scaffold (12 mm, 18 mm, 28 mm) con diametro del vaso di riferimento compreso tra $\geq 2,0$ mm e $\leq 3,8$ mm.

4.0 CONTROINDICAZIONI

- Il sistema Absorb BVS è controindicato per l'uso nei seguenti casi:
 - Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di terapie anticoagulanti e/o antiaggreganti.
 - Pazienti con ipersensibilità accertata o controindicazioni all'assunzione di aspirina, eparina o bivalirudina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, everolimus, poli (L-lattide), poli (D,L-lattide) o platino, oppure sensibilità al mezzo di contrasto che non può essere trattata preventivamente in modo adeguato.

5.0 AVVERTENZE

- Poiché l'uso di questo dispositivo è associato a rischi di trombosì dello scaffold, complicanze vascolari e/o sanguinamento, è importante effettuare un'attenta selezione dei pazienti.
- Si sconsiglia il trattamento di pazienti con toriosità eccessiva in posizione prossimale o interna alla lesione.

- La dilatazione con palloncino di qualsiasi cella di un sistema Absorb BVS dispiegato può danneggiare lo scaffold.
- Non toccare intenzionalmente il catetere.
- I dispositivi (quali la guaina guida) in grado di ridurre il diametro interno del catetere guida oltre la compatibilità del catetere guida minimo del sistema Absorb BVS (Tabella 2) non vanno impiegati con il sistema Absorb BVS. Non introdurre una guaina guida da 5-6 o una da 6-7 in un catetere guida da 6F o 7F in quanto in tal modo si crea un diametro interno troppo piccolo per l'uso con il sistema Absorb BVS.
- Al fine di ridurre al minimo i danni potenziali allo scaffold nel corso del suo posizionamento, si consiglia l'attenta selezione del diametro del vaso di riferimento della lesione target rispetto al diametro dello scaffold ed una preparazione accurata della lesione. Si sconsiglia il trattamento di pazienti che presentano una lesione che impedisce il gonfiaggio completo di un palloncino per angioplastica (esempio: una lesione fortemente calcificata non preparata in modo corretto), oppure una lesione che presenta una stenosi residua superiore al 40% in seguito a pre-dilatazione, in base a valutazione visiva.
- La somministrazione orale di everolimus, unito alla ciclosporina, è stata associata a livelli più elevati di colestrolo e trigliceridi sierici. Si consiglia pertanto di monitorare il profilo lipidico del paziente.
- Persone allergiche al poli (L-lattide), poli (D,L-lattide), all'everolimus o al platino potrebbero manifestare una reazione allergica a questo impianto.
- I potenziali vantaggi a lungo termine del dispositivo coronario Absorb rispetto alle terapie disponibili dovranno essere confermati in ulteriori studi clinici.

6.0 PRECAUZIONI

- 6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold
 - Esclusivamente monouso e per introduzione sigelata. Non riutilizzare o utilizzare di nuovo. Controllare la data di scadenza del prodotto, riportata sulla confezione.
 - Non estrarre lo scaffold dal sistema di rilascio, in quanto la rimozione potrebbe danneggiare lo scaffold e/o causarne l'embolizzazione. Il sistema di scaffold deve essere utilizzato come sistema unico.
 - Il sistema di rilascio non deve essere usato unitamente ad altri stent.
 - Prestare particolare attenzione a non maneggiare o alterare in alcun modo la posizione dello scaffold sul palloncino. Questa precauzione è particolarmente importante durante la rimozione del catetere dalla confezione, durante il posizionamento sul filo guida e durante l'avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica rotante e il raccordo del catetere guida.
 - Non manopole, toccare o impugnarne lo scaffold con le mani, rischiando di danneggiare il rivestimento, di causare la contaminazione o di provocare lo spostamento dal palloncino di rilascio.
 - Per gonfiare il palloncino usare soltanto i mezzi di gonfiaggio appropriati. Non utilizzare aria né altri gas per gonfiare il palloncino, onde evitare un'espansione non uniforme e difficoltà nel dispiegamento dello scaffold.
 - L'impianto dello scaffold va effettuato solo da medici che abbiano ricevuto un training appropriato.
 - Il posizionamento dello scaffold va eseguito soltanto nei centri ospedalieri dove sia possibile effettuare un intervento di bypass aorto-coronario d'urgenza (CABG).
 - In eventuale stenosi potrebbe richiedere una seconda dilatazione del segmento arterioso che alloggia lo scaffold. Ad oggi non sono noti gli esiti a lungo termine in seguito a dilatazione ripetuta di scaffold endotelizzati.
- 6.2 Precauzioni per il posizionamento dello scaffold
 - Non preparare o gonfiare in anticipo il sistema di rilascio, prima del dispiegamento dello scaffold, secondo modalità diverse da quelle indicate. Usare la tecnica di disassunzione del palloncino descritta nella Sezione 10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio.
 - Per evitare un'espansione eccessiva dello scaffold e garantire l'apposizione corretta, misurare accuratamente le dimensioni del diametro della lesione target di riferimento, al fine di ridurre il rischio di danni allo scaffold.
 - Durante l'introduzione all'interno del vaso, non applicare pressione negativa sul sistema di rilascio. Tale azione potrebbe infatti provocare lo spostamento dello scaffold dal palloncino.
 - Fare attenzione durante l'avanzamento del sistema Absorb BVS attraverso la lesione. Tentativi ripetuti di attraversamento di una lesione possono danneggiare lo scaffold o provocarne lo spostamento.

- Si sconsiglia l'impianto di scaffold o di stent di lesioni multiple all'interno dello stesso vaso epicardico. Tuttavia, in tale evenienza, impiantare lo scaffold/stent nella lesione distale, prima di impiantare lo scaffold nella lesione prossimale. L'assunzione della procedura d'impianto dello scaffold/stent in quest'ordine elimina la necessità di attraversare lo scaffold prossimale nel corso del posizionamento di uno scaffold/stent distale e riduce la probabilità di danneggiamento o dislocamento dello scaffold prossimale.
- Quando sono richiesti molteplici sistemi di scaffold vascolari bioassorbibili Absorb e stent a eluzione di farmaco, utilizzare esclusivamente scaffold vascolari bioassorbibili Absorb o stent a rilascio di everolimus. Allo stato attuale della sperimentazione, gli effetti dell'interazione potenziale con altri stent a eluzione di farmaco o stent con rivestimento non sono ancora stati valutati e pertanto se ne sconsiglia l'uso.
- La portata dell'esposizione del paziente al farmaco è al polimero è direttamente correlata al numero di scaffold impiantati. Un paziente è in grado di ricevere fino ad una lunghezza massima complessiva di scaffold pari a 94 mm, corrispondente a sette scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 12 mm, cinque scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 18 mm oppure tre scaffold vascolari bioassorbibili Absorb da 28 mm.
- Non espandere lo scaffold se non è correttamente posizionato nel vaso (fare riferimento alla sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema).
- Evitare l'impianto di scaffold attraverso rami laterali con diametro \geq a 2,0 mm.
- Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) riportata sull'etichetta del prodotto. Monitorare la pressione del palloncino durante il gonfiaggio. L'utilizzo di pressioni superiori a quella indicata sull'etichetta del prodotto può provocare la rottura del palloncino, con possibili danni infimali e dissezione.
- L'impianto di uno scaffold può comportare la dissezione del vaso distale e/o prossimale rispetto allo scaffold e provocare una chiusura acuta del vaso, richiedendo di conseguenza un altro intervento (bypass aorto-coronario, ulteriore dilatazione, posizionamento di scaffold aggiuntivi o altri).
- Se necessario, è possibile eseguire la post-dilatazione con un palloncino non conforme allentato alle istruzioni contenute nella sezione 10.7, a condizione che il segmento post-dilatato rientri nei limiti di espansione previsti per lo scaffold.
- Uno scaffold non espande può essere retratto nel catetere guida una sola volta e non va reintrodotta nell'arteria, una volta retratto all'interno del catetere guida. Non si devono eseguire ulteriori movimenti di inserimento ed estrazione attraverso l'estremità distale del catetere guida, poiché retrando nuovamente lo scaffold all'interno del catetere guida è possibile danneggiarlo o provocare lo spostamento. Se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante la retrazione del sistema Absorb BVS, l'intero sistema deve essere rimosso in blocco.
- I metodi di recupero dello scaffold (utilizzo di fili aggiuntivi, anse e/o pinze) possono provocare ulteriori traumi ai vasi coronarici e/o al sito di accesso vascolare. Le complicanze possono includere sanguinamento, ematoma o pseudoaneurisma.
- Nella rara eventualità di un'occlusione acuta successiva al posizionamento dello scaffold, è possibile introdurre un impianto di bailout, da dispiegare nello scaffold in modo tale che il sistema Absorb BVS risulti completamente coperto dall'impianto di bailout. Tutte le occlusioni acute vanno trattate come emergenze, attenendosi alla prassi ospedaliera standard.
- Nota: si consiglia l'esecuzione degli impianti di bailout con uno stent di metallo a rilascio di everolimus di dimensioni appropriate.
- Non sono ancora state accertate la sicurezza e l'efficacia del sistema Absorb BVS su pazienti sottoposti in precedenza a brachiterapia della lesione target o il ricorso a brachiterapia per il trattamento di risteno del sito in un sistema Absorb BVS. Sia la brachiterapia vascolare che il sistema Absorb BVS alterano la rimodellazione arteriosa. Non è ancora stato accertato l'uso congiunto di queste due forme di trattamento.

