

# Absorb

## Bioresorbable Vascular Scaffold System



|    |         |    |            |    |             |
|----|---------|----|------------|----|-------------|
| EN | English | IT | Italiano   | HU | Magyar      |
| DE | Deutsch | FI | Suomi      | BG | Български   |
| SV | Svenska | FR | Français   | RO | Română      |
| DA | Dansk   | ES | Español    | SK | Slovensky   |
| PL | Polski  | RU | Русский    | ET | Eesti keel  |
| CS | Česky   | PT | Português  | LV | Latviešu    |
| TR | Türkçe  | NL | Nederlands | LT | Lietuvių    |
| NO | Norsk   | EL | Ελληνικά   | SL | Slovenščina |

Graphical Symbols for Medical Device Labeling; Grafische Symbole zur Beschriftung von Medizinprodukten; Symboles graphiques pour l'étiquetage des dispositifs médicaux ; Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios; Simboli grafici per l'etichettatura di dispositivi medicali; Símbolos Gráficos para Rotulagem de Dispositivos Médicos; Grafiska symboler för märkning av medicinsk utrustning; Grafische symbolen voor de etikettering van medische hulpmiddelen; Grafiske symboler beregnet til mærkning af medicinske produkter; Γραφικά σύμβολα για τη σήμανση ιατρικών συσκευών; Symbole graficzne do oznaczania sprzętu medycznego; Grafikus szimbólumok orvosi eszközök címkézéséhez; Grafické symboly k označeniu zdravotníckeho prostriedku; Tibbi Cihaz Etiketleri İçin Grafik Semboller; Grafické symboly na označovanie zdravotníckej pomôcky; Графични символи за етикетиране на медицински уреди; Simboluri grafice pentru etichetarea dispozitivelor medicale; Графические символы на этикетках медицинских изделий; Lääketieteellisten laitteiden tuotetarroissa esiintyvät symbolit; Grafiske symboler for merking av medisinsk utstyr; Meditsiiniseadme märgistuse graafilised sümbolid; Grafiskie simboli medicinskio ierīču apzīmēšanai Medicinos prietaisų etikečių grafiniai simboliai; Grafični simboli za označevanje medicinskega pripomočka

Graphical Symbols for Medical Device Labeling; Grafische Symbole zur Beschriftung von Medizinprodukten; Symboles graphiques pour l'étiquetage des dispositifs médicaux ; Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios; Simboli grafici per l'etichettatura di dispositivi medicali; Símbolos Gráficos para Rotulagem de Dispositivos Médicos; Grafiska symboler för märkning av medicinska utrustning; Grafiske symbolen voor de etikettering van medische hulpmiddelen; Grafiske symboler beregnet til mærkning af medicinske produkter; Γραφικά σύμβολα για τη σήμανση ιατρικών συσκευών; Symbole graficzne do oznaczania sprzętu medycznego; Grafikus szimbólumok orvosi eszközök címkézéséhez; Grafické symboly k označení zdravotníckého prostriedku; Tibbi Cihaz Etiketleri İçin Grafik Semboller; Grafické symboly na označovanie zdravotníckej pomôcky; Графични символи за етикетиране на медицински уреди; Simboluri grafice pentru etichetarea dispozitivelor medicale; Графические символы на этикетках медицинских изделий; Lääketieteellisten laitteiden tuotetarroissa esiintyvät symbolit; Grafiske symboler for merking av medisinske utstyr; Meditsiiniseadme märgistuse graafilised sümbolid; Grafiskie simboli medicinskio ierīcu apzīmēšana!



Manufacturer; Hersteller; Fabricant ; Fabricante; Produttore; Fabricante; Tillverkare; Fabrikant; Producent; Κατασκευαστής; Producent; Gyártó; Výrobce; Imalatçı; Výrobca; Производител; Producător; Производител; Valmistaja; Tilvikker; Toetja; Razotajs



Catalogue number; Katalog-Nr.; N° de référence ; N.º de referencia; N. di catalogo; Número de catálogo; Katalognr; Catalogusnummer; Katalognummer; Αριθμός καταλόγου; Numer katalogowy; Katalógusszám; Katalogové číslo; Katalog numaras; Katalógové číslo; Συμβολεύεται τις οδηγίες χρήσης; Zapoznać się z instrukcją obsługi; Lásd a használati utasítást; Víz nádov k použití; Kullanim talimatlarina bakın; Pozri návod na použitie; Вижте инструкциите за употреба; Consultati instructiunile de utilizare; Ознакомьтесь с инструкциями по применению; Katsõ käyttöohjeita; Les bruksanvisningen; Vaadake teavet kasutusjuhustest; Skatlet lietošanas instrukciju



French size; French-Größe; Taille en French ; Calibre French; Calibro in French; Tamanho em French (F); French-størlek; Maateenheid French; French størrelse; Μέγεθος σε French; Rozmiar (F); French méret; Velikost (French); French boyutu; Francúzszy rozmer; Френски размер; Dimensiune franceză; «Французская» шкала размеров или шкала Шаррьера; Fr-koko; "French"-størrelse; Prantsuse skaala; Izmers frenčos



Do not reuse; Nicht wiederverwenden; Ne pas réutiliser ; No volver a utilizar; Monouso; Não reutilizar; Får ej återanvändas; Niet opnieuw gebruiken; Må ikke genbruges; Μην το επαναχρησιμοποιείτε; Nie używać ponownie; Tilos ismételt felhasználni!; Nepoužívajte opakovaně; Tekrar kullanmayın; Nepoužívajte opätovne; Не използвайте повторно; A nu se reutiliza; Для одноразового использования; Ei saa käyttää uudelleen; Må ikke gjenbrukes; Ärge kasutage korduvalt; Nelietot atkārtoti



Do not resterilize; Nicht resterilisieren; Ne pas réutiliser ; No volver a esterilizar; Non resterilizzare; Não reesterilizar; Får ej omsteriliseras; Niet opnieuw steriliseren; Må ikke resteriliseres; Μην το επαναποστεριζώνετε; Nie resterylizować; Tilos újristemizálni!; Nesterilizujte; Tekrar sterilize etmeyin; Nesmie sa resterilizovať; Не стерилизируйте повторно; A nu se resteriliza; Не подлежит повторной стерилизации; Ei saa steriifoida uudelleen; Må ikke resteriliseres; Ärge steriliseerige korduvalt; Nesterilizēt atkārtoti



Sterilized using irradiation; Strahlensterilisiert; Stérilisé par irradiation ; Esterilizado por irradiación; Sterilizzato usando radiazioni; Esterilizado por radiação; Steriliserad med strålning; Gesteriliseerd door bestraling; Steriliseret med bestråling; Αποστειρωμένο με ακτινοβολία; Sterylizowane radiacyjnie; Besugárzással sterilizált; Sterilizováno ozářením; Radyasyona sterilize edilmistir; Sterilizované ožarením; Стерилизован с облучением; Sterilizat prin iradiere; Стерилизовано излучением; Steriloitu säteittämillä; Steriliseret med bestråling; Steriliseeritud kiirgusega; Sterilizēts ar starojumu



Consult instructions for use; Gebrauchsanweisung lesen; Consulter le mode d'emploi ; Consultar las instrucciones de uso; Consultare le istruzioni per l'uso; Consultar as instruções de utilização; Se bruksanvisningen; Raadpleeg gebruiksaanwijzing; Läs bruksanvisningen; Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης; Zapoznać się z instrukcją obsługi; Lásd a használati utasítást; Víz nádov k použití; Kullanim talimatlarina bakın; Pozri návod na použitie; Вижте инструкциите за употреба; Consultati instructiunile de utilizare; Ознакомьтесь с инструкциями по применению; Katsõ käyttöohjeita; Les bruksanvisningen; Vaadake teavet kasutusjuhustest; Skatlet lietošanas instrukciju



Authorised representative in the European Community; Bevollmächtigte Vertretung in der Europäischen Gemeinschaft; Représentant agréé pour la Communauté européenne ; Representante autorizado en la Comunidad Europea; Rappresentante autorizzato nella Comunità europea; Representante autorizado na Comunidade Europeia; Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen; In de Europese Gemeenschap gevestigde gemachtigde; Autoriseret representant i Det Europæiske Fællesskab; Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα; Autoryzowany przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej; Hivatalos képviselő az Európai Közösségben; Oprávněný zástupce v Evropském společenství; Αντρωπ Τροπυλίου Υετκί Τεμςίςίς; Oprávněný zástupca v Európskom spoločenstve; Упълномощен представител в Европейската общност; Repraesentant autorizat in Comunitatea Europeană; Уполномоченный представитель в ЕС; Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä; Autoriseret representant i Det europeiske fællesskap; Volititud esindaja Euroopa Ühenduses; Pilnvarots pārstāvis Eiropas Savienībā



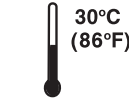
Contents (numeral represents quantity of units inside); Inhalt (Zahl steht für Anzahl der enthaltenen Einheiten); Contenu (le chiffre représente le nombre d'unités à l'intérieur ) ; Contenido (la cifra representa la cantidad de unidades que contiene); Contenuto (il numero indica il quantitativo presente all'interno); Conteúdo (o número representa a quantidade de unidades no interior); Innehåll (siffran avser antalet enheter i förpackningen); Inhoud (het getal geeft het aantal aanwezige eenheden aan); Inhold (tallet viser antallet af enheder inden); Περιεχόμενο (Ο αριθμός αντιπροσωπεύει την ποσότητα των μονάδων που εσωκλείονται); Zawartość (podany numer oznacza liczbę sztuk wewnątrz); Tartalom (a feltüntetett szám a csomagban lévő egységek mennyiségét jelzi); Obsah (číslo udává počet kusů v balení); İçindekiler (sayı, ambalajdaki ünite miktarını gösterir); Obsah (číslo vyjadruje počet kusov v balení); Съдържание (брой елементи в пакета); Conținut (numărul reprezintă cantitatea de unități din interior); Комплектация (число обозначает количество предметов в упаковке); Sisältö (numero ilmaisee sisällä olevien yksiköiden määrää); Innhold (tallet viser antallet indre enheter); Sisu (numbrid tähistavad sisalduvate ühikute kogust); Satus (skaitlis norāda vienību skaitu iepakojumā)



Guiding catheter; Führungskatheter; Cathéter-guide ; Catéter guía; Catetere guida; Cateter-Guia; Guidekater; Geleidekatheter; Guidingkater; Οδηγός καθετήρας; Cewnik prowadzący; Vezetőkátéter; Vodicí katetr; Kılavuz Kateter; Vodičací katéter; Водець катетър; Cateter de ghidare; Проводниковый катетер; Ohjainkatetri; Ledekateter; Juhdkateeter; Vadtåjkatets



Manufactured by; Hergestellt von; Fabriqué par ; Fabricado por; Prodotto da; Fabricado por; Tillverkad av; Vervaardigd door; Fremstillet af; Κατασκευάσται από; Wyprodukowano przez; Gyártó; Výrobce; Imal eden; Výrobca; Произведено от; Produs de; Произведено; Valmistaja; Produisert av; Toodeid; Razotajs



Excursions permitted to temperature; Temperaturabweichungen erlaubt bis; Expositions autorisées à cette température ; Oscilaciones permitidas de temperatura; Escursiuni termice ammesse fino alla temperatura. Amplitude de temperatura permitida; Temperaturavvikelser tillåtna till; Toegestane temperatuurschommelingen; Udsving tilladt for temperatur; Επιτρεπόμενες διακυμάνσεις θερμοκρασίας; Dopuszczalne odchylenia temperatury; Megengedett hőmérsékleti tartomány; Odchylky dovoleny do teploty; Sevkiyat sırasında izin verilen maksimum sıcaklık; Výchylky sú dovolené do teploty; Допустимы отклонения на температурата; Devijati permise până la temperatura de; Допустимый диапазон температур; Lämpötilan poikkeamiset sallittu; Avvik tillatt til temperatur; Temperaturi kõrvalekald lubatud; Pļejaujamās temperatūras novirzes robežas



Rapid Exchange; Rapid Exchange; Échange rapide ; Intercambio rápido; Scambio rapido; Troca rápida; Rapid Exchange (snabbbyte); Snelle verwisseling; Hurtig udskiftning; Ταχεία ανταλλαγή; Szybka wymiana; Gyorscsere; Rychlovýměnné; Hızlı Değiştirme; Rychla výmena; Бъзря смяна; Schimbară rapidă; Система быстрой замены (монорельсовая); RX-sisäänvientiäjäjestelmä; Rask utskifning; Kiirvæhetus; Ätrå armaina



Non-pyrogenic; Nicht pyrogen; Apyrogène ; Apirogeno; Apirogeno; Apirogénico; Ikke pyrogen; Niet-pyrogen; Non-pyrogen; Μη πυρετογόνο; Niepirogenne; Nem pirogen; Neryrogeni; Pirogeni degildir; Neryrogenno; Непирогенен; Apirogen; Апирогенно; Pyrogeenitön; Ikke-pyrogen; Mittepirogenne; Nierogēns



Separate collection for waste electrical / electronic equipment; Gescheiden inzameling van afgedankte elektrische/elektronische apparatuur; Collecte séparée des déchets d'équipements électriques / électroniques ; Recogida por separado de residuos eléctricos/equipo electrónico; Smaltire separatamente come rifiuto elettrico/elettronico; Recolha separada de resíduos de equipamentos eléctricos / electrónicos; Separat insamling av avfall från elektrisk/elektronisk utrustning; Gescheiden inzameling van afgedankte elektrische/elektronische apparatuur; Separat indsamling for elektronisk affald / elektronisk udstyr equipment; Χωριστή συλλογή αποβλήτων ειδών ηλεκτρικού και ηλεκτρονικού εξοπλισμού; Oddzielną zbiórką zużytego sprzętu elektrycznego/elektronicznego.; Elektromos/elektronikus berendezések hulladékaiknak szelektív gyűjtése; Separovaný sběr odpadu z elektrických/elektronických zařízení; Ločeno zbiranje odpadne električne/elektronske opreme; Separovaný zber elektrického a elektronického odpadu; Раздельно собираемое на отдельном электрическом/электронном оборудовании; Colectare separată pentru deșeurile de echipamente electrice/electronice; Раздельный сбор отходов (электрического и электронного оборудования); Erillinen jätteenkeräys sähkö- ja elektroniikkaromulle.; Separat avfallsinsamling for elektrisk/elektronisk utstyr; Elektroonikaromude eraldi kogumine; Elektrisko/elektronisko iekārtu atkritumu dalīta savākšana



Use by; Verwenden vor; Date limite ; Fecha de caducidad; Data di scadenza; Usar até; Bäst före; Utlästa bruksdatum; Användes inden; Χρήση έως; Termin przydatności do użycia; A szavatosság lejár; Použit do; Son kullanim tarihi; Použit do; Годен до; Valabil până la; Исползовать до; Viimeinen käyttöpäivä; Brukes innen; Kasutada enne; Izlietot līdz



Upper limit of temperature; Obere Temperaturgrenze; Limite supérieure de température ; Limite superior de temperatura; Limite superiore di temperatura; Limite superior de temperatura; Øvre temperaturgräns; Bovenste temperatuurlimiet; Øvre temperaturgrænse; Άνω όριο θερμοκρασίας; Göma granica temperatury; A hőmérséklet felső határa; Horní limit teploty; Üst sıcaklık sınırı; Horná hranica teploty; Горна граница на температурата; Limita superioară de temperatură; Верхний предел температуры; Lāmpotlīma ierāde; Øvre temperaturgrense; Temperaturu ielempir; Augšējā temperatūras robeža



Date of manufacture; Herstellungsdatum; Date de fabrication ; Fecha de fabricación; Data di produzione; Data de fabrico; Tillverkningsdatum; Productiedatum; Fremstillingsdato; Ημερομηνία κατασκευής; Data produkcji; A gyártás dátuma; Datum výroby; Üretim tarihi; Datum výroby; Дата на производство; Data fabricației; Дата изготовления; Valmistuspäivämäärä; Tilvirkningsdato; Tootmiskuupäev; Ražošanas datums



Batch code; Chargencode; N° de lot ; Código de lote; Codice Lotto; Código do lote; Batchnummer; Partijnummer; Partinummer; Αριθμός παρτίδας; Kod partii; Tételazonosító kód; Kód dávky; Partii kodu; Kód výrobní šarže; Партиден номер; Codul lotului; Номер серии; Eräkoodi; Produktionsnummer; Partii tähis; Partijas kods



Outer diameter; Außendurchmesser; Diamètre externe ; Diámetro externo; Diametro esterno; Diámetro externo; Ytterdiameter; Buitendiameter; Udvendig diameter; Εξωτερική διάμετρος; Średnica zewnętrzna; Kulső átmérő; Vnější průměr; Dış çap; Vonkajási priemer; Външен диаметър; Diametru exterior; Внешний диаметр; Ukoläpimita; Ytre diameter; Välisdiameeter; Ärejäis diametris



Inner diameter; Innendurchmesser; Diamètre interne ; Diámetro interno; Diametro interno; Diámetro interno; Innerdiameter; Binnendiameter; Indvendig diameter; Εσωτερική διάμετρος; Średnica wewnętrzna; Belső átmérő; Vnitřní průměr; İç çap; Vnútný priemer; Вътрешен диаметър; Diametru interior; Внутренний диаметр; Sisäläpimitta; Indre diameter; Sisidiameeter; Iekšējais diametris



CAUTION: Consult instructions for use for warnings and precautions; VORSICHT – Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte der entsprechenden Gebrauchsanweisung; ATTENTION – Consulter le mode d'emploi pour connaître les avertissements et les précaution ; PRECAUCIÓN: Consulte las instrucciones de uso para conocer las advertencias y precauciones que debe tener en cuenta; ATTENZIONE - Consultare le istruzioni per l'uso relativamente ad avvertenze e precauzioni; ATENÇÃO – Consulte as instruções de utilização para as advertências e precauções; OBSERVERA: Se bruksanvisningen för varningar och försiktighetsåtgärder; VOORZICHTIG: Raadpleeg de gebruiksaanwijzing voor waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen; FORSIGTIG – Se brugsanvisningen for advarsler og forsigtighedsregler; ΠΡΟΣΟΧΗ – Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης για προειδοποιήσεις και προφυλάξεις; UWAGA: W celu zaznajomienia się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności, prosimy zapoznać się z instrukcją obsługi; VIGYÁZAT! – A figyelmeztetéseket és az óvintézkedéseket illetően olvassa el a használati utasítást; POZOR: Prostudujte si návod k použití, kde naleznete varování a bezpečnostní upozornění; DİKKAT – Uyan ve önllemler için kullanim kılavuzuna başvurun; UPOZORNENIE: Preštudujte si používateľskú príručku, kde nájdete varovania a bezpečnostné upozornenia; ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: вичте инструкциите за употреба за предупрежденията и предпазните мерки; АТЕНТИЕ: Consulți instrucțiunile de utilizare pentru avertizări și măsuri de precauție; ВНИМАНИЕ: предупреждения и меры предосторожности см. в инструкциях по применению; HUOMIO: Katso varoitukset ja varotoimet käyttöohjeista; FORSIGTIG – Se bruksanvisningen for informasjon om advarsler og forholdregler; ETTEVAATUST. Hoiatuste ja ettevaatusabinõudega tegelemiseks vaadake kasutusjuhiseid; UZMANĪBU! Lai iegūtu informāciju par brīdīnājumu un piesardzības pasākumu lietošanu, skatiet norādījumus



MR Conditional

MR Conditional; Bedingt MRT-kompatibel; Compatible avec l'IRM sous conditions ; Compatibilidad condicionada con la RM; A compatibilità con RM condizionata; Condiționado ao ambiente de ressonância magnética; MR-säker under specifika betingelser; Onder bepaalde voorwaarden MR-veilig; MR-betinget; Συμβατό με μαγνητική τομογραφία; Warunkowo bezpieczne w rezonansie magnetycznym (MR); MR-környezetben feltételeken biztonságos; Bezpečné při vyšetření MR za určitých podmínek (MR Conditional); MR Koşullu; Podmienečne kompatibilné s prostredím MR; Безопасен при определени условия на ЯМР; Acceptabil pentru RMN; Не является противопоказанием к проведению МРТ, MRI-ehdollinen; MR-tillpasset; MRT-keskonnas turvaline kindlate kasutustingimuste järgimisel; Saderīgs ar MR



Do not use if package is damaged; Das Produkt nicht verwenden, wenn die Packing beschädigt ist; Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé ; No utilizar el producto si el envase está dañado; Non utilizzare se la confezione è danneggiata; Não utilizar se a embalagem estiver danificada; Använd inte produkten om förpackningen är skadad; Gebruik het product niet als de verpakking beschadigd is; Må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget; Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν, εάν η συσκευασία είναι καταστραφείν; Nie używać, jeśli opakowanie zostało uszkodzone; Ne használja, ha a csomagolás sérült; Nepoužívejte, je-li obal poškozen; Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın; Nepoužívať, ak je obal poškodený; Не използвайте, ако пакетът е повреден; Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat; Не использовать, если упаковка повреждена; Ei saa kasutada, jos pakkaus on vaurioitunut; Må ikke brukes hvis emballasjen er skadet; Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud; Nelietot, ja iepakojums ir bojāts

English

# Absorb

## Bioresorbable Vascular Scaffold System

INFORMATION FOR PRESCRIBERS  
Table of Contents

|      |                                                                                                                               |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0  | DEVICE DESCRIPTION                                                                                                            |
|      | Table 1: Drug Content in Absorb BVS                                                                                           |
|      | Table 2: <i>In vitro</i> Device Specifications                                                                                |
|      | Table 3: TagAlert Window Indicator Options, Instructions for Use and Disposal                                                 |
| 2.0  | HOW SUPPLIED                                                                                                                  |
| 3.0  | INDICATIONS                                                                                                                   |
| 4.0  | CONTRAINDICATIONS                                                                                                             |
| 5.0  | WARNINGS                                                                                                                      |
| 6.0  | PRECAUTIONS                                                                                                                   |
|      | 6.1 Scaffold Handling – Precautions                                                                                           |
|      | 6.2 Scaffold Placement – Precautions                                                                                          |
|      | 6.3 Use in Conjunction with Other Procedures                                                                                  |
|      | 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions                                                                                   |
|      | 6.5 Post Implant – Precautions                                                                                                |
|      | 6.6 MRI Statement                                                                                                             |
|      | 6.7 Drug Interactions                                                                                                         |
|      | 6.8 Pregnancy                                                                                                                 |
| 7.0  | ADVERSE EVENTS                                                                                                                |
|      | 7.1 Observed Adverse Events                                                                                                   |
|      | 7.2 Potential Adverse Events                                                                                                  |
| 8.0  | CLINICAL INVESTIGATIONS OF ABSORB BVS SYSTEM                                                                                  |
|      | 8.1 ABSORB Clinical Trial                                                                                                     |
|      | 8.2 ABSORB Cohort A                                                                                                           |
|      | 8.2.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|      | 8.2.2 Clinical Outcome at 5 Years                                                                                             |
|      | Table 4: Clinical Outcome at 5 Years                                                                                          |
|      | 8.2.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days and 2 Years                                                            |
|      | 8.2.4 Vasomotor Function Results at 2 Years                                                                                   |
|      | Figure 1: Results of Acetylcholine and Methergine testing in proximal, scaffolded, and distal segments                        |
|      | 8.2.5 Discussion                                                                                                              |
|      | 8.3 ABSORB Cohort B                                                                                                           |
|      | 8.3.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|      | 8.3.2 Clinical Outcomes for Full Cohort B                                                                                     |
|      | Table 5: Hierarchical Clinical Outcomes for Cohort B (ITT Population)                                                         |
|      | 8.3.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days, 1, 2, and 3 Years                                                     |
|      | 8.3.4 Discussion                                                                                                              |
|      | 8.4 ABSORB EXTEND                                                                                                             |
|      | 8.4.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|      | 8.4.2 Summary of Clinical Results out to 1 year (Interim Data Cutoff)                                                         |
|      | Table 6: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 393 Days (All Subjects Registered Population) |
|      | 8.4.3 Summary of Clinical Results out to 2 years (Interim Data Cutoff)                                                        |
|      | Table 7: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 758 Days (250 Subjects Registered Population) |
|      | 8.5 Propensity Score Adjusted Analysis of Absorb BVS System and XIENCE V                                                      |
|      | 8.5.1 6-month Propensity Analysis                                                                                             |
|      | Table 8: MACE at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data                                                                         |
|      | Table 9: Angiographic Outcomes at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data                                                        |
|      | 8.5.2 1-year Propensity Analysis                                                                                              |
|      | Table 10: Clinical outcomes at 1 year from the IPSW-Adjusted Cohorts                                                          |
|      | 8.5.3 2-year Propensity Analysis                                                                                              |
|      | Table 11: Clinical outcomes at 2 years from the IPSW-Adjusted Cohorts                                                         |
|      | 8.6 Benefit of the Absorb Bioresorbable Scaffold Technology                                                                   |
| 9.0  | PATIENT SELECTION AND TREATMENT                                                                                               |
|      | 9.1 Individualization of Treatment                                                                                            |
| 10.0 | CLINICIAN USE INFORMATION                                                                                                     |
|      | 10.1 Inspection Prior to Use                                                                                                  |
|      | 10.2 Materials Required                                                                                                       |
|      | 10.3 Vessel and Lesion Selection                                                                                              |
|      | Table 12: Target Vessel Diameter Ranges and Absorb BVS Diameter to be Used                                                    |
|      | 10.4 Preparation                                                                                                              |
|      | 10.4.1 Packaging Removal                                                                                                      |
|      | 10.4.2 Dual Layer Sheath Removal                                                                                              |
|      | 10.4.3 Guide Wire Lumen Flush                                                                                                 |
|      | 10.4.4 Delivery System Preparation                                                                                            |
|      | 10.5 Delivery Procedure                                                                                                       |
|      | 10.6 Deployment Procedure                                                                                                     |
|      | 10.7 Further Expansion of the Deployed Scaffold                                                                               |
|      | 10.8 Removal Procedure                                                                                                        |
| 11.0 | TRADEMARKS                                                                                                                    |

1.0 DEVICE DESCRIPTION

The Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System includes:

- A pre-mounted polymer poly (L-lactide) (PLLA) scaffold coated with a blend of the antiproliferative drug everolimus and polymer poly (D,L-lactide) (PDLLA) in a 1:1 ratio. The available dose of everolimus on the scaffold is shown in Table 1.

Table 1: Drug Content in Absorb BVS

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | Drug Dose (µg) |
|------------------------|----------------------|----------------|
| 2.5, 3.0               | 8                    | 76             |
| 2.5, 3.0               | 12                   | 114            |
| 2.5, 3.0               | 18                   | 181            |
| 2.5, 3.0               | 23                   | 228            |
| 2.5, 3.0               | 28                   | 276            |
| 3.5                    | 12                   | 135            |
| 3.5                    | 18                   | 197            |

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | Drug Dose (µg) |
|------------------------|----------------------|----------------|
| 3.5                    | 23                   | 246            |
| 3.5                    | 28                   | 308            |

- Four radiopaque markers located on the end rings of the scaffold mark the scaffold length prior to deployment and after expansion in the artery because the Absorb BVS is not visible under fluoroscopy.
- Two radiopaque markers, located underneath the balloon, fluoroscopically mark the working length of the balloon and the location of the undeployed scaffold of the scaffold delivery system.
- Absorb BVS System has a rapid exchange (RX) scaffold delivery system.
- Two proximal delivery system shaft markers (95 cm and 105 cm proximal to the distal tip) indicate the relative position of the delivery system to the end of brachial or femoral guiding catheter. Working catheter length is 143 cm.
- A shaft color change denotes the guide wire exit notch.

Table 2: *In vitro* Device Specifications

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | * Minimum Guiding Catheter Compatibility (ID) | ** <i>In vitro</i> Scaffold Nominal Pressure |     | Rated Burst Pressure – RBP |      | Scaffold Free Area (%) |
|------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------------|
|                        |                      |                                               | atm                                          | kPa | atm                        | kPa  |                        |
| 2.5                    | 8                    | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 3.0                    | 8                    | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 72                     |
| 3.0                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 74                     |

\* See individual manufacturer specifications for (F) equivalent.

\*\* Assure full deployment of the scaffold (see section 10.6 **Deployment Procedure**). Deployment pressures should be based on lesion characteristics.

- TagAlert is a non-sterile temperature monitor for the shipping and storage of the Absorb BVS System. Before use of this product, check the TagAlert indicator located through the window in the back of the product box. The indicator should only show an OK as indicated in the digital display (Table 3A). If any other screen is present (Table 3B), do not use product.

Table 3: TagAlert Window Indicator Options, Instructions for Use and Disposal

|   | Window Indicator | Instructions for Use | Disposal Instructions                                                                                                   |
|---|------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Use                  | <br>TagAlert is a battery-powered device. Remove TagAlert from carton and dispose in accordance with local regulations. |
| B |                  | Do not use           |                                                                                                                         |

2.0 HOW SUPPLIED

**Sterile** – This device is E-beam radiation-sterilized. Non-pyrogenic. Do not use if the package is open or damaged.

This single-use device cannot be reused on another patient, as it is not designed to perform as intended after the first usage. Changes in mechanical, physical, and / or chemical characteristics introduced under conditions of repeated use, cleaning, and / or resterilization may compromise the integrity of the design and / or materials, leading to contamination due to narrow gaps and / or spaces and diminished safety and / or performance of the device. Absence of original labeling may lead to misuse and eliminate traceability. Absence of original packaging may lead to device damage, loss of sterility, and risk of injury to the patient and / or user.

**Contents** – One (1) Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold System; one (1) TagAlert temperature monitor

**Storage** – Store at or below 25°C (77°F); excursions permitted to 30°C (86°F).

3.0 INDICATIONS

The Absorb BVS is a temporary scaffold indicated for improving coronary luminal diameter that will eventually resorb and potentially facilitate normalization of vessel function in patients with ischemic heart disease due to *de novo* native coronary artery lesions. The treated lesion length should be less than the nominal scaffolding length (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) with reference vessel diameters ≥ 2.0 mm and ≤ 3.8 mm.

4.0 CONTRAINDICATIONS

The Absorb BVS System is contraindicated for use in:

- Patients in whom antiplatelet and / or anticoagulant therapy is contraindicated
- Patients with a known hypersensitivity or contraindication to aspirin, both heparin and bivalirudin, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, and ticagrelor, everolimus, poly (L-lactide), poly (D,L-lactide), or platinum, or with contrast sensitivity, who cannot be adequately premedicated

5.0 WARNINGS

- The potential long-term benefits of the Absorb coronary device in comparison to the available therapies are to be confirmed in additional clinical studies.
- This product should not be used in patients who are not likely to comply with the recommended antiplatelet therapy.
- Judicious selection of patients is necessary, since the use of this device carries the associated risk of scaffold thrombosis, vascular complications, and / or bleeding events.
- Oral administration of everolimus in combination with cyclosporine has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides. Therefore, patients should be monitored for changes in lipid profiles.
- Persons allergic to poly (L-lactide), poly (D,L-lactide), everolimus, or platinum may suffer an allergic reaction to this implant.
- It is not recommended to treat patients having a lesion with excessive tortuosity proximal to or within the lesion.
- Devices (i.e., guide sheaths) that decrease the inner diameter of the guide catheter outside of the Absorb BVS System minimum guide catheter compatibility (Table 2) must not be used with the Absorb BVS System. Do not insert a 5-in-6, or a 6-in-7 guide sheath into a 6F or 7F guiding catheter, as doing so will result in an inner diameter that is too small for use with the Absorb BVS System.
- Balloon dilatation of any cells of a deployed Absorb BVS may cause scaffold damage.
- Careful selection of the target lesion reference vessel diameter to the scaffold diameter, and adequate lesion preparation prior to scaffold implantation is recommended to minimize tissue potential damage to the scaffold during placement. It is not recommended to treat patients having a lesion that prevents complete inflation of an angioplasty balloon (example: a severely calcified lesion that has not had adequate lesion preparation), or a lesion with greater than 40% residual stenosis after predilatation by visual estimation.