6.3 Uso unicamente ad altre procedure

- La preparazione dei vasi nelle lesioni complesse può includere l'utilizzo di vari dispositivi meccanici per aterectomia, ma la sicurezza e l'efficacia dell'uso di dispositivi meccanici per aterectomia (catereti per aterectomia direzionale, catereti per aterectomia rotazionale) o catereti per angioplastica laser insieme all'impianto Absorb BVS non sono state ufficialmente accertate in sperimentazioni cliniche.

6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema

Se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco.

Durante la rimozione del sistema di rilascio in blocco:

- NON retrarre il sistema di rilascio all'interno del catetere guida.
- Collocare il marker prossimale del palloncino in posizione appena distale rispetto alla punta del catetere guida.
- Far avanzare il filo guida nell'anatomia coronarica in posizione quanto più distale possibile, entro i limiti di sicurezza.
- Serrare la valvola emostatica rotante per fissare il sistema di rilascio al catetere guida, quindi rimuovere il catetere guida e il sistema di rilascio in blocco.

La mancata osservanza di queste istruzioni e/o l'applicazione di una forza eccessiva al sistema di rilascio possono causare la perdita o il danneggiamento dello scaffold e/o dei componenti del sistema di rilascio.

Qualora si rendesse necessario mantenere l'accesso all'arteria/lesione per procedure successive, lasciare il filo guida in posizione e rimuovere tutti gli altri componenti del sistema.

6.5 Precauzioni post-impianto

Qualora si rendesse necessario l'attraversamento di uno scaffold appena impiantato con un filo guida, un palloncino, un sistema di rilascio o catereti per imaging, fare attenzione a non alterare la geometria dello scaffold.

6.6 Dichiarazione sulla risonanza magnetica

Il confronto con gli stent metallici XIENCE PRIME* ha indicato che l'Absorb BVS sia a compatibilità RM condizionata e possa essere sottoposto a scansione sicura nelle seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico pari o inferiore a 3 Tesla
- Gradiente spaziale massimo di 2500 gauss/cm
- Tasso di assorbimento specifico (SAR) massimo normalizzato per corpo intero di 2,0 W/kg (modalità di funzionamento normale) fino a un massimo di 15 minuti di scansione per ogni sequenza

In questo tipo di ambiente di RM, l'Absorb BVS non dovrebbe migrare e non dovrebbero sussistere problemi in termini di sicurezza per quanto riguarda il riscaldamento dello scaffold o del marker. Non si anticipano problemi in termini di effetti del suddetto ambiente di RM per quanto riguarda il contenuto di farmaco o il tasso di rilascio di farmaco. A causa delle

proprietà del relativo materiale, le stesse limitazioni in termini di RM, applicabili allo stent XIENCE PRIME, vengono applicate, con maggiore rigidità, all'Absorb BVS. Non è nota se la qualità delle immagini di risonanza magnetica può essere pregiudicata, se l'area d'interesse coincide esattamente o si trova relativamente vicina alla posizione dell'Absorb BVS.

* Sono stati portati a termine test non clinici su unità di XIENCE PRIME, sia in configurazione singola che sovrapposta fino a un massimo di 71 mm di lunghezza ed i risultati di tali test sono disponibili presso gli archivi Abbott Vascular.

6.7 Interazioni tra farmaci

L'everolimus viene largamente metabolizzato dall'enzima citocromo P4503A4 (CYP3A4) nella parete intestinale e nel fegato, formando un substrato per la funzione di trasporto transmembranario svolta dalla glicoproteina P. L'everolimus, somministrato per via orale insieme alla ciclosporina (CSA), ha dimostrato di ridurre la capacità di eliminazione di alcuni farmaci. Pertanto, l'everolimus, quando prescritto per via orale, potrebbe interferire con altri medicinali che includono (in modo non esaustivo) gli inibitori e gli induttori degli isozimi CYP3A4; l'assorbimento e la conseguente eliminazione di everolimus potrebbero essere influenzati da farmaci che incidono su queste vie. Non sono stati condotti studi formali sull'interazione tra farmaci con il sistema Absorb BVS. Di conseguenza, al momento di decidere l'impianto di un sistema Absorb BVS occorre valutare il rischio di interazione potenziale, sia sistemica che locale, con i farmaci nella parete vasale in pazienti sottoposti a terapia farmacologica che abbia evidenziato fenomeni di interazione con l'everolimus.

6.8 Gravidanza

Questo prodotto (il sistema Absorb BVS) e l'everolimus non sono stati testati su donne in gravidanza o durante l'allattamento o su uomini che intendono avere figli. Non sono stati studiati gli effetti sullo sviluppo del feto. Sebbene non esistano controindicazioni note, allo stato attuale della ricerca i rischi e gli effetti riproduttivi di questo prodotto sono sconosciuti.

7.0 EFFETTI INDESIDERATI

7.1 Effetti indesiderati osservati

Gli effetti indesiderati, osservati negli studi clinici ABSORB, correlati ai risultati clinici chiave di decesso, morte cardiaca, infarto miocardico (con onda Q e non Q), rivascularizzazione della lesione target, TLR (per intervento coronarico percutaneo, PCI, o bypass aorto-coronarico), trombotosi dello scaffold ed eventi cardiaci avversi gravi (MAACE) guidati da ischemia (composti da morte cardiaca, IM, rivascularizzazione della lesione target causata da ischemia (IO-TLR)) sono riportati nella Tabella 4. Tutti gli altri effetti indesiderati sono inclusi nella sezione 7.2.

7.2 Effetti indesiderati possibili

Tra gli effetti indesiderati che possono essere associati al PCI, alla procedura di trattamento e all'uso di uno scaffold coronarico in arterie coronarie native rientrano, in modo non esaustivo:

- Chiusura improvvisa
 - Complicanze associate al sito di accesso
 - Infarto miocardico
 - Reazione allergica o ipersensibilità al mezzo di contrasto o al polimero poli (L-lattide) (PLLA), al polimero poli (D,L-lattide) (PDLA) e reazioni da farmaco ai farmaci antiplastrici o al mezzo di contrasto
 - Aneurisma
 - Perforazione arteriosa
 - Rottura dell'arteria
 - Rottura artero-venosa
 - Aritmia, comprese quelle atriale e ventricolare
 - Complicanze a seguito di emorragia che possono richiedere trasfusione
 - Arresto cardiaco
 - Insufficienza cardiaca, polmonare o renale
 - Tamponamento cardiaco
 - Spasmo dell'arteria coronaria
 - Embolizzazione coronarica o dello scaffold
 - Trombotosi coronarica o dello scaffold
 - Dissezione dell'arteria coronaria
 - Embole distali (gassose, lipidici o trombotiche)
 - Chirurgia di emergenza e non di emergenza per intervento di bypass aorto-coronarico
 - Pressia
 - Ipertensione/ipertensione
 - Infelzione e dolore
 - Lesione all'arteria coronaria
 - Ischemia miocardica
 - Nausea e vomito
 - Palpitazioni
 - Versamento pericardico
 - Ischemia periferica (dovuta a lesione vascolare o del nervi)
 - Edema polmonare
 - Pseudoaneurisma
 - Insufficienza/blocco renale
 - Risteno del segmento sottoposto a impianto di scaffold
 - Shock
 - Ictus/incidente cerebrovascolare e attacco ischemico transitorio (ITA)
 - Occlusione totale dell'arteria coronaria
 - Angina pectoris instabile o stabile
 - Complicanze vascolari, comprese quelle presso il sito d'ingresso, che possono richiedere la riparazione del vaso
 - Aritmie ventricolari, comprese la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare
 - Dissezione del vaso
- Tra gli effetti indesiderati, associati alla somministrazione orale quotidiana di everolimus, rientrano, in modo non esaustivo:
- Dolore addominale
 - Acne
 - Anarria
 - Angioedema
 - Coagulopatia
 - Diarrea
 - Edema
 - Emolisi

- Sindrome emolitico-uremica
- Malattie epatiche
- Epatie
- Ipercolesterolemia
- Iperlipidemia
- Ipertensione
- Ipertriglicidemia
- Ipogonadismo maschile
- Infelzione
- Malattia polmonare interstiziale
- Itterizia
- Leucopenia
- Risultati anormali dei test di funzionalità epatica
- Linfocele
- Mialgia
- Nausea
- Dolore
- Pancreatite
- Versamento pericardico
- Versamento pleurico
- Polmonite/pneumopatia
- Proteinosi alveolare polmonare
- Pielonite
- Esantema
- Necrosi tubulare renale
- Sepsis
- Complicanze della ferita chirurgica
- Trombotocopenia
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Infelzione delle vie urinarie
- Tromboembolia venosa
- Infelzioni virali, batteriche o fungine
- Vomito
- Infelzione della ferita

8.0 STUDI CLINICI DEL SISTEMA ABSORB BVS

8.1 Sperimentazione clinica ABSORB

La sperimentazione clinica ABSORB è uno studio prospettico, a braccio singolo, in aperto, multicentrico, internazionale, per valutare la sicurezza e le prestazioni del sistema Absorb BVS nelle arterie coronarie. Lo studio è stato concepito per l'arruolamento fino a un massimo di 30 pazienti (Coorte A) seguito da circa 80 pazienti (Coorte B) in circa 10 centri clinici in Europa e nella regione dell'Asia-Pacifico.

Criteri di inclusione: pazienti che abbiano compiuto 18 anni, che presentino segni evidenti di angina, ischemia miocardica o un test funzionale positivo; pazienti in età feconda che abbiano conseguito un test di gravidanza negativo nei 7 giorni precedenti la procedura di indicizzazione e che assumano contraccettivi efficaci nel corso della partecipazione alla presente sperimentazione clinica, a pazienti che, prima dell'arruolamento, abbiano firmato un modulo di consenso informato. I criteri di inclusione angiografica comprendevano: diametro del vaso nominale di 3,0 mm; lunghezza della lesione \leq 6 mm in base ad esame visivo e allungata a \leq 14 mm per lo scaffold da 3,0 x 18 mm; % del diametro della stenosi (%DS) \geq 50% e $<$ 100%; flusso TMI \geq 1. I criteri chiave di esclusione angiografica comprendevano: ubicazione ostio-arteria; ubicazione proximale sinistra entro 2 mm dall'origine dell'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) o dall'arteria circumflessa sinistra (LCX); tortuosità eccessiva prossimale alla lesione o all'interno di essa; angolazione estrema ($>$ 90°); calcificazione; presenza di stent; presenza di lesioni precedenti; vasi target contenente trombi; altre lesioni clinicamente significative nel vaso target o nel ramo laterale. Strategia di trattamento: la pre-dilatazione della lesione target era obbligatoria. La sovrapposizione pianificata dell'Absorb BVS non era consentita. Tutte le procedure di bailout andavano eseguite sovrapponendo uno stent XIENCE V di lunghezza corretta e, qualora non disponibile, una stent a rilascio di sirolimus CYPHER*, il bailout con l'Absorb BVS non era consentito. La post-dilatazione era eseguita a discrezione dell'operatore, ma usando esclusivamente palloncini di dimensioni tali da adattarsi al perimetro dello scaffold.

Terapia antiplastrica: i pazienti non sottoposti a terapia antiplastrica cronica hanno dovuto ricevere una dose di carico di bisolfato di clopidogrel \geq 300 mg e di aspirina \geq 300 mg dalle 6 alle 72 ore prima della procedura di indicizzazione, se possibile, ma non oltre 1 ora dopo la procedura. Nel corso dell'impianto della scaffold, secondo la prassi standard dell'ente ospedaliero, tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia anticoagulativa e terapia diversa. A tutti i pazienti è stata somministrata una dose quotidiana di 75 mg di bisolfato di clopidogrel per un minimo di 6 mesi e una dose quotidiana \geq 75 mg di aspirina per la durata della sperimentazione clinica (5 anni). I pazienti che avessero sviluppato una sensibilità al bisolfato di clopidogrel sono passati alla ticlopidina cloridrato, ad una dose conforme alle prassi ospedaliere standard vigenti.

8.2 Coorte A ABSORB

8.2.1 Metodologia e stato attuale

Un totale di 30 pazienti sono stati arruolati nella Coorte A tra il 7 marzo 2006 ed il 18 luglio 2006, presso quattro centri clinici in Europa e in Nuova Zelanda.

La sperimentazione della Coorte A ABSORB ha implicato l'Absorb BVS della Coorte A in pazienti affetti da una lesione singola de novo dell'arteria coronaria nativa. L'arruolamento è iniziato con il dispositivo di dimensioni 3,0 x 12 mm. Il dispositivo di dimensioni 3,0 x 18 mm è diventato disponibile in un secondo momento, ed è stato impiegato solo su 2 pazienti.

Sono attualmente disponibili i dati di follow-up clinico a 30, 180, 270 giorni, 1 anno, 18 mesi, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni, e quelli angiografici, della IVUS, IVUS-VH, della morfologia, della OCT a 180 giorni e a 2 anni. Sono inoltre disponibili i dati MSCT a 18 mesi e i dati del test vasomotorio coronarico a 2 anni. Non saranno eseguite ulteriori osservazioni cliniche per la Coorte A ABSORB poiché il follow-up di 5 anni è stato l'ultimo punto temporale delle visite.

8.2.2 Risultati clinici a 5 anni

A 5 anni, il tasso MAACE (eventi cardiaci avversi gravi) guidato da ischemia (definito come l'endopoint composto di morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia) era del 3,4% (Tabella 4). Si è verificato un solo caso di IM non Q (valore di picco della troponina $>$ 2,1 µg/l) correlato al trattamento di una stenosi non limitante il flusso (stenosi di diametro del 42% determinata per mezzo di angiografia coronarica quantitativa) di un dispositivo Absorb BVS impiantato 46 giorni prima, in un paziente che aveva sperimentato un episodio di angina a riposo, senza evidenza elettrografica di ischemia. Per motivi di sicurezza, lo scaffold polimerico era rivestito da uno stent di metallo a eluzione di farmaco. Tra i 18 mesi e i 5 anni non sono stati registrati nuovi MAACE. Non sono insorti episodi di trombotosi dello scaffold, in base al protocollo o alle definizioni dell'Academic Research Consortium (ARC).

Tabella 4. Risultati clinici a 5 anni

Tassi gerarchici	6 mesi (N = 30)	12 mesi (N = 29) †	2 anni (N = 29) †	3 anni (N = 29) †	4 anni (N = 29) †	5 anni (N = 29) †
Morte cardiaca, %	0	0	0	0	0	0
IM, % (n)	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
IM con onda Q	0	0	0	0	0	0
IM non Q	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
TLR causata da ischemia, %	0	0	0	0	0	0
per mezzo di PCI	0	0	0	0	0	0
per mezzo di CABG	0	0	0	0	0	0
MACE guidato da ischemia (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia), % (n)	3,3 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*	3,4 (1)*
Trombosi dello scaffold, %	0	0	0	0	0	0

Note
 * Il denominatore esclude i pazienti senza dati di follow-up e che non hanno accusato nessuno degli eventi seguenti: decesso, IM, rivascolarizzazione (TLR, TVR, NTVR).
 † Un paziente si è ufficialmente ritirato dallo studio dopo 6 mesi.
 * Questo paziente è inoltre stato sottoposto ad intervento per una TLR, non qualificata come TLR causata da ischemia (DS = 42%), seguita da innalzamento della toponina post-procedurale qualificata come IM non Q ed è deceduto in seguito a malattia di Hodgkin 888 giorni dopo la procedura.

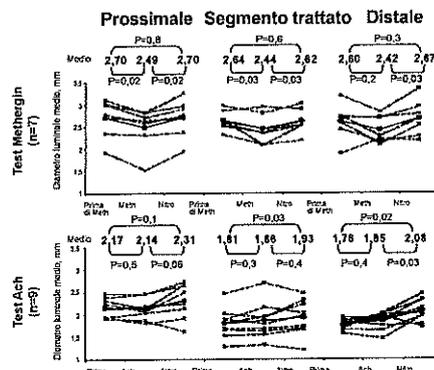
8.2.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni e a 2 anni