6.0 PRECAUTIONS

6.1 Scaffold Handling – Precautions

- For single use, single insertion only.** Do not resterilize or reuse. Note the product "Use by" date on the package.
- Do not remove the scaffold from the delivery system**, as removal may damage the scaffold and / or lead to scaffold embolization. The scaffold system is intended to perform together as a system.
- This delivery system should not be used in conjunction with other stents.
- Special care must be taken not to handle or in any way disrupt the scaffold on the balloon. This is most important during catheter removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub.
- Do not manipulate, touch, or handle the scaffold** with your fingers, as this may cause coating damage, contamination, or dislodgement of the scaffold from the delivery balloon.
- Use only the appropriate balloon inflation media. Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon, as this may cause uneven expansion and difficulty in deployment of the scaffold.
- Implantation of the scaffold should be performed **only** by physicians who have received appropriate training.
- Scaffold placement should only be performed at hospitals where access to emergency coronary artery bypass graft surgery (CABG) is available.
- Subsequent restenosis may require repeat dilatation of the arterial segment containing the scaffold. The long-term outcome following repeat dilatation of endothelialized scaffolds is unknown at present.

6.2 Scaffold Placement – Precautions

- Do not prepare or preinflate the delivery system prior to scaffold deployment, other than as directed. Use balloon pumping technique described in section 10.4.4 Delivery System Preparation.
- Size the reference target lesion diameter appropriately to avoid overexpanding the scaffold to ensure adequate scaffold apposition. This will reduce the risk of causing scaffold damage.
- When introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the scaffold from the balloon.
- Do not torque the catheter more than one (1) full turn.
- Use caution when advancing the Absorb BVS across the lesion. Multiple attempts to cross a lesion may lead to scaffold damage or dislodgement.
- Implanting a scaffold may lead to dissection of the vessel distal and / or proximal to the scaffold and may cause acute closure of the vessel, requiring additional intervention (CABG, further dilatation, placement of additional scaffolds, or other).
- Do not expand the scaffold if it is not properly positioned in the vessel. (See section 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions.)
- When treating multiple lesions within the same vessel, scaffold / stent the distal lesion prior to scaffolding the proximal lesion. Scaffolding / stenting in this order obviates the need to cross the proximal scaffold in placement of the distal scaffold / stent, and reduces the chance of damaging or dislodging the proximal scaffold.
- Avoid scaffolding across any side branches  $\geq 2.0$  mm in diameter:
  - The inflated balloon diameter of the system used to deploy the scaffold should approximate the diameter of the vessel. To ensure full expansion of the scaffold, the balloon should be inflated to a minimum of nominal pressure.
  - Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on the product label. Monitor balloon pressures during inflation. Use of pressures higher than specified on the product label may result in a ruptured balloon, with possible intimal damage and dissection.
- Scaffold retrieval methods (use of additional wires, snares, and / or forceps) may result in additional trauma to the coronary vasculature and / or the vascular access site. Complications may include bleeding, hematoma, or pseudoaneurysm.
- When multiple Absorb Bioresorbable Vascular Scaffolds and drug-eluting stents are required, only Absorb Bioresorbable Vascular Scaffolds or everolimus-eluting stents must be used. Potential interaction with other drug-eluting stents or coated stents has not been evaluated and should be avoided.
- The extent of the patient's exposure to drug and polymer is directly related to the number of scaffolds implanted. A patient can receive up to a total scaffolding length of 94 mm.
- The safety and effectiveness of the Absorb BVS in patients with prior brachytherapy of the target lesion or the use of brachytherapy for treated site restenosis in an Absorb BVS have not been established. Both vascular brachytherapy and the Absorb BVS alter arterial remodeling. The combination between these two treatments has not been established.
- Postdilatation with a noncompliant balloon is recommended following instructions in section 10.7, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold.
- An unexpanded scaffold may be retracted into the guiding catheter **one time only**. An unexpanded scaffold should not be reintroduced into the artery once it has been pulled back into the guiding catheter. Subsequent movement in and out through the distal end of the guiding catheter should not be performed, as the scaffold may be damaged or dislodged during retraction back into the guiding catheter.
- Should resistance be felt at any time during removal of the undeployed Absorb BVS System, please refer to the steps provided in section 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions.
- In the rare event of acute occlusion following scaffold placement, a bailout implant may be inserted and deployed within the scaffold such that the Absorb BVS is completely covered by the bailout implant. All abrupt closures must be treated as an emergency per the hospital standard of care.  
**Note:** It is recommended that bailouts be done with a metallic everolimus-eluting stent of appropriate size.

6.3 Use in Conjunction with Other Procedures

- While vessel preparation in complex lesions may include the use of various mechanical atherectomy devices, the safety and effectiveness have not been formally established in clinical trials with use of either mechanical atherectomy devices (directional atherectomy catheters, rotational atherectomy catheters) or laser angioplasty catheters in conjunction with Absorb BVS implantation.

6.4 Scaffold / System Removal – Precautions

- Scaffold delivery system removal prior to scaffold deployment:
  - If removal of a scaffold system is required prior to deployment, ensure that the guide catheter is coaxially positioned relative to the scaffold delivery system and cautiously withdraw the scaffold delivery system into the guiding catheter. Should **unusual resistance** be felt at any time when withdrawing the scaffold into the guide catheter, the scaffold delivery system and the guide catheter should be **removed as a single unit**. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.
- Withdrawal of the scaffold delivery system / postdilatation balloon from the deployed scaffold:
  1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation through fluoroscopy.
  2. Position the inflation device to "negative" or "neutral" pressure.
  3. Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across scaffold segment.
  4. Gently remove the scaffold delivery system with slow and steady pressure.
  5. Tighten the rotating hemostatic valve.**Notes:**
  - 1) If, during withdrawal of the catheter from the deployed scaffold, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:
    - Re-inflate the balloon up to nominal pressure, deflate and change pressure to neutral.
    - Repeat steps 1 through 5 above.
  - 2) After successful withdrawal of the balloon from the deployed scaffold, should any resistance be felt at any time when withdrawing the scaffold delivery system or postdilatation balloon into the guide catheter, **remove the entire system as a single unit**.

- Failure to follow these steps and / or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss or damage to the scaffold and / or delivery system components.
- If it is necessary to retain guide wire position for subsequent artery / lesion access, leave the guide wire in place and remove all other system components.

6.5 Post Implant – Precautions

- If necessary to cross a newly deployed scaffold with a guide wire, balloon, delivery system, or imaging catheters, exercise care to avoid disrupting the scaffold geometry.
- Antiplatelet therapy should be administered post-procedure (see section 9.1 Individualization of Treatment).

6.6 MRI Statement

Comparison to the XIENCE PRIME metallic stents\* indicates that the Absorb BVS is MR Conditional and can be scanned safely under the following conditions:

- Static magnetic field of 3 Tesla or less
- Spatial gradient of 2500 Gauss/cm or less
- Maximum whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg (normal operating mode) for up to 15 minutes of scanning for each sequence

The Absorb BVS should not migrate in this MRI environment nor should there be safety concerns related to scaffold or marker heating. No concerns related to the effect of the above MRI environment on the drug content or drug release rate are anticipated. Due to its material properties, the same MRI condition restrictions as are appropriate for the XIENCE PRIME stent apply more conservatively to the Absorb BVS. It is unknown if MRI image quality will be compromised if the area of interest is in the exact same area or relatively close to the position of the Absorb BVS.

\*Nonclinical testing was completed on XIENCE PRIME units in single and in overlapped configurations up to 71 mm in length and is on file with Abbott Vascular.

6.7 Drug Interactions

Everolimus is extensively metabolized by the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) in the gut wall and liver, and is a substrate for the countertransporter P-glycoprotein. Everolimus has also been shown to reduce the clearance of some prescription medications when it was administered orally along with cyclosporine (CsA). Hence, everolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with other medications that include (but are not restricted to) inhibitors and inducers of CYP3A4 isozymes; absorption and subsequent elimination of everolimus may be influenced by drugs that affect these pathways. Formal drug interaction studies have not been performed with the Absorb BVS System. Therefore, due consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall, when deciding to place the Absorb BVS in a subject taking a drug with known interaction with everolimus.

Everolimus, when prescribed as an oral medication may interact with the following drugs or foods<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4 / P-gp inhibitors that may increase everolimus blood concentrations:
  - Immunosuppressant cyclosporine
  - Antifungal agents (e.g., fluconazole, ketoconazole, itraconazole ketoconazole)
  - Macrolide antibiotics (e.g., clarithromycin, erythromycin)
  - Calcium channel blockers (e.g., verapamil, nifedipine, diltiazem)
  - Protease inhibitors (e.g., nelfinavir, indinavir, amprenavir)
  - Other substances (e.g., cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, danazol)
- CYP3A4 inducers that may decrease everolimus drug concentrations:
  - Antibiotics (e.g., rifampin, rifabutin)
  - Anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
  - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g., efavirenz, nevirapine)
  - Glucocorticoids (e.g., dexamethasone, prednisone, prednisolone)
  - HMGCoA reductase inhibitors (e.g., simvastatin, lovastatin)
  - Other (e.g., St. John's Wort)

6.8 Pregnancy

This product (the Absorb BVS System) and everolimus have not been tested in pregnant or nursing women or in men intending to father children. Effects on the developing fetus have not been studied. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time.

7.0 ADVERSE EVENTS

7.1 Observed Adverse Events

Adverse events observed in the ABSORB clinical trials that are related to the key clinical outcomes of death, cardiac death, myocardial infarction (MI)(Q-wave and non-Q-wave), target lesion revascularization (TLR) (percutaneous coronary intervention [PCI] or coronary artery bypass graft), scaffold thrombosis, and ischemia-driven Major Adverse Cardiac Event (MACE) (composite of cardiac death, MI, ischemia-driven TLR [ID-TLR]) are presented in Table 4. All other adverse events are included in section 7.2.

7.2 Potential Adverse Events

Adverse events that may be associated with PCI, treatment procedures and the use of a coronary scaffold in native coronary arteries include the following, but are not limited to:

- Abrupt closure
- Access site complications
- Myocardial infarction
- Allergic reaction or hypersensitivity to contrast agent or polymer poly (L-lactide) (PLLA), polymer poly (D,L-lactide) (PDLLA), and drug reactions to antiplatelet drugs or contrast agent
- Aneurysm
- Arterial perforation
- Arterial rupture
- Arteriovenous fistula
- Arrhythmias, including atrial and ventricular
- Bleeding complications, which may require transfusion
- Cardiac arrest
- Cardiac, pulmonary, or renal failure
- Cardiac tamponade
- Coronary artery spasm
- Coronary or scaffold embolism
- Coronary or scaffold thrombosis
- Death
- Dissection of the coronary artery
- Distal emboli (air, tissue or thrombotic)
- Emergent or non-emergent surgery
- Fever
- Hypotension / hypertension
- Infection and pain
- Injury to the coronary artery

- Ischemia, myocardial
- Nausea and vomiting
- Palpitations
- Pericardial effusion
- Peripheral ischemia (due to vascular injury)
- Peripheral nerve injury
- Pulmonary edema
- Pseudoaneurysm
- Renal insufficiency / failure
- Restenosis of scaffolded segment
- Shock
- Stroke / cerebrovascular accident and TIA
- Total occlusion of coronary artery
- Unstable or stable angina pectoris
- Vascular complications, including entry site, which may require vessel repair
- Ventricular arrhythmias, including ventricular fibrillation and ventricular tachycardia
- Vessel dissection

Adverse events associated with daily oral administration of everolimus can be found in the informational brochure for the drug<sup>3,4</sup> and include the following, but are not limited to:

- Abdominal pain
- Acne
- Anemia
- Angioneurotic edema
- Coagulopathy
- Diarrhea
- Edema
- Embryo-fetal toxicity
- Hemolysis
- Hemolytic uremic syndrome
- Hepatic disorders
- Hepatitis
- Hypercholesterolemia
- Hyperlipidemia
- Hypertension
- Hypertriglyceridemia
- Hypogonadism male
- Infection
- Interstitial lung disease
- Jaundice
- Leukopenia
- Laboratory test alterations (elevations of serum creatinine, blood glucose, and lipids; decreases in hemoglobin, neutrophils, and platelets)
- Liver function test abnormal
- Lymphocele
- Myalgia
- Nausea
- Oral ulcerations
- Pain
- Pancreatitis
- Pericardial effusion
- Pleural effusion
- Pneumonia
- Non-infectious pneumonitis
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Pyelonephritis
- Rash
- Renal failure
- Renal tubular necrosis
- Sepsis
- Surgical wound complication
- Thrombocytopenia
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Urinary tract infection
- Venous thromboembolism
- Viral, bacterial, and fungal infections
- Vomiting
- Wound infection

8.0 CLINICAL INVESTIGATIONS OF ABSORB BVS SYSTEM

8.1 ABSORB Clinical Trial

The ABSORB clinical investigation is a prospective, single-arm, open-label, multicenter, international clinical study to evaluate safety and performance of the Absorb BVS in coronary arteries. The study was designed to enroll up to 30 patients (Cohort A) followed by approximately 80 patients (Cohort B) in approximately 10 clinical sites in Europe and Asia Pacific region.

**Eligible Criteria:** Patients at least 18 years of age with evidence of angina, myocardial ischemia, or a positive functional test; female patients with childbearing potential with a negative pregnancy test within 7 days prior to the index procedure and effective contraception during participation in this clinical investigation; and patients who signed an informed consent prior to enrollment. Angiographic inclusion criteria included: Nominal vessel diameter of 3.0 mm; lesion length  $\leq 8$  mm by visual estimation extended to  $\leq 14$  mm for the 3.0 x 18 mm scaffold; % diameter stenosis (%DS) of  $\geq 50\%$  and  $< 100\%$ ; TIMI flow of  $\geq 1$ . Key angiographic exclusion criteria included: aorto-ostial location; left main location within 2 mm of the origin of the LAD or LCX; excessive tortuosity proximal to or within the lesion; extreme angulation ( $\geq 90^\circ$ ); heavy calcification; restenosis from previous intervention; target vessel containing thrombus; other clinically significant lesions in the target vessel or side branch.

**Treatment Strategy:** Predilatation of the target lesion was mandatory. Planned overlapping of Absorb BVS was disallowed. Any bailout must be done with overlapping a XIENCE V stent of appropriate length, and if not available, a CYPHER® sirolimus-eluting stent; bailout with Absorb BVS was not permitted. Postdilatation was performed at operator discretion, but only using balloons sized to fit within the boundaries of the scaffold.

**Antiplatelet Regimen:** Subjects not on chronic antiplatelet medications had to receive a loading dose of clopidogrel bisulfate  $\geq 300$  mg and aspirin  $\geq 300$  mg to 72 hours prior to the index procedure if possible, but no later than 1 hour after the procedure. All patients were required to receive anticoagulation and other therapy during scaffold implantation according to the standard of care at the clinical site. All patients were to be maintained on 75 mg clopidogrel bisulfate daily for a minimum of 6 months and  $\geq 75$  mg of aspirin daily for the length of the clinical investigation (5 years). Patients who developed sensitivity to clopidogrel bisulfate were to be switched to ticlopidine hydrochloride at a dose in accordance with standard hospital practice.

8.2 ABSORB Cohort A

8.2.1 Methodology and Current Status

A total of 30 patients in Cohort A were enrolled between March 7, 2006 and July 18, 2006 at four clinical sites in Europe and New Zealand.

The ABSORB Cohort A Trial implanted the Absorb Cohort A BVS in patients with a single *de novo* native coronary artery lesion. Enrollment started with the 3.0 x 12 mm trial. The 3.0 x 18 mm size became available later during enrollment and was used in only 2 patients.

Clinical follow-up through 30, 180, 270 days, 1 year, 18 months, 2 years, 3 years, 4 years, and 5 years, and angiographic, IVUS, IVUS-VH, palpography, OCT data at 180 days and 2 years are available. MACE data at 18 months and coronary vasomotor test data at 2 years are also available. No further clinical observations will be performed for ABSORB Cohort A since 5-year follow-up was the last visit time point.

8.2.2 Clinical Outcome at 5 Years

At 5 years, the ischemia-driven MACE (defined as the composite endpoint of cardiac death, MI or ID-TLR) rate was 3.4% (Table 4). There was only one non-Q-wave MI (peak troponin 2.21  $\mu\text{g/L}$ ) related to the treatment of a non-flow-limiting stenosis (QCA diameter stenosis 42%) of an Absorb BVS implanted 46 days earlier, in a patient who had one episode of angina at rest without electrographic evidence of ischemia. For a perceived safety reason,

<sup>3</sup> Certican® drug prescribing sheet, date of most recent amendment May 21, 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Aflinor® summary of product characteristics, date of authorization November 2013. Novartis.

the polymeric scaffold was covered by a drug-eluting metallic stent. No new MACE was recorded between 6 months and 5 years. No instances of scaffold thrombosis arose according to the protocol or the Academic Research Consortium (ARC) definitions.

| Table 4: Clinical Outcome at 5 Years                                                                                                                                                                         |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Hierarchical Rates                                                                                                                                                                                           | 6 Months (N=30) | 12 Months (N=29) † | 2 Years (N=29) † | 3 Years (N=29) † | 4 Years (N=29) † | 5 Years (N=29) † |
| Cardiac Death, %                                                                                                                                                                                             | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| MI, % (n)                                                                                                                                                                                                    | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Q-Wave MI                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| Non Q-Wave MI                                                                                                                                                                                                | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Ischemia-Driven TLR, %                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| by PCI                                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| by CABG                                                                                                                                                                                                      | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| Ischemia-Driven MACE (cardiac death, MI or Ischemia-driven TLR), % (n)                                                                                                                                       | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Scaffold thrombosis, %                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| <b>Notes:</b>                                                                                                                                                                                                |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| • Denominator excludes subjects without follow-up data and who didn't experience any of the following events: Death, MI, any revascularization (TLR, TVR, NTVR).                                             |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| † One subject officially withdrew from the study after 6 months.                                                                                                                                             |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| * This subject also underwent a TLR, not qualified as ID-TLR (DS = 42%) followed by post-procedural troponin elevation qualified as non-Q MI and died from his Hodgkin's disease at 888 days post-procedure. |                 |                    |                  |                  |                  |                  |

8.2.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days and 2 Years

QCA results were collected from baseline, post procedure, 180 days and 2 years. The 180-day data demonstrated an acceptable in-scaffold late loss of  $0.43 \pm 0.37$  mm<sup>2</sup> possibly driven by bioactive remodeling or mechanical late recoil. From 180 days to 2 years, the change in in-scaffold late loss was very low ( $0.48 \pm 0.28$  mm<sup>2</sup>). The 180-day grey-scale intravascular ultrasound (IVUS) analysis showed a significant reduction in the average lumen area ( $6.04 \pm 1.12$  mm<sup>2</sup> after procedure vs.  $5.19 \pm 1.33$  mm<sup>2</sup> at 180-day;  $p < 0.001$ ). The vessel area remained constant between baseline and 180-day follow-up ( $13.49 \pm 3.74$  mm<sup>2</sup> vs.  $13.79 \pm 3.84$  mm<sup>2</sup>), demonstrating the absence of significant expansive or constrictive remodeling. At 2 years, the main observation provided by grey-scale IVUS was the increase in minimal luminal area and average luminal area / volume together with a significant decrease in plaque area / volume between 6 months and 2 years. The 180-day OCT group (n = 13) provided a total of 671 apparent struts for visual evaluation, which showed that 93% of struts evaluated were well apposed to the vessel wall, and 99% of the struts were covered by tissue. The serial OCT group (n = 7) had serial data postprocedure, at 180 days and at 2 years (intention-to-treat population). The number of apparent struts decreased from 403 at baseline to 368 at 180 days and to 264 at 2-years follow-up (34.5% reduction over two years), all well covered and apposed to the vessel wall. Precinical analysis directly comparing pre-explanation OCT to post-explanation histology indicates there is no correlation between the presence or absence of OCT-visible features (apparent struts) and the presence or absence of polylactide polymer in the vessel. Hence, visual OCT features (apparent struts) are not always indicative of lack of resorption, but absence of the apparent struts by OCT confirms resorption. The lumen shape was regular with smooth, well delineated borders in all cases, and no intraluminal tissue was observed. Importantly, minimal and mean luminal area decreased significantly between post procedure and 180 days, but numerically enlarged between 180 days and 2 years.

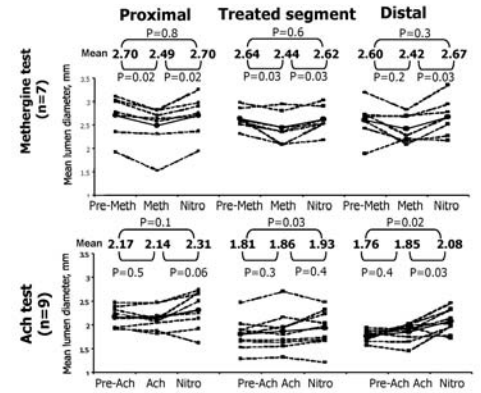
8.2.4 Vasoconstrictor Function Results at 2 Years

Vasoconstrictor function proximal, within, and distal to the treated (scaffolded) segments at 2 years, was evaluated with either the endothelium-independent vasoconstrictor methylethylgonovine maleate (Methergine, Novartis, Basel, Switzerland), or the endothelium-dependent vasoactive agent acetylcholine (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), depending on local practice.

In the Methergine group (n = 7), significant vasoconstriction was observed in proximal and scaffolded segments (Figure 1). In the acetylcholine group (n = 9), although the overall change in vessel dimension was not statistically significant, vasodilatation was observed in five patients. Nitrates induced a significant vasodilatation in the scaffolded and distal segments, relative to baseline (pre-acetylcholine) at 2 years. These results suggest the potential restoration of vasoconstrictor function in the treated segments when the Absorb Cohort A BVS had resorbed. Further data on vascular responses will be collected from ongoing clinical trials.

Paired comparisons between the different time points were done by a Wilcoxon's signed rank test for continuous variables.

Figure 1: Results of Acetylcholine and Methergine testing in proximal, scaffolded, and distal segments



8.2.5 Discussion

In this prospective, single-group, open-label study, the Absorb BVS demonstrated acute success and safety following the first 30 days after implantation: 100% procedure success; 94% device success; and successful revascularization of the target lesion evident from post procedure angiographic and IVUS analyses. The excellent clinical safety persists through 5 years with no cardiac deaths, no ID-TLRs or scaffold thrombosis recorded, and only one non-Q-wave MI by 5 years. Despite the discontinuation of thienopyridine drugs, no scaffold thrombosis occurred, and no additional ischemia-driven target lesion restenosis was evident by 5 years.

The use of multiple imaging modalities yielded several important findings. At 180 days, an acceptable angiographic in-scaffold late loss of 0.43 mm was seen; this was higher than previously observed in XIENCE V at 6 months (SPIRIT FIRST), and possibly driven by bioactive remodeling or mechanical late recoil. The IVUS results showed low intrascaffold neointimal hyperplasia: 5.32% in-scaffold volume obstruction, 4.09 mm<sup>2</sup> in-scaffold neointimal volume. This confirmed a positive drug effect in inhibiting restenosis.

At 2 years, angiographic results showed an acceptable 2-year in-scaffold late loss of 0.48 mm with minimal changes from 6 months (0.43 mm) to 2 years. By contrast, both the IVUS and OCT data showed late luminal enlargement from 6 months to 2 years. The contrasting findings in late lumen dimensional changes between angiography and intracoronary imaging await confirmation in future clinical studies.

At 2 years, reduction in molecular weight and mass had occurred to such an extent that echogenicity was lost and that struts were no longer recognizable by intravascular ultrasound, leaving behind few IVUS-visible features. OCT-visible features related to vessel healing were present in some patients. In these patients, OCT showed an optically homogeneous vessel wall structure that, taken together with the potential restoration of vessel movement, suggests healing of the artery.

8.3 ABSORB Cohort B

8.3.1 Methodology and Current Status

Based upon the strong safety profile observed for the Absorb Cohort A BVS System in Cohort A, Cohort B of the ABSORB trial was initiated on March 19, 2009 to evaluate the Absorb BVS System in a prospective, open-label, multicenter registry. Subjects with up to two *de novo* native coronary artery lesions in separate epicardial vessels with visually estimated nominal vessel diameters of 3.0 mm and lesion(s) length  $\leq 14$  mm were enrolled, and received a single 3.0 x 18 mm Absorb BVS per lesion treated. Twelve clinical sites located in Europe, Australia, and New Zealand participated in this study. Enrollment of 101 patients (45 patients in Group 1 with imaging follow-up at 180 days and 2 years, and 56 patients in Group 2 with imaging follow-up at 1 year and 3 years) in Cohort B was completed on November 6, 2009. Currently, clinical data are available for post-procedure, 6 months, 9 months, 1 year, 2 years and 3 years. Additionally, 2-year angiographic and IVUS results are available for Group 1 subjects, and similar data at 1 year and 3 years are available for Group 2 subjects. Follow-up is ongoing. Patients will be followed through 5 years.

8.3.2 Clinical Outcomes for Full Cohort B

Table 5 shows clinical outcomes through 3 years for all subjects in the ABSORB Cohort B Trial (101 subjects).

| Table 5: Hierarchical Clinical Outcomes for Cohort B (ITT Population)   |                    |                     |                     |                   |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                         | 30 Days<br>N = 101 | 6 Months<br>N = 101 | 9 Months<br>N = 101 | 1 year<br>N = 101 | 2 years<br>N = 100* | 3 years<br>N = 100* |
| Cardiac Death, %                                                        | 0                  | 0                   | 0                   | 0                 | 0                   | 0                   |
| MI, % (n)                                                               | 2.0 (2)            | 3.0 (3)             | 3.0 (3)             | 3.0 (3)           | 3.0 (3)             | 3.0 (3)             |
| Q-Wave MI                                                               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                 | 0                   | 0                   |
| Non Q-Wave MI                                                           | 2.0 (2)            | 3.0 (3)             | 3.0 (3)             | 3.0 (3)           | 3.0 (3)             | 3.0 (3)             |
| Ischemia-driven TLR, % (n)                                              | 0                  | 2.0 (2)             | 2.0 (2)             | 4.0 (4)           | 6.0 (6)             | 7.0 (7)             |
| by PCI                                                                  | 0                  | 2.0 (2)             | 2.0 (2)             | 4.0 (4)           | 6.0 (6)             | 7.0 (7)             |
| by CABG                                                                 | 0                  | 0                   | 0                   | 0                 | 0                   | 0                   |
| Ischemia-driven MACE, (cardiac death, MI or ischemia-driven TLR), % (n) | 2.0 (2)            | 5.0 (5)             | 5.0 (5)             | 6.9 (7)           | 9.0 (9)             | 10.0 (10)           |
| Scaffold thrombosis (%)                                                 | 0                  | 0                   | 0                   | 0                 | 0                   | 0                   |

Data are % (number of patients); MACE = (cardiac death, MI or Ischemia-driven TLR)  
\* One subject was lost to follow-up after the 2-year visit

For the full Cohort B (101 patients), there were three non-Q-wave MIs that occurred, two during hospitalization, and one at 43 days post-procedure. Seven ID-TLR by PCI have been reported through 3 years. The overall MACE rate at 3 years was 10.0% and there have been no cases of cardiac death or scaffold thrombosis per protocol or per ARC definitions.

The 3-year full Cohort B (101 patients) outcomes are numerically higher than the Cohort A (30 patients) outcomes at 3 years. The clinical outcomes at 36 months reveal a MACE rate of 3.4% and 10.0% in the ABSORB Cohort A and full Cohort B groups, respectively. Furthermore, there were no cases of cardiac death or scaffold thrombosis in either group. The Cohort B clinical results continue to support the performance and safety established in the Cohort A investigation.

8.3.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days, 1, 2 and 3 Years

The 180-day angiographic results from Cohort B Group 1 (Cohort B1) demonstrated a late loss of 0.19 mm (N = 42) which compares well to the 0.10 mm late loss (N = 23) of the 3.0 x 18 mm XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System (XIENCE V EECSS) observed in the SPIRIT FIRST-1n-Min trial, and show favorable improvement from the 0.43 mm late loss (N = 26) from Cohort A.

At 180 days, the IVUS results from Cohort B1 showed limited intrascaffold neointimal hyperplasia, the volume obstruction (VO) was 1.2% (N = 40) and the neointimal hyperplasia area was 0.08 mm<sup>2</sup> (N = 40). These results compare favorably with XIENCE V EECSS in SPIRIT FIRST (VO of 8.0% [N = 21] and NIH area of 0.56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) and with Cohort A (VO of 5.3% [N = 25] and NIH area of 0.29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). As observed in Cohort A, the 6-month IVUS results showed a significant reduction in the average lumen area ( $6.60 \pm 1.22$  mm<sup>2</sup> [N = 37] after procedure vs.  $6.37 \pm 1.12$  mm<sup>2</sup> [N = 37] at 180-day;  $p = 0.0049$ ). The vessel area remained comparable between baseline and 180-day follow-up ( $14.22 \pm 3.75$  mm<sup>2</sup> [N = 37] vs.  $14.49 \pm 3.67$  mm<sup>2</sup> [N = 37]) demonstrating the absence of significant expansive or constrictive remodeling.

The 1-year angiographic results from Cohort B Group 2 (Cohort B2) demonstrated a late loss of 0.27 mm (N = 56) which compares well to the 0.23 mm late loss (N = 22) of the 3.0 x 18 mm XIENCE V observed in the SPIRIT FIRST trial. At 1 year, the IVUS results from Cohort B2 (N = 54) showed limited intrascaffold neointimal hyperplasia, the percentage of in-scaffold area obstruction and the neointimal hyperplasia area were minimal (1.43% and 0.09 mm<sup>2</sup>, respectively). Over time there was a statistically significant but not clinically relevant increase in total plaque area with a concomitant increase in vessel area. Furthermore, average lumen area remained stable from post-procedure ( $6.31 \pm 0.95$  mm<sup>2</sup>) to 1 year ( $6.33 \pm 1.17$  mm<sup>2</sup>). By OCT, there was no significant change in the mean and minimum scaffold area between post procedure and 1 year (N = 21). There was a reduction in minimal lumen area and mean luminal area decreased significantly as a result of mean neointimal area growth ( $1.34 \pm 0.67$  mm<sup>2</sup>) but was not clinically significant. The lumen area stenosis increase was statistically significant from 20.2% post-procedure to 26.9% at 1 year but not clinically relevant. These data further supported that there was no reduction in scaffold area.