I risultati dell'angiografia coronarica quantitativa (QCA) sono stati raccolti al basale, dopo la procedura, a 180 giorni e a 2 anni. I dati a 180 giorni hanno dimostrato una perdita accettabile nello scaffold compresa tra 0,43 ± 0,37 mm, probabilmente guidata dalla rimodellazione bioattiva o dalla retrazione tardiva meccanica. Da 180 giorni a 2 anni, la variazione nella perdita tardiva all'interno dello scaffold è risultata molto bassa (0,46 ± 0,28 mm).
 L'analisi ecografia intravascolare (IVUS) in scala di grigi a 180 giorni ha dimostrato una riduzione significativa dell'area luminale media (6,04 ± 1,12 mm² in seguito alla procedura rispetto a 5,19 ± 1,33 mm² a 180 giorni, p < 0,001). L'area del vaso rimaneva costante tra il basale ed il follow-up a 180 giorni (13,49 ± 5,74 mm² rispetto a 13,70 ± 3,04 mm²), a dimostrazione dell'assenza di una espansione significativa o di rimodellazione costitutiva. A 2 anni, l'osservazione principale fornita dall'ecografia intravascolare (IVUS) in scala di grigi era rappresentata dall'aumento nell'area luminale minima e del volume/area luminale medi, insieme a una riduzione significativa del volume/area della placca tra 6 mesi e 2 anni.
 Il gruppo della OCT a 180 giorni (n = 93) ha fornito un totale di 671 puntini evidenti per l'esame visivo, che ha dimostrato come il 93% dei puntini valutati era ben apposto alla parete vasale, ed il 99% era ricoperto da tessuto. Il gruppo della OCT seriale (n = 7) aveva dati seriali post-procedurali, a 180 giorni e a 2 anni (popolazione intention-to-treat). Il numero di puntini evidenti diminuiva da 403 al basale fino a 368 al follow-up a 180 giorni e a 284 a quello a 2 anni (una riduzione del 34,5% in due anni), con tutti i puntini ben ricoperti ed apposti alla parete vasale. L'analisi preclinica, confrontando direttamente l'OCT pre-espilanto all'istologia post-espilanto, indica che non esiste correlazione tra la presenza o l'assenza di funzioni visibili in OCT (puntini evidenti) e la presenza o l'assenza di polimeri polifilici all'interno del vaso. Pertanto, le funzioni della OCT visive (puntini evidenti) non indicano sempre un mancato riassorbimento, ma l'assenza di puntini evidenti per mezzo della OCT conferma il riassorbimento. La forma del lume risultava regolare, con profili lisci, ben definiti in tutti i casi, senza che venisse osservato tessuto intraluminale. Fattore importante, le aree luminale minima e media diminuivano significativamente tra la post-procedura e 180 giorni, ma aumentavano numericamente tra 180 giorni e 2 anni.

8.2.4 Risultati della funzione vasomotoria a 2 anni

La funzione vasomotoria prossimale, entro e distale ai segmenti trattati (sottoposti a impianto di scaffold) a 2 anni, è stata valutata sia con la metilergonina malleato con azione vasocostrittiva endotelio-indipendente (Metilergonin, Novartis, Basilea, Svizzera) o con l'acetilcolina agente vasodilatatore endotelio-dipendente (ACh, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Giappone), a seconda della prassi locale.
 Nel gruppo sottoposto a Metilergonin (n = 7), è stata osservata una vasocostrizione significativa nel segmento prossimale e in quello sottoposto a impianto di scaffold (Figura 1). Nel gruppo sottoposto a acetilcolina (n = 9), sebbene la modifica complessiva nelle dimensioni del vaso non sia risultata statisticamente significativa, si è osservata vasodilatazione in cinque pazienti. I ritratti hanno prodotto una vasodilatazione significativa nei segmenti sottoposti a impianto di scaffold ed in quelli distali, rispetto ai valori basali (pre-acetilcolina) a 2 anni. Questi risultati suggeriscono il potenziale recupero della funzione vasomotoria nei segmenti trattati, in seguito al riassorbimento dell'Absorb BVS della Coorte A. Ulteriori dati sulla risposta vascolare verranno raccolti dagli studi clinici in corso.
 I confronti appaiati tra i diversi punti temporali erano eseguiti con il test dei segni per ranghi di Wilcoxon per variabili continue.

Figura 1. Risultati dei test con acetilcolina e Metilergonin nei segmenti prossimale, sottoposto a impianto di scaffold e distale



8.2.5 Discussione

In questo studio prospettico, a gruppo singolo, in aperto, il dispositivo Absorb BVS ha dimostrato un tasso di successo e di sicurezza accettabile nei primi 30 giorni successivi all'impianto: 100% di successo procedurale; 94% di successo del dispositivo; ed evidenza di successo nella rivascolarizzazione della lesione target, in base alle analisi angiografiche e IVUS post-procedurali. Gli eccellenti risultati in termini di sicurezza persistono a 5 anni, senza casi di morti cardiache, TLR causata da ischemia o trombosi dello scaffold e un solo caso di IM non Q entro 5 anni. In seguito alla sospensione dei farmaci della classe delle benzodiazepine, non si sono registrati casi di trombosi dello scaffold e a 5 anni non si sono verificate ulteriori ristenoze della lesione target guidata da ischemia.

Il ricorso a diverse forme di ecografia ha portato ad una serie di scoperte importanti. A 180 giorni, è stata rilevata una perdita angiografica tardiva accettabile all'interno dello scaffold di 0,43 mm; tale perdita risultava maggiore di quella osservata in precedenza con l'XIENCE V a 6 mesi (SPIRIT FIRST), e potenzialmente guidata dalla rimodellazione bioattiva o dalla retrazione tardiva meccanica. I risultati da IVUS hanno dimostrato una bassa iperplasia neointimale all'interno dello scaffold; ostruzione del vaso all'interno dello scaffold del 5,32%, volume neointimale all'interno dello scaffold di 4,09 mm³. Questi risultati confermano un effetto positivo del farmaco nell'inibizione della ristenoze.

A 2 anni, i risultati angiografici mostravano una perdita tardiva all'interno dello scaffold accettabile di 0,48 mm con variazioni minime da 6 mesi (0,43 mm) a 2 anni. Al contrario, sia i dati da IVUS che quelli da OCT hanno dimostrato un aumento luminale tardivo da 6 mesi a 2 anni. I risultati contrastanti nelle modifiche delle dimensioni tardive del lume tra l'angiografia e l'ecografia intravascolare sono in attesa di conferma in studi clinici futuri.
 A 2 anni, si era verificata una tale riduzione del peso e della massa molecolari da determinare la perdita dell'ecografia, rendendo impossibile il riconoscimento dei puntini dall'ecografia distali, con solo alcune funzioni residue visibili per mezzo di IVUS. In alcuni pazienti erano presenti elementi visibili in OCT (tomografia ottica a radiazione coerente), relativi alla guarnigione del vaso. In tali pazienti, l'OCT ha mostrato una visualizzazione della struttura della parete del vaso omogenea e liscia, esaminata insieme alla reintegrazione potenziale dello spostamento del vaso, ha suggerito la guarigione dell'arteria.

8.3 Coorte B ABSORB

8.3.1 Metodologia e stato attuale

Sulla base del forte profilo di sicurezza osservato per l'Absorb BVS nella Coorte A, la Coorte B della sperimentazione clinica ABSORB è iniziata il 19 marzo 2009 per valutare l'Absorb BVS nell'ambito di un registro prospettico, in aperto, multicentrico. Sono stati arruolati pazienti con un massimo di due lesioni de novo dell'arteria coronaria nativa in vasi epicardici distali con diametri nominali del vaso stimati visivamente di 3,0 mm e lesioni di lunghezza < 14 mm, con impianto singolo di Absorb BVS da 3,0 x 18 mm per lesione trattata. Dodici siti clinici, ubicati in Europa, Australia e Nuova Zelanda hanno partecipato a questo studio.
 L'arruolamento di 101 pazienti (45 pazienti nel Gruppo 1 con esami di imaging di follow-up a 180 giorni e a 2 anni e 56 pazienti nel Gruppo 2 con esami di imaging di follow-up a 1 anno e a 3 anni) nella Coorte B è stato completato il 6 novembre 2009. Sono attualmente disponibili i dati clinici post-procedurali, a 6 mesi, 9 mesi, 1 anno e 2 anni. Sono inoltre disponibili i risultati angiografici e dell'IVUS a 2 anni per i pazienti del Gruppo 1 e dati seriali ed 1 anno sono disponibili per i pazienti del Gruppo 2. Il follow-up è in corso. I pazienti saranno seguiti per 5 anni.

8.3.2 Risultati clinici per l'intera Coorte B

La Tabella 5 mostra i risultati clinici nel 2 anni per tutti i pazienti arruolati nella Coorte B della sperimentazione ABSORB (101 pazienti).

Tabella 5. Risultati clinici gerarchici per la Coorte B (popolazione ITT)

	A 30 giorni (N = 101)	A 6 mesi (N = 101)	A 9 mesi (N = 101)	1 anno (N = 101)	2 anni (N = 100)*
Morte cardiaca, %	0	0	0	0	0
IM, % (n)	2,0 (2)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)
IM con onda Q	0	0	0	0	0
IM non Q	2,0 (2)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)	3,0 (3)
TLR causata da ischemia, % (n)	0	2,0 (2)	2,0 (2)	4,0 (4)	6,0 (6)
con PCI	0	2,0 (2)	2,0 (2)	4,0 (4)	6,0 (6)
con CABG	0	0	0	0	0
MACE guidato da ischemia (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia), % (n)	2,0 (2)	5,0 (5)	5,0 (5)	6,9 (7)	9,0 (9)
Trombosi dello scaffold (%)	0	0	0	0	0

I dati sono % (numero di pazienti); MACE = (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia)
 * Un paziente non si è presentato alla visita dopo 2 anni.