Imaging results at 2 years from Cohort B Group 1 (Cohort B1) demonstrated in-scaffold angiographic late loss of 0.27 mm (N = 38), which matches the late loss observed at 1 year for Cohort B Group B2 but is lower than the 0.33 mm (N = 83) reported from XIENCE V in SPIRIT II. The IVUS data at 2 years (N = 33) revealed a finding unique to Absorb BVS, which is mean scaffold area enlargement between 6 months and 2 years (2.18 vs. 7.08 mm<sup>2</sup>;  $p < 0.0001$ ). This enlargement was greater than the observed increase in neointimal hyperplasia and was accompanied by late increased mean lumen area (6.36 versus 6.85 mm<sup>2</sup>;  $p = 0.0105$ ). IVUS findings were reported with comparative paired (serial) analysis at post-procedure, 6 months, and 2 years. Similarly, OCT data (N = 23) were reported with paired (serial) analysis, and showed that from 6 months to 2 years the mean strut core area decreased from 0.20 to 0.15 mm<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ), the mean neointimal area increased but remained minimal at 2 years ( $1.43$  versus  $2.11$  mm<sup>2</sup>;  $p < 0.0001$ ) and mean lumen area was unchanged. Moreover, the mean scaffold area increased from 7.47 to 8.24 mm<sup>2</sup> ( $p = 0.0155$ ) from post-procedure to 2 years indicating loss of mechanical integrity of the scaffold and potential expansion of the vessel. Scaffold strut coverage by neointima was near completed at 6 months (98%) and 2 years (99%).

At 3 years post-procedure, IVUS results from Cohort B Group 2 (Cohort B2, N=44) revealed scaffold enlargement (average scaffold area of  $6.35 \pm 0.99$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $7.08 \pm 1.55$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p < 0.0001$ ) and increased average lumen area ( $6.35 \pm 1.17$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $6.81 \pm 1.62$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p = 0.0006$ ). The late lumen enlargement is of particular interest because the vessel area was preserved (average vessel area of  $14.43 \pm 2.64$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $14.58 \pm 2.67$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p = 0.407$ ) despite an increase in neointimal area ( $0.08 \pm 0.13$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $0.28 \pm 0.41$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p < 0.0001$ ). OCT results at 3 years (N=18) also revealed scaffold enlargement between 1 and 3 years (mean scaffold area of  $7.51 \pm 0.95$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $8.84 \pm 2.15$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p = 0.0008$ ). Lumen area remained relatively constant ( $6.01 \pm 1.29$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $6.09 \pm 1.67$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p = 0.679$ ). The vessel area was not measured because OCT cannot demarcate the external elastic lamina. Overall, the neointimal hyperplasia remained small although there was an increase in neointimal hyperplasia between 1 year and 3 years (mean neointimal area of  $1.41 \pm 0.68$  mm<sup>2</sup> at 1 year vs.  $2.35 \pm 0.68$  mm<sup>2</sup> at 3 years;  $p < 0.0001$ ).

8.3.4 Discussion

A total of 101 patients were enrolled with clinical data available out to 3 years for the full Cohort B. In addition, imaging data at 180 days and 2 years are available for the 45 patients in Cohort B1, and at 1 year and 3 years for the 56 patients in Cohort B2. Overall, the Absorb BVS System has demonstrated acute success (98% procedure success and 100% device success) and safety up to 3 years after implantation. At 3 years, the MACE rate remained low at 3.4% and 10.0% in the ABSORB Cohort A and Cohort B groups, respectively. Furthermore, there were no cases of cardiac death or scaffold thrombosis in either cohort. Based on these results, the performance and safety continues to be established in the Cohort A and Cohort B studies.

Imaging of Cohort B indicated that angiographic late loss appears to stabilize between 1 and 3 years. In Group B1 and Group B2, IVUS results indicate a late expansion of scaffold and lumen dimensions between 6 months and 2 years, and between 1 and 3 years, respectively, which was consistent with the scaffold expansion observed by OCT. These results suggest scaffold bioresorption accompanied by a loss of structural integrity. This phenomenon is unique to bioresorbable vascular scaffolds and is in contrast with serial IVUS imaging of metallic DES, where late lumen expansion has not been observed. Follow-up is ongoing. Patients will be followed through 5 years.

8.4 ABSORB EXTEND

The primary objective of the ABSORB EXTEND study is to continue the assessment of the safety and performance of the Absorb BVS System in a larger patient population across more global geographies. This trial collects clinical data without the effects of extensive imaging. Treated lesions are slightly more complex than those included in prior ABSORB trials. Longer lesions are permitted by using planned overlap of the Absorb BVS, or by using longer Absorb BVS sizes as they become available. The following section summarizes the study design and interim clinical outcomes from the ABSORB EXTEND study.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

8.4.1 Methodology and Current Status

ABSORB EXTEND is a prospective, single-arm, open-label clinical study that is planned to register up to 1,000 subjects at up to 10 global sites. Each subject is to receive treatment in up to a maximum of two *de novo* native coronary lesions with each lesion in a different epicardial vessel. Subjects having target lesion length  $\leq$  28 mm and reference vessel sizes that are suitable to be treated with an Absorb BVS can be registered in ABSORB EXTEND. The 3.0 x 18 mm Absorb BVS has been available from the start of the trial registration. The 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 and 3.5 x 28 mm have been incorporated into the trial as they became available. Enrollment was completed in ABSORB EXTEND with 807 patients in October 2013. Patients will be followed for up to 3 years.

8.4.2 Summary of Clinical Results out to 1 year (Interim Data Cutoff)

Of the total of 605 patients registered in ABSORB EXTEND as of December 03, 2012, 37-day (30 days  $\pm$  7-day window), 194-day (180 days  $\pm$  14-day window) and 392-day (365 days  $\pm$  28-day window) clinical follow-up data were available for 591, 537 and 450 subjects, respectively (Table 6). The composite endpoints are presented using the protocol definitions for MI. The component endpoints are based on non-hierarchical counts unless otherwise noted.

Table 6: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 393 Days (All Subjects Registered Population)

| Events                  | ABSORB EXTEND<br>0-37 Days (N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 Days (N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 Days (N=450) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierarchical MACE       | 2.4% (14/591)                      | 3.0% (16/537)                       | 4.2% (19/450)                       |
| Hierarchical TVF        | 2.4% (14/591)                      | 3.4% (18/537)                       | 4.7% (21/450)                       |
| Non-Hierarchical Counts |                                    |                                     |                                     |
| Cardiac Death           | 0.2% (1/591)                       | 0.2% (1/537)                        | 0.2% (1/450)                        |
| MI                      | 2.4% (14/591)                      | 2.8% (15/537)                       | 2.9% (13/450)                       |
| QMI                     | 0.7% (4/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 0.9% (4/450)                        |
| NQMI                    | 1.7% (10/591)                      | 2.2% (12/537)                       | 2.0% (9/450)                        |
| ID-TLR                  | 0.3% (2/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 1.8% (8/450)                        |
| ID-non-TL TVR           | 0.0% (0/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 0.9% (4/450)                        |
| Scaffold Thrombosis     | 0-30 days                          | 0-194 days                          | 0-393 days                          |
| Definite                | 0.3% (2/591)                       | 0.4% (2/536)                        | 0.7% (3/449)                        |
| Probable                | 0.2% (1/591)                       | 0.2% (1/536)                        | 0.2% (1/449)                        |
| Definite/Probable       | 0.5% (3/591)                       | 0.6% (3/536)                        | 0.9% (4/449)                        |

Note: Subjects are only counted once for each type of event in each time period. Note: All table entries were calculated based on the data from data cut-off date of December 3, 2012.

The 37-day MACE and TVF rates of 2.4% were driven by MI events (10 NQMI and 3 QMI hierarchically) that were all related to the target vessel. There was one cardiac death per ARC definition. The overall non-hierarchical MI rate at 37 days was 2.4% (14/591) (10 NQMI and 4 QMI). The MACE rate increased to 3.0% at 6 months, attributed mostly to the 15 hierarchical MI and 1 cardiac death. The TVF rate at 6 months was 3.4% (18/537 [1 cardiac death, 15 MI, and 2 ID-Non-TL TVR hierarchically]). One patient who died at day 108 was adjudicated as cardiac death per the ARC definition for cardiac death (0.2% at 194 days, 1/537). No Absorb BVS was implanted in the target lesion in this patient because there was difficulty in crossing the lesion with Absorb BVS. A metallic everolimus-eluting stent was implanted instead. Over the same period, the ID-TLR rate was 0.6% (3/537) due to the occurrence of 2 ID-TLR events by PCI and 1 ID-TLR event by CABG. The ID-non-TL TVR rate was 0.6% (3/537) due to the occurrence of 2 ID-non-TL TVR events by CABG and 1 ID-non-TL TVR event by PCI. At 1 year, the MACE rate was 4.2% (19/450 [1 cardiac death, 13 MI (per protocol), and 5 ID-TLR hierarchically]). The TVF rate was 4.7% (21/450 [1 cardiac death, 13 MI (per protocol), 5 ID-TLR, and 2 ID-non-TL TVR hierarchically]). The overall non-hierarchical MI rate (per protocol) at 393 days was 2.9% (13/450) (9 NQMI and 4 QMI).

8.4.3 Summary of Clinical Results out to 2 years (Interim Data Cutoff)

In the subset of first 250 patients that reached 2-year follow-up (758 days) (19 July 2013 data cut), there was one case of cardiac death and the 758-day MACE and rate was low (7.3%). TLF and TVF rates were also low at 6.9% and 8.1%, respectively. Further, the ARC defined definite + probable scaffold thrombosis rate through 758-days for this population was 0.8%.

Table 7: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 758 Days (250 Subjects Registered Population)

| Events                             | 30 days,<br>n=250<br>(30 $\pm$ 7 days) | 6 months,<br>n=250<br>(180 $\pm$ 14 days) | 1 year,<br>n=250<br>(365 $\pm$ 28 days) | 2 years,<br>n=250<br>(730 $\pm$ 28 days) |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Hierarchical, Per protocol         |                                        |                                           |                                         |                                          |
| MACE                               | 2.0% (5/250)                           | 2.8% (7/250)                              | 4.4% (11/250)                           | 7.3% (18/248)                            |
| TVF                                | 2.0% (5/250)                           | 3.2% (8/250)                              | 4.8% (12/250)                           | 8.1% (20/248)                            |
| TLF                                | 2.0% (5/250)                           | 2.8% (7/250)                              | 4.4% (11/250)                           | 6.9% (17/248)                            |
| Non-hierarchical counts            |                                        |                                           |                                         |                                          |
| MI (per protocol)                  | 2.0% (5/250)                           | 2.4% (6/250)                              | 2.8% (7/250)                            | 4.0% (10/248)                            |
| Cardiac death                      | 0.0% (0/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 0.4% (1/250)                            | 0.4% (1/248)                             |
| Ischemia-driven TLR                | 0.4% (1/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 2.0% (5/250)                            | 4.0% (10/248)                            |
| Ischemia-driven non-TL TVR         | 0.0% (0/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 0.8% (2/250)                            | 2.0% (5/248)                             |
| Scaffold Thrombosis (ARC Def/Prob) | 0.4% (1/250)                           | 0.4% (1/249)                              | 0.8% (2/249)                            | 0.8% (2/246)                             |

1. Data are % (number of subjects with event/number of subjects)
2. TLR=target lesion revascularization TV=target vessel
3. MACE=major adverse cardiac events (composite endpoint of Cardiac Death, MI, ischemia-driven TLR)

4. TLF=target lesion failure (composite endpoint of Cardiac Death, TVMI, ischemia-driven TVR)
5. TVF=target vessel failure (composite endpoint of Cardiac Death, MI, ischemia-driven TLR, ischemia-driven Non-TLR TVR)

Conclusion: The interim outcomes from ABSORB EXTEND further demonstrate the 12 and 24 month safety and performance of Absorb BVS in a larger population of subjects where longer lesion can be treated. Patients will be followed for up to 3 years.

8.5 Propensity Score Adjusted Analysis of Absorb BVS System and XIENCE V

Rationale and Method: Abbott Vascular is using its large body of historical clinical data on XIENCE V stents as a control group for comparison against the currently available Absorb BVS clinical data utilizing the propensity score method. Propensity score analysis is a valid statistical method that is well accepted and commonly used in the clinical trial, and in scientific and statistical communities for the comparison of data from non-randomized studies. This approach adjusts for the baseline imbalance between the test and control groups, creates a better match between both groups, and hence, reduces real and potential bias in the comparative analysis. After propensity score adjustment, baseline characteristics between the two groups are more balanced, and therefore the comparisons of the clinical outcomes become more reliable. Key results for a 6-month and a 1-year propensity analysis comparing Absorb BVS to XIENCE V data are presented using the inverse propensity score weighted (IPSW) method. Propensity analysis at later time points will be conducted as additional data from ongoing trials become available. The results of this comparison are being confirmed through ongoing clinical trials.

8.5.1 6-month Propensity Analysis

Thirty-eight patients from ABSORB Cohort B Group 1 and 73 XIENCE V patients treated with 3.0 x 18 mm stents from SPIRIT FIRST and SPIRIT II with 6-month OCA data are used for this 6-month analysis. Their unadjusted 6-month MACE rates are 2.63% (1/38) and 4.11% (3/73), respectively.

Results: The propensity score adjustment yielded adjusted sample sizes of 34 (Absorb BVS) and 66 (XIENCE V) from the 38 and 73, respectively, in the unadjusted arms. The adjusted data were more balanced in baseline patient demographics and angiographic characteristics between both arms. At 6 months, their clinical outcomes and angiographic results were comparable. The adjusted 6-month MACE rates were 2.01% (0.7/34) and 5.27% (3.5/66), respectively, for the Absorb BVS and XIENCE V arms (Table 8) with a lower MACE observed with Absorb BVS, a trend that is consistent with the results from the unadjusted groups.

Table 8: MACE at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data

| Clinical Outcome at 6 Months | Absorb BVS System<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)           | P-value |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| MACE<br>[95% CI]             | 2.01% (0.7)<br>[0.00%, 6.73%] | 5.27% (3.5)<br>[0.00%, 10.66%] | 0.4398  |

The 6-month in-device late loss in the IPSW-adjusted arms was 0.14  $\pm$  0.18 mm for the Absorb BVS System vs. 0.12  $\pm$  0.26 mm for the XIENCE V ECSSS, representing a non-significant difference in outcomes between the Absorb BVS System and the XIENCE V ECSSS (P = 0.68). Similarly, differences in the in-device % diameter stenosis, in-segment late loss, and in-segment % diameter stenosis were not significant between the two devices in this propensity score adjusted analysis (Table 9).

Table 9: Angiographic Outcomes at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data

| QCA Results at 6 Months        | Absorb BVS System<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | P-value |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|
| In-device % Diameter Stenosis  | 17.59 $\pm$ 8.61              | 15.27 $\pm$ 9.50     | 0.2347  |
| In-segment % Diameter Stenosis | 23.87 $\pm$ 9.48              | 23.83 $\pm$ 12.23    | 0.987   |
| In-device Late Loss (mm)       | 0.14 $\pm$ 0.18               | 0.12 $\pm$ 0.26      | 0.6849  |
| In-segment Late Loss (mm)      | 0.11 $\pm$ 0.29               | 0.08 $\pm$ 0.28      | 0.7186  |

8.5.2 1-year Propensity Analysis

Prior to propensity adjustment, a total of 314 Absorb BVS pooled from Cohort B and an interim dataset from ABSORB EXTEND, and 905 XIENCE V patients pooled from SPIRIT FIRST, SPIRIT II, and SPIRIT III with 1-year follow-up were available, irrespective of the device sizes used for their treatment. Their unadjusted 1-year MACE rates are 5.41% (17/314) and 5.64% (51/905), respectively.

Results: After the propensity adjustment, 282 Absorb BVS and 583 XIENCE V patients remained for the comparative analysis. An improved balance was achieved between both cohorts with the most striking changes observed in the lesion characteristics, which were no longer statistically different between Absorb BVS and XIENCE V cohorts. The MI, ID-TLR, MACE, and TLF (Target Lesion Failure defined as cardiac death, target vessel related MI and ID-TLR) rates were comparable between both adjusted cohorts at 37, 193, and 393 days. A summary of key 1-year outcomes is shown in Table 10. After adjustment, the MACE rates remained comparable, with a numerically lower rate obtained for Absorb BVS (4.15%, 11.7/282) versus XIENCE V (5.63%, 32.8/583). The respective scaffold / stent thrombosis rates were not statistically different (0.40% vs. 0.52%, P=0.80).

Table 10: Clinical outcomes at 1 year from the IPSW-Adjusted Cohorts

| Clinical Outcomes at 1 year                             | Absorb BVS<br>(N=282)   | XIENCE V<br>(N=583)     | P-value |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| MACE<br>[95% CI]                                        | 4.15%<br>[1.82%, 6.47%] | 5.63%<br>[3.76%, 7.50%] | 0.35    |
| MI<br>[95% CI]                                          | 2.64%<br>[0.77%, 4.51%] | 2.52%<br>[1.25%, 3.80%] | 0.92    |
| ID-TLR<br>[95% CI]                                      | 1.95%<br>[0.33%, 3.56%] | 3.10%<br>[1.70%, 4.51%] | 0.33    |
| TLF<br>[95% CI]                                         | 4.15%<br>[1.82%, 6.47%] | 5.09%<br>[3.30%, 6.87%] | 0.54    |
| Definite/Probable Scaffold/Stent Thrombosis<br>[95% CI] | 0.40%<br>[0.0%, 1.14%]  | 0.52%<br>[0.0%, 1.11%]  | 0.80    |

Discussion: The propensity score adjusted method achieved the intent of balancing the baseline characteristics between both XIENCE V and Absorb BVS groups from different ABSORB and SPIRIT trials. The adjusted results showed that Absorb BVS is comparable to

the XIENCE V stent for in-stent late loss at 6 months and for clinical outcomes at 6 months and 1 year after implantation, and further confirms the comparability between Absorb BVS and XIENCE V in the above parameters found in the unadjusted data.

8.5.3 2-year Propensity Analysis

As of the data cut on 19 July 2013, prior to propensity score matched analysis, a total of 250 BVS and 887 XV patients were available through 2 years. Following matching, 178 BVS and 293 XV patients remained for the comparative analysis.

Results: After propensity score matched adjustment, 2-year MACE and TLF rates remained similar between the Absorb BVS cohort and the XIENCE V cohort (6.7% vs. 8.9% for MACE, and 6.2% vs. 8.2% for TLF, respectively). The BVS cohort exhibited a trend of lower ID-TLR and cardiac death rate as compared to the XIENCE V cohort, although the differences were not significant. The 2-year TVF rate was also numerically lower in the BVS group (7.3% vs. 12.3%, p = 0.09). The adjusted definite / probable scaffold / stent thrombosis rates were similar between Absorb BVS and XIENCE V at 2 years (0.6%, 95% CI [0.01%, 3.09%] vs. 1.4%, 95% CI [0.37%, 3.46%], p=0.65). A summary of the key data is shown below in Table 11.

Table 11: Clinical outcomes at 2 years from the IPSW-Adjusted Cohorts

| Clinical Outcomes at 2 years                      | Absorb BVS<br>(N=178)   | XIENCE V<br>(N=293)      | P-value |
|---------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Cardiac Death<br>[95% CI]                         | 0.0%<br>[0.00%, 2.05%]  | 1.4%<br>[0.37%, 3.46%]   | 0.30    |
| MI<br>[95% CI]                                    | 4.5%<br>[1.96%, 8.66%]  | 4.4%<br>[2.38%, 7.47%]   | 1.00    |
| ID-TLR<br>[95% CI]                                | 3.4%<br>[1.25%, 7.19%]  | 3.8%<br>[1.89%, 6.62%]   | 1.00    |
| TLF<br>[95% CI]                                   | 6.2%<br>[3.12%, 10.79%] | 8.2%<br>[5.32%, 11.94%]  | 0.47    |
| MACE<br>[95% CI]                                  | 6.7%<br>[3.53%, 11.48%] | 8.9%<br>[5.88%, 12.73%]  | 0.49    |
| TVF<br>[95% CI]                                   | 7.3%<br>[3.95%, 12.17%] | 12.3%<br>[8.76%, 16.60%] | 0.09    |
| Definite/Probable Scaffold Thrombosis<br>[95% CI] | 0.6%<br>[0.01%, 3.09%]  | 1.4%<br>[0.37%, 3.46%]   | 0.65    |

Note: Components (Cardiac death, MI and ID-TLR) are presented as non-hierarchical

Discussion: The comparability of Absorb BVS to XIENCE V demonstrated with in-scaffold / stent late loss at 6 months (Cohort B only), and clinical outcomes at 6 months and 1 year were maintained through 2-years post implantation. The collective data confirms the comparability between Absorb BVS and XIENCE V based on propensity analyses.

8.6 Benefit of the Absorb Bioresorbable Scaffold Technology

In the ABSORB Cohort A clinical investigation, Absorb BVS showed excellent long-term clinical outcomes with low MACE rates out to 5 years with absence of any cardiac death, ID-TLR, Q-wave MI, and scaffold thrombosis. The ABSORB Cohort B clinical investigation confirms these findings out to 3 years, including patency comparable to XIENCE V. Similarly, ABSORB EXTEND clinical results out to 2 years support Cohort A and B outcomes. Absorb BVS thus performs all the functions of a drug-eluting stent while offering future potential benefits resulting from the absence of a permanent metallic implant. The gradual disappearance of the scaffold allows for the possibility of vascular healing and restoration of vessel function as discussed in the Vasomotor Function Results at 2 years (sections 8.2.4 – 8.2.5). The absence of a permanent metallic implant in the vascular tissue may facilitate any required re-interventions on the target vessel / lesion or side branches either by percutaneous or surgical means, thus enabling a broader range of treatment options after bioresorption of the scaffold. Finally, unlike permanent metal implants, polymeric implants do not cause imaging artifacts during non-invasive CT or MR evaluation. This provides the additional benefit that a polymeric bioresorbable scaffold may be more compatible with the growing usage of non-invasive follow-up imaging than is the case with metallic stents, potentially facilitating patient management and providing economic benefits.

9.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT

9.1 Individualization of Treatment

The risks and benefits described above should be considered for each patient before using the Absorb BVS System. Patient selection factors to be assessed should include judgment regarding risk of antiplatelet therapy. Special consideration should be given to those patients with recently active gastritis or peptic ulcer disease.

Antiplatelet drugs should be used in combination with the Absorb BVS. Physicians should use the information from the SPIRIT clinical trials and the ABSORB trials, coupled with the current literature on drug-eluting stents / scaffolds and the specific needs of individual patients, to determine the specific antiplatelet / anticoagulation dose and duration to be used for their patients in general practice. A minimum of six months' duration is recommended.

It is very important that the patient comply with the postprocedural antiplatelet recommendations. Premature discontinuation of prescribed antiplatelet medication could result in a higher risk of thrombosis, MI, or death. Prior to PCI, if a surgical or dental procedure is anticipated that requires early discontinuation or temporary interruption of antiplatelet therapy, the interventionalist and patient should carefully consider whether an everolimus-eluting scaffold and its associated recommended antiplatelet therapy are the appropriate PCI choice. Following PCI, should a surgical or dental procedure be recommended, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risk associated with premature or temporary discontinuation of antiplatelet therapy. Patients who require premature discontinuation of antiplatelet therapy secondary to significant active bleeding should be monitored carefully for cardiac events, and once stabilized, have their antiplatelet therapy restarted as soon as possible per the discretion of their treating physicians.

10.0 CLINICIAN USE INFORMATION

10.1 Inspection Prior to Use

Prior to using the Absorb BVS System, carefully remove the system from the package and inspect for bends, kinks and other damage. Verify that the scaffold does not extend beyond the radiopaque balloon markers and that it is still well-crimped onto the balloon catheter. Do not use if any defects are noted.

10.2 Materials Required

- 6F/0.070"/1.8 mm minimum inner diameter guiding catheter(s) of appropriate shape

# Absorb

## Bioresorbierbares vaskuläres Gerüstsystem

### VERSCHREIBUNGSGRUNDLAGEN Inhaltsverzeichnis

|        |                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | PRODUKTBESCHREIBUNG                                                                                                                     |
|        | Tabelle 1: Wirkstoffgehalt im Absorb BVS                                                                                                |
|        | Tabelle 2: <i>In-vitro</i> -Produktspezifikationen                                                                                      |
|        | Tabelle 3: TagAlert-Anzeige, Anweisungen bzgl. Gebrauch und Entsorgung                                                                  |
| 2.0    | LIEFERUNG                                                                                                                               |
| 3.0    | INDIKATIONEN                                                                                                                            |
| 4.0    | KONTRAINDIKATIONEN                                                                                                                      |
| 5.0    | WARNHINWEISE                                                                                                                            |
| 6.0    | VORSICHTSMASSNAHMEN                                                                                                                     |
| 6.1    | Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung des Gerüsts                                                                                       |
| 6.2    | Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüstplatzierung                                                                                            |
| 6.3    | Anwendung in Verbindung mit anderen Verfahren                                                                                           |
| 6.4    | Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüst-/Systementfernung                                                                                     |
| 6.5    | Vorsichtsmaßnahmen nach der Implantation                                                                                                |
| 6.6    | MRT-Hinweis                                                                                                                             |
| 6.7    | Arzneimittelinteraktionen                                                                                                               |
| 6.8    | Schwangerschaft                                                                                                                         |
| 7.0    | KOMPLIKATIONEN                                                                                                                          |
| 7.1    | Bekannte Komplikationen                                                                                                                 |
| 7.2    | Mögliche Komplikationen                                                                                                                 |
| 8.0    | KLINISCHE STUDIEN MIT DEM ABSORB BVS-SYSTEM                                                                                             |
| 8.1    | Klinische Prüfung von ABSORB                                                                                                            |
| 8.2    | ABSORB Kohorte A                                                                                                                        |
| 8.2.1  | Methodologie und derzeitiger Stand                                                                                                      |
| 8.2.2  | Klinisches Ergebnis nach 5 Jahren                                                                                                       |
| 8.2.3  | Angiographische, IVUS- und OCT-Ergebnisse nach 180 Tagen und 2 Jahren                                                                   |
| 8.2.4  | Ergebnisse bei der vasomotorischen Funktion nach 2 Jahren                                                                               |
|        | Abbildung 1: Ergebnisse der Prüfungen mit Acetylcholin und Methergin in den proximalen, gerüstgestützten und distalen Segmenten         |
| 8.2.5  | Diskussion                                                                                                                              |
| 8.3    | ABSORB Kohorte B                                                                                                                        |
| 8.3.1  | Methodologie und derzeitiger Stand                                                                                                      |
| 8.3.2  | Klinische Ergebnisse für die gesamte Kohorte B                                                                                          |
|        | Tabelle 5: Hierarchisch geordnete klinische Ergebnisse für Kohorte B (ITT-Population)                                                   |
| 8.3.3  | Angiographische, IVUS- und OCT-Ergebnisse nach 180 Tagen, 1 Jahr, 2 und 3 Jahren                                                        |
| 8.3.4  | Diskussion                                                                                                                              |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                           |
| 8.4.1  | Methodologie und derzeitiger Stand                                                                                                      |
| 8.4.2  | Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse bis zu 1 Jahr (Stichtag für Zwischendatenerhebung)                                            |
|        | Tabelle 6: ABSORB EXTEND, Anzahl Patienten mit ischämiebedingten Komplikationen bis 393 Tage (Population: alle registrierten Patienten) |
| 8.4.3  | Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse bis zu 2 Jahren (Stichtag für Zwischendatenerhebung)                                          |
|        | Tabelle 7: ABSORB EXTEND, Anzahl Patienten mit ischämiebedingten Komplikationen bis 758 Tage (Population: 250 registrierte Patienten)   |
| 8.5    | Propensity-Score-adjustierte Analyse des Absorb BVS-Systems und XIENCE V                                                                |
| 8.5.1  | Propensity-Analyse nach 6 Monaten                                                                                                       |
|        | Tabelle 8: MACE-Rate nach 6 Monaten anhand der IPSW-adjustierten Daten                                                                  |
|        | Tabelle 9: Angiographische Ergebnisse nach 6 Monaten anhand der IPSW-adjustierten Daten                                                 |
| 8.5.2  | Propensity-Analyse nach 1 Jahr                                                                                                          |
|        | Tabelle 10: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr anhand der IPSW-adjustierten Kohorten                                                      |
| 8.5.3  | Propensity-Analyse nach 2 Jahren                                                                                                        |
|        | Tabelle 11: Klinische Ergebnisse nach 2 Jahren anhand der IPSW-adjustierten Kohorten                                                    |
| 8.6    | Vorteile der bioresorbierbaren Gerüsttechnologie Absorb                                                                                 |
| 9.0    | PATIENTENAUSWAHL UND BEHANDLUNG                                                                                                         |
| 9.1    | Individualisierung der Behandlung                                                                                                       |
| 10.0   | ANLEITUNG ZUM KLINISCHEN GEBRAUCH                                                                                                       |
| 10.1   | Inspektion vor dem Gebrauch                                                                                                             |
| 10.2   | Erforderliche Materialien                                                                                                               |
| 10.3   | Auswahl des Gefäßes und der Läsion                                                                                                      |
|        | Tabelle 12: Durchmesserbereiche der Zielgefäße und zu verwendender Absorb BVS-Durchmesser                                               |
| 10.4   | Vorbereitung                                                                                                                            |
| 10.4.1 | Entfernung der Verpackung                                                                                                               |
| 10.4.2 | Entfernung der doppelschichtigen Schleuse                                                                                               |
| 10.4.3 | Spülen des Führungsdrahtlumens                                                                                                          |
| 10.4.4 | Vorbereitung des Applikationssystems                                                                                                    |
| 10.5   | Verfahren zur Stentapplikation                                                                                                          |
| 10.6   | Verfahren zur Entfaltung                                                                                                                |
| 10.7   | Weitere Expansion des entfalteten Gerüsts                                                                                               |
| 10.8   | Verfahren zur Entfernung                                                                                                                |

### 1.0 PRODUKTBESCHREIBUNG

Das Absorb bioresorbierbare vaskuläre Gerüstsystem (BVS) umfasst folgende Bestandteile:

- Ein vormontiertes Gerüst, das aus dem Polymer Poly(L-Lactid) (PLLA) besteht und mit einer Mischung aus dem proliferationshemmenden Wirkstoff Everolimus und dem Polymer Poly(D,L-Lactid) (PDLA) in einem Verhältnis von 1:1 beschichtet ist. Die auf dem Gerüst aufgetragene Everolimus-Dosis ist in **Tabelle 1** angegeben.

### 10.6 Deployment Procedure

- CAUTION: Refer to product label for *in vitro* scaffold inner diameter, nominal pressure and RBP.**
- Prior to deployment, reconfirm the correct position of the scaffold relative to the target lesion using the radiopaque balloon markers.
- Deploy the scaffold slowly, by pressurizing delivery system in **2-atm increments, every 5 seconds**, until scaffold is completely expanded. Maintain pressure for 30 seconds. Fully expand the scaffold by inflating to nominal pressure at a minimum. Accepted practice generally targets an initial deployment pressure that would achieve a scaffold inner ratio of about 1.1 times the reference vessel diameter. **CAUTION: Do not exceed the labeled rated burst pressure RBP of 16 atm (1621 kPa) or maximum deployment diameter of the scaffold.**
- Fluoroscopic visualization during scaffold expansion should be used in order to properly judge the optimum scaffold diameter as compared to the proximal and distal native coronary artery diameters (reference vessel diameters). Optimal scaffold expansion and proper apposition require that the scaffold be in full contact with the arterial wall.
- If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to ensure complete apposition of the scaffold to the artery wall. Fully cover the entire lesion and balloon-treated area (including dissections) with the Absorb scaffold, allowing for adequate scaffold coverage into healthy tissue proximal and distal to the lesion.
- Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device for 30 seconds. Confirm complete balloon deflation before attempting to move the delivery system. If unusual resistance is felt during scaffold delivery system withdrawal, pay particular attention to the guiding catheter position. **Note:** See section **10.8 Removal Procedure** for instruction on withdrawal of scaffold delivery system.
- Confirm scaffold position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed artery segment should be covered by the scaffold. Fluoroscopic visualization during scaffold expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded scaffold diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the scaffold be in full contact with the artery wall, which can be facilitated with the use of routine angiography, intravascular ultrasound (IVUS), or optical coherence tomography (OCT).
- Postdilatation with a noncompliant balloon is recommended** following instructions in section **10.7**, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold.

### 10.7 FURTHER EXPANSION OF THE DEPLOYED SCAFFOLD

- DEPLOYED SCAFFOLDS SHOULD NOT BE LEFT UNDERDILATED.** Deployed scaffolds should be well-apposed to the vessel wall. To achieve optimal scaffold apposition, postdilatation is recommended with a low profile, high pressure, noncompliant balloon, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold. The scaffolded segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the scaffold geometry. Postdilatation must only be done with balloons sized to fit within the boundaries of the scaffold. **The compliance chart of the noncompliant balloon selected must be carefully reviewed prior to dilatation and an appropriate maximum pressure used to ensure that the scaffold is not over-dilated.** The scaffold dilatation limit is 0.5 mm above the nominal diameter for all scaffold sizes. **CAUTION: Do not dilate the scaffold beyond the dilatation limit which is 0.5 mm above the nominal diameter. Over-dilatation may result in scaffold damage.**

| Nominal Scaffold Diameter | Dilatation Limit                           |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| 2.5 mm                    | 3.00 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
| 3.0 mm                    | 3.50 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
| 3.5 mm                    | 4.00 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
- If more than one Absorb BVS is needed to cover the lesion and balloon-treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap restenosis, the scaffolds be overlapped by a minimum of 1 mm and a maximum of 4 mm. To ensure that there are no gaps between scaffolds, the balloon marker bands of the second Absorb BVS should be positioned inside the deployed scaffold prior to expansion. It is recommended not to use more than two Absorb BVS to treat one lesion.
- Ensure the final scaffold diameter matches the reference vessel diameter to **ENSURE GOOD SCAFFOLD APPPOSITION**. Reconfirm scaffold position and angiographic results. Repeat inflations until achieved.

### 10.8 Removal Procedure

**Withdrawal of the scaffold delivery catheter / postdilatation balloon from the deployed scaffold:**

- Deflate the balloon by pulling negative pressure on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy.
  - Position the inflation device to "negative" or "neutral" pressure.
  - Fully open the rotating hemostatic valve.
  - Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across scaffolded segment.
  - Gently remove the scaffold delivery system with slow and steady pressure.
  - Tighten the rotating hemostatic valve.
- If, during withdrawal of the catheter from the deployed scaffold, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:**
- Re-inflate the balloon up to nominal pressure, deflate and change pressure to neutral.
  - Repeat steps 1 – 5 above.
  - Re-evaluate the scaffolded region once the balloon is removed to assure optimal apposition.
- Note:** After successful withdrawal of the balloon from the deployed scaffold, should any resistance be felt at any time when withdrawing the scaffold delivery system or post-dilatation balloon into the guide catheter, **remove the entire system as a single unit**. See section **6.4 Scaffold / System Removal – Precautions** for specific delivery system removal instructions.

### 11.0 TRADEMARKS

Absorb, XIENCE PRIME, and XIENCE V are trademarks of the Abbott Group of Companies. Certican and Aflinor are registered trademarks of Novartis Pharmaceuticals, Inc. CYPHER is a registered trademark of Cordis Corporation in the U.S.

- for the target vessel
- 2 – 3 syringes (10 – 20 cc)
  - 1,000 u/500 cc heparinized normal saline (HepNS)
  - 0.014 inch (0.36 mm) x 175 cm (minimum length) guide wire
  - Rotating hemostatic valve with 0.096 inch (2.44 mm) minimum inner diameter
  - Contrast diluted 1:1 with normal saline
  - Inflation device
  - Three-way stopcock
  - Torque device
  - Guide wire introducer

### 10.3 Vessel and Lesion Selection

- Quantitative imaging is recommended for the assessment of target vessel diameter at baseline for appropriate Absorb BVS size selection.
- The target vessel diameter ranges to be treated in the procedure are indicated in **Table 12**, along with the Absorb BVS diameter to be used.

**Table 12: Target Vessel Diameter Ranges and Absorb BVS Diameter to be Used**

| Target Vessel Diameter Distal and Proximal | Absorb BVS Diameter to be Used |
|--------------------------------------------|--------------------------------|
| ≥ 2.0 mm and ≤ 3.0 mm                      | 2.5 mm                         |
| ≥ 2.5 mm and ≤ 3.3 mm                      | 3.0 mm                         |
| ≥ 3.0 mm and ≤ 3.8 mm                      | 3.5 mm                         |

- For cases where the combination of target vessel diameter and target lesion length is appropriate to be treated by more than one scaffold size, the selection of scaffold size can be made per the judgment of the physician.

### 10.4 Preparation

#### 10.4.1 Packaging Removal

**Note:** The foil pouch is the sterile barrier. Sterile product is contained within this one pouch—there is no secondary pouch.

- Peel the pouch open from the top corner.
- Carefully remove the delivery system from its protective tubing for preparation of the delivery system.
- Do not bend or kink the hypotube during removal.

#### 10.4.2 Dual Layer Sheath Removal

- While holding the distal catheter shaft with one hand, grasp only the yellow outer sheath with the other hand and gently slide the sheath distally.
- A longitudinal split on the inner sheath will open up and be visible.
- The stylet and dual layer sheath are removed simultaneously from the delivery system by continuing to slide the yellow sheath distally until the inner and outer layers of the dual layer sheath as well as the stylet are free from the catheter system. See Section **6.1 Scaffold Handling – Precautions**. Do not use the device if the sheath cannot be removed as indicated.
- Verify that the scaffold does not extend beyond the radiopaque balloon markers and no scaffold struts are lifted. **Do not use if any defects are noted.**

#### 10.4.3 Guide Wire Lumen Flush

- Flush the guide wire lumen with HepNS until fluid exits the guide wire exit notch. **Note:** Avoid manipulation of the scaffold while flushing the guide wire lumen as this may disrupt the placement of the scaffold on the balloon.

#### 10.4.4 Delivery System Preparation

- Prepare an inflation device / syringe with diluted contrast medium.
- Attach an inflation device / syringe to stopcock; attach it to the inflation port of the product. Do not bend the product hypotube when connecting to the inflation device / syringe.
- With the tip down, orient the delivery system vertically.
- Open the stopcock to delivery system; pull negative for 30 seconds; release to neutral for contrast fill.
- Close the stopcock to the delivery system; purge the inflation device / syringe of all air.
- Repeat steps 3 through 5 until all air is expelled. If bubbles persist, do not use the product.
- If a syringe was used, attach a prepared inflation device to the stopcock.
- Open the stopcock to the delivery system.
- Leave on neutral.

**Note:** The labeled scaffold diameter refers to expanded scaffold inner diameter.

### 10.5 Delivery Procedure

- Prepare the vascular access site according to standard practice.
- Predilate the lesion with a percutaneous transluminal coronary angioplasty catheter.** Predilatation is strongly recommended and can also be utilized to properly size the vessel. **Note:** Limit the length of the predilatation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the Absorb scaffold.
- Administer a standard dose of intracoronary nitroglycerine prior to finalizing the RVD within the target zone.
- Maintain neutral pressure on the inflation device. Open the rotating hemostatic valve as widely as possible.
- Backload the delivery system onto the proximal portion of the guide wire, while maintaining guide wire position across the target lesion.
- Advance the delivery system over the guide wire to the target lesion. Utilize radiopaque balloon markers to position the scaffold across the lesion; perform angiography to confirm scaffold position. **Note:** If removal of a scaffold system is required prior to deployment, ensure that the guide catheter is coaxially positioned relative to the scaffold delivery system and cautiously withdraw the scaffold delivery system into the guiding catheter. Should **unusual resistance** be felt at any time when withdrawing the scaffold into the guide catheter, the scaffold delivery system and the guide catheter should be **removed as a single unit**. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.
- Tighten the rotating hemostatic valve. The scaffold is now ready to be deployed.

Tabelle 1: Wirkstoffgehalt im Absorb BVS

| Gerüstdurchmesser (mm) | Gerüstlänge (mm) | Wirkstoffdosis (µg) |
|------------------------|------------------|---------------------|
| 2,5, 3,0               | 8                | 76                  |
| 2,5, 3,0               | 12               | 114                 |
| 2,5, 3,0               | 18               | 181                 |
| 2,5, 3,0               | 23               | 228                 |
| 2,5, 3,0               | 28               | 276                 |
| 3,5                    | 12               | 135                 |
| 3,5                    | 18               | 197                 |
| 3,5                    | 23               | 246                 |
| 3,5                    | 28               | 308                 |

- Vier auf den Endringen des Gerüsts befindliche röntgengedichte Markierungen geben die Gerüstlänge vor der Entfaltung und nach der Expansion in der Arterie an (da das Absorb BVS unter Röntgendurchleuchtung nicht sichtbar ist).
- Zwei röntgengedichte, unter dem Ballon befindliche Markierungen kennzeichnen die Arbeitslänge des Ballons und die Position des nicht entfaltenen Gerüsts des Gerüstapplikationssystems im Röntgenbild.
- Das Absorb BVS-System ist mit einem Rapid-Exchange-(RX)-Gerüstapplikationssystem ausgestattet.
- Zwei proximale Markierungen auf dem Schaft des Applikationssystems (95 cm und 105 cm proximal zur distalen Spitze) geben die relative Position des Applikationssystems gegenüber dem Ende des brachialen oder femoralen Führungskatheters an. Die Katheterarbeitslänge beträgt 143 cm.
- Eine Farbänderung des Schafts kennzeichnet die Austrittskurve des Führungsdrahts.

Tabelle 2: In-vitro-Produktspezifikationen

| Gerüstdurchmesser (mm) | Gerüstlänge (mm) | * Mindestgröße kompatibler Führungskatheter (ID) | ** In-vitro-Neन्द्रdruck des Gerüsts |     | Nennberst Druck – RBP |      | Im Gerüstbereich unabgedeckte Arterienoberfläche (%) |
|------------------------|------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-----------------------|------|------------------------------------------------------|
|                        |                  |                                                  | atm                                  | kPa | atm                   | kPa  |                                                      |
| 2,5                    | 8                | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 68                                                   |
| 2,5                    | 12               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 68                                                   |
| 2,5                    | 18               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 68                                                   |
| 2,5                    | 23               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 68                                                   |
| 2,5                    | 28               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 68                                                   |
| 3,0                    | 8                | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 7                                    | 709 | 16                    | 1621 | 72                                                   |
| 3,0                    | 12               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 7                                    | 709 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,0                    | 18               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 7                                    | 709 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,0                    | 23               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 7                                    | 709 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,0                    | 28               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 7                                    | 709 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,5                    | 12               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,5                    | 18               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,5                    | 23               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 73                                                   |
| 3,5                    | 28               | 6F (1,8 mm/0,070 in.)                            | 6                                    | 608 | 16                    | 1621 | 74                                                   |

- \* Siehe Spezifikationen der jeweiligen Hersteller für entsprechende Größe (in F).
- \*\* Sicherstellen, dass das Gerüst vollständig entfaltet wurde (siehe Abschnitt 10.6 Verfahren zur Entfaltung). Der Entfaltungsdruck sollte sich nach den Eigenschaften der Läsion richten.

- TagAlert ist ein nicht steriles Temperaturüberwachungsgerät für den Versand und die Lagerung des Absorb BVS-Systems. Vor Verwendung dieses Produkts die TagAlert-Anzeige durch das Fenster hinten auf dem Produktkarton prüfen. Die Digitalanzeige muss „OK“ anzeigen (Tabelle 3A). Bei allen anderen Anzeigen (Tabelle 3B) das Produkt nicht verwenden.

Tabelle 3: TagAlert-Anzeige, Anweisungen bzgl. Gebrauch und Entsorgung

|   | Anzeige | Bedeutung       | Entsorgung                                                                                                                     |
|---|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |         | Verwenden       | <br>TagAlert ist ein batteriebetriebenes Gerät. TagAlert aus dem Karton nehmen und gemäß den örtlichen Bestimmungen entsorgen. |
| B |         | Nicht verwenden |                                                                                                                                |

2.0 LIEFERUNG

**Steril** – Dieses Produkt wurde mit Elektronenstrahlung sterilisiert. Nicht pyrogen. Das Produkt nicht verwenden, wenn die Packung offen oder beschädigt ist.

Dieses Einwegprodukt darf nicht bei anderen Patienten wiederverwendet werden, da es nach dem ersten Gebrauch nicht mehr wie vorgesehen funktioniert. Änderungen an den mechanischen, physischen und/oder chemischen Eigenschaften, die durch wiederholten Gebrauch, Reinigung und/oder Resterilisation hervorgerufen wurden, können die Integrität der Konstruktion und/oder der Materialien beeinträchtigen. Dies wiederum kann zu Kontamination aufgrund kleiner Risse und/oder Hohlräume sowie verringerter Sicherheit und/oder Leistung des Produkts führen. Ein Fehlen der Originalbeschriftung kann zu unsachgemäßer Verwendung führen und eine Rückverfolgung unmöglich machen. Ein Fehlen der Originalverpackung kann zu Produktschäden, Sterilitätsverlust und erhöhtem Risiko für Körperschäden des Patienten und/oder Benutzers führen.

**Inhalt** – Ein (1) Absorb bioresorbierbares vaskuläres Gerüstsystem; ein (1) TagAlert-Temperaturüberwachungsgerät

**Lagerung** – Bei maximal 25 °C (77 °F) aufbewahren; kurzzeitige Temperaturschwankungen bis zu 30 °C (86 °F) zulässig.

des Gerüstdurchmessers sorgfältig verfahren werden, und die Läsion muss vor der Gerüstimplantation richtig vorbereitet werden. Von der Behandlung von Patienten, deren Läsion darauf schließen lässt, dass die vollständige Inflation eines Angioplastieballons nicht möglich ist (Beispiel: stark kalzifizierte Läsion, die nicht angemessen vorbehandelt wurde) oder die visuelle Abschätzung nach Vordilatation eine Restenose von >40 % ergibt, wird abgesehen.

6.0 VORSICHTSMASSNAHMEN

6.1 Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung des Gerüsts

- Nur für den Einmalgebrauch und für nur eine Einführung bestimmt.** Nicht resterilisieren oder wiederverwenden. Das auf der Packung angegebene „Verwenden vor“-Datum des Produkts beachten.
- Das Gerüst nicht von seinem Applikationssystem entfernen**, da es durch eine Entfernung beschädigt werden kann und/oder eine Gerüstembolisierung eintreten kann. Das Gerüstsystem ist bestimmungsgemäß zum Einsatz als komplettes System vorgesehen.
- Das Applikationssystem darf nicht in Verbindung mit anderen Stents verwendet werden.
- Besondere Vorsicht ist darauf zu verwenden, das Gerüst auf dem Ballon nicht unsachgemäß zu handhaben oder in irgendeiner Weise zu verschieben. Am wichtigsten ist dies beim Entnehmen des Katheters aus der Verpackung, beim Platzieren über einen Führungsdraht sowie beim Verschieben durch den Adapter eines rotierenden Hämostaseventsils und durch einen Führungskathetersatz.
- Das Gerüst nicht mit den Fingern manipulieren, berühren oder handhaben**, da dies eine Beschädigung der Beschichtung sowie eine Verunreinigung oder Loslösung des Gerüsts vom Applikationsballon bewirken kann.
- Nur ein geeignetes Inflationsmedium für den Ballon verwenden. Keine Luft oder gasförmigen Medien verwenden, da es sonst zu ungleichmäßiger Aufdehnung und zu Schwierigkeiten beim Entfallen des Gerüsts kommen kann.
- Die Implantation des Gerüsts darf **nur** von Ärzten mit entsprechender Ausbildung durchgeführt werden.
- Die Gerüstimplantation darf nur in Krankenhäusern erfolgen, in denen eine notfallmäßige Koronararterienbypass-Operation (CABG) durchgeführt werden kann.
- Eine anschließende Restenose kann eine wiederholte Dilatation des Arteriensegments, in dem das Gerüst implantiert wurde, erforderlich machen. Es liegen noch keine Langzeitergebnisse nach wiederholter Dilatation von endothelialisierten Gerüsten vor.

6.2 Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüstplatzierung

- Das Applikationssystem vor der Gerüstentfaltung nicht anders als beschrieben vorbereiten oder vorinflatieren.** Die in Abschnitt 10.4.4 Vorbereitung des Applikationssystems beschriebene Ballonentlüftungstechnik anwenden.
- Der Referenzgefäßdurchmesser der Zielläsion muss sorgfältig gemessen werden, um eine Überexpansion des Gerüsts zu vermeiden und eine adäquate Gerüstapposition zu ermöglichen. Zugleich wird dadurch das Risiko einer Gerüstbeschädigung reduziert.
- Beim Einführen des Applikationssystems in das Gefäß können negativen Druck am Applikationssystem anlegen. Das Gerüst kann sich sonst vom Ballon lösen.
- Am Katheter nicht mehr als eine (1) vollständige Drehung durchführen.
- Beim Verschieben des Absorb BVS durch die Läsion vorsichtig vorgehen. Bei mehrmaligem Versuch zum Durchqueren der Läsion kann das Gerüst beschädigt oder verschoben werden.
- Eine Gerüstimplantation kann zu einer Dissektion des Gefäßes distal und/oder proximal des Gerüsts führen und einen akuten Gefäßverschluss bewirken, der zusätzliche Eingriffe (CABG, nochmalige Dilatation, Platzierung zusätzlicher Gerüste usw.) erforderlich macht.
- Das Gerüst nicht expandieren, wenn es nicht richtig im Gefäß positioniert ist (siehe Abschnitt 6.4 Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüst-/Systementfernung).
- Liegen in einem Gefäß mehrere Läsionen vor, zuerst die distale Läsion und dann die proximale Läsion mit einem Gerüst/Stent versorgen. Durch eine Gerüst-/Stentplatzierung in dieser Reihenfolge erhöht sich eine Durchquerung des proximalen Gefäßes zur Platzierung des distalen Gerüsts/Stents, wodurch die Möglichkeit einer Beschädigung bzw. Dislokation des proximalen Gerüsts vermieden wird.
- Eine Gerüstplatzierung über Seitenäste mit ≥2,0 mm Durchmesser ist zu vermeiden.**
- Der Ballondurchmesser nach Inflation des Systems, das zur Entfaltung des Gerüsts verwendet wird, sollte in etwa dem Gefäßdurchmesser entsprechen. Zur Gewährleistung der vollständigen Gerüsterpansion ist der Ballon mindestens auf den Nenndruck zu inflatieren.
- Den auf der Verpackung angegebenen Nennberst Druck (RBP) nicht überschreiten.** Ballondruck während des Inflatierens überwachen. Die Anwendung eines höheren Drucks als des auf der Verpackung angegebenen Drucks kann zur Ruptur des Ballons mit eventuellem Intimaeinriss und Dissektion führen.
- Gerüstbergungsmethoden (Verwendung zusätzlicher Drähte, Schlingen und/oder Zangen) können zu zusätzlichen Verletzungen des Koronargefäßsystems und/oder des Gefäßzugbereichs führen. Mögliche Komplikationen sind u. a. Blutung, Hämatombildung oder Aneurysma spurium (Pseudoaneurysma).
- Wenn mehrere bioresorbierbare vaskuläre Absorb-Gerüste und arzneimittelieuerende Stents erforderlich sind, dürfen nur bioresorbierbare vaskuläre Absorb-Gerüste und Everolimus-eluierende Stents verwendet werden. Potenzielle Wechselwirkungen mit anderen arzneimittelieuerenden bzw. -beschichteten Stents wurden nicht untersucht und sind deshalb zu vermeiden.
- Die Stärke der Abgabe von Wirkstoff und Polymer an den Patienten ist direkt von der Anzahl der implantierten Gerüste abhängig. Der Patient kann eine Gerüstesamtlänge von 94 mm erhalten.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit des Absorb BVS bei Patienten mit früherer Brachytherapie der Zielläsion bzw. Brachytherapie zur Behandlung einer Restenose in einem Absorb BVS wurde nicht untersucht. Sowohl vaskuläre Brachytherapie als auch das Absorb BVS wandeln das arterielle Remodeling ab. Die Kombination dieser beiden Behandlungsarten wurde nicht untersucht.
- Eine Nachdilatation mit einem unabhingebilen Ballon wird gemäß Anweisungen in Abschnitt 10.7 empfohlen, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass sich das nachdilatierete Segment innerhalb der zulässigen Expansionsgrenzen des Gerüsts befindet.** Ein nicht expandiertes Gerüst darf nur **ein einziges Mal** in den Führungskatheter zurückgezogen werden. Ein nicht expandiertes Gerüst darf nach dem Zurückziehen in den Führungskatheter nicht erneut in die Arterie eingeführt werden. Es dürfen darüber hinaus keine weiteren Bewegungen in das distale Ende und aus dem distalen Ende des Führungskatheters heraus durchgeführt werden, da das Gerüst beschädigt oder verschoben werden kann, wenn es in den Führungskatheter zurückgezogen wird.
- Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt während der Entfernung des nicht entfaltenen Absorb BVS-Systems ein Widerstand spürbar sein, bitte die in Abschnitt 6.4 Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüst-/Systementfernung erläuterten Schritte durchführen.
- Für den seltenen Fall, dass es nach der Gerüstapplikation zu einem akuten Verschluss kommt, kann eventuell ein Notimplantat eingeführt und so im Gerüst

entfaltet werden, dass das Notimplantat das Absorb BVS vollständig abdeckt. Alle akuten Verschlüsse müssen gemäß dem Versorgungsstandard des jeweiligen Krankenhauses als Notfall behandelt werden.

**Hinweis:** Für Notimplantationen sollte ein entsprechend dimensionierter Everolimus-eluierender Metalstent verwendet werden.

**6.3 Anwendung in Verbindung mit anderen Verfahren**

- Die Gefäßvorbereitung bei komplizierten Läsionen kann zwar die Verwendung verschiedener mechanischer Atherektomieinstrumente umfassen, doch wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Verwendung von mechanischen Atherektomieinstrumenten (direktionale Atherektomiekatheter, rotationale Atherektomiekatheter) oder Laser-Angioplastiekathetern in Verbindung mit einer Absorb BVS-Implantation nicht formal in klinischen Studien untersucht.

**6.4 Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüst-/Systementfernung**

- Entfernung des Gerüstapplikationssystems vor der Gerüstentfaltung: Wenn die Entfernung des Gerüstapplikationssystems vor der Gerüstentfaltung erforderlich ist, sicherstellen, dass der Führungskatheter koaxial in Relation zum Gerüstapplikationssystem positioniert ist, und das Gerüstapplikationssystem vorsichtig in den Führungskatheter zurückziehen. Sollte zu **irgendem Zeitpunkt** beim Zurückziehen des Gerüstapplikationssystems in den Führungskatheter ein **ungewöhnlicher Widerstand** spürbar werden, das Gerüstapplikationssystem und den Führungskatheter **gemeinsam als Einheit entfernen**. Dieser Vorgang sollte unter direkter Durchleuchtungskontrolle erfolgen.
- Zurückziehen des Gerüstapplikationssystems/Nachdilationsballons vom entfalteten Gerüst:
  - Den Ballon deflatieren, indem am Inflationsgerät aspiriert wird. Die Deflation größerer und längerer Ballons dauert länger (bis zu 30 Sekunden) als die kleinerer und kürzerer Ballons. Die Ballondeflation unter Durchleuchtung überprüfen.
  - Das Inflationsgerät auf „negativen“ oder „neutralen“ Druck einstellen.
  - Die Position des Führungskatheters direkt außerhalb des Koronararterienostiums stabilisieren und den Katheter verantern. Die Führungsdrahtplatzierung durch das Gerüstsegment aufrechterhalten.
  - Das Gerüstapplikationssystem vorsichtig mit langsamem, stetigem Druck entfernen.5. Den reduzierten Hämostaseventil festziehen.

**Hinweise:**

**1. Wenn während des Zurückziehens des Katheters vom entfaltenen Gerüst Widerstand spürbar wird, folgende Schritte zur Optimierung des Ballonwiederauffaltvorgangs ausführen:**

- den Ballon erneut auf Nenndruck inflatieren, dann deflatieren und den Druck auf neutral schalten
- Schritt 1 bis 5 oben wiederholen

**2. Sollte nach dem erfolgreichen Zurückziehen des Ballons vom entfaltenen Gerüst zu **irgendem Zeitpunkt** während des Zurückziehens des Gerüstapplikationssystems oder des Nachdilationsballons **Widerstand** spürbar werden, das **gesamte System als Einheit entfernen**.**

- Ein Nichtbefolgen dieser Schritte und/oder Ausüben von übermäßigem Druck auf das Applikationssystem kann zum Verlust oder zur Beschädigung des Gerüsts und/oder von Komponenten des Applikationssystems führen.
- Falls es notwendig ist, den Führungsdraht für nachfolgende Zugänge zur Arterie bzw. Läsion zu verwenden, den Führungsdraht liegen lassen, während alle anderen Systemkomponenten entfernt werden.

**6.5 Vorsichtsmaßnahmen nach der Implantation**

- Falls ein Durchqueren eines neu entfaltenen Gerüsts mit einem Führungsdraht, Ballon, Applikationssystem oder bildgebenden Katheter notwendig ist,** vorsichtig vorgehen, damit die Gerüstgeometrie nicht beeinträchtigt wird.
- Nach dem Verfahren sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen (siehe Abschnitt 9.1 Individualisierung der Behandlung).

**6.6 MRT-Hinweis**

Vergleiche mit den XIENCE PRIME Metalstents\* weisen darauf hin, dass das Absorb BVS bedingt MRT-kompatibel ist und unter den folgenden Bedingungen sicher gescannt werden kann:

- Statisches Magnetfeld von maximal 3 Tesla
- Raumgradient von maximal 2500 Gauß/cm
- Maximale ganzkörpergemittelte spezifische Absorptionsrate (SAR) von 2,0 W/kg (normaler Betriebsmodus) für eine MRT-Aufnahme von höchstens 15 Minuten für jede Sequenz

Das Absorb BVS dürfte in dieser MRT-Umgebung nicht migrieren. Darüber hinaus dürfen keinerlei Sicherheitsprobleme in Bezug auf eine Erwärmung des Gerüsts oder der Markierungen vorliegen. Es werden keinerlei Probleme im Zusammenhang mit der Auswirkung der obigen MRT-Umgebung auf den Wirkstoffgehalt bzw. die Rate, mit welcher der Wirkstoff abgegeben wird, erwartet. Aufgrund seiner Materialeigenschaften gelten für das Absorb BVS zumindest dieselben MRT-Einschränkungen wie für den XIENCE PRIME Stent. Es ist nicht bekannt, ob die Bildqualität bei MRT-Untersuchungen beeinträchtigt wird, wenn sich der abgebildete Bereich im selben Bereich oder relativ nahe an der Position des Absorb BVS-Gerüsts befindet.

\* Nichtklinische Tests wurden an XIENCE PRIME Stents in einzelnen und überlappenden Konfigurationen bis zu einer Länge von 71 mm durchgeführt. Die Testergebnisse liegen als interne Daten bei Abbott Vascular vor.

**6.7 Arzneimittelinteraktionen**

Everolimus wird vom Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) in Darmwand und Leber umfassend metabolisiert und bildet ein Substrat für den Antiporтер P-Glycoprotein. Everolimus reduziert zudem nachweislich den Abbau bestimmter verschreibungspflichtiger Arzneimittel, wenn es zusammen mit Cyclosporin (CsA) oral verabreicht wird. Folglich sind bei oraler Verabreichung von Everolimus Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln möglich, u. a. mit Inhibitoren und Induktoren des CYP3A4-Isozyms, und die Resorption und anschließende Ausscheidung von Everolimus kann durch Arzneimittel, die sich auf diese Abbauewege auswirken, beeinträchtigt werden. Es wurden keine formalen Studien über Arzneimittelinteraktionen im Zusammenhang mit dem Absorb BVS-System durchgeführt. Das Risiko für systemische und lokale Wechselwirkungen in der Gefäßwand darf deshalb nicht außer Acht gelassen werden, wenn das Absorb BVS bei einem Patienten implantiert wird, der ein Arzneimittel mit bekannter Wechselwirkung mit Everolimus einnimmt.

Bei oraler Verabreichung von Everolimus sind Interaktionen mit folgenden Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln möglich:<sup>1,2</sup>

- CYP3A4/Pgp-Inhibitoren, die den Everolimus-Blutspiegel erhöhen können:
  - Immunsuppressivum Cyclosporin
  - Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol Ketoconazol)

- Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
- Kalziumentagonisten (z. B. Verapamil, Nicardipin, Diltiazem)
- Proteasehemmer (z. B. Nelfinavir, Indinavir, Amprenavir)
- Sonstige Wirkstoffe (z. B. Cisaprid, Metoclopramid, Bromocriptin, Cimetidin, Danazol)

- CYP3A4-Induktoren, die den Everolimus-Wirkstoffspiegel herabsetzen können:
  - Antibiotika (z. B. Rifampicin, Rifabutin)
  - Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)
  - Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin)
  - Glucocorticoide (z. B. Dexamethason, Prednison, Prednisolon)
  - HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Lovastatin)
  - Sonstige (z. B. Johanniskraut)

**6.8 Schwangerschaft**

Dieses Produkt (das Absorb BVS-System) und Everolimus wurden weder bei schwangernen oder stillenden Frauen noch bei Männern mit Kinderwunsch geprüft. Auswirkungen auf die fötale Entwicklung wurden nicht untersucht. Obwohl keine Kontraindikation besteht, sind Risiken und Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit derzeit noch nicht bekannt.