Per l'intera Coorte B (101 pazienti), si sono verificati tre IM non Q, due dei quali si sono manifestati nel corso dell'ispesizzazione e uno a 43 giorni dalla procedura. Sono state riportate sei TLR causate da ischemia con PCI in 2 anni. Il tasso MACE complessivo a 2 anni era di 9,0% e non si sono verificati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold in base al protocollo o in base alle definizioni dell'AMC.

I risultati a 2 anni dell'intera Coorte B (101 pazienti) sono numericamente più elevati di quelli della Coorte A (30 pazienti) a 2 anni. I risultati clinici a 2 anni, rivelano un tasso MACE basso, del 3,4% e del 0,0% rispettivamente nei gruppi della Coorte A e dell'intera Coorte B ABSORB. Inoltre, in entrambi i gruppi, non sono stati riportati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold. I risultati clinici della Coorte B continuano a sostenere le prestazioni e la sicurezza accertate nella sperimentazione della Coorte A.

8.3.3 Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni, 1 anno e 2 anni

I risultati angiografici a 180 giorni del Gruppo 1 della Coorte B (Coorte B1) hanno dimostrato una perdita tardiva di 0,19 mm (N = 42) che ben si raffronta con la perdita tardiva di 0,10 mm (N = 23) del sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE V da 3,0 x 18 mm (XIENCE V ECSS) rilevata nella sperimentazione First-In-Man SPIRIT FIRST e dimostrano un miglioramento rispetto alla perdita tardiva di 0,43 mm (N = 26) della Coorte A.

A 180 giorni, i risultati dell'IVUS della Coorte B1 hanno dimostrato una limitata iperplasia neointimale all'interno dello scaffold, l'ostruzione del volume (VO) era del 1,2% (N = 40) e l'area di iperplasia neointimale era di 0,08 mm² (N = 40). Questi risultati si raffrontano favorevolmente a quelli dello SPIRIT FIRST XIENCE V ECSS (VO del 6,0% (N = 21) e area NI di 0,56 mm² (N = 21)) e con la Coorte A (VO del 5,3% (N = 25) e area NI di 0,29 mm² (N = 25)). Come osservato nella Coorte A, i risultati dell'IVUS a 6 mesi hanno mostrato una riduzione significativa nell'area luminale media (6,60 ± 1,22 mm² [N = 37] dopo la procedura rispetto a 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] a 180 giorni, p = 0,0048). L'area del vaso restava comparabile tra il basale ed il follow-up a 180 giorni (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] rispetto a 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), a dimostrazione dell'assenza di una rimodellazione espansiva o costosa significativa.

I risultati angiografici ad 1 anno del Gruppo 2 della Coorte B (Coorte B2) hanno dimostrato una perdita tardiva di 0,27 mm (N = 56) confrontabile positivamente con la perdita tardiva di 0,23 mm (N = 22) della XIENCE V 3,0 x 18 mm, riscontrata nello studio clinico SPIRIT FIRST. Ad 1 anno, i risultati dell'IVUS della Coorte B2 (N = 54) hanno dimostrato una limitata iperplasia neointimale nello scaffold, la percentuale dell'ostruzione dell'area nello scaffold e l'iperplasia neointimale erano minime (rispettivamente 1,43% e 0,09 mm²). Nel corso del tempo si è verificato un aumento statisticamente significativo ma non clinicamente rilevante dell'area complessiva effetta da placca con un corrispettivo aumento nell'area del vaso. In aggiunta a tale fatto, l'area luminale media risultava stabile dalla post-procedura (6,31 ± 0,95 mm²) ad 1 anno (6,33 ± 1,17 mm²). Alla OCT, non si sono verificati cambiamenti significativi nell'area media e minima sottoposta a impianto di scaffold tra la fase post-procedurale ed a 1 anno (N = 21). Si riscontrava una riduzione nell'area minima del lume e una riduzione significativa dell'area luminale media, in conseguenza della crescita dell'area neointimale media (1,34 ± 0,67 mm²), ma era non clinicamente significativa. La stenosi dell'area del lume aumentava in modo statisticamente significativo dal 20,2% post-procedura al 26,5% a 1 anno, ma non risultava clinicamente rilevante. Questi dati supportano ulteriormente la mancata riduzione dell'area sottoposta a impianto di scaffold.

I risultati di imaging a 2 anni della Coorte B (Coorte B1) hanno dimostrato una perdita tardiva angiografica all'interno dello scaffold di 0,27 mm (N = 38), che corrisponde alla perdita tardiva osservata a 1 anno per il Gruppo B2 della Coorte B, ma che è inferiore al valore di 0,33 mm (N = 63) riportato da XIENCE V in SPIRIT II. I dati da IVUS a 2 anni (N = 33) hanno rivelato un risultato unico di Absorb BVS, cioè un allargamento dell'area media sottoposta a impianto di scaffold tra 6 mesi e 2 anni (6,42 rispetto a 7,68 mm², p < 0,0001). Questo allargamento era maggiore dell'aumento osservato nell'iperplasia neointimale ed è stato accompagnato da un aumento tardivo dell'area luminale media (6,36 rispetto a 6,85 mm², p = 0,010). I risultati dell'IVUS sono stati riportati con analisi appaiata comparativa (seriale) post-procedura, a 6 mesi e a 2 anni. Analogamente, i dati della OCT (N = 25) sono stati riportati con analisi appaiata (seriale) e hanno mostrato che da 6 mesi a 2 anni l'area centrale del puntone è diminuita da 0,20 a 0,15 mm² (p < 0,0001), l'area media neointimale è aumentata ma è rimasta minima a 2 anni (1,43 rispetto a 2,11 mm², p < 0,0001), e l'area media del lume è rimasta invariata. In conclusione, a 2 anni si indicano la perdita di integrità meccanica dello scaffold e una potenziale espansione del lume. Il rivestimento del puntone dello scaffold da parte della neointima era pressoché completo a 6 mesi (98%) e 2 anni (99%).

8.3.4 Discussione

È stato arruolato un totale di 101 pazienti con i dati clinici disponibili a 2 anni per l'intera Coorte. In aggiunta, erano disponibili i dati di imaging a 180 giorni e a 2 anni per i 45 pazienti della Coorte B1 e a 1 anno per i 56 pazienti della Coorte B2. In generale, il sistema Absorb BVS ha dimostrato un tasso di successo accettabile (successo del 98% per la procedura e successo del 100% per il dispositivo) e di sicurezza fino a 2 anni dall'impianto. A 2 anni il tasso di MACE restava basso, al 3,4% e 9,0% nei gruppi della Coorte A e della Coorte B ABSORB, rispettivamente. Inoltre, in entrambi le coorti, non sono stati riportati casi di morte cardiaca o di trombosi dello scaffold. Sulla base di questi risultati, le prestazioni e la sicurezza rimangono accertate negli studi della Coorte A e della Coorte B.

L'imaging della Coorte B ha indicato che la perdita angiografica tardiva sembra stabilizzarsi tra 1 e 2 anni. Nel gruppo B1, i risultati dell'IVUS indicano un'espansione tardiva dello scaffold e delle dimensioni del lume tra 6 mesi e 2 anni, il che era coerente con l'espansione dello scaffold osservata dalla OCT. Questi risultati suggeriscono un bioassorbimento dello scaffold accompagnato da una perdita di integrità strutturale. Tale fenomeno riguarda solo gli scaffold vascolari bioassorbibili ed è in contrasto con l'imaging dell'IVUS seriale di DES metallici dove non è stata osservata la tardiva espansione del lume. Il follow-up è in corso. I pazienti saranno seguiti per 5 anni.

8.4 ABSORB EXTEND

L'obiettivo primario dello studio ABSORB EXTEND è di continuare la valutazione della sicurezza e delle prestazioni del sistema Absorb BVS in una popolazione di pazienti più ampia in aree geografiche più globali. Questa sperimentazione raccoglie dati clinici senza gli effetti di un imaging estensivo. Le lesioni trattate sono leggermente più complesse di quelle incluse nella sperimentazione ABSORB. Lesioni più lunghe sono consentite dall'utilizzo di precedenti sperimentazioni ABSORB. L'Absorb BVS viene utilizzato in dimensioni più lunghe dell'Absorb BVS, appena saranno disponibili. La seguente sezione riassume la struttura dello studio e i risultati clinici provvisori dello studio ABSORB EXTEND.

¹ Classens BE, Birkhøj M, Legrand V, Ruzyllo W, Manrai A, Varenne O, Sutrop MJ, Tjissen JB, Alquist-Hobert K, Veldhof S, Henriques JP, Semys PW, Plek JI. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(4):330-47.