**7.0 KOMPLIKATIONEN**

**7.1 Bekannte Komplikationen**

Die in den klinischen ABSORB-Studien beobachteten Komplikationen beziehen sich auf die primären klinischen Ergebnisse hinsichtlich Tod, Herztod, Myokardinfarkt (MI), Q-Wellen- und Nicht-Q-Wellen-Infarkt), Revaskularisation der Ziellesion (TLR; durch perkutane Koronarintervention [PCI] oder Koronararterienbypass-Operation), Gerüstthrombose und ischämiebedingte (ID) schwere kardiale Komplikationen (MACE; Kombination aus Herztod, MI, ischämiebedingter TLR (ID-TLR)) und sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Alle anderen Komplikationen sind in Abschnitt 7.2. beschrieben.

**7.2 Mögliche Komplikationen**

Folgende Komplikationen können u. a. aus PCI, Behandlungsverfahren und der Implantation eines koronaren Gerüsts in nativen Koronararterien resultieren:

- akuter Verschluss
- Komplikationen an der Zugangsstelle
- Myokardinfarkt
- allergische Reaktion auf bzw. Überempfindlichkeit gegenüber Kontrastmitteln oder den Polymeren Poly(L-Lactid) (PLLA) und Poly(D,L-Lactid) (PDLLA) sowie Arzneimittelreaktionen auf Thrombozytenaggregationshemmer oder Kontrastmittel
- Aneurysma
- Arterienperforation
- Arterienruptur
- arteriovenöse Fistel
- Arrhythmien, atrial und ventrikulär
- transfusionsbedürftige Blutungskomplikationen
- Herzstillstand
- Herz-, Lungen- oder Nierenversagen
- Perikardtamponade
- Koronararterienaspermus
- Koronararterien- oder Gerüstembolie
- Koronararterien- oder Gerüstthrombose
- Tod
- Disektion der Koronararterie
- distale Embolien (Luft-, Gewebe- oder Thromboembolien)
- notfallmäßiger oder nicht Notfallmäßiger chirurgischer Eingriff
- Fieber
- Hypotonie/Hypertonie
- Infektion und Schmerzen
- Verletzung der Koronararterie
- Myokardiale Ischämie
- Übelkeit und Erbrechen
- Palpitationen
- Perikarderguss
- periphere Ischämie (infolge von Gefäßverletzung)
- periphere Nervenschädigung
- Lungenödem
- Aneurysma spurium (Pseudoaneurysma)
- Niereninsuffizienz/-versagen
- Restenose des gerüstgestützten Segments
- Schock
- Schlaganfall/zerebrovaskuläres Ereignis und TIA
- Totalverschluss der Koronararterie
- instabile oder stabile Angina pectoris
- vaskuläre Komplikationen, einschließlich an der Eintrittsstelle, die eine Gefäßreparatur erforderlich machen können
- ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Kammerflimmern und ventrikulärer Tachykardie
- Gefäßdissektion

Mit der täglichen oralen Einnahme von Everolimus einhergehende Komplikationen sind in den Informationen zum Wirkstoff<sup>1-3</sup> enthalten und sind u. a.:

- Bauchschmerzen
- Lymphezele
- Myalgie
- Übelkeit
- Mundulzera
- Schmerzen
- Pankreatitis
- Perikarderguss
- Pleuraerguss
- Pneumonie
- nichtinfektiöse Pneumonien
- pulmonal-alveoläre Proteinose
- Pyelonephritis
- Ausschlag
- Nierenversagen
- Renale tubuläre Nekrose
- Sepsis
- Komplikationen an OP-Wunden
- Thrombozytopenie
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Harnwegsinfektion
- venöse Thromboembolie
- Infektionen durch Viren, Bakterien und Pilze
- Erbrechen
- Wundinfektionen

### 8.0 KLINISCHE STUDIEN MIT DEM ABSORB BVS-SYSTEM

#### 8.1 Klinische Prüfung von ABSORB

Die klinische Erprobung von ABSORB erfolgte in einer prospektiven, einarmigen, offenen, multizentrischen, internationalen klinischen Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Absorb BVS in Koronararterien. Das Studiendesign sah eine Aufnahme von bis zu 30 Patienten in Kohorte A und anschließend etwa 80 Patienten in Kohorte B an ungefähr zehn (10) klinischen Prüfzentren in Europa und im Asien-/Pazifikraum vor.

**Einschlusskriterien:** Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit nachweislicher Angina, Myokardischämie oder positivem Funktionstestergebnis; bei gefährlichen Frauen negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor dem Indexverfahren und wirksame Empfängnisverhütung während der Teilnahme an dieser klinischen Erprobung; Unterzeichnung der Patienteninformation/Einverständniserklärung vor Aufnahme.

Angiographische Einschlusskriterien: Nominale Gefäßdurchmesser von 3,0 mm; Läsionslänge <8 mm laut Sichtprüfung, verlängert auf ≤14 mm für das 3,0 x 18 mm große Gerüst; prozentualer Durchmesser der Stenose (%DS) von ≥50 % und <100 %; TIMI-Fluss von ≥1. Primäre angiographische Ausschlusskriterien: Aortostale Lage; Lage am linken Hauptastm innerhalb von 2 mm des Abgangs der LAD oder LCX; übermäßige Gefäßkrümmungen proximal zur oder in der Läsion; extreme Abwinkelung (>90°); starke Verkalkung; Restenose aus einem früheren Eingriff; Thrombus im Zielgefäß; andere klinisch signifikante Läsionen im Zielgefäß oder in einem Seitenast.

**Behandlungsstrategie:** Die Verdilatation der Ziellesion war obligatorisch. Eine geplante Überlappung von Absorb BVS war nicht erlaubt. Eine Notimplantation musste mit überlappendem XIENCE V Stent geeigneter Länge durchgeführt werden, und wenn dieser nicht verfügbar war, musste ein CYPHER® Sirolimus-eluierender Stent verwendet werden. Eine Notimplantation mit dem Absorb BVS war nicht erlaubt. Die Nachdilatation war der Entscheidung des Kardiologen überlassen, durfte jedoch nur mit Ballons durchgeführt werden, die den Gerüstabmessungen entsprachen.

**Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern:** Probanden, die bisher keine Dauertherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten hatten, mussten 6 bis 72 Stunden vor dem Indexverfahren, aber nicht später als 1 Stunde nach dem Verfahren eine Sättigungsdosis von Clopidogrel-Bisulfat ≥300 mg und Aspirin ≥300 mg erhalten. Während der Gerüstimplantation mussten alle Patienten gemäß dem Versorgungsstandard des klinischen Zentrums eine Antikoagulation/- oder andere gerinnungshemmende Behandlung erhalten. Alle Patienten mussten mindestens 6 Monate täglich Clopidogrel-Bisulfat 75 mg und für die restliche Dauer der klinischen Studie (5 Jahre) Aspirin ≥75 mg einnehmen. Patienten, bei denen sich eine Empfindlichkeit gegenüber Clopidogrel-Bisulfat entwickelte, wurden auf Ticlopidin/drochmid mit einer dem Versorgungsstandard des Krankenhauses entsprechenden Dosis umgestellt.

#### 8.2 ABSORB Kohorte A

##### 8.2.1 Methodologie und derzeitiger Stand

Die insgesamt 30 Patienten der Kohorte A wurden zwischen dem 7. März 2006 und dem 18. Juli 2006 an vier klinischen Prüfzentren in Europa und Neuseeland aufgenommen. Das für Kohorte A vorgesehene Absorb BVS wurde im Rahmen der ABSORB-Studie, Kohorte A, bei Patienten mit einer einzelnen *De-novo*-Läsion in nativen Koronararterien implantiert. Zu Beginn der Studie wurde die Größe 3,0 x 12 mm verwendet. Die Größe 3,0 x 18 mm wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt nach Aufnahme in die Studie verfügbar und nur bei 2 Patienten verwendet. Daten aus der klinischen Nachbeobachtung bis 30, 180, 270 Tage, 1 Jahr, 18 Monate, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre und 5 Jahre sowie Angiographie-, IVUS-, IVUS-VH-, Palpographie- und OCT-Daten bis 180 Tage und 2 Jahre liegen vor. Des Weiteren sind MSC-T-Daten bis 18 Monate und koronare vasomotorische Daten bis 2 Jahre verfügbar. Es werden keine weitere klinischen Beobachtungen an ABSORB Kohorte A durchgeführt, da die Nachuntersuchung nach 5 Jahren die letzte Studienvisite war.

##### 8.2.2 Klinisches Ergebnis nach 5 Jahren

Nach 5 Jahren betrug die Rate für ischämiebedingtes MACE (schwere kardiale Komplikation, definiert als kombinierter Endpunkt von Herztod, MI oder ID-TLR) 3,4 % (**Tabelle 4**). Nur ein Nicht-Q-Wellen-MI (Spitzen-Troponin 2,21 µg/l) trat auf. Dieser stand mit der Behandlung einer nicht den Fluss limitierenden Stenose (COA-Durchmesser der Stenose 42 %) eines Absorb BVS in Verbindung, das 46 Tage vorher bei einem Patienten implantiert wurde, der eine Ruheanginaepiäodie ohne elektrokardiographischen Nachweis einer Ischämie erlitten hatte. Als Sicherheitsmaßnahme wurde das Polymergerüst mit einem arzneimittel-eluierenden Metalstent abgedeckt. In dem Zeitraum zwischen 6 Monaten und 5 Jahren wurde kein neues MACE erfasst. Es traten keine Gerüstthrombosen gemäß Definition des Prüfpplans oder Academic Research Consortium (ARC) auf.

| Hierarchische Raten                                                   | 6 Monate (N=30) | 12 Monate (N=29)† | 2 Jahre (N=29)† | 3 Jahre (N=29)† | 4 Jahre (N=29)† | 5 Jahre (N=29)† |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Herztod, %                                                            | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| MI, % (n)                                                             | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Q-Wellen-MI                                                           | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Nicht-Q-Wellen-MI                                                     | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Ischämiebedingte TLR, %                                               | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| durch PCI                                                             | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| durch CABG                                                            | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Ischämiebedingtes MACE (Herztod, MI oder ischämiebedingte TLR), % (n) | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Gerüstthrombose, %                                                    | 0               | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |

**Hinweise:**

- Der Nenner schließt Patienten ohne Nachbeobachtungsdaten und, bei denen es nicht zu den folgenden Komplikationen kam, aus: Tod, MI, jegliche Revaskularisation (TLR, TVR, MIVR).
- † Ein Patient brach nach 6 Monaten offiziell die Studie ab.
- \* Bei diesem Patienten wurde auch eine TLR durchgeführt, die nicht als ID-TLR (DS = 42 %) eingestuft wurde. Nach dem Eingriff wurde mittels Troponintest ein Nicht-Q-Wellen-MI diagnostiziert. Der Patient verstarb 888 Tage nach dem Eingriff an seiner Hodgkin-Krankheit.

<sup>1</sup> Certican® Basistext, neuester Stand der Information 21. Mai 2013, Novartis.  
<sup>2</sup> Afinitor® Fachinformation, Datum der Erteilung der Zulassung November 2013, Novartis.  
<sup>3</sup> Certican® Basistext, neuester Stand der Information 21. Mai 2013, Novartis.  
<sup>4</sup> Afinitor® Fachinformation, Datum der Erteilung der Zulassung November 2013, Novartis.

8.2.3 Angiographische, IVUS- und OCT-Ergebnisse nach 180 Tagen und 2 Jahren

QCA-Ergebnisse wurden zu folgenden Zeitpunkten erfasst: zu Beginn, direkt nach dem Verfahren, nach 180 Tagen und nach 2 Jahren. Die Daten nach 180 Tagen zeigten einen akzeptablen gerüstinternen Lumenverlust von 0,43 ± 0,37 mm, der wahrscheinlich durch bioaktives Remodelling oder späte mechanische Rückstellung (Recoil) bedingt war. Zwischen 180 Tagen und 2 Jahren war die Veränderung des Lumenverlusts im Gerüst sehr gering (0,48 ± 0,28 mm).

Eine IVUS-Analyse (intravaskulärer Grauskaia-Ultraschall) nach 180 Tagen zeigte eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen Lumenbereichs ( $6,04 \pm 1,12 \text{ mm}^2$  nach dem Verfahren gegenüber  $5,19 \pm 1,33 \text{ mm}^2$  nach 180 Tagen,  $p < 0,001$ ). Der Gefäßbereich blieb konstant zwischen Ausgangsbefund und Nachuntersuchung nach 180 Tagen ( $13,49 \pm 3,74 \text{ mm}^2$  gegenüber  $13,79 \pm 3,84 \text{ mm}^2$ ), wodurch bestätigt wird, dass kein signifikantes expansives oder kontraktives Remodelling stattgefunden hat. Die primäre Beobachtung im Grauskaia-IVUS nach 2 Jahren war eine Erhöhung des minimalen Lumenbereichs und durchschnittlichen Lumenbereichs/Volumens in Verbindung mit einer signifikanten Reduktion des Plaquebereichs/Volumens im Zeitraum zwischen 6 Monaten und 2 Jahren.

Eine visuelle Beurteilung von insgesamt 671 erkennbaren Gerüststrüpfen in der OCT-Gruppe ( $n=13$ ) nach 180 Tagen zeigte bei 93 % der beurteilten Gerüststrüpfen eine gute Gefäßwandapposition, und 99 % der Gerüststrüpfen waren von Gewebe bedeckt. Von der seriellen OCT-Gruppe ( $n=7$ ) wurden serielle Daten nach dem Verfahren, nach 180 Tagen und nach 2 Jahren erfasst (Intention-to-Treat-Population). Die Anzahl erkennbarer Gerüststrüpfen verringerte sich von 403 bei der Ausgangsuntersuchung auf 368 bei der Nachuntersuchung nach 180 Tagen und auf 264 bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren (3,45 % Reduktion innerhalb von zwei Jahren), alle mit guter Gewebebedeckung und Wandapposition. In einer vorläufigen Analyse wurde ein direkter Vergleich der OCT-Daten vor der Explantation mit der Histologie nach der Explantation verglichen. Der Vergleich zeigte keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein oder Fehlen von in der OCT sichtbaren Merkmalen (erkennbare Gerüstgruppen) und dem Vorhandensein oder Fehlen von Polyactidpolymer im Gefäß. Das bedeutet, dass sichtbare OCT-Merkmale (erkennbare Gerüstgruppen) nicht unbedingt auf eine mangelnde Resorption hinweisen, sondern dass ein Fehlen von erkennbaren Gerüststrüpfen in der OCT die Resorption bestätigt. Das Lumen hatte in allen Fällen eine normale Form mit glatten, gut abgegrenzten Rändern, und es wurde kein intraluminales Gewebe beobachtet. Eine wichtige Beobachtung ist die signifikante Reduktion der minimalen und mittleren Lumenfläche zwischen der Beurteilung nach dem Verfahren und nach 180 Tagen, der zwischen 180 Tagen und 2 Jahren allerdings eine zahlenmäßige Vergrößerung folgte.

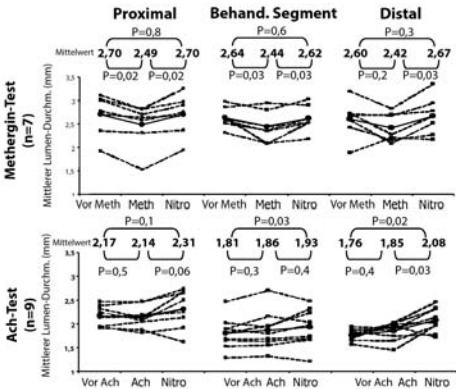
8.2.4 Ergebnisse bei der vasomotorischen Funktion nach 2 Jahren

Nach 2 Jahren wurde die vasomotorische Funktion proximal, innerhalb und distal der (mit dem Gerüst) behandelten Segmente beurteilt. Je nach lokaler Praxis wurde dazu entweder das endothelunabhängige vasoaktive Methylergononmaleat (Methergin, Novartis, Basel, Schweiz) oder das endothelabhängige vasoaktive Acetylcholin (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japan) verwendet.

In der Methergin-Gruppe ( $n=7$ ) wurde eine signifikante Vaskokonstriktion in den proximalen und in den gerüstgestützten Segmenten beobachtet (Abbildung 1). In der Acetylcholin-Gruppe ( $n=9$ ) zeigte sich bei fünf Patienten eine Vasodilatation, obwohl die allgemeine Veränderung des Gefäßdurchmessers statistisch nicht signifikant war. Durch Nitrate wurde im Verhältnis zu den Ausgangsmessungen (vor der Gabe von Acetylcholin) nach 2 Jahren eine signifikante Vasodilatation in den gerüstgestützten und distalen Segmenten ausgelöst. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die vasomotorische Funktion in den behandelten Segmenten möglicherweise wiederhergestellt wird, nachdem das Absorb BVS der Kohorte A resorbiert wurde. Weitere Daten zu den Gefäßreaktionen werden in laufenden klinischen Studien erhoben.

Für die gepaarten Vergleiche zwischen verschiedenen Zeitpunkten wurde der Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon für kontinuierliche Prüfvariablen herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnisse der Prüfungen mit Acetylcholin und Methergin in den proximalen, gerüstgestützten und distalen Segmenten



8.2.5 Diskussion

In dieser prospektiven, einarmigen Open-Label-Studie wurde für das Absorb BVS akuter Erfolg und Sicherheit 30 Tage nach Implantation nachgewiesen: 100 % verfahrensbezogener Erfolg, 94 % produktbezogener Erfolg und erfolgreiche Revascularisation der Ziellesion, belegt durch postoperative angiographische und IVUS-Untersuchungen. Die hervorragende klinische Sicherheit ist konstant bis zur 5-Jahres-Untersuchung, d. h., es traten innerhalb von 5 Jahren kein Herztod, keine ID-TLRs und keine Gerüstthrombosen auf, und es wurde nur ein Nicht-Q-Wellen-MI gemeldet. Auch nach Absetzen von Thienopyridin trat keine Gerüstthrombose ein und nach 5 Jahren lagen keine Anzeichen für eine weitere ischämiebedingte Restenose der Ziellesion vor. Durch die Verwendung verschiedener Bildgebungsmodalitäten wurden mehrere wichtige Erkenntnisse gewonnen. Nach 180 Tagen zeigte sich angiographisch ein gerüstinterner Lumenverlust von 0,43 mm, was höher war als bei der vorher im XIENCE V nach 6 Monaten (SPIRIT FIRST) erfasste Wert und möglicherweise durch bioaktives Remodelling oder mechanisches spätes Recoil verursacht wurde. Im IVUS zeigte sich eine geringe gerüstinterne neointimale Hyperplasie: 5,32 % Volumenobstruktion im Gerüst, 4,09 mm<sup>3</sup> neointimales Volumen im Gerüst. Diese Ergebnisse bestätigen die positive restenosehemmende Wirkung des Medikaments.

Die angiographischen Ergebnisse nach 2 Jahren zeigten einen akzeptablen gerüstinternen 2-Jahres-Lumenverlust von 0,48 mm, wobei die Veränderungen zwischen dem 6-Monatszeitpunkt (0,43 mm) und dem 2-Jahreszeitpunkt minimal waren. Im Gegensatz dazu

zeigten die IVUS- und OCT-Daten eine Lumenvergrößerung zwischen der Beurteilung nach 6 Monaten und nach 2 Jahren. Diese gegensätzlichen Befunde der Lumenveränderungen in der angiographischen und intrakoronaren Bildgebung bedürfen einer Klärung in zukünftigen klinischen Studien.

Nach 2 Jahren hatten sich Molekulargewicht und Masse derart verringert, dass keine Echogenität mehr vorhanden war, d. h., die Gerüststrüpfen waren mit intravaskulärem Ultraschall nicht mehr erkennbar und nur durch IVUS konnten einzelne Merkmale sichtbar gemacht werden. Einige Patienten wiesen in der OCT sichtbare Merkmale auf, die mit der Gefäßheilung in Verbindung standen. Bei diesen Patienten zeigte die OCT jedoch eine optisch homogene Gefäßwandstruktur, die in Verbindung mit der potenziellen Wiederherstellung der vasomotorischen Funktion auf eine Heilung der Arterie hinweist.

8.3 ABSORB Kohorte B

8.3.1 Methodologie und derzeitiger Stand

Basierend auf dem in Kohorte A beobachteten soliden Sicherheitsprofil des Absorb BVS-Systems Kohorte A wurde am 19. März 2009 die Kohorte B der ABSORB-Studie initiiert, um das Absorb BVS-System in einer prospektiven, multizentrischen Open-Label-Registrierstudie zu beurteilen. Probanden mit bis zu zwei *De-novo*-Läsionen in nativen Koronararterien in separaten epikardialen Gefäßen mit einem visuell abgeschätzten nominalen Gefäßdurchmesser von 3,0 mm und einer Läsionslänge von  $\leq 14$  mm wurden in die Studie aufgenommen und erhielten ein 3,0 x 18 mm Absorb BVS pro behandelte Läsion. An dieser Studie nahmen zwölf klinische Prüftentren in Europa, Australien und Neuseeland teil.

Die Aufnahme von 101 Patienten (45 Patienten in Gruppe 1 mit Nachuntersuchungsterminen nach 180 Tagen und 2 Jahren und 56 Patienten in Gruppe 2 mit Nachuntersuchungsterminen nach 1 Jahr und 3 Jahren) in die Kohorte B war am 6. November 2009 abgeschlossen. Derzeit stehen klinische Daten für 6 Monate, 9 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach Eingriff zur Verfügung. Außerdem stehen angiographische und IVUS-Ergebnisse nach 2 Jahren für die Probanden in Gruppe 1 und ähnliche Daten nach 1 Jahr und 3 Jahren für die Probanden in Gruppe 2 zur Verfügung. Die Nachbeobachtungsphase ist noch nicht abgeschlossen. Die Patienten werden bis zu 5 Jahre nachbeobachtet.

8.3.2 Klinische Ergebnisse für die gesamte Kohorte B

Tabelle 5 zeigt die klinischen Ergebnisse nach 3 Jahren für alle Probanden in Kohorte B der ABSORB-Studie (101 Patienten).

|                                                                      | Tabelle 5: Hierarchisch geordnete klinische Ergebnisse für Kohorte B (ITT-Population) |          |          |         |         |           |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------|---------|-----------|
|                                                                      | 30 Tage                                                                               | 6 Monate | 9 Monate | 1 Jahr  | 2 Jahre | 3 Jahre   |
|                                                                      | n=101                                                                                 | n=101    | n=101    | n=101   | n=100*  | n=100*    |
| Herztd, %                                                            | 0                                                                                     | 0        | 0        | 0       | 0       | 0         |
| MI, % (n)                                                            | 2,0 (2)                                                                               | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)   |
| Q-Wellen-MI                                                          | 0                                                                                     | 0        | 0        | 0       | 0       | 0         |
| Nicht-Q-Wellen-MI                                                    | 2,0 (2)                                                                               | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)   |
| Ischämiebedingte TLR, % (n)                                          | 0                                                                                     | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4) | 6,0 (6) | 7,0 (7)   |
| durch PCI                                                            | 0                                                                                     | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4) | 6,0 (6) | 7,0 (7)   |
| durch CABG                                                           | 0                                                                                     | 0        | 0        | 0       | 0       | 0         |
| Ischämiebedingtes MACE (Herztd, MI oder ischämiebedingte TLR), % (n) | 2,0 (2)                                                                               | 5,0 (5)  | 5,0 (5)  | 6,9 (7) | 9,0 (9) | 10,0 (10) |
| Gerüstthrombose (%)                                                  | 0                                                                                     | 0        | 0        | 0       | 0       | 0         |

Daten in % (Anzahl Patienten); MACE = (Herztd, MI oder ischämiebedingte TLR)

\* Ein Patient ging nach der Nachuntersuchungsvsitsite nach 2 Jahren verloren.

Für die gesamte Kohorte B (101 Patienten) wurden drei Nicht-Q-Wellen-MIs gemeldet, zwei davon während des Krankenhausaufenthalts und einer 43 Tage nach dem Verfahren. Nach 3 Jahren wurden 7 ID-TLRs bei PCI gemeldet. Die MACE-Gesamtrate betrug nach 3 Jahren 10,0 %. In keiner der beiden Gruppen wurden Fälle von Herztd oder Gerüstthrombose gemäß Definition des Prüfpfals oder des ARC gemeldet.

Die Ergebnisse der gesamten Kohorte B (101 Patienten) nach 3 Jahren sind zahlenmäßig höher als die Ergebnisse der Kohorte A (30 Patienten) nach 3 Jahren. Die klinischen Ergebnisse nach 36 Monaten zeigten eine MACE-Rate von 3,4 % in der ABSORB-Kohorte A und 10,0 % in der gesamten Kohorte B. In keiner der beiden Gruppen gab es Fälle von Herztd oder Gerüstthrombose. Die in Kohorte A ermittelte Leistung und Sicherheit wird weiterhin durch die klinischen Ergebnisse aus Kohorte B bestätigt.

8.3.3 Angiographische, IVUS- und OCT-Ergebnisse nach 180 Tagen, 1 Jahr, 2 und 3 Jahren

Die Angiographieergebnisse aus Kohorte B, Gruppe 1 (Kohorte B1) nach 180 Tagen zeigten einen Lumenverlust von 0,19 mm ( $n=42$ ) im Vergleich zum Lumenverlust von 0,10 mm ( $n=23$ ) beim 3,0 x 18 mm XIENCE V Everolimus-eluierenden Koronarstentsystem (XIENCE V ECSSS), das in der SPIRIT FIRST In-Man-Studie untersucht wurde, und sind sehr positiv im Vergleich zum Lumenverlust von 0,43 mm ( $n=26$ ) aus Kohorte A.

Nach 180 Tagen zeigten die IVUS-Ergebnisse aus Kohorte B1 eine begrenzte gerüstinterne neointimale Hyperplasie, wobei die Volumenobstruktion (VO) 1,2 % ( $n=40$ ) betrug und die Fläche der neointimalen Hyperplasie 0,08 mm<sup>2</sup> ( $n=40$ ) war. Diese Ergebnisse sind positiv im Vergleich zu XIENCE V ECSSS in der SPIRIT FIRST-Studie (VO von 8,0 % [ $n=21$ ] und NIH-Fläche von 0,56 mm<sup>2</sup> [ $n=21$ ]) und zu den Ergebnissen aus Kohorte A (VO von 5,3 % [ $n=25$ ] und NIH-Fläche von 0,29 mm<sup>2</sup> [ $n=25$ ]). Wie in der Kohorte A beobachtet, zeigte sich im IVUS nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion des mittleren Lumenbereichs (von 6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [ $n=37$ ] nach dem Verfahren auf 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [ $n=37$ ] nach 180 Tagen,  $p=0,0048$ ). Der Gefäßbereich blieb vergleichbar zwischen Ausgangsbefund und Nachuntersuchung nach 180 Tagen (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [ $n=37$ ] gegenüber 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [ $n=37$ ]), wodurch bestätigt wird, dass kein signifikantes expansives oder kontraktives Remodelling stattgefunden hat.

Die Angiographieergebnisse nach 1 Jahr aus Kohorte B, Gruppe 2 (Kohorte B2), zeigten einen Lumenverlust von 0,27 mm ( $n=56$ ), der in etwa dem Lumenverlust von 0,23 mm ( $n=22$ ) beim 3,0 x 18 mm XIENCE V entspricht, der in der SPIRIT FIRST-Studie beobachtet wurde. Nach 1 Jahr zeigten die IVUS-Ergebnisse aus Kohorte B2 ( $n=54$ ) begrenzte gerüstinterne neointimale Hyperplasie, wobei der Prozentsatz der Flächenobstruktion im Gerüst und die Fläche der neointimalen Hyperplasie minimal waren (1,43 % bzw. 0,09 mm<sup>2</sup>). Der Anstieg der gesamten Plaquefläche mit einem begleitenden Anstieg der Gefäßfläche im Laufe der Zeit statistisch signifikant, jedoch klinisch irrelevant. Darüber hinaus blieb die durchschnittliche Lumenfläche zwischen dem Eingriff (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) und 1 Jahr (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>) stabil. In der OCT gab es keine signifikante Änderung der mittleren und der minimalen Gerüstfläche zwischen dem Eingriff und 1 Jahr ( $n=21$ ). Die minimale Lumenfläche reduzierte sich und die mittlere

Lumenfläche reduzierte sich signifikant als Ergebnis der Zunahme der mittleren neointimalen Fläche (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), was jedoch nicht klinisch relevant war. Die Lumenstenose stieg von 20,2 % nach dem Eingriff auf 26,9 % nach 1 Jahr statistisch signifikant, jedoch klinisch irrelevant an. Diese Daten belegen weiter, dass es zu keiner Reduktion der Gerüstfläche kam.

Ergebnisse aus Bildstudien nach 2 Jahren aus Kohorte B Gruppe 1 (Kohorte B1) zeigten einen angiographischen gerüstinternen Lumenverlust von 0,27 mm ( $n=38$ ), was nach dem 1 Jahr bei Kohorte B Gruppe 2 beobachteten Lumenverlust entspricht, aber unter dem für XIENCE V in der SPIRIT II-Studie berichteten Wert von 0,33 mm ( $n=83$ ) liegt. Die IVUS-Daten nach 2 Jahren ( $n=33$ ) offenbarten ein für Absorb BVS einmaliges Ergebnis, nämlich eine Vergrößerung der durchschnittlichen Gerüstfläche zwischen 6 Monaten und 2 Jahren (6,42 mm<sup>2</sup> vs. 7,08 mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). Diese Vergrößerung lag über der beobachteten Zunahme der neointimalen Hyperplasie und ging einher mit einer Zunahme der mittleren Lumenfläche (6,36 mm<sup>2</sup> vs. 6,85 mm<sup>2</sup>,  $p=0,0105$ ). Die IVUS-Ergebnisse wurden nach dem Verfahren, nach 6 Monaten und nach 2 Jahren per gepaarter vergleichender (Sequenz-)Analyse berichtet. Gleichermaßen zeigten OCT-Daten ( $n=23$ ) per gepaarter (Sequenz-)Analyse einen Rückgang der mittleren Rippenkoeffizienten zwischen 6 Monaten und 2 Jahren von 0,20 mm auf 0,15 mm<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ), die mittlere neointimale Fläche nahm zu, blieb nach 2 Jahren jedoch minimal (1,43 mm vs. 2,11 mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ), und die mittlere Lumenfläche blieb unverändert. Darüber hinaus nahm die mittlere Gerüstfläche von 7,47 mm<sup>2</sup> nach dem Verfahren auf 8,24 mm<sup>2</sup> ( $p=0,0155$ ) nach 2 Jahren zu, was auf abnehmende mechanische Integrität des Gerüsts und eine potenzielle Gefäßweiterung schließen lässt. Der Neointimalüberzug der Gerüststrüpfen war nach 6 Monaten (98 %) bzw. 2 Jahren (99 %) nahezu abgeschlossen.

Nach 3 Jahren ab Eingriff ergaben die IVUS-Ergebnisse von Kohorte B Gruppe 2 (Kohorte B2,  $n=44$ ) eine Gerüstvergrößerung (durchschnittliche Gerüstfläche 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p < 0,0001$ ) sowie eine Vergrößerung der durchschnittlichen Lumenfläche (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p=0,0006$ ). Die Lumenvergrößerung in der Nachbeobachtungszeit ist von besonderem Interesse, weil die Gefäßfläche (durchschnittliche Gefäßfläche 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p=0,407$ ) trotz einer Vergrößerung der neointimalen Fläche (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 0,28 ± 0,44 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p < 0,0001$ ) erhalten blieb. Die OCT-Ergebnisse nach 3 Jahren ( $n=18$ ) spiegeln ebenfalls die Gerüstvergrößerung zwischen 1 Jahr und 3 Jahren wider (mittlere Gerüstfläche 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p=0,008$ ). Die Lumenfläche blieb relativ konstant (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p=0,679$ ). Die Gefäßfläche wurde nicht bestimmt, da man mit der OCT-Technik die Lamina elastica externa nicht abgrenzen kann. Allgemein blieb die neointimale Hyperplasie gering, obwohl ein Anstieg zwischen 1 Jahr und 3 Jahren zu beobachten war (mittlere neointimale Fläche 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> nach 1 Jahr vs. 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> nach 3 Jahren,  $p < 0,0001$ ).

8.3.4 Diskussion

Insgesamt wurden 101 Patienten aufgenommen, und die klinischen Daten bis zu 3 Jahren sind für die gesamte Kohorte verfügbar. Zusätzlich sind Bilddaten bis zum 180-Tagezeitpunkt und 2-Jahreszeitpunkt für die 45 Patienten in Kohorte B1 und bis zum 1-Jahres- und 3-Jahreszeitpunkt für die 56 Patienten in Kohorte B2 verfügbar. Insgesamt wurde für das Absorb BVS-System akuter Erfolg (98 % verfahrensbezogener und 100 % produktbezogener Erfolg) und Sicherheit bis 3 Jahre nach der Implantation nachgewiesen. Nach 3 Jahren war die MACE-Rate mit 3,4 % in der ABSORB-Kohorte A und 10,0 % in Kohorte B weiterhin niedrig. In keiner der beiden Kohorten gab es Fälle von Herztd oder Gerüstthrombose. Durch diese Ergebnisse werden die Leistung und Sicherheit in den Studien für Kohorte A und Kohorte B weiterhin bestätigt.

Bildstudien aus Kohorte B lassen darauf schließen, dass sich der angiographische Lumenverlust zwischen 1 Jahr und 3 Jahren stabilisiert. In Gruppe B1 und B2 zeigten die IVUS-Befunde eine Expansion des Gerüsts und der Lumenabmessungen zwischen 6 Monaten und 2 Jahren bzw. zwischen 1 und 3 Jahren, die mit der Gerüstexpansion in der OCT übereinstimmen. Dies weist auf eine Bioresorption des Gerüsts unter gleichzeitigem Verlust der Struktur hin. Hierbei handelt es sich um ein einmaliges Phänomen bei bioresorbierbaren vaskulären Gerüstsystemen, das sich von den Befunden bei serieller IVUS-Bildgebung von arzneimittel-eluierenden Metallstents unterscheidet, bei denen eine Lumenexpansion in der Nachbeobachtungszeit nicht zu beobachten war.<sup>5</sup> Die Nachbeobachtungsphase ist noch nicht abgeschlossen. Die Patienten werden bis zu 5 Jahre nachbeobachtet.

8.4 ABSORB EXTEND

Das Hauptziel der ABSORB EXTEND-Studie ist die fortgesetzte Beurteilung der Sicherheit und Leistung des Absorb BVS-Systems in einer größeren länderübergreifenden Patientenpopulation. Bei dieser Studie werden klinische Daten ohne die Effekte umfangreicher Bildstudien erfasst. Behandelte Läsionen sind etwas komplexer als solche in früheren ABSORB-Studien. Längere Läsionen sind erlaubt, indem eine geplante Überlappung des Absorb BVS angewendet oder längere Absorb BVS-Größen verwendet werden, wenn diese erhältlich sind. Im folgenden Abschnitt werden der Studienaufbau und die klinischen Zwischenergebnisse aus der ABSORB EXTEND-Studie zusammengefasst.

8.4.1 Methodologie und derzeitiger Stand

ABSORB EXTEND ist eine prospektive, einarmige, offene klinische Studie mit dem Ziel, bis zu 1.000 Patienten an bis zu 100 Prüftentren weltweit zu registrieren. Bei jedem Patienten sollen bis zu zwei *De-novo*-Läsionen der nativen Koronararterien behandelt werden, wobei sich jede Läsion in einem anderen Epikardialgefäß befindet. Patienten mit einer Zielaktionslänge  $\leq 28$  mm und für die Behandlung mit Absorb BVS geeigneten Referenzgefäßgrößen können in ABSORB EXTEND registriert werden. Das 3,0 x 18 mm Absorb BVS ist seit Beginn der Studienregistrierung erhältlich. Die Größen 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 und 3,5 x 28 mm wurden in die Studie eingebracht, sobald sie erhältlich waren. Die Aufnahme der Patienten für ABSORB EXTEND war mit 807 Patienten im Oktober 2013 abgeschlossen. Die Patienten werden bis zu 3 Jahre lang nachbeobachtet.

8.4.2 Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse bis zu 1 Jahr (Stichtag für Zwischendatenerhebung)

Zum Stichtag 3. Dezember 2012 standen aus den insgesamt 605 in ABSORB EXTEND registrierten Patienten für jeweils 591, 537 bzw. 450 Patienten klinische Nachbeobachtungsdaten nach 37 Tagen (30 Tage ± 7-Tage-Fenster), 194 Tagen (180 Tage ± 14-Tage-Fenster) bzw. 393 Tagen (365 Tage ± 28-Tage-Fenster) zur Verfügung (Tabelle 6). Die kombinierten Endpunkte sind anhand der Protokolldefinitionen für MI dargestellt. Die kombinierten Endpunkte basieren auf nichthierarchischen Zählungen, sofern nicht anderweitig ausgewiesen.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo W, Manari A, Varenne O, Sutrop MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

Tabelle 6: ABSORB EXTEND, Anzahl Patienten mit ischämiebedingten Komplikationen bis 393 Tage (Population: alle registrierten Patienten)

| Ereignisse                   | ABSORB EXTEND<br>0-37 Tage<br>(n=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 Tage<br>(n=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 Tage<br>(n=450) |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Hierarchische MACE           | 2,4 % (14/591)                        | 3,0 % (16/537)                         | 4,2 % (19/450)                         |
| Hierarchisches TVF           | 2,4 % (14/591)                        | 3,4 % (18/537)                         | 4,7 % (21/450)                         |
| Nichthierarchische Zählungen |                                       |                                        |                                        |
| Herztod                      | 0,2 % (1/591)                         | 0,2 % (1/537)                          | 0,2 % (1/450)                          |
| MI                           | 2,4 % (14/591)                        | 2,8 % (15/537)                         | 2,9 % (13/450)                         |
| QMI                          | 0,7 % (4/591)                         | 0,6 % (3/537)                          | 0,9 % (4/450)                          |
| NQMI                         | 1,7 % (10/591)                        | 2,2 % (12/537)                         | 2,0 % (9/450)                          |
| ID-TLR                       | 0,3 % (2/591)                         | 0,6 % (3/537)                          | 1,8 % (8/450)                          |
| ID-nicht-TL-TVR              | 0,0 % (0/591)                         | 0,6 % (3/537)                          | 0,9 % (4/450)                          |
| Gerüsthrombose               | 0-30 Tage                             | 0-194 Tage                             | 0-393 Tage                             |
| Definitiv                    | 0,3 % (2/591)                         | 0,4 % (2/536)                          | 0,7 % (3/449)                          |
| Wahrscheinlich               | 0,2 % (1/591)                         | 0,2 % (1/536)                          | 0,2% (1/449)                           |
| Definitiv/<br>wahrscheinlich | 0,5 % (3/591)                         | 0,6 % (3/536)                          | 0,9 % (4/449)                          |

Hinweis: Probanden werden nur einmal für jede Ereignisart in jedem Zeitraum gezählt.  
Hinweis: Alle Tabelleneinträge wurden aus den Daten mit Stichtag 3. Dezember 2012 für die Datenerhebung berechnet.

Die MACE- und TVF-Raten von 2,4 % nach 37 Tagen waren bedingt durch MI-Ereignisse (10 NQMI und 3 QMI hierarchisch), alle in Zusammenhang mit dem Zielgefäß. Es gab einen Herztod gemäß ARC-Definition. Die nichthierarchische MI-Gesamtrate nach 37 Tagen betrug 2,4 % (14/591) (10 NQMI und 4 QMI).

Die MACE-Rate stieg nach 6 Monaten auf 3,0 %, was in erster Linie auf die 15 hierarchischen MI und den 1 Herztod zurückgeführt werden kann. Die TVF-Rate nach 6 Monaten betrug 3,4 % (18/537 [1 Herztod, 15 MI und 2 ID-nicht-TL-TVR hierarchisch]). Ein Patient, der nach 108 Tagen verstarb, wurde als Herztod gemäß ARC-Definition für Herztod eingestuft (0,2 % nach 194 Tagen, 1/537). Bei diesen Patienten wurde kein Absorb BVS in der Zielläsion implantiert, da sich beim Durchdringen der Läsion mit Absorb BVS Komplikationen einstellten. Stattdessen wurde ein Everolimus-eluierender Metallstent implantiert. Im gleichen Zeitraum betrug die ID-TLR-Rate 0,6 % (3/537) aufgrund der 2 aufgetretenen ID-TLR-Ereignisse durch PCI und das 1 ID-TLR-Ereignis durch CABG. Die ID-nicht-TL-TVR-Rate betrug 0,6 % (3/537) aufgrund der 2 aufgetretenen ID-nicht-TL-TVR-Ereignisse durch CABG und das 1 ID-nicht-TL-TVR-Ereignis durch PCI.

Nach 1 Jahr betrug die MACE-Rate 4,2 % (19/450 [1 Herztod, 13 MI (gemäß Protokoll) und 5 ID-TLR hierarchisch]). Die TVF-Rate betrug 4,7 % (21/450 [1 Herztod, 13 MI (gemäß Protokoll), 5 ID-TLR und 2 ID-nicht-TL-TVR hierarchisch]). Die nichthierarchische MI-Gesamtrate (gemäß Protokoll) nach 393 Tagen betrug 2,9 % (13/450) (9 NQMI und 4 QMI).

8.4.3 Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse bis zu 2 Jahren (Stichtag für Zwischendatenerhebung)

In der Untergruppe der ersten 250 Patienten, die die Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren (758 Tage; 19. Juli 2013 Stichtag für Datenerhebung) beendeten, fand sich ein Fall mit Herztod, und MACE-Anzahl und -Rate waren nach 758 Tagen mit 7,3 % niedrig. Die TLF- und TVF-Raten lagen ebenfalls mit 6,9 bzw. 8,1 % niedrig. Weiterhin lag die Rate für die ARC-definierte, definitive und wahrscheinliche Gerüsthrombose bis zum Tag 758 für diese Patientengruppe bei 0,8 %.

Tabelle 7: ABSORB EXTEND, Anzahl Patienten mit ischämiebedingten Komplikationen bis 758 Tage (Population: 250 registrierte Patienten)

| Ereignisse                         | 30 Tage,<br>n=250<br>(30 ± 7 Tage) | 6 Monate,<br>n=250<br>(180 ± 14 Tage) | 1 Jahr,<br>n=250<br>(365 ± 28 Tage) | 2 Jahr,<br>n=250<br>(730 ± 28 Tage) |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierarchisch, per Protokoll        |                                    |                                       |                                     |                                     |
| MACE                               | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                         | 4,4 % (11/250)                      | 7,3 % (18/248)                      |
| TVF                                | 2,0 % (5/250)                      | 3,2 % (8/250)                         | 4,8 % (12/250)                      | 8,1 % (20/248)                      |
| TLF                                | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                         | 4,4 % (11/250)                      | 6,9 % (17/248)                      |
| Nichthierarchische Zählungen       |                                    |                                       |                                     |                                     |
| MI (per Protokoll)                 | 2,0 % (5/250)                      | 2,4 % (6/250)                         | 2,8 % (7/250)                       | 4,0 % (10/248)                      |
| Herztod                            | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                         | 0,4 % (1/250)                       | 0,4 % (1/248)                       |
| Ischämiebedingte TLR               | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/250)                         | 2,0 % (5/250)                       | 4,0 % (10/248)                      |
| Ischämiebedingte nicht-TL-TVR      | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                         | 0,8 % (2/250)                       | 2,0 % (5/248)                       |
| Gerüsthrombose (ARC def./wahrsch.) | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/249)                         | 0,8 % (2/249)                       | 0,8 % (2/246)                       |

- Die Daten sind Prozentangaben (Anzahl der Patienten mit einem Ereignis/Anzahl der Patienten)
- TLR: Revaskularisation der Zielläsion, TV: Zielgefäß
- MACE: schwere kardiale Komplikationen (kombinierter Endpunkt aus Herztod, MI, ischämiebedingter TLR)
- TLF: Zielläsionsversagen (kombinierter Endpunkt aus Herztod, MI, ischämiebedingter TVR)
- TVF: Zielgefäßversagen (kombinierter Endpunkt aus Herztod, MI, ischämiebedingter TRL, ischämiebedingter nicht-TLR-TVR)

**Schlussfolgerung:** Die Zwischenergebnisse aus ABSORB EXTEND sind ein weiterer Beweis für die Sicherheit und Leistung des Absorb BVS nach 12 und 24 Monaten in einer größeren Patientenpopulation, bei der längere Läsionen behandelt werden konnten. Die Patienten werden bis zu 3 Jahre nachbeobachtet.

8.5 Propensity-Score-adjustierte Analyse des Absorb BVS-Systems und XIENCE V

**Begründung und Methode:** Abbott Vascular greift zum Vergleich der derzeit verfügbaren klinischen Daten zu Absorb BVS auf seine umfangreiche historische klinische

Datensammlung zu XIENCE V-Stents als Kontrollgruppe zurück und wendet die Propensity-Score-Methode an. Die Propensity-Score-Analyse ist eine bewährte statistische Methode, die allgemein anerkannt ist und häufig bei klinischen Studien sowie von Wissenschaftlern und Statistikern beim Vergleich von Daten aus nicht-randomisierten Studien angewendet wird. Bei dieser Methode wird das Ungleichgewicht zwischen Test- und Kontrollgruppe zu Beginn ausgeglichen, wodurch eine bessere Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen erzielt wird. Dadurch verringern sich echte und potenzielle Verzerrungen bei der vergleichenden Analyse. Nach der Propensity-Score-Adjustierung sind die Ausgangsmerkmale zwischen den beiden Gruppen ausgeglichener. Dies führt zu zuverlässigeren Vergleichen der klinischen Ergebnisse. Die wichtigsten Ergebnisse für eine 6-Monats- und 1-Jahres-Propensity-Analyse beim Vergleich von Absorb BVS- und XIENCE V-Daten werden anhand der IPSW-Inverse Propensity Score Weighted-Methode dargestellt.<sup>8</sup> Eine Propensity-Analyse zu späteren Zeitpunkten wird durchgeführt, wenn weitere Daten aus laufenden Studien verfügbar sind. Die Ergebnisse dieses Vergleichs werden durch laufende klinische Studien bestätigt.

8.5.1 Propensity-Analyse nach 6 Monaten

38 Patienten aus ABSORB-Kohorte B Gruppe 1 und 73 XIENCE V-Patienten, die mit 3,0 x 18 mm Stents behandelt wurden, aus SPIRIT FIRST und SPIRIT II mit QCA-Daten nach 6 Monaten werden für diese Analyse nach 6 Monaten verwendet. Ihre nicht adjustierten MACE-Raten zum Monatszeitpunkt betrugen 2,63 % (1/38) bzw. 4,11 % (3/73).

**Ergebnisse:** Die Propensity-Score-Adjustierung ergab adjustierte Stichprobengrößen von 34 (Absorb BVS) bzw. 66 (XIENCE V) der 38 bzw. 73 Probanden in den nicht adjustierten Gruppen. Die adjustierten Daten waren bei der Patientendemographie und angiographischen Merkmalen zu Beginn zwischen beiden Armen ausgeglichener. Die klinischen und angiographischen Ergebnisse nach 6 Monaten waren vergleichbar. Die adjustierten MACE-Raten zum 6-Monatszeitpunkt betrugen 2,01 % (0,7/34) bzw. 5,27 % (3,5/66) für die Absorb BVS- und XIENCE V-Gruppen (Tabelle 8) mit einer niedrigeren MACE-Rate bei Absorb BVS; dieser Trend entspricht den Ergebnissen der nicht adjustierten Gruppen.

Tabelle 8: MACE-Rate nach 6 Monaten anhand der IPSW-adjustierten Daten

| Klinisches Ergebnis nach 6 Monaten | Absorb BVS-System (n=34)      | XIENCE V (n=66)                | p-Wert |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
| MACE [95 %-KI]                     | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398 |

Der produktinterne Lumenverlust zum 6-Monatszeitpunkt in den IPSW-adjustierten Gruppen betrug 0,14 ± 0,18 mm für das Absorb BVS-System im Vergleich zu 0,12 ± 0,26 mm für XIENCE V EECCSS, was einen nicht signifikanten Unterschied der Ergebnisse zwischen dem Absorb BVS-System und dem XIENCE V EECCSS repräsentiert (p=0,68). Ähnlich waren auch die Unterschiede der produktinternen Stenose als Prozentsatz des Durchmessers, des segmentinternen Lumenverlusts und der segmentinternen Stenose als Prozentsatz des Durchmessers zwischen den zwei Produkten bei dieser Propensity-Score-adjustierten Analyse nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Angiographische Ergebnisse nach 6 Monaten anhand der IPSW-adjustierten Daten

| QCA-Ergebnisse nach 6 Monaten                           | Absorb BVS-System (n=34) | XIENCE V (n=66) | p-Wert |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------|
| Produktinterne Stenose als Prozentsatz des Durchmessers | 17,59 ± 8,61             | 15,27 ± 9,50    | 0,2347 |
| Segmentinterne Stenose als Prozentsatz des Durchmessers | 23,87 ± 9,48             | 23,83 ± 12,23   | 0,987  |
| Lumenverlust im gestenteten Bereich (mm)                | 0,14 ± 0,18              | 0,12 ± 0,26     | 0,6849 |
| Segmentinterner Lumenverlust (mm)                       | 0,11 ± 0,29              | 0,08 ± 0,28     | 0,7186 |

8.5.2 Propensity-Analyse nach 1 Jahr

Vor der Propensity-Adjustierung waren insgesamt die gepoolten Daten für 314 Absorb BVS-Patienten aus Kohorte B sowie ein Zwischendatensatz aus ABSORB EXTEND und die gepoolten Daten für 905 XIENCE V-Patienten aus SPIRIT FIRST, SPIRIT II und SPIRIT III mit Nachuntersuchung nach 1 Jahr verfügbar, unabhängig von den für ihre Behandlung verwendeten Produktgruppen. Ihre nicht adjustierten MACE-Raten nach 1 Jahr betrugen 5,41 % (17/314) bzw. 5,64 % (51/905).

**Ergebnisse:** Nach der Propensity-Adjustierung verblieben 282 Absorb BVS- und 583 XIENCE V-Patienten für die vergleichende Analyse. Zwischen den beiden Kohorten wurde eine bessere Ausgeglichenheit erzielt, wobei die auffallendsten Veränderungen bei den Läsionsmerkmalen beobachtet wurden, die sich zwischen den Absorb BVS- und XIENCE V-Kohorten statistisch nicht mehr unterschieden. Die Raten für MI, ID-TLR, MACE und TLF (Versagen der Zielläsion, definiert als Herztod, MI in Zusammenhang mit dem Zielgefäß und ID-TLR) waren nach 37, 193 und 393 Tagen zwischen den beiden adjustierten Kohorten vergleichbar. **Tabelle 10** zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse nach 1 Jahr. Nach der Adjustierung blieben die MACE-Raten vergleichbar, wobei die zahlenmäßige Rate für Absorb BVS (4,15 %, 11/2782) vs. XIENCE V (5,63 %, 32,8/583) niedriger war. Die entsprechenden Gerüst-/Stentthrombose zeigten keine statistischen Unterschiede (0,40 % vs. 0,52 %, p=0,80).

Tabelle 10: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr anhand der IPSW-adjustierten Kohorten

| Klinisches Ergebnis nach 1 Jahr                             | Absorb BVS (n=282)      | XIENCE V (n=583)        | p-Wert |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| MACE [95 %-KI]                                              | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35   |
| MI [95 %-KI]                                                | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92   |
| ID-TLR [95 %-KI]                                            | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33   |
| TLF [95 %-KI]                                               | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54   |
| Definitive/wahrscheinliche Gerüst-/Stentthrombose [95 %-KI] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80   |

**Diskussion:** Mit der Propensity-Score-adjustierten Methode konnten die Merkmale zu Beginn zwischen den XIENCE V- und Absorb BVS-Gruppen aus unterschiedlichen ABSORB- und SPIRIT-Studien wie erhofft ausgeglichen werden. Die adjustierten Ergebnisse haben gezeigt, dass Absorb BVS bezüglich stentinterner Lumenverlust nach 6 Monaten sowie bei den klinischen Ergebnissen 6 Monate und 1 Jahr nach der Implantation vergleichbar ist mit dem XIENCE V-Stent, und bestätigen außerdem die Vergleichbarkeit von Absorb BVS und XIENCE V in den oben aufgeführten Parametern, die in den nicht-adjustierten Daten zu finden sind.

8.5.3 Propensity-Analyse nach 2 Jahren

Am Stichtag 19. Juli 2013 der Datenerhebung, vor der Propensity-Score-Abgleichanalyse, lagen Daten von 250 BVS- und 887 XV-Patienten für die Dauer von 2 Jahren vor. Nach dem Abgleich verblieben 178 BVS- und 293 XV-Patienten für die Vergleichsanalyse.

**Ergebnisse:** Nach dem Propensity-Score-Abgleich blieben die 2-Jahres-MACE- und -TLF-Raten zwischen den Kohorten Absorb BVS und XIENCE V vergleichbar (6,7 % vs. 8,9 % MACE bzw. 6,2 % vs. 8,2 % TLF). Die BVS-Kohorte zeigte einen Trend zu einer geringeren ID-TLR und Herztodrate im Vergleich zur XIENCE V-Kohorte, obwohl die Unterschiede nicht signifikant waren. Die 2-Jahres-TVF-Rate war in der BVS-Gruppe ebenfalls zahlenmäßig niedriger (7,3 % vs. 12,3 %, p=0,09). Die adjustierten Raten für definitive/wahrscheinliche Gerüsthrombose/Stentthrombose waren nach 2 Jahren bei Absorb BVS und XIENCE V vergleichbar (0,6 %; 95 %-KI [0,01 %, 3,09 %] vs. 1,4%; 95 %-KI [0,37 %, 3,46 %], p=0,65). Eine Zusammenfassung der Hauptdaten bietet die folgende **Tabelle 11**.

Tabelle 11: Klinische Ergebnisse nach 2 Jahren anhand der IPSW-adjustierten Kohorten

| Klinisches Ergebnis nach 2 Jahren                   | Absorb BVS (n=178)      | XIENCE V (n=293)         | p-Wert |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| Herztod [95 %-KI]                                   | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30   |
| MI [95 %-KI]                                        | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00   |
| ID-TLR [95 %-KI]                                    | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00   |
| TLF [95 %-KI]                                       | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47   |
| MACE [95 %-KI]                                      | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49   |
| TVF [95 %-KI]                                       | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09   |
| Definitive/wahrscheinliche Gerüsthrombose [95 %-KI] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65   |

Hinweis: Die Einzelkomponenten (Herztod, MI und ID-TLR) sind nichthierarchisch dargestellt.

**Diskussion:** Die Vergleichbarkeit zwischen Absorb BVS und XIENCE V, die anhand des gerüst-/stentinternen Lumenverlusts nach 6 Monaten (nur Kohorte B) sowie den klinischen Ergebnissen nach 6 Monaten und 1 Jahr deutlich wurde, bestand bis 2 Jahre nach Implantation. Die gesammelten Daten bestätigen die Vergleichbarkeit zwischen Absorb BVS und XIENCE V aufgrund der Propensity-Analysen.

8.6 Vorteile der bioresorbierbaren Gerüsttechnologie Absorb

Bei der klinischen Untersuchung vom ABSORB Kohorte A zeigte das Absorb BVS innerhalb von 5 Jahren ausgezeichnete klinische Langzeitergebnisse mit niedrigen MACE-Raten ohne Herztod, ID-TLR, Q-Wellen-MI oder Gerüsthrombose. Die klinische Untersuchung von ABSORB Kohorte B bestätigt diese Befunde bis zu einem Zeitraum von 3 Jahren (einschließlich einer mit dem XIENCE V Stent vergleichbaren Durchgängigkeit). In ähnlicher Weise bestätigen die klinischen Ergebnisse aus ABSORB EXTEND bis zu einem Zeitraum von 2 Jahren die Ergebnisse von Kohorte A und B. Das Absorb BVS erfüllt somit alle Funktionen eines arzneimittel-eluierenden Stents und bietet zugleich potenzielle zukünftige Vorteile durch die Abwesenheit eines permanenten Metallimplantats. Das allmähliche Verschwinden des Gerüsts ermöglicht eine Heilung des Gefäßes und Wiederherstellung der Gefäßfunktion; siehe „Ergebnisse bei der vasomotorischen Funktion nach 2 Jahren“ (Abschnitte 8.2.4–8.2.5). Die Abwesenheit eines permanenten Metallimplantats im Gefäßgewebe kann evtl. erfordern andere perkutane oder chirurgische Reinterventionen am Zielgefäß/an der Zielläsion oder an Seitenästen erleichtern. Hierdurch steht nach der Bioresorption des Gerüsts eine breitere Palette von Behandlungsoptionen zur Verfügung. Schließlich verursachen Polymer-Implantate im Gegensatz zu permanenten Metallimplantaten keine Bildartefakte bei nichtinvasiven CT- oder MRT-Untersuchungen. Bioresorbierbare Polymergerüste besitzen deshalb den weiteren Vorteil, dass sie u. U. kompatibel mit den im Rahmen der Nachbeobachtung immer häufiger eingesetzten nichtinvasiven bildgebenden Untersuchungen als Metallstents sind. Dies erleichtert möglicherweise die Patientenversorgung und bietet wirtschaftliche Vorteile.

9.0 PATIENTENAUSWAHL UND BEHANDLUNG

9.1 Individualisierung der Behandlung

Die weiter oben beschriebenen Risiken und Vorteile müssen vor dem Gebrauch des Absorb BVS-Systems für jeden Patienten abgewogen werden. Bei der Patientenauswahl sollte auch das Risiko einer Thrombozytopenieaggregationshemmung in Betracht gezogen werden. Besondere Aufmerksamkeit muss Patienten mit vor kurzem aufgetretener aktiver Gastritis oder einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit gewidmet werden.

Beim Einsatz des Absorb BVS müssen Thrombozytopenieaggregationshemmer verabreicht werden. Der Arzt sollte bei der Bestimmung der Dosis und Dauer der Thrombozytopenieaggregationshemmung/Antikoagulation generell die aus den klinischen SPIRIT-Studien und den ABSORB-Studien gewonnenen Informationen, die aktuelle Facilitator zu arzneimittel-eluierenden Stents und die spezifischen Erfordernisse des jeweiligen Patienten heranziehen. Es wird eine Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten empfohlen.

Es ist äußerst wichtig, dass der Patient die Empfehlungen im Hinblick auf die Therapie mit Thrombozytopenieaggregationshemmern nach der Implantation einhält. Das frühzeitige Absetzen verschriebener Thrombozytopenieaggregationshemmer könnte zu einem erhöhten Risiko für Thrombose, MI oder Tod führen. Wenn vor der PCI ein chirurgischer oder zahnärztlicher Eingriff abzusehen ist, der eine frühzeitige Beendigung bzw. vorübergehende Unterbrechung der Thrombozytopenieaggregationshemmung erfordert, sollten der behandelnde Arzt und der Patient sorgfältig überlegen, ob ein Everolimus-eluierendes Gerüst und die damit verbundene empfohlene Thrombozytopenieaggregationshemmung eine geeignete PCI-Option darstellen. Ist ein chirurgischer oder zahnärztlicher Eingriff nach der PCI angedenkt, müssen die Risiken und Vorteile des Eingriffs gegen das mögliche Risiko im Zusammenhang mit der frühzeitigen Beendigung bzw. vorübergehenden Unterbrechung der Thrombozytopenieaggregationshemmung abgewogen werden.

<sup>8</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82(398):387–94.

Patienten, bei denen infolge einer beträchtlichen aktiven Blutung eine frühzeitige Beendigung der Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich wird, müssen sorgfältig auf kardiale Komplikationen überwacht werden. Darüber hinaus sollte ihre Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nach Ermessen des behandelnden Arztes so bald wie möglich neu gestartet werden.

10.0 ANLEITUNG ZUM KLINISCHEN GEBRAUCH

10.1 Inspektion vor dem Gebrauch

Das Absorb BVS vorsichtig aus der Packung nehmen und vor dem Gebrauch auf Verlegungen, Knick- und andere Schäden überprüfen. Sicherstellen, dass das Gerüst nicht über die röntgendichten Ballonmarkierungen hinausragt und dass es noch gut am Ballonkatheter befestigt ist. Nicht verwenden, falls irgendwelche Defekte erkennbar sind.

10.2 Erforderliche Materialien

- Führungskatheter mit einem Mindest-Innendurchmesser von 6F/1,8 mm (0,070 in. und einer für das Zielgefäß geeigneten Form
- 2–3 Spritzen (10–20 ml)
- 1.000 IE/500 ml heparinisierte physiologische Kochsalzlösung (HepNS)
- 0,36 mm (0,014 in.) x 175 cm (Mindestlänge) Führungsdraht
- Rotierendes Hämostaseventil mit 2,44 mm (0,096 in.) Mindest-Innendurchmesser
- Kontrastmittel, im Verhältnis 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt
- Inflationsgerät
- Dreiweggehäuse
- Torquer
- Führungsdraht-Einführhilfe

10.3 Auswahl des Gefäßes und der Läsion

- Es wird empfohlen, für die Beurteilung des Zielgefäßdurchmessers zu Beginn zur Bestimmung der geeigneten Absorb BVS-Größe eine quantitative Bildgebung zu verwenden.
- Die für die Behandlung vorgesehenen Zielgefäßdurchmesserbereiche und der zu verwendende Absorb BVS-Durchmesser sind **Tabelle 12** zu entnehmen.

Tabelle 12: Durchmesserbereiche der Zielgefäße und zu verwendender Absorb BVS-Durchmesser

| Zielgefäßdurchmesser distal und proximal | Zu verwendender ABSORB BVS-Durchmesser |
|------------------------------------------|----------------------------------------|
| ≥2,0 mm und ≤3,0 mm                      | 2,5 mm                                 |
| ≥2,5 mm und ≤3,3 mm                      | 3,0 mm                                 |
| ≥3,0 mm und ≤3,8 mm                      | 3,5 mm                                 |

- Wenn für die Kombination aus Zielgefäßdurchmesser und Zielläsionslänge mehrere Gerüstgrößen in Frage kommen, muss der Arzt entscheiden, welche Gerüstgröße verwendet werden soll.