6.4.1 Metodologia e stato attuale

ABSORB EXTEND è uno studio clinico prospettico, a braccio singolo, in aperto, pianificato per registrare fino a 1.000 pazienti in un massimo di 100 centri globali. Ogni paziente riceverà il trattamento in un massimo di due lesioni *de novo* della arteria coronaria native, laddove ciascuna lesione è localizzata in un vaso epicardiale diverso. I pazienti con una lunghezza di lesione target ≤ 28 mm e dimensioni del vaso di riferimento adatte ad essere trattate con un Absorb BVS possono essere registrati in ABSORB EXTEND. L'Absorb BVS da 3,0 x 18 mm è stato disponibile dall'inizio della registrazione nella sperimentazione. Gli Absorb BVS da 3,0 x 26 mm, 2,5 x 18 mm, 2,5 x 26 mm, 3,5 x 12 mm, 3,5 x 18 mm e 3,5 x 28 mm sono stati inseriti nella sperimentazione man mano che diventavano disponibili. La registrazione in ABSORB EXTEND è in corso. I pazienti saranno seguiti per un massimo di 3 anni.

6.4.2 Riassunto dei risultati clinici a 1 anno (cut-off dei dati interim)

Del 605 pazienti totali registrati in ABSORB EXTEND dal 3 dicembre 2012, i dati di follow-up clinici a 37 giorni (30 giorni \pm 7 giorni), 194 giorni (180 giorni \pm 14 giorni) e 393 giorni (365 giorni \pm 28 giorni) sono stati disponibili rispettivamente per 591, 537 e 450 pazienti (Tabella 6). Gli endpoint composti sono presentati utilizzando le definizioni del protocollo per IM. Gli endpoint dei componenti si basano su conteggi non gerarchici, se non altrimenti specificato.

Tabella 6. Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 393 giorni (tutta la popolazione dei soggetti registrati)

Eventi	ABSORB EXTEND 0-37 giorni (N = 591)	ABSORB EXTEND 0-194 giorni (N = 537)	ABSORB EXTEND 0-393 giorni (N = 450)
MACE gerarchici	2,4% (14/591)	3,0% (16/537)	4,2% (19/450)
TVF gerarchico	2,4% (14/591)	3,4% (18/537)	4,7% (21/450)
Conteggi non gerarchici			
Morte cardiaca	0,2% (1/591)	0,2% (1/537)	0,2% (1/450)
IM	2,4% (14/591)	2,8% (15/537)	2,9% (13/450)
IM con onda Q	0,7% (4/591)	0,6% (3/537)	0,4% (4/450)
IM non Q	1,7% (10/591)	2,2% (12/537)	2,0% (9/450)
TLR causata da ischemia	0,3% (2/591)	0,6% (3/537)	1,8% (8/450)
TVR causata da ID non di TL	0,0% (0/591)	0,6% (3/537)	0,9% (4/450)
Trombosi dello scaffold			
Definito	0,3% (2/591)	0,4% (2/536)	0,7% (3/449)
Probabile	0,2% (1/591)	0,2% (1/536)	0,2% (1/449)
Definito/Probabile	0,5% (3/591)	0,6% (3/536)	0,9% (4/449)

Nota: I pazienti sono calcolati una sola volta per ogni tipo di evento per ogni arco temporale. Nota: tutte le voci della tabella sono state calcolate sulla base dei dati provenienti dalla data di cut-off del 3 dicembre 2012.

I tassi di MACE e di TVF a 37 giorni del 2,4% sono stati provocati da eventi di IM (10 IM non Q e 3 IM con onda Q gerarchicamente), tutti legati al vaso target. Si è verificata una morte cardiaca secondo la definizione AHA. Il tasso complessivo non gerarchico di IM a 37 giorni è stato di 2,4% (14 soggetti su 591 partecipanti). 10 IM non Q e 4 IM con onda Q. Il tasso MACE è aumentato al 3,0% a 6 mesi, attribuito principalmente ai 15 IM gerarchici e a 1 morte cardiaca. Il tasso di TVF a 6 mesi è stato di 3,4% (18 soggetti su 537 partecipanti); 1 morte cardiaca, 15 IM e 2 rivascolarizzazioni del vaso target causate da ischemia all'esterno del segmento della lesione target (ID-Non-TVf) gerarchicamente. Il decesso di un paziente avvenuto il 108° giorno è stato ritenuto dovuto a morte cardiaca secondo la definizione AHA (0,2% a 194 giorni, 1 soggetto su 537 partecipanti). In questo caso, nessun Absorb BVS è stato impiantato nella lesione target, poiché si sono incontrate difficoltà nell'attraversamento della lesione con l'Absorb BVS. È stato invece impiantato uno stent metallico a elizione di everolimus. Nello stesso periodo, il tasso di TLR causata da ischemia è stato di 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa dei verificarsi di 2 eventi TLR causata da ischemia con PCI e 1 evento TLR causata da ischemia con CABG. Il tasso di TVR causata da ID non di TL è stato di 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa dei verificarsi di 2 eventi TVR causata da ID non di TL con CABG e di 1 evento di TVR causata da ID non di TL con PCI. A 1 anno, il tasso di MACE è stato di 4,2% (19 soggetti su 450 partecipanti); 1 morte cardiaca, 13 IM (secondo protocollo) e 5 TLR causate da ischemia gerarchicamente. Il tasso di TVF è stato di 4,7% (21 soggetti su 450 partecipanti); 1 morte cardiaca, 13 IM (secondo protocollo), 5 TLR causate da ischemia e 2 TVR causate da ischemia non di TL gerarchicamente. Il tasso complessivo non gerarchico di IM (secondo protocollo) a 393 giorni è stato di 2,9% (13 soggetti su 450 partecipanti); 9 IM non Q e 4 IM con onda Q). Conclusione: I risultati previsionali ricavati da ABSORB EXTEND dimostrano ulteriormente la sicurezza e le prestazioni di Absorb BVS in 12 mesi su una popolazione di pazienti più ampia, dove possono essere trattate lesioni più lunghe. I pazienti saranno seguiti per un massimo di 3 anni.

6.5 Analisi aggiustata per il propensity score del sistema Absorb BVS ed XIENCE V

Fondamento e metodo: Abbott Vascular utilizza il suo vasto corpus di dati clinici storici sugli stent XIENCE V come gruppo di controllo per il confronto con i dati clinici su Absorb BVS attualmente disponibili impiegando il metodo del propensity score. L'analisi con propensity score è un metodo statistico valido ben accettato e comunemente utilizzato nelle sperimentazioni cliniche e nelle comunità scientifica e statistiche per il confronto di dati ricavati da studi non randomizzati. Questo approccio consente di regolare lo squilibrio iniziale tra i gruppi di studio e di controllo, crea una migliore corrispondenza tra entrambi i gruppi e di conseguenza riduce la distorsione reale e potenziale nell'analisi comparativa. Dopo l'aggiustamento del propensity score, le caratteristiche basali tra i due gruppi sono più equilibrate e quindi i confronti dei risultati clinici diventano più affidabili. I risultati chiave per un'analisi di propensione a 6 mesi e 1 anno contenenti dati di Absorb BVS rispetto a XIENCE V sono presentati utilizzando l'inverso del propensity score ponderato (IPSW)*. L'analisi della propensione in tempi successivi sarà condotta quando saranno disponibili dati aggiuntivi provenienti da sperimentazioni in corso. I risultati di questo confronto vengono confermati attraverso sperimentazioni cliniche in corso.

6.5.1 Analisi di propensione a 6 mesi

Questa analisi di 6 mesi è condotta su trentotto pazienti del Gruppo 1 della Coorte B di ABSORB e 73 pazienti di XIENCE V trattati con stent da 3,0 x 18 mm di SPIRIT FIRST e SPIRIT II con dati di angiografia coronarica quantitativa (QCA) a 6 mesi. I relativi tassi

MACE non aggiustati a 6 mesi sono rispettivamente di 2,63% (1 soggetto su 36 partecipanti) e 4,11% (3 soggetti su 73 partecipanti).

Risultati: L'aggiustamento del propensity score ha portato a dimensioni aggiustate del campione di 34 (Absorb BVS) e 66 (XIENCE V) dai rispettivi 38 e 73 nei bracci non aggiustati. I dati aggiustati risultavano maggiormente bilanciati nei dati demografici dei pazienti al basale e nelle caratteristiche angiografiche tra i due bracci. A 6 mesi, i rispettivi risultati clinici ed angiografici erano paragonabili. I tassi MACE aggiustati a 6 mesi erano rispettivamente di 2,61% (0,7 soggetti su 34 partecipanti) e 5,27% (3,5 soggetti su 66 partecipanti) per i bracci Absorb BVS ed XIENCE V (Tabella 7) con un MACE inferiore osservato con l'Absorb BVS, un andamento coerente con i risultati provenienti dai gruppi non aggiustati.