10.4 Vorbereitung

10.4.1 Entfernung der Verpackung

**Hinweis:** Der Folienbeutel stellt die sterile Barriere dar. In diesem Beutel befindet sich das sterile Produkt – es gibt keinen zweiten Beutel.

- Den Beutel an der oberen Ecke beginnend aufziehen.
- Das Applikationssystems zur Vorbereitung vorsichtig aus dem Schutzschlauch nehmen.
- Den Schaft (Hypotube) beim Herausnehmen nicht verbiegen oder knicken.

10.4.2 Entfernung der doppelschichtigen Schleuse

- Während mit der einen Hand der distale Teil des Katheterschafts festgehalten wird, mit der anderen Hand nur die gelbe Außenhülle ergreifen und diese vorsichtig nach distal schieben.
- Eine Längsspalte an der Innenhülle öffnet sich und wird sichtbar.
- Der Mandrin und die doppelschichtige Schleuse werden gleichzeitig vom Applikationssystem entfernt, indem weiter die gelbe Hülle nach distal geschoben wird, bis die innere und äußere Schicht der doppelschichtigen Schleuse sowie der Mandrin vom Kathetersystem gelöst sind (siehe Abschnitt 6.1 **Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung des Gerüsts**). Das Produkt nicht verwenden, falls die Schleuse nicht wie angegeben entfernt werden kann.
- Sicherstellen, dass das Gerüst nicht über die röntgendichten Ballonmarkierungen hinausragt und dass keine Gerüstrippen hervorstehen. **Nicht verwenden, falls irgendwelche Defekte erkennbar sind.**

10.4.3 Spülen des Führungsdrahtlumens

- Führungsdrahtlumen mit HepNS spülen, bis Flüssigkeit aus der Austrittskerbe des Führungsdrahts fließt.  
**Hinweis:** Beim Spülen des Führungsdrahtlumens jede Manipulation am Gerüst vermeiden, weil dadurch die Lage des Gerüsts auf dem Ballon verschoben werden kann.

10.4.4 Vorbereitung des Applikationssystems

- Inflationsgerät/Spritze mit verdünntem Kontrastmittel füllen.
- Inflationsgerät/Spritze am Spernhahn anbringen, dann diesen am Inflationsanschluss anbringen. Den Schaft (Hypotube) des Produkt beim Anschließen an das Inflationsgerät/ die Spritze nicht verbiegen.
- Applikationssystem mit nach unten weisender Spitze vertikal ausrichten.
- Spernhahn zum Applikationssystem öffnen und 30 Sekunden aspirieren; zum Füllen mit Kontrastmittel den Druck wieder auf neutral bringen.
- Spernhahn zum Applikationssystem schließen und sämtliche Luft aus dem Inflationsgerät bzw. der Spritze entfernen.
- Schritte 3 bis 5 wiederholen, bis alle Luft entfernt ist. Wenn weiterhin Blasen vorhanden sind, das Produkt nicht verwenden.
- Falls eine Spritze verwendet wurde, jetzt ein vorbereitetes Inflationsgerät an den Spernhahn anschließen.
- Spernhahn zum Applikationssystem öffnen.
- System auf neutral belassen.

**Hinweis:** Der auf dem Etikett angegebene Gerüstdurchmesser bezieht sich auf den Innendurchmesser des expandierten Gerüsts.

10.5 Verfahren zur Stentapplikation

- Die Gefäßzugangsstelle unter Befolgung von Standardverfahren vorbereiten.
- Die Läsion mit einem perkutanen transluminalen Koronarangioplastie-Katheter vordilatieren.** Die Vordilatation wird unbedingt empfohlen und lässt sich auch dazu nutzen, die richtige Gefäßweite herzustellen.  
**Hinweis:** Die Länge der Vordilatation durch den PTCA-Ballon begrenzen, um zu vermeiden, dass ein Läsionsgebiet im Gefäß entsteht, das außerhalb der Abmessungen des Absorb-Gerüsts liegt.
- Vor der endgültigen Dilatation auf Referenzgefäßgröße (RVD) innerhalb der Zielzone intrakoronar eine Standarddosis Nitroglycerin verabreichen.
- Neutralen Druck auf dem Inflationsgerät aufrechterhalten. Das rotierende Hämostaseventil so weit wie möglich öffnen.
- Das Applikationssystem auf den proximalen Teil des Führungsdrahts aufädeln, wobei die Führungsdrahtposition über der Zielläsion beibehalten wird.
- Das Applikationssystem über den Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. Das Gerüst anhand der röntgendichten Ballonmarkierungen in der Läsion positionieren; Gerüstposition mittels Angiographie bestätigen.  
**Hinweis:** Wenn die Entfernung des Gerüstapplikationssystems vor der Gerüstentfaltung erforderlich ist, sicherstellen, dass der Führungskatheter koaxial in Relation zum Gerüstapplikationssystem positioniert ist, und das Gerüstapplikationssystem vorsichtig in den Führungskatheter zurückziehen. Wenn zu **irgendeinem Zeitpunkt** beim Zurückziehen des Gerüst-Applikationssystems in den Führungskatheter ein **ungewohnter Widerstand** spürbar ist, das Gerüst-Applikationssystems und den Führungskatheter **zusammen als Einheit entfernen**. Dieser Vorgang sollte unter direkter Durchleuchtungskontrolle erfolgen.
- Das rotierende Hämostaseventil festziehen. Das Gerüst ist nun entfaltungsbereit.

10.6 Verfahren zur Entfaltung

- VORSICHT: In-vitro-Innendurchmesser des Gerüsts, Nenndruck und RBP siehe Produktkennzeichnung.**
- Vor der Entfaltung erneut mithilfe der röntgendichten Ballonmarkierungen die korrekte Gerüstposition in Relation zur Zielläsion bestätigen.
- Das Gerüst langsam entfalten, indem in Schritten von **2 atm, in Intervallen von jeweils 5 Sekunden**, Druck am Applikationssystem angelegt wird, bis das Gerüst vollständig expandiert ist. Den Druck 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Das Gerüst durch Inflations auf mindestens Nenndruck vollständig expandieren. Nach anerkannter Praxis wird allgemein ein anfänglicher Entfaltungsdruck angestrebt, der ein Verhältnis zwischen Innendurchmesser des Gerüsts zu Referenzgefäßdurchmesser von 1,1 erzielt.  
**VORSICHT: Nicht den Nenndruck (RBP) von 16 atm (1621 kPa) überschreiten oder über den maximalen Gerüstdurchmesser hinausgehen.**
- Während der Gerüstexpansion sollte eine Durchleuchtungskontrolle erfolgen, um den optimalen Gerüstdurchmesser im Vergleich zum proximalen und distalen Durchmesser der nativen Koronararterie (Referenzgefäßdurchmesser) korrekt zu beurteilen. Optimale Gerüstexpansion und richtige Apportion erfolgen vollständigen Kontakt mit der Arterienwand.
- Falls erforderlich, kann der Druck im Applikationssystem nochmals bzw. weiter erhöht werden, um eine vollständige Apportion des Gerüsts an der Arterienwand sicherzustellen.  
Die gesamte Läsion und die mit dem Ballon behandelte Fläche (einschließlich Dissektionen) vollständig mit dem Absorb-Gerüst abdecken. So wird eine adäquate Gerüstabdeckung erzielt, die in das gesunde Gewebe proximal und distal der Läsion hineinreicht.
- Den Ballon deflatieren, indem 30 Sekunden lang am Inflationsgerät aspiriert wird. Komplette Ballondeflation bestätigen, bevor versucht wird, das Applikationssystem zu bewegen. Falls beim Zurückziehen des Gerüst-Applikationssystems ungewöhnlicher Widerstand spürbar wird, besonders auf die Position des Führungskatheters achten.  
**Hinweis:** Anweisungen zum Zurückziehen des Gerüst-Applikationssystems siehe Abschnitt 10.8 **Verfahren zur Entfernung**.
- Gerüstposition und Entfaltung mithilfe Standard-Angiographietechnik bestätigen. Optimale Ergebnisse werden erzielt, wenn das gesamte stenosierte Arteriensegment durch das Gerüst abgedeckt wird. Während der Gerüstexpansion sollte eine Durchleuchtungskontrolle erfolgen, um den optimalen Durchmesser des expandierenden Gerüsts im Vergleich zum proximalen und distalen Durchmesser der nativen Koronararterie korrekt zu beurteilen. Die optimale Expansion erfordert, dass das Gerüst in vollständigem Kontakt mit der Arterienwand sein muss, was durch normale Angiographie, intravaskulären Ultraschall (IVUS) oder optische Kohärenztomographie (OCT) geprüft werden kann.
- Eine **Nachdilatation mit einem unnachgiebigen Ballon wird** gemäß Anweisungen in Abschnitt 10.7 empfohlen, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass sich das nachdilatierende Segment innerhalb der zulässigen Expansionsgrenzen des Gerüsts befindet.

10.7 WEITERE EXPANSION DES ENTFALTETEN GERÜSTS

- ENTFALTETE GERÜSTE DÜRFEN NICHT ZU WENIG DILATIERT BLEIBEN.** Entfaltete Gerüste müssen gut an der Gefäßwand anliegen. Um eine optimale Gerüstapportion zu erzielen, wird die Nachdilatation mit einem dünnen, unnachgiebigen Hochdruck-Ballon empfohlen, solange das nachdilatierende Segment innerhalb der zulässigen Expansionsgrenzen des Gerüsts liegt. Das mit dem Gerüst versehene Segment sollte vorsichtig mit einem prolabierten Führungsdraht erneut durchquert werden, um eine Beeinträchtigung der Gerüstgeometrie zu vermeiden. Die Nachdilatation darf nur mit Ballons durchgeführt werden, die den Gerüstabmessungen entsprechen. **Vor der Dilatation muss die Dehnbarkeitsübersicht zum gewählten unnachgiebigen Ballonkatheter genau beachtet und ein geeigneter Höchstdruck angewendet werden, um sicherzustellen, dass das Gerüst nicht übermäßig dilatiert wird.** Die Dilatationsgrenze beträgt für alle Gerüstgrößen 0,5 mm über dem Nominaldurchmesser.

| <b>VORSICHT: Das Gerüst nicht über die Dilatationsgrenze hinaus dilatieren (0,5 mm über dem Nominaldurchmesser). Eine übermäßige Dilatation kann das Gerüst beschädigen.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <u>Nominaler Gerüstdurchmesser</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>Dilatationsgrenze</u>                         |
| 2,5 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,00 mm<br>Maximaler Durchmesser nach Dilatation |
| 3,0 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,50 mm<br>Maximaler Durchmesser nach Dilatation |
| 3,5 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4,00 mm<br>Maximaler Durchmesser nach Dilatation |
| <br>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |
| <ol style="list-style-type: none"><li>Wenn für die Abdeckung der Läsion mehr als ein Absorb BVS notwendig ist, müssen die Gerüste mit einer Überlappung von mindestens 1 mm und höchstens 4 mm angeordnet werden, um die Möglichkeit einer Spaltstenose zu verhindern. Die Vermeidung von Lücken kann sichergestellt werden, indem die Ballonmarkierungsbänder des zweiten Absorb BVS vor der Expansion innerhalb des entfalteten Gerüsts positioniert werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Absorb BVS für die Behandlung einer Läsion zu verwenden.</li><li>Es ist sicherzustellen, dass der endgültige Gerüstdurchmesser mit dem Referenzgefäßdurchmesser übereinstimmt, um eine <b>GUTE GERÜSTAPPOSITION ZU GEWÄHRLEISTEN</b>. Die Gerüstposition und die angiographischen Befunde noch einmal bestätigen. Die Inflationsvorgänge bis zum gewünschten Ergebnis wiederholen.</li></ol> |                                                  |

10.8 Verfahren zur Entfernung

**Zurückziehen des Gerüst-Applikationskatheters/Nachdilatationsballons vom entfalteten Gerüst:**

- Den Ballon deflatieren, indem am Inflationsgerät aspiriert wird. Die Deflation größerer und längerer Ballons dauert länger (bis zu 30 Sekunden) als die kleinerer und kürzerer Ballons. Die Ballondeflation unter Durchleuchtung überprüfen.
  - Das Inflationsgerät auf „negativen“ oder „neutralen“ Druck einstellen.
  - Das rotierende Hämostaseventil vollständig öffnen.
  - Die Position des Führungskatheters direkt außerhalb des Koronararterienostiums stabilisieren und den Katheter verkern. Die Führungsdrahtplatzierung durch das Gerüstsegment aufrechterhalten.
  - Das Gerüstapplikationssystem vorsichtig mit langsamem, stetigem Druck entfernen.
  - Das rotierende Hämostaseventil festziehen.
- Wenn während des Zurückziehens des Katheters vom entfalteten Gerüst Widerstand spürbar wird, folgende Schritte zur Optimierung des Ballonwiederauftaufvorgangs ausführen:**
- den Ballon erneut auf Nenndruck inflatieren, dann deflatieren und den Druck auf neutral schalten
  - Schritt 1 bis 5 oben wiederholen
  - sobald der Ballon entfernt wurde, das mit dem Gerüst versorgte Gebiet erneut beurteilen, um eine optimale Apportion sicherzustellen.
- Hinweis:** Sollte nach dem erfolgreichen Zurückziehen des Ballons vom entfalteten Gerüst zu **irgendeinem Zeitpunkt** während des Zurückziehens des Gerüst-Applikationssystems oder des Nachdilatationsballons **Widerstand** spürbar werden, **das gesamte System als Einheit entfernen** (siehe Abschnitt 6.4 **Vorsichtsmaßnahmen bei der Gerüst-/Systementfernung** hinsichtlich spezifischer Anweisungen zur Entfernung des Applikationssystems).

# Absorb

## Système de support vasculaire biorésorbable

INFORMATIONS POUR LES MÉDECINS PRESCRIPTEURS

Table des matières

1.0

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Tableau 1 – Contenu médicamenteux du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS)

Tableau 2 – Caractéristiques du dispositif *in vitro*

Tableau 3 – Options, mode d'emploi et élimination de l'indicateur de la fenêtre TagAlert

2.0

PRÉSENTATION ET EMBALLAGE

3.0

INDICATIONS

4.0

CONTRE-INDICATIONS

5.0

AVERTISSEMENTS

6.0

PRÉCAUTIONS

6.1 Manipulation du support – Précautions

6.2 Mise en place du support – Précautions

6.3 Utilisation en association avec d'autres interventions

6.4 Retrait du support ou du système – Précautions

6.5 Après l'implantation – Précautions

6.6 Enoncé IRM

6.7 Interactions médicamenteuses

6.8 Grossesse

7.0

EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Effets indésirables observés

7.2 Effets indésirables possibles

8.0

ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LE SYSTÈME DE SUPPORT VASCULAIRE BIORÉSORBABLE ABSORB (BVS)

8.1 Essai clinique ABSORB

8.2 Cohorte A de l'essai ABSORB

8.2.1 Méthodologie et statut actuel

8.2.2 Résultats cliniques à 5 ans

Tableau 4 – Résultats cliniques à 5 ans

8.2.3 Résultats de l'angiographie, de l'échographie intravasculaire et de la TCO à 180 jours et à 2 ans

8.2.4 Résultats de la fonction vasomotrice à 2 ans

Figure 1 – Résultats du test à l'acétylcholine et du test au méthérgin dans le segment proximal, le segment avec support et le segment distal

8.2.5 Discussion

8.3 Cohorte B de l'essai ABSORB

8.3.1 Méthodologie et statut actuel

8.3.2 Résultats cliniques pour l'ensemble de la cohorte B

Tableau 5 – Résultats cliniques hiérarchiques pour la cohorte B (population en intention de traiter)

8.3.3 Résultats de l'angiographie, de l'échographie intravasculaire et de la TCO à 180 jours, à 1 an, 2 et 3 ans

8.3.4 Discussion

8.4 ABSORB EXTEND

8.4.1 Méthodologie et statut actuel

8.4.2 Récapitulatif des résultats cliniques à 1 an (seuil de données intermédiaire)

Tableau 6 – ABSORB EXTEND Comptes de sujets relatifs aux événements indésirables induits par l'ischémie à 393 jours (ensemble de la population enregistrée)

8.4.3 Récapitulatif des résultats cliniques à 2 ans (seuil de données intermédiaire)

Tableau 7 – ABSORB EXTEND Comptes de sujets relatifs aux événements indésirables induits par l'ischémie à 758 jours (250 sujets de la population enregistrée)

8.5 Analyse du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) et de XIENCE V ajustée par score de propension

8.5.1 Analyse de propension à 6 mois

Tableau 8 – EICM à 6 mois d'après les données ajustées par pondération inverse du score de propension

Tableau 9 – Résultats angiographiques à 6 mois d'après les données ajustées par pondération inverse du score de propension

8.5.2 Analyse de propension à 1 an

Tableau 10 – Résultats cliniques à 1 an d'après les cohortes ajustées par pondération inverse du score de propension

8.5.3 Analyse de propension à 2 ans

Tableau 11 – Résultats cliniques à 2 ans d'après les cohortes ajustées par pondération inverse du score de propension

8.6 Avantage de la technologie du support biorésorbable Absorb

9.0 SÉLECTION DES PATIENTS ET TRAITEMENT

9.1 Individualisation du traitement

10.0

INFORMATIONS D'UTILISATION POUR LE CLINICIEN

10.1 Examen avant usage

10.2 Matériel nécessaire

10.3 Sélection du vaisseau et de la lésion

Tableau 12 – Plages des diamètres du vaisseau cible et diamètre du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) à utiliser

10.4 Préparation

10.4.1 Retrait de l'emballage

10.4.2 Retrait de la gaine à double couche

10.4.3 Purge de la lumière du guide

10.4.4 Préparation du système de mise en place

10.5 Procédure de mise en place

10.6 Procédure de déploiement

10.7 Expansion supplémentaire du support déployé

10.8 Procédure de retrait

1.0

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) comprend :

- Un support préimprégné en polymère acide poly(L-lactique) (PLLA) revêtu d'un mélange en proportions égales (1/1) d'évérolimus, un médicament aux propriétés anti-proliférantes, et de polymère acide poly(D,L-lactique) (PDLLA). La quantité d'évérolimus sur le support est indiquée au **tableau 1**.

Tableau 1 – Contenu médicamenteux du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS)

| Diamètre du support (mm) | Longueur du support (mm) | Quantité de médicament (µg) |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 2,5, 3,0                 | 8                        | 76                          |
| 2,5, 3,0                 | 12                       | 114                         |
| 2,5, 3,0                 | 18                       | 181                         |
| 2,5, 3,0                 | 23                       | 228                         |
| 2,5, 3,0                 | 28                       | 276                         |
| 3,5                      | 12                       | 135                         |
| 3,5                      | 18                       | 197                         |
| 3,5                      | 23                       | 246                         |
| 3,5                      | 28                       | 308                         |

- Quatre marqueurs radio-opaques, situés sur les anneaux des extrémités du support, indiquent sa longueur avant déploiement et après expansion dans l'artère, car le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) n'est pas visible sous radioscopie.
- Deux marqueurs radio-opaques, situés sous le ballonnet, permettent de repérer sous radioscopie la longueur utile du ballonnet et l'emplacement du support non déployé du système de mise en place du support.
- Le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) possède un système de mise en place du support à échange rapide (RX).
- Deux marqueurs proximaux sur le corps du système de mise en place (95 et 105 cm en amont de l'extrémité distale) indiquent la position relative du système de mise en place par rapport à l'extrémité du cathéter-guide fémoral ou brachial. La longueur utile du cathéter est de 143 cm.
- Un changement de couleur du corps indique l'encoche de sortie du guide.

Tableau 2 – Caractéristiques du dispositif *in vitro*

| Diamètre du support (mm) | Longueur du support (mm) | * Compatibilité minimale du cathéter-guide (DI) | ** Pression nominale du support <i>in vitro</i> |     | Pression de rupture nominale – RBP |      | Zone non recouverte par le support (%) |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------------------------------------|------|----------------------------------------|
|                          |                          |                                                 | atm                                             | kPa | atm                                | kPa  |                                        |
| 2,5                      | 8                        | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 68                                     |
| 2,5                      | 12                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 68                                     |
| 2,5                      | 18                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 68                                     |
| 2,5                      | 23                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 68                                     |
| 2,5                      | 28                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 68                                     |
| 3,0                      | 8                        | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 7                                               | 709 | 16                                 | 1621 | 72                                     |
| 3,0                      | 12                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 7                                               | 709 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,0                      | 18                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 7                                               | 709 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,0                      | 23                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 7                                               | 709 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,0                      | 28                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 7                                               | 709 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,5                      | 12                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,5                      | 18                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,5                      | 23                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 73                                     |
| 3,5                      | 28                       | 6F (1,8 mm/0,070 po)                            | 6                                               | 608 | 16                                 | 1621 | 74                                     |

\* Se reporter aux spécifications de chaque fabricant pour l'équivalent en French (F).

\*\* Veiller à ce que le support se déploie complètement (voir la section **10.6 Procédure de déploiement**). Les pressions de déploiement doivent être basées sur les caractéristiques de la lésion.

- TagAlert est un dispositif de contrôle de la température non stérile pour l'expédition et le stockage du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). Avant d'utiliser ce produit, vérifier l'indicateur TagAlert situé dans la fenêtre à l'arrière de la boîte du produit. L'indicateur doit uniquement afficher la mention OK comme illustré dans l'affichage numérique (**tableau 3A**). Ne pas utiliser ce produit (**tableau 3B**) si un autre écran s'affiche.

Tableau 3 – Options, mode d'emploi et élimination de l'indicateur de la fenêtre TagAlert

|   | Indicateur de la fenêtre | Mode d'emploi   | Instructions d'élimination                                                                                                                                 |
|---|--------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                          | Utiliser        | <br>TagAlert est un dispositif alimenté par pile. Retirer le dispositif TagAlert du carton et le mettre au rebut conformément aux réglementations locales. |
| B |                          | Ne pas utiliser |                                                                                                                                                            |

### 2.0 PRÉSENTATION ET EMBALLAGE

**Stérile** – Ce dispositif a été stérilisé par irradiation au faisceau électronique. Apyrogène. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Il ne faut pas réutiliser ce dispositif à usage unique sur un autre patient, car sa conception ne permet pas de garantir les mêmes performances une seconde fois. Des modifications apportées aux caractéristiques mécaniques, physiques et/ou chimiques à cause d'un usage répété, le nettoyage et/ou la stérilisation peuvent compromettre l'intégrité de la conception et/ou des matériaux, et entraîner une contamination en raison d'écartements et/ou d'espaces étroits ainsi qu'une baisse de la sécurité et/ou des performances du dispositif. L'absence des étiquettes d'origine peut entraîner une utilisation incorrecte et éliminer toute traçabilité. L'absence de l'emballage d'origine peut provoquer la détérioration du dispositif, entraîner une perte de stérilité et présenter un risque de blessure pour le patient et/ou l'utilisateur.

**Contenu** – Un (1) système de support vasculaire biorésorbable Absorb ; un (1) dispositif de contrôle de la température TagAlert

**Stockage** – Stocker à une température inférieure ou égale à 25 °C ; expositions autorisées jusqu'à 30 °C.

### 3.0 INDICATIONS

Le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) est un support temporaire indiqué pour améliorer le diamètre de la lumière coronaire et destiné à se résorber. Il peut faciliter la normalisation de la fonction vasculaire chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique due à des lésions de *novo* dans les artères coronaires natives. La longueur de la lésion traitée doit être inférieure à la longueur nominale du support (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) avec un vaisseau de référence dont le diamètre est  $\geq 2,0$  mm et  $\leq 3,8$  mm.

### 4.0 CONTRE-INDICATIONS

L'implantation du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) est contre-indiquée dans les cas suivants :

- patients pour lesquels un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant est contre-indiqué ;
- patients présentant une hypersensibilité ou une contre-indication connue à l'aspirine, à la fois à l'héparine et à la bivalirudine, au clopidogrel, à la ticlopidine, au prasugrel et au ticagrelor, à l'évérolimus, à l'acide poly(L-lactique), à l'acide poly(D,L-lactique) ou au platine, ou bien présentant une sensibilité au produit de contraste, et qui ne peuvent être adéquatement prémédiqués.

### 5.0 AVERTISSEMENTS

- Les bénéfices potentiels à long terme du dispositif coronaire Absorb par rapport aux traitements existants doivent être confirmés par des études cliniques supplémentaires.
- Ce produit ne devrait être administré qu'à des patients susceptibles de se conformer au traitement anti-plaquettaire recommandé.
- Étant donné que l'utilisation de ce dispositif comporte un risque de thrombose du support, de complications vasculaires ou d'accidents hémorragiques, il convient de sélectionner les patients de façon judicieuse.
- L'administration d'évérolimus par voie orale, en association avec la cyclosporine, a été associée à une augmentation des triglycérides et du cholestérol sériques. Par conséquent, il convient de surveiller tout changement du profil lipidique chez les patients.
- Les personnes allergiques à l'acide poly(L-lactique), à l'acide poly(D,L-lactique), à l'évérolimus ou au platine peuvent présenter des réactions allergiques à cet implant.
- Il n'est pas recommandé de traiter les patients ayant une lésion présentant une sinusite excessive proximale ou à l'intérieur de la lésion.
- Les dispositifs (C-,A-,d- les gaines de guidage) réduisant le diamètre interne du cathéter-guide hors des limites de compatibilité minimale du cathéter-guide du système BVS Absorb (**tableau 2**) ne doivent pas être utilisés avec le système BVS Absorb. Ne pas introduire une gaine de guidage 5 en 6 ou 6 en 7 dans un cathéter-guide de 6 ou 7F, car un diamètre interne trop petit empêcherait son utilisation avec le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS).

EL2103787 (2/12/15)

Page 14 of 140

Printed on : 02/13/2015

Abbott

- La dilatation du ballonnet de toute cellule d'un système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) déployé risque d'endommager le support.
- Il est recommandé de choisir avec le plus grand soin le diamètre du vaisseau de référence de la lésion cible par rapport au diamètre du support, et de préparer correctement la lésion avant l'implantation du support, afin de minimiser toute détérioration potentielle du support pouvant survenir lors de la mise en place. Il n'est pas recommandé de traiter des patients présentant une lésion qui empêche un gonflement complet du ballonnet d'angioplastie (par exemple : lésion fortement calcifiée n'ayant pu être correctement préparée) ou présentant une lésion dont la sténose résiduelle est supérieure à 40 % après prédilatation par estimation visuelle.

## 6.0 PRÉCAUTIONS

### 6.1 Manipulation du support – Précautions

- À usage unique, à insertion unique exclusivement.** Ne pas stériliser ni réutiliser. Observer la « date limite » figurant sur l'emballage.
- Ne pas retirer le support de son système de mise en place,** car cela pourrait endommager le support et/ou entraîner son embolisation. Le système du support est destiné à être utilisé en tant que système solide.
- Ce système de mise en place ne doit pas être utilisé conjointement avec d'autres endoprothèses.
- Veiller à ne pas manipuler et à ne pas abîmer de quelque manière que ce soit le support sur le ballonnet. Cela est particulièrement important lors du retrait du cathéter de son emballage, de sa mise en place sur le guide et de son introduction dans l'adaptateur de la valve hémostatique rotative et dans l'embase du cathéter-guide.
- Ne pas manœuvrer, toucher ou manipuler le support** avec les doigts, car cela risquerait de le contaminer, d'endommager son revêtement ou de le déloger du ballonnet de mise en place.
- N'utiliser que le produit de gonflage adapté au ballonnet. Ne pas utiliser d'air ni de gaz pour gonfler le ballonnet, au risque de provoquer une expansion inégale susceptible de provoquer des difficultés lors du déploiement du support.
- La pose du support est **exclusivement** réservée aux médecins qui ont reçu une formation appropriée.
- La mise en place du support ne doit être pratiquée que dans les établissements hospitaliers en mesure de réaliser en urgence des pontages aorto-coronariens (PAC).
- La resténose éventuelle consécutive à l'intervention peut nécessiter une nouvelle dilatation du segment artériel contenant le support. On ignore jusqu'à présent les effets à long terme d'une dilatation répétée des supports endothélialisés.

### 6.2 Mise en place du support – Précautions

- Ne pas préparer ni gonfler au préalable le système de mise en place avant le déploiement du support** d'une manière différente de celle indiquée. Utiliser la technique de purge du ballonnet décrite dans la section 10.4.4 Préparation du système de mise en place.
- Déterminer correctement le diamètre de la lésion cible de référence pour éviter une trop grande expansion du support, et assurer ainsi une bonne apposition du support. Cela permet de réduire les risques d'endommager le support.
- Lors de l'introduction du système de mise en place dans le vaisseau, ne pas produire de pression négative sur ce système. Cela pourrait déloger le support du ballonnet.
- Ne pas exercer une rotation de plus d'un tour complet (1) sur le cathéter.
- Faire avancer avec le plus grand soin le système de support vasculaire biorésorbable (BVS) à travers la lésion. Plusieurs tentatives pour traverser la lésion risquent d'endommager le support ou de le déloger.
- L'implantation d'un support peut provoquer la dissection du vaisseau en aval ou en amont du support et provoquer l'occlusion aiguë du vaisseau, nécessitant une intervention supplémentaire (pontage aorto-coronarien [PAC], augmentation de la dilatation, mise en place de supports supplémentaires, ou autres).
- Si le support n'est pas correctement positionné dans le vaisseau, ne pas le déployer. (Voir la section 6.4 **Retrait du support ou du système – Précautions.**)
- Lors du traitement de plusieurs lésions dans le même vaisseau, placer un support ou une endoprothèse dans la lésion distale avant de traiter la lésion proximale. Cet ordre permet d'éviter d'avoir à retraverser le support proximal lors de la mise en place du dispositif distal, et réduit les risques de délogement et d'endommagement du support proximal.