Tabella 7. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

Risultati clinici a 6 mesi	Sistema Absorb BVS (N = 34)	XIENCE V (N = 66)	Valore p
MACE	2,01% (0,7)	5,27% (3,5)	0,4396
IC 95%	[0,00%, 6,73%]	[0,00%, 10,66%]	

La perdita tardiva all'interno del dispositivo a 6 mesi nei bracci aggiustati con IPSW era di 0,14 \pm 0,18 mm per il sistema Absorb BVS rispetto a 0,12 \pm 0,26 mm per il sistema XIENCE V ECCSS, indicante una differenza non significativa tra il sistema Absorb BVS e quello XIENCE V ECCSS (p = 0,68). Pertanto, le differenze nella % del diametro della stenosi all'interno del dispositivo, la perdita tardiva all'interno del segmento e la % del diametro della stenosi all'interno del segmento, non risultavano significative tra i due dispositivi in questa analisi aggiustata con il propensity score (Tabella 8).

Tabella 8. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

Risultati QCA a 6 mesi	Sistema Absorb BVS (N = 34)	XIENCE V (N = 66)	Valore p
% del diametro della stenosi all'interno del dispositivo	17,59 \pm 8,61	16,27 \pm 9,50	0,2347
% del diametro della stenosi all'interno del segmento	23,87 \pm 9,48	23,83 \pm 12,23	0,987
Riduzione tardiva all'interno del dispositivo (mm)	0,14 \pm 0,18	0,12 \pm 0,26	0,6849
Riduzione tardiva all'interno del segmento (mm)	0,11 \pm 0,29	0,08 \pm 0,28	0,7186

6.5.2 Analisi di propensione a 1 anno

Prima dell'aggiustamento della propensione, erano disponibili un totale di 314 pazienti Absorb BVS raggruppati dalla Coorte B e un set di dati previsionali di ABSORB EXTEND, e 905 pazienti XIENCE V raggruppati da SPIRIT FIRST, SPIRIT II e SPIRIT III con un follow-up di 1 anno, a prescindere dalle dimensioni del dispositivo utilizzato per il trattamento. I relativi tassi MACE non aggiustati a 1 anno sono rispettivamente di 5,41% (17 soggetti su 314 partecipanti) e 6,54% (51 soggetti su 905 partecipanti). Risultati: dopo l'aggiustamento della propensione, sono rimasti 292 pazienti Absorb BVS e 583 pazienti XIENCE V per l'analisi comparativa. Un migliore equilibrio è stato raggiunto tra le due coorti e le variazioni più dipendenti sono state osservate nelle caratteristiche delle lesioni, che non erano più statisticamente diverse tra le coorti Absorb BVS e XIENCE V. I tassi di IM, TLR causata da ischemia, MACE e TVR (fallimento della lesione target definita come morte cardiaca, IM sul vaso target e TLR causata da ischemia) erano comparabili tra le due coorti aggiustate a 37, 193 e 393 giorni. Un riapporto dei risultati chiave di 1 anno è riportato nella Tabella 9. Dopo l'aggiustamento, i tassi MACE sono rimasti confrontabili con un tasso numericamente inferiore ottenuto per Absorb BVS (4,15%, 11,7 soggetti su 282 partecipanti) rispetto a XIENCE V (5,53%, 32,8 soggetti su 583 partecipanti). I rispettivi tassi di trombosi di scaffold/stent non erano statisticamente diversi (0,40% rispetto a 0,52%, p = 0,80).

Tabella 9. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW

Risultati clinici a 1 anno	Absorb BVS (N = 282)	XIENCE V (N = 583)	Valore p
MACE	4,15% (1,82%, 6,47%)	5,53% (3,76%, 7,50%)	0,35
IM	2,64% (0,77%, 4,51%)	2,52% (1,25%, 3,80%)	0,92
TLR causata da ischemia	1,85% (0,33%, 3,56%)	3,10% (1,70%, 4,51%)	0,33
TVF	4,15% (1,82%, 6,47%)	5,09% (3,30%, 6,87%)	0,54
Trombosi scaffold/stent definita/probabile	0,40% (0,0%, 1,14%)	0,52% (0,0%, 1,11%)	0,80

Discussione: il metodo della corrispondenza del propensity score ha raggiunto lo scopo di equilibrare le caratteristiche basali tra i gruppi XIENCE V e Absorb BVS da diverse sperimentazioni ABSORB e SPIRIT. I risultati aggiustati hanno mostrato che Absorb BVS è comparabile allo stent XIENCE V in termini di riduzione tardiva all'interno dello stent a 6 mesi e per risultati chiave a 6 mesi e 1 anno dall'impianto e hanno confermato inoltre la comparabilità tra Absorb BVS e XIENCE V per i parametri sopra menzionati, reperiti nei dati aggiustati.

6.6 Vantaggi della tecnologia di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb

Nella sperimentazione clinica della Coorte A ABSORB, Absorb BVS ha dimostrato eccellenti risultati clinici a lungo periodo con bassi tassi MACE a 5 anni in assenza di morte cardiaca. TLR causata da ischemia, IM con onda Q e trombosi dello scaffold. La sperimentazione clinica della Coorte B ABSORB conferma questi risultati a 2 anni, compresa una elevata paragonabilità a quella dell'XIENCE V. Absorb BVS svolge pertanto tutte le funzioni di uno stent a erogazione di farmaco, con l'aggiunta di benefici potenziali derivanti dall'assenza di un impianto metallico a permanenza. La scomparsa graduale dello scaffold consente la possibilità di gestione vascolare e di ripristino della funzione vascolare, come esaminato nei risultati della funzione vasomotrice a 2 anni (sezioni 8.2.4 - 8.2.5). L'assenza di un impianto metallico a permanenza nel tessuto vascolare potrebbe facilitare qualsiasi intervento successivo necessario sul vasostenosi target o nei rami laterali, sia per mezzo di intervento percutaneo che chirurgico, ottenuto pertanto una maggiore gamma di opzioni di trattamento, dopo l'assorbimento dello scaffold, senza, a differenza degli impianti di metallo a permanenza, gli impianti in polidimetilossilano (PDS) o polidimetilossilano (PDS) con dati di rivascolazione non invasivi con TC o RM. Tale fatto presenta l'ulteriore vantaggio che uno scaffold bioassorbibile polimerico possa risultare maggiormente compatibile con il ricorso accresciuto ad esami di imaging non invasivi di follow-up rispetto agli stent di metallo, agevolando potenzialmente il trattamento del paziente ed offrendo maggiori vantaggi economici.

9.0 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

I rischi e i benefici descritti sopra vanno valutati per ogni paziente prima dell'uso del sistema Absorb BVS. I fattori da valutare nella selezione del paziente devono includere una valutazione del rischio della terapia antiplastrica. Particolare attenzione va prestata a quei pazienti con una recente gastrite attiva o ulcera peptica.

I farmaci antiplastrici devono essere utilizzati insieme al sistema Absorb BVS. Allo scopo di determinare la dose specifica di terapia antiplastrica/anticoagulativa e la relativa durata di somministrazione, i medici devono utilizzare le informazioni ricavate dalle sperimentazioni cliniche SPIRIT I e da quelle ABSORB, associate alla letteratura esistente in materia di stent/scaffold a elizione di farmaco e alla valutazione dei bisogni individuali del paziente. Si consiglia una terapia minima di sei mesi.

È molto importante che il paziente assuma la terapia antiplastrica post-procedurale pressoché. L'interruzione anticipata della terapia antiplastrica potrebbe comportare un rischio accresciuto di trombosi, IM o decesso. Prima dell'intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), qualora si preveda la necessità di una procedura chirurgica o dentale richiedente la sospensione temporanea o l'interruzione della terapia antiplastrica, il chirurgo e il paziente dovranno valutare attentamente se il ricorso a uno scaffold a elizione di everolimus, con successiva terapia antiplastrica associata, rappresentino la scelta di PCI più appropriata. In seguito all'intervento coronarico percutaneo, qualora venga consigliata una procedura chirurgica o dentale, valutare i rischi e i benefici derivanti dalla procedura rispetto al rischio associato all'eventuale sospensione anticipata o temporanea della terapia antiplastrica.

I pazienti per i quali è richiesta la sospensione anticipata della terapia antiplastrica, in seguito a un'ulteriore sanguinamento attivo, vanno monitorati attentamente per la comparsa di eventi cardiaci e, una volta stabilizzati, dovranno riprendere quanto prima la terapia antiplastrica, a discrezione del medico curante.

10.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO

10.1 Selezione del vaso e della lesione

- Si consiglia il ricorso a imaging quantitativo per la valutazione del diametro del vaso target al basale per la scelta del dispositivo Absorb BVS di dimensioni corrette.
- La gamma del diametro del vaso target consentita per il trattamento nella procedura di idrolizzazione sono indicate nella Tabella 10, insieme al diametro del dispositivo Absorb BVS da utilizzare.

Tabella 10. Gamma del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da utilizzare

Diametro del vaso target distale e proximale	Diametro dell'Absorb BVS da utilizzare
$\geq 2,0$ mm e $\leq 3,0$ mm	2,5 mm
$\geq 2,5$ mm e $\leq 3,3$ mm	3,0 mm
$\geq 3,0$ mm e $\leq 3,8$ mm	3,5 mm

- Per i casi in cui la combinazione del diametro del vaso target e la lunghezza della lesione target risulta appropriata per il trattamento con scaffold di misure diverse, le dimensioni degli scaffold vanno scelte sulla base del giudizio del medico.

10.2 Ispezione prima dell'uso

Prima di usare il sistema Absorb BVS, rimuoverlo con cautela dalla confezione, controllando l'eventuale presenza di piegature, atterraggiamenti e danni di altra natura. Controllare che lo scaffold non protruda oltre i marker radiopacici del palloncino e che sia ancora ben fissato sul catetere a palloncino. In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare.

10.3 Rimozione della guaina a doppio tirato

1. Prima della rimozione dal manufatto della confezione (inserita nella punta distale del catetere), far scorrere con cautela la guaina esterna gialla verso la svasatura distale, aprendo la porzione longitudinale sulla guaina interna.
2. Rimuovere entrambe le porzioni della guaina e lo specchio del sistema di rilascio. Prestare particolare attenzione nel corso della manipolazione dello scaffold. Fare riferimento alla sezione 6.1 Precauzioni per la manipolazione dello scaffold. Se non è possibile rimuovere la guaina in base alle modalità descritte, non utilizzare il dispositivo.
3. Controllare che lo scaffold non protruda dai marker radiopacici del palloncino e che non sussistano punti sollevati. In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare.

10.4 Materiale necessario

- Catetere/guida con diametro interno minimo di 6F/0,870 pollici/1,8 mm dalla conformazione adeguata per il vaso target
- 2-3 siringhe (da 10-20 cc)
- 1.000 u/500 cc di soluzione fisiologica aparinizzata (HepNS)
- Filo guida da 0,14 pollici (3,6 mm) x 175 cm (lunghezza minima)
- Valvola elastica rotante con diametro interno minimo di 0,086 pollici (2,44 mm)
- Mezzo di contrasto diluito con soluzione fisiologica in rapporto 1:1
- Dispositivo di gonfiaggio
- Rubinetto a tre vie
- Torquet
- Introduttore per filo guida

10.5 Preparazione del dispositivo

10.5.1 Irrogazione del lume del filo guida

1. Irrorare il lume del filo guida con HepNS, finché il liquido non defluisce dalla tacca di uscita del filo guida.

* Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387-394

10.5.2 Preparazione del sistema di rilascio

1. Preparare un dispositivo di gonfiaggio/siringa con mezzo di contrasto diluito.
2. Collegare un dispositivo di gonfiaggio/siringa al rubinetto, quindi collegarlo alla porta per il gonfiaggio.
3. Con la punta rivolta verso il basso, orientare il sistema di rilascio in direzione verticale.
4. Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio; applicare una pressione negativa per 30 secondi; rilasciare su pressione neutra per consentire il riempimento con il mezzo di contrasto.
5. Chiudere il rubinetto verso il sistema di rilascio; disaerare completamente la siringa/dispositivo di gonfiaggio.
6. Ripetere le fasi da 3 a 5, fino a disaerare completamente il dispositivo.
Nota: se è presente dell'aria nello stelo, ripetere le fasi da 3 a 5 della procedura descritta in Preparazione del sistema di rilascio, onde prevenire un'espansione irregolare dello scaffold.
7. Se è stata usata una siringa, collegare al rubinetto un dispositivo di gonfiaggio preparato.
8. Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio.
9. Lasciare su pressione neutra.

Nota: il diametro dello scaffold indicato sull'etichetta si riferisce al diametro interno dello scaffold espanso.

10.6 Procedura di rilascio

1. Preparare il sito di accesso vascolare secondo la prassi standard.
2. Predilatate la lesione, servendosi di un catetere per angioplastica coronarica transcatetere percussiva (PTCA).
3. Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiaggio. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
4. Inserire il sistema di rilascio sulla porzione prossimale del filo guida, mantenendo la posizione del filo guida attraverso la lesione target.
5. Far avanzare il sistema di rilascio sul filo guida fino alla lesione target. Utilizzare i marker radiopachi del palloncino per posizionare lo scaffold attraverso la lesione; eseguire un'angiografia per verificare la posizione dello scaffold.
Nota: se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco. Per istruzioni specifiche sulla rimozione del sistema di rilascio, vedere la sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema.
6. Stringere la valvola emostatica rotante. A questo punto lo scaffold è pronto per il dispiegamento.

10.7 Procedura di dispiegamento

1. **ATTENZIONE.** Fare riferimento all'etichetta del prodotto per il diametro interno dello scaffold e la pressione nominale di scoppio (RBP) *in vitro*.

Dispiegare lo scaffold lentamente, pressurizzando il sistema di rilascio, con incrementi di 2 atm ogni 5 secondi, finché non risulta completamente espanso. Mantenere la pressione per 30 secondi. Se necessario, il sistema di rilascio può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello scaffold alla parete dell'arteria.

Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) del palloncino o il diametro di dispiegamento massimo dello scaffold.

ULTERIORE ESPANSIONE DELLO SCAFFOLD DISPIEGATO

Se la dimensione dello scaffold dispiegato è comunque inadeguata rispetto al diametro del vaso di riferimento, si consideri l'impiego di un palloncino di misura maggiore per espanderlo ulteriormente. Se l'osservazione angiografica iniziale determina un risultato sub-ottimale, espandere ulteriormente lo scaffold, servendosi di un catetere per dilatazione a palloncino a basso profilo e ad alta pressione, non conforme. La post-dilatazione va eseguita esclusivamente con palloncini di dimensioni tali da rientrare nei limiti dello scaffold. La tabella di conformità del palloncino non conforme selezionato deve essere esaminata attentamente prima della dilatazione e occorre usare una pressione massima appropriata per garantire che lo scaffold non sia eccessivamente dilatato. Il limite di dilatazione dello scaffold è 0,5 mm oltre il diametro nominale per tutte le dimensioni dello scaffold.

Se è richiesta la post-dilatazione, il segmento trattato deve essere attraversato di nuovo, con cautela, con un filo guida prolungato, onde evitare di alterare la geometria dello scaffold. Gli scaffold dispiegati devono essere apposti in modo sicuro alla parete vasale.

ATTENZIONE. Non dilatare lo scaffold oltre il limite fissato a 0,5 mm oltre il diametro nominale. L'eccessiva dilatazione può danneggiarlo.

Diametro nominale dello scaffold	Limite di dilatazione
2,5 mm	3,00 mm Diametro massimo post-dilatazione
3,0 mm	3,50 mm Diametro massimo post-dilatazione
3,5 mm	4,00 mm Diametro massimo post-dilatazione
2. Se sono necessari molteplici Absorb BVS per ricoprire la lesione e l'area trattata con palloncino, per evitare il rischio potenziale di ristenozi da ristenozi, gli scaffold vanno sovrapposti di almeno 1 mm e fino a un massimo di 4 mm. Per garantire che non ci siano interstizi tra gli scaffold, le fasce di marker del palloncino del secondo Absorb BVS vanno posizionate all'interno dello scaffold dispiegato, prima dell'espansione. Per il trattamento di una lesione si sconsiglia l'uso di più di due Absorb BVS.
3. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio per 30 secondi.

10.8 Procedura di rimozione

1. Accertarsi che il sistema di rilascio sia completamente sgonfio.
2. Aprire completamente la valvola emostatica rotante.
3. Mantenendo in posizione il filo guida e una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio, retrainare il sistema di rilascio.
Nota: se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione del sistema di rilascio dopo l'impianto dello scaffold, l'intero sistema di rilascio deve essere rimosso in blocco. Per istruzioni specifiche sulla rimozione del sistema di rilascio, vedere la sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema.
4. Stringere la valvola emostatica rotante.
5. Ripetere l'angiografia per valutare l'area trattata.
Se fosse necessario eseguire una post-dilatazione, assicurarsi che il diametro finale dello scaffold corrisponda al diametro del vaso di riferimento per GARANTIRE LA BUONA APPOSIZIONE DELLO SCAFFOLD.

RELEASED - EFFECTIVE: 06-Sep-2013

 **Abbott Vascular**
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE

TEL: (800) 227-9902

FAX: (800) 601-8874

Outside USA TEL: (951) 914-4669

Outside USA FAX: (951) 914-2531

MANUFACTURED BY

Abbott Vascular
Temecula, CA 92591 USA

EC REP

Abbott Vascular International BVBA

Park Lane, Culliganlaan 2B

1831 Diegem, BELGIUM

TEL: + 32 2 714 14 11

FAX: + 32 2 714 14 12

©2013 Abbott

 **Abbott**

VERIFY THAT THIS IS THE CORRECT REVISION BEFORE USE