- Éviter de mettre en place des supports dans des branches latérales dont le diamètre est ≥ 2,0 mm.**
- Le diamètre du ballonnet gonflé du système servant à déployer le support doit être approximativement équivalent à celui du vaisseau. Pour assurer la pleine expansion du support, le ballonnet doit être gonflé au minimum de pression nominale
- Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (RBP) indiquée sur l'étiquette du produit.** Il faut surveiller la pression du ballonnet au cours du gonflage. Des pressions supérieures à celle spécifiée sur l'étiquette du produit peuvent provoquer la rupture du ballonnet et, éventuellement, une lésion ou une dissection de l'intima.
- Les méthodes de récupération du support (guides supplémentaires, anses et pinces) risquent de provoquer un traumatisme supplémentaire dans le réseau coronaire ou au point d'accès vasculaire. Ces complications comprennent, entre autres, des hémorragies, des hématomes ou un pseudo-anévrisme.
- Si l'utilisation de plusieurs supports vasculaires biorésorbables Absorb ou de plusieurs endoprothèses à élitium médicamenteuse s'impose, on doit uniquement utiliser des supports vasculaires biorésorbables Absorb ou des endoprothèses à élitium d'évérolimus. L'interaction potentielle avec d'autres endoprothèses à élitium médicamenteuse ou à revêtement n'a pas été évaluée et doit par conséquent être évitée.
- L'exposition du patient au médicament et au polymère est directement liée au nombre de supports implantés. Il est possible d'implanter un support d'une longueur totale allant jusqu'à 94 mm sur un patient.
- On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du support vasculaire biorésorbable Absorb chez les patients ayant subi préalablement une brachythérapie de la lésion cible ou une brachythérapie en cas de resténose du site traité par un support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). La brachythérapie vasculaire et les supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) modifient le remodelage artériel. L'association de ces deux traitements n'a pas été établie.
- Il est recommandé de réaliser une dilatation ultérieure à l'aide d'un ballonnet non compliant,** conformément aux instructions de la section 10.7, à condition que le segment post-dilaté se trouve dans les limites d'expansion du support permises.
- Un support non déployé ne peut être retiré dans le cathéter-guide **qu'une seule fois.** Ne pas réintroduire un support non déployé dans l'artère après son retrait dans le cathéter-guide. Il en résulte impératif de ne plus faire autre ni sortir le support non déployé par l'extrémité distale du cathéter-guide, car il pourrait être endommagé ou délogé lors de sa réintroduction dans le cathéter-guide.
- En présence d'une résistance à n'importe quel moment durant le retrait du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS), se reporter aux étapes décrites à la section 6.4 **Retrait du support ou du système – Précautions.**

- Dans le rare cas d'une occlusion aiguë consécutive à la mise en place d'un support, il est possible d'introduire un implant de sauvetage et de le déployer dans le support de telle façon que le système BVS Absorb soit complètement recouvert par l'implant de sauvetage. Toute occlusion soudaine doit être considérée comme une urgence, conformément aux normes de soins de l'établissement hospitalier.
- Remarque :** il est recommandé d'effectuer les sauvetages à l'aide d'une endoprothèse métallique à élitium d'évérolimus de la taille appropriée.

### 6.3 Utilisation en association avec d'autres interventions

- Alors que la préparation des vaisseaux dans des lésions complexes peut inclure l'utilisation de divers dispositifs d'athérectomie mécaniques, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été formellement établies lors des essais cliniques incluant des dispositifs d'athérectomie mécaniques (cathéters d'athérectomie directionnelle, cathéters d'athérectomie rotationnelle) ou des cathéters d'angioplastie laser conjointement avec l'implantation de supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS).

### 6.4 Retrait du support ou du système – Précautions

- Retrait du système de mise en place du support avant le déploiement du support : Au cas où le retrait du système de support serait nécessaire avant le déploiement, il faut s'assurer que le cathéter-guide est positionné de manière coaxiale par rapport au système de mise en place du support et retirer ce système avec précaution dans le cathéter-guide. En cas de **résistance inhabituelle** ressentie **à un moment donné** au cours du retrait du support dans le cathéter-guide, retirer l'ensemble du système de mise en place du support **d'un seul tenant**. Ceci doit être effectué sous visualisation radioscopique directe.
- Retrait du système de mise en place du support et du ballonnet de post-dilatation du support déployé :
  - Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Les ballonnets plus gros et plus longs prennent plus de temps (jusqu'à 30 secondes) pour se dégonfler que les ballonnets plus petits et plus courts. Vérifier le dégonflement du ballonnet sous radiographie.
  - Positionner le dispositif de gonflage sur une pression « négative » ou « neutre ».
  - Fixer la position du cathéter-guide juste à l'extérieur de l'ostium coronaire et l'ancrer en place. Maintenir le guide en position sur le segment contenant le support.
  - Enlever délicatement le système de mise en place du support grâce à une pression lente et constante.
  - Serrer la valve hémostatique rotative.

#### Remarques

- 1 En cas de résistance lors du retrait du cathéter du support déployé, suivre les étapes ci-dessous pour améliorer le repli du ballonnet :**
  - Rogonfler le ballonnet à la pression nominale, dégonfler et faire passer la pression à négative.
  - Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.
- 2) Après avoir retiré le ballonnet du support déployé, si une résistance se manifeste à n'importe quel moment** au moment du retrait du système de mise en place du support ou de la post-dilatation du ballonnet dans le cathéter-guide, **retirer l'ensemble du système d'un seul tenant.**
- Le non-respect de ces étapes ou l'application d'une force excessive sur le système de mise en place peuvent se traduire par une perte ou une détérioration du support ou des composants du système de mise en place.
- S'il est nécessaire de maintenir la position du guide pour accéder ultérieurement à l'artère ou à la lésion, laisser le guide en place et retirer tous les autres éléments du système.

### 6.5 Après l'implantation – Précautions

- S'il est nécessaire de traverser un support nouvellement déployé** avec un guide, un ballonnet, un système de mise en place ou des cathéters d'imagerie, faire preuve d'extrême prudence afin d'éviter toute perturbation de la géométrie du support.
- Il faut administrer un traitement antiplaquettaire après l'intervention (voir section 9.1 **Individualisation du traitement**).

### 6.6 Énoncé IRM

Une comparaison réalisée par rapport aux endoprothèses métalliques XIENCE PRIME® révèle que le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) est compatible avec l'IRM sous conditions et qu'il peut être scanné en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- champ magnétique statique de 3 T ou moins ;
- gradient spatial de 2 500 G/cm ou moins ;
- taux d'absorption spécifique (TAS) moyenné maximum du corps entier de 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal) pendant un maximum de 15 minutes d'acquisition pour chaque séquence.

Le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) ne devrait pas migrer dans cet environnement IRM ni présenter de risques de réchauffement pour le support ou le marqueur. L'environnement IRM précité devrait être sans effet sur la teneur en médicament ni sur sa vitesse de libération. En raison des propriétés de ses matériaux, les mêmes conditions IRM restrictives convenant à l'endoprothèse XIENCE PRIME s'appliquent avec prudence au support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). On ignore si la qualité de l'image IRM sera affectée lorsque la zone d'intérêt se trouve dans la même zone ou quand elle est relativement proche de la position du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS).

\*Il est possible d'obtenir les essais non cliniques effectués sur des endoprothèses XIENCE PRIME, en configurations uniques et avec chevauchements sur une longueur allant jusqu'à 71 mm, auprès d'Abbott Vascular.

### 6.7 Interactions médicamenteuses

L'évérolimus est largement métabolisé par le cytochrome P4503A4 (CYP3A4) dans la paroi intestinale et dans le foie, et il constitue un substrat pour le contre-transporteur P-glycoprotéine. Il a également été prouvé que l'évérolimus réduit la clairance de certains médicaments prescrits sur ordonnance, lorsqu'il est administré par voie orale avec la cyclosporine (CsA). Par conséquent, lorsqu'il est prescrit par voie orale, l'évérolimus peut interagir avec d'autres médicaments comprenant, entre autres, les inhibiteurs et les inducteurs de l'iso-enzyme CYP3A4 : les médicaments intervenant sur ces mécanismes peuvent donc influer sur l'absorption et l'élimination ultérieure de l'évérolimus. Aucune étude officielle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). Il convient donc de prendre en considération la possibilité d'interaction médicamenteuse systémique et locale dans la paroi vasculaire au moment de décider de l'implantation d'un support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) chez un patient prenant un médicament dont l'interaction avec l'évérolimus est connue.

L'évérolimus, prescrit comme un médicament par voie orale, est susceptible d'interagir avec les médicaments ou les aliments suivants<sup>1,2</sup> :

- Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP augmentant les concentrations sanguines de l'évérolimus :
  - Cyclosporine, agent immunosuppresseur
  - Antifongiques (p. ex. : fluconazole, kétoconazole, itraconazole kétoconazole)
  - Antibiotiques macrolides (p. ex. : clarithromycine, érythromycine)
  - Inhibiteurs calciques (p. ex. : vérapamil, nicardipine, diltiazem)
  - Inhibiteurs de protéase (p. ex. : nelfinavir, indinavir, amprénavir)
  - Autres substances (p. ex. : cisapride, métoclopramide, bromocriptine, cimétidine, danazol)
- Les inducteurs du CYP3A4 peuvent éventuellement diminuer les concentrations médicamenteuses de l'évérolimus :
  - Antibiotiques (p. ex. : rifampine, rifabutine)
  - Anticonvulsivants (p. ex. : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
  - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. : éfavirenz, névirapine)
  - Glucocorticoïdes (p. ex. : dexaméthasone, prednisone, prednisolone)
  - Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (p. ex. : simvastatine, lovastatine)
  - Autres médicaments (millepertuis)

### 6.8 Grossesse

Ce produit, système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) et l'évérolimus n'ont pas été testés chez les femmes enceintes, celles qui allaient ni chez les hommes ayant l'intention d'avoir des enfants. Les effets sur le fœtus en développement n'ont pas été étudiés. Même s'il n'existe aucune contre-indication, les risques et les effets en matière de reproduction sont inconnus à l'heure actuelle.

## 7.0 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Effets indésirables observés

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques ABSORB qui sont liés aux principaux résultats cliniques concernant les décès, morts cardiaques, infarctus du myocarde (avec onde Q et sans onde Q), les revascularisations de la lésion cible (RLC) (par intervention coronaire percutanée [ICP] ou pontage aorto-coronarien), les thromboses du support et les événements indésirables cardiaques majeurs induits par ischémie (critères composites de mort cardiaque, infarctus du myocarde, RLC induite par ischémie) se retrouvent au **tableau 4**. Tous les autres effets indésirables sont présentés à la section **7.2**.

### 7.2 Effets indésirables possibles

Les effets indésirables pouvant être associés à une intervention coronaire percutanée, à des procédures thérapeutiques et à l'utilisation d'un support coronaire dans les artères coronaires natives comprennent, entre autres :

- Occlusion soudaine
- Complications associées au site d'accès
- Infarctus du myocarde
- Réaction allergique ou hypersensibilité au produit de contraste ou au polymère acide poly(L-Lactique) (PLLA), au polymère acide poly(D,L-lactique) (PDLLA) et réactions médicamenteuses aux médicaments antiplaquetitaires ou au produit de contraste
- Anévrisme
- Perforation artérielle
- Rupture artérielle
- Fistule artério-veineuse
- Arrythmies, y compris arrythmies auriculaires et ventriculaires
- Complications hémorragiques nécessitant éventuellement une transfusion
- Arrêt cardiaque
- Insuffisance cardiaque, pulmonaire ou rénale
- Tamponnade cardiaque
- Spasme coronaire
- Embolie coronaire ou du support
- Thrombose coronaire ou du support
- Décès
- Dissection de l'artère coronaire
- Emboles distaux (gazeux, tissulaires ou thrombotiques)
- Intervention urgente ou non urgente
- Fièvre
- Hypotension/hypertension
- Infection et douleur
- Lésions de l'artère coronaire
- Ischémie myocardique
- Nausées et vomissements
- Palpitations
- Épanchement péricardique
- Ischémie périphérique (due à une lésion vasculaire)
- Lésion nerveuse périphérique
- Œdème pulmonaire
- Pseudo-anévrisme
- Insuffisance/défaillance rénale
- Resténose du segment avec support
- Choc
- Accident vasculaire cérébral et AIT
- Occlusion totale de l'artère coronaire
- Angine de poitrine instable ou stable
- Complications vasculaires, y compris à l'abord, susceptibles de nécessiter une réfection vasculaire
- Arrythmies ventriculaires, y compris fibrillation et tachycardie ventriculaires
- Dissection vasculaire

Les effets indésirables associés à l'administration orale quotidienne d'évérolimus se trouvent dans la brochure d'information concernant ce médicament<sup>1,4</sup> et comprennent, entre autres :

- Douleurs abdominales
- Acné
- Anémie
- Œdème angioneurotique
- Coagulopathie
- Diarrhée
- Œdème
- Toxicité embryonnaire et fœtale
- Hémolyse
- Syndrome hémolytique et urémique
- Troubles hépatiques
- Hépatite
- Hypercholestérolémie
- Hyperlipidémie
- Hypertension
- Hypertriglycéridémie
- Hypogonadisme mâle
- Infection
- Pneumopathie interstitielle
- Jaunisse
- Leucopénie

<sup>1</sup> Certican® Fiche de prescription d'un médicament, date des toutes dernières modifications 21 mai 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® récapitulatif des caractéristiques du produit, date d'approbation novembre 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® Fiche de prescription d'un médicament, date des toutes dernières modifications 21 mai 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® récapitulatif des caractéristiques du produit, date d'approbation novembre 2013. Novartis.

- Modifications des analyses de laboratoire (élevations de la créatinine sérique, de la glycémie et des lipides ; diminution de l'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes)
- Tests de la fonction hépatique anormaux
- Lymphocytose
- Myalgie
- Nausées
- Ulcérations buccales
- Douleur
- Pancréatite
- Épanchement péricardique
- Épanchement pleural
- Pneumonie
- Pneumonie non infectieuse
- Protéinose alvéolaire pulmonaire
- Pyélonéphrite
- Éruption cutanée
- Insuffisance rénale
- Nécrose tubulaire rénale
- Sepsis
- Complication de la plaie chirurgicale
- Thrombopénie
- Purpura thrombopénique thrombotique
- Infection des voies urinaires
- Thrombo-embolie veineuse
- Infections virales, bactériennes et fongiques
- Vomissements
- Infection de la plaie

8.0 ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LE SYSTÈME DE SUPPORT VASCULAIRE BIORÉSORBABLE ABSORB (BVS)

8.1 Essai clinique ABSORB

L'essai clinique ABSORB est une étude clinique prospective, à bras unique, ouverte, multicentrique et internationale visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) dans les artères coronaires. Il est prévu que cette étude recrute jusqu'à 30 patients (cohorte A), puis environ 80 patients (cohorte B) dans environ 10 centres en Europe et dans la région Asie-Pacifique.

**Critères d'admissibilité :** patients de 18 ans et plus présentant des symptômes d'angine, d'ischémie myocardique ou ayant un test fonctionnel positif ; patientes en âge de procréer présentant un test de grossesse négatif dans les 7 jours précédant la procédure d'indexation ; une contraception efficace pendant la participation à cette étude clinique ; et patients ayant signé un formulaire de consentement éclairé avant d'être inclus. Critères d'inclusion angiographique utilisés : un diamètre nominal du vaisseau de 3,0 mm ; une longueur de la lésion  $\leq 8$  mm estimée visuellement et étendue  $\leq 14$  mm pour le support de taille 3,0 x 18 mm ; une sténose ayant un diamètre en %  $\geq 50$  % et  $< 100$  % ; un flux TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)  $\geq 1$ . Principaux critères d'exclusion angiographique utilisés : une localisation aorto-ostiale ; une localisation du tronc commun gauche à moins de 2 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) ou de l'artère circonflexe (Cx) ; une sinusoté excessive en amont de la lésion ou située à l'intérieur ; une angulation extrême ( $\geq 90^\circ$ ) ; une forte calcification ; une resténose due à une précédente intervention ; un vaisseau cible contenant un thrombus ; d'autres lésions importantes d'un point de vue clinique dans le vaisseau cible ou la branche latérale.

**Stratégie thérapeutique :** la pré-dilatation de la lésion cible était obligatoire. Le chevauchement planifié de supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) n'était pas permis. Tout sauvetage devait être effectué en faisant chevaucher une endoprothèse XIENCE V de longueur appropriée, et si cette endoprothèse n'était pas disponible, on devait utiliser une endoprothèse à élution de sirolimus CYPER®. Aucun sauvetage avec système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) n'était permis. Une post-dilatation était effectuée à la discrétion du chirurgien, mais exclusivement à l'aide de ballonnets dont la taille était comprise dans les limites du support.

**Traitement antiplaquettaire :** les sujets ne suivant pas un traitement chronique antiplaquettaire ont dû recevoir une dose de charge de bisulfate de clopidogrel  $\geq 300$  mg et d'aspirine  $\geq 300$  mg, 6 à 72 heures avant la procédure d'indexation, mais pas plus d'une (1) heure après l'intervention. Tous les patients devaient recevoir un traitement anticoagulant ou un autre traitement au cours de l'implantation du support, conformément aux pratiques standard du site clinique. Tous les patients ont dû recevoir quotidiennement 75 mg de bisulfate de clopidogrel pendant au moins 6 mois et  $\geq 75$  mg d'aspirine quotidiennement pendant toute la durée de l'étude clinique (5 ans). Les patients ayant développé une sensibilité au bisulfate de clopidogrel ont dû changer de traitement et prendre du chlorhydrate de ticlopidine à une dose conforme aux pratiques hospitalières standard.

8.2 Cohorte A de l'essai ABSORB

8.2.1 Méthodologie et statut actual

Au total, 30 patients de la cohorte A ont été recrutés entre le 7 mars et le 18 juillet 2006 dans quatre centres cliniques d'Europe et de Nouvelle-Zélande.

L'essai de la cohorte A ABSORB a implanté le support vasculaire biorésorbable de la cohorte A Absorb sur des patients présentant une seule lésion de novo dans les artères coronaires natives. Le recrutement dans l'étude a commencé avec un support de taille 3,0 x 12 mm. La taille 3,0 x 18 mm a été fournie ultérieurement et utilisée pour seulement deux (2) patients.

Le suivi clinique sur 30, 180 et 270 jours, 1 an, 18 mois, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans, ainsi que les données de l'angiographie, de l'échographie intravasculaire, de l'histologie virtuelle, de la palpographie et de la tomographie par cohérence optique (TCO) à 180 jours et à 2 ans sont disponibles. Les données de la tomodensitométrie multicoupe à 18 mois et les données du test de la vasomotricité coronaire à 2 ans sont également disponibles. Aucune autre observation clinique ne sera effectuée pour la cohorte A ABSORB, car le suivi sur 5 ans constituait la limite pour la dernière visite.

8.2.2 Résultats cliniques à 5 ans

À 5 ans, le taux d'événements indésirables cardiaques majeurs causés par une ischémie (défini comme critères composites de la mort cardiaque, de l'infarctus du myocarde ou de la RLC induite par ischémie) était de 3,4 % (tableau 4). Un seul infarctus du myocarde sans onde Q (pic de troponine 2,21 µg/L) associé au traitement d'une sténose ne limitant pas le flux sanguin (sténose ayant un diamètre de 42 % par coronarographie quantitative) pour un support vasculaire biorésorbable Absorb implanté 46 jours plus tôt a été observé chez un patient ayant eu un épisode d'angoisse au repos sans aucun indice d'ischémie par électrocardiographie. Pour des raisons de sécurité perçue, le support en polymère était recouvert d'une endophrèse métallique à élution médicamenteuse. Aucun nouvel événement indésirable cardiaque majeur n'a été signalé entre 6 mois et 5 ans. Aucun cas de thrombose du support n'est apparu, selon le protocole ou selon les définitions du consortium de recherche académique (ARC).

Tableau 4 – Résultats cliniques à 5 ans

| Taux hiérarchiques                                                                 | 6 mois (N=30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12 mois (N=29)† | 2 ans (N=29)† | 3 ans (N=29)† | 4 ans (N=29)† | 5 ans (N=29)† |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Mort cardiaque, %                                                                  | 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 avec onde Q                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0             | 0             | 0             | 0             |
| IM sans onde Q                                                                     | 3,3 (1)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| RLC induite par ischémie, %                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0             | 0             | 0             | 0             |
| par ICP                                                                            | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0             | 0             | 0             | 0             |
| par PAC                                                                            | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0             | 0             | 0             | 0             |
| EICM induits par ischémie, (mort cardiaque, IM ou RLC induite par ischémie, % [n]) | 3,3 (1)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Thrombose du support (%)                                                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Remarques                                                                          | * Le dénominateur exclut les sujets sans données de suivi et qui n'ont ressenti aucun des effets suivants : décès, IM, toute revascularisation (RLC, RVC, NRCV).<br>† Un sujet officiellement retiré de l'étude après 6 mois.<br>* Ce sujet a également subi une RLC, non qualifiée comme étant une RLC induite par ischémie (diamètre de la sténose = 42 %) suivie d'une élévation de la troponine induite par ischémie sans onde Q après l'intervention, et il est décédé de la maladie de Hodgkin 888 jours après l'intervention. |                 |               |               |               |               |

8.2.3 Résultats de l'angiographie, de l'échographie intravasculaire et de la TCO à 180 jours et à 2 ans

Les résultats de la coronarographie quantitative ont été recueillis au début de l'étude, après l'intervention, à 180 jours et à 2 ans. Les données à 180 jours ont mis en évidence une perte tardive intra-support acceptable de 0,43  $\pm$  0,37 mm, peut-être causée par un remodelage bioactif ou une rétraction mécanique tardive. De 180 jours à 2 ans, la modification de la perte tardive intra-support a été très faible (0,48  $\pm$  0,28 mm).

L'analyse de l'échographie intravasculaire en échelle de gris à 180 jours a montré une réduction significative de la surface moyenne de la lumière (6,04  $\pm$  1,12 mm<sup>2</sup> après l'intervention contre 5,19  $\pm$  1,33 mm<sup>2</sup> à 180 jours, p < 0,001). La surface du vaisseau est restée constante entre le début de l'étude et le suivi à 180 jours (13,49  $\pm$  3,74 mm<sup>2</sup> contre 13,79  $\pm$  3,84 mm<sup>2</sup>), indiquant l'absence d'un remodelage expansif ou contractif significatif. À 2 ans, l'observation principale fournie par l'échographie intravasculaire en échelle de gris était l'augmentation de la surface minimale de la lumière et de la surface ou du volume moyen de la lumière ainsi qu'une diminution significative de la surface ou du volume de plaque entre 6 mois et 2 ans.

Le groupe ayant passé une TCO à 180 jours (n = 13) a fourni au total 671 montants apparents à l'évaluation visuelle, ce qui montrait que 93 % des montants évalués étaient bien apposés contre la paroi des vaisseaux, et que 99 % des montants étaient recouverts de tissu. Le groupe ayant passé une TCO en série (n = 7) avait des données en série après l'intervention, à 180 jours et à 2 ans (population en intention de traiter). Le nombre de montants apparents a diminué pour passer de 403 en début d'étude à 368 au suivi à 180 jours et à 264 au suivi à 2 ans (une réduction de 34,5 % sur deux ans), tous étaient bien recouverts et apposés contre la paroi des vaisseaux. Une analyse préclinique, comparant directement la TCO avant explantation à l'histologie après explantation, indique qu'il n'existe aucune corrélation entre la présence ou l'absence de caractéristiques visibles par TCO (montants apparents) et la présence ou l'absence du polymère acide polylactique dans le vaisseau. Les caractéristiques visuelles de la TCO (montants apparents) n'indiquent donc pas toujours un manque de résorption. Toutefois, l'absence de montants apparents par TCO confirme la résorption. La lumière était régulière avec des bords lisses et bien délimités dans tous les cas, et aucun tissu n'a été observé à l'intérieur de la lumière. Le plus important est que la surface minimale et moyenne de la lumière a diminué significativement 180 jours après l'intervention, mais qu'elle a augmenté numériquement entre 180 jours et 2 ans.

8.2.4 Résultats de la fonction vasomotrice à 2 ans

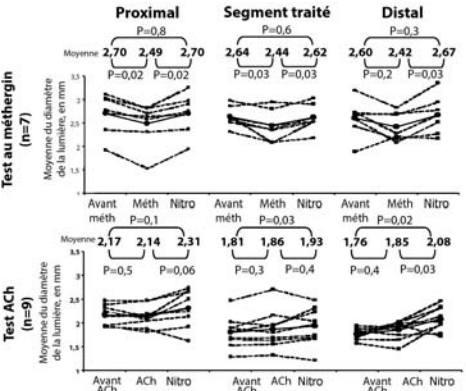
La fonction vasomotrice proximale, distale et à l'intérieur des segments traités (avec support) à 2 ans, a été évaluée soit avec du malaté de méthylergométrine, un vasoconstricteur indépendant de l'endothélium (méthérin, Novartis, Bâle, Suisse) ou avec de l'acétylcholine, un agent vasoactif dépendant de l'endothélium (ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japon), selon les pratiques en vigueur.

Dans le groupe sous méthérin (n = 7), une vasoconstriction significative a été observée dans le segment proximal et le segment avec support (Figure 1). Dans le groupe sous acétylcholine (n = 9), bien que l'ensemble des variations des dimensions vasculaires n'ait pas été statistiquement significatif, une vasodilatation a été observée chez cinq patients.

Les nitrates ont induit une vasodilatation significative dans le segment avec support et le segment distal, par rapport aux valeurs initiales (avant acétylcholine) à 2 ans. Ces résultats laissent entrevoir une éventuelle restauration de la fonction vasomotrice dans les segments traités lorsque le support vasculaire biorésorbable (BVS) de la cohorte A Absorb s'est résorbé. D'autres données sur les réactions vasculaires seront recueillies lors des essais cliniques en cours.

On a réalisé un test de Wilcoxon afin de comparer les données appariées entre les différentes périodes pour des variables continues.

Figure 1 – Résultats du test à l'acétylcholine et du test au méthérin dans le segment proximal, le segment avec support et le segment distal



8.2.5 Discussion

Dans cette étude prospective, à groupe unique et ouverte, le support vasculaire biorésorbable (BVS) Absorb a démontré une réussite et une innocuité importantes après les 30 premiers jours suivant l'implantation : réussite à 100 % de l'intervention, réussite du dispositif à 94 %, et revascularisation réussie de la lésion cible confirmée par les analyses angiographiques et échographiques intravasculaires réalisées après l'intervention. L'excellente innocuité clinique perdue sur 5 ans sans support mort cardiaque, sans aucune RLC induite par une ischémie ni thrombose du support signalées, et un seul infarctus du myocarde sans onde Q a rapporté en 5 ans. Malgré l'arrêt du traitement à la thiénopyridine, aucune thrombose du support ne s'est produite et aucune resténose supplémentaire de la lésion cible induite par ischémie n'a été rapportée à 5 ans.

Les diverses modalités d'imagerie ont permis d'aboutir à plusieurs résultats importants. À 180 jours, on a observé une perte tardive angiographique intra-support acceptable de 0,43 mm ; une valeur supérieure à celle précédemment observée avec XIENCE V à 6 mois (SPIRIT FIRST), éventuellement due à un remodelage bioactif ou une rétraction mécanique tardive. Les résultats de l'échographie intravasculaire ont révélé une faible hyperplasie néointimale à l'intérieur du support ; obstruction du volume intra-support de 5,32 %, volume néointimal intra-support de 4,09 mm<sup>3</sup>. Cela confirme l'effet inhibiteur du médicament sur la resténose.

À 2 ans, les résultats de l'angiographie ont montré une perte tardive intra-support acceptable de 0,48 mm en 2 ans, avec des variations minimales entre 6 mois (0,43 mm) et 2 ans. À l'opposé, les données de l'échographie intravasculaire ainsi que celles de la TCO montraient un élargissement tardif de la lumière entre 6 mois et 2 ans. Les observations contradictoires concernant les modifications tardives des dimensions de la lumière entre l'angiographie et l'imagerie intracoronarienne font l'objet de confirmation par des études cliniques ultérieures.

À 2 ans, une réduction du poids et de la masse moléculaires s'est produite, dans une mesure telle que l'écogénicité a été perdue et que les montants n'étaient plus reconnaissables par échographie intravasculaire, ne laissant que peu de caractéristiques visibles par échographie intravasculaire. Des caractéristiques visibles par TCO associées à la cicatrisation du vaisseau étaient présentes chez certains patients. Chez ces patients, la TCO a montré une paroi vasculaire structuellement homogène d'un point de vue optique qui, compte tenu de l'éventuelle restauration de la vasomotricité, faisant penser à une cicatrisation de l'artère.

8.3 Cohorte B de l'essai ABSORB

8.3.1 Méthodologie et statut actuel

En se basant sur le fort profil d'innocuité observé pour le système de support vasculaire biorésorbable (BVS) de la cohorte A Absorb, la cohorte B de l'essai ABSORB a été initiée le 19 mars 2009 dans le but d'évaluer le système de support vasculaire biorésorbable (BVS) Absorb dans un registre prospectif, ouvert et multicentrique. Des sujets présentant jusqu'à deux lésions de novo des artères coronaires natives dans des vaisseaux épicaudiques distincts avec des diamètres nominaux estimés visuellement à 3,0 mm et une ou plusieurs lésions d'une longueur  $\leq 14$  mm ont été recrutés. Ils ont reçu un seul système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) de 3,0 x 18 mm par lésion traitée. Douze centres cliniques situés en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande ont participé à cette étude.

Le recrutement de 101 patients (45 patients dans le groupe 1 avec suivi par imagerie à 180 jours et à 2 ans, et 56 patients dans le groupe 2 avec suivi par imagerie à 1 an et à 3 ans) dans la cohorte B a été achevé le 6 novembre 2009. Des données cliniques sont actuellement disponibles pour l'après-intervention, à 6 mois, à 9 mois, à 1 an, à 2 et à 3 ans. De plus, les résultats de l'angiographie et de l'échographie intravasculaire à 2 ans sont disponibles pour les sujets du groupe 1, et des données similaires à 1 an et 3 ans sont disponibles pour les sujets du groupe 2. Le suivi est en cours. Les patients seront suivis pendant 5 ans.

8.3.2 Résultats cliniques pour l'ensemble de la cohorte B

Le tableau 5 présente les résultats cliniques à 3 ans pour tous les sujets de l'essai de la cohorte B ABSORB (101 sujets).

Tableau 5 – Résultats cliniques hiérarchiques pour la cohorte B (population en intention de traiter)

|                                 | 30 jours | 6 mois  | 9 mois  | 1 an    | 2 ans    | 3 ans    |
|---------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|
|                                 | N = 101  | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100* |
| Mort cardiaque, %               | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |
| IM, % (n)                       | 2,0 (2)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| IM avec onde Q                  | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |
| IM sans onde Q                  | 2,0 (2)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| RLC induite par ischémie, % (n) | 0        | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)  |
| par ICP                         | 0        | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)  |
| par PAC                         | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |

|                                                                                           | 30 jours | 6 mois  | 9 mois  | 1 an    | 2 ans    | 3 ans     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                                           | N = 101  | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| <b>EICM induits par ischémie, (mort cardiaque, IM ou RLC induite par ischémie, % (n))</b> | 2,0 (2)  | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| <b>Thrombose du support (%)</b>                                                           | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Les données sont en % (nombre de patients) ; EICM = (mort cardiaque, IM ou RLC induite par ischémie)

\* Un des patients a été perdu de vue après la visite de suivi à 2 ans

Pour l'ensemble de la cohorte B (101 patients), trois IM sans onde Q se sont produits, deux IM au cours de l'hospitalisation, et un IM 43 jours après l'intervention. Sept RLC induites par ischémie par ICP ont été signalées au bout de 3 ans. Le taux global d'événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) à 3 ans était de 10,0 % et il n'y a pas eu de cas de mort cardiaque ni de thrombose du support selon le protocole ou selon les définitions du consortium de recherche académique (ARC).

Les résultats de l'ensemble de la cohorte B (101 patients) à 3 ans sont plus élevés, d'un point de vue numérique, que ceux de la cohorte A à 3 ans (30 patients). Les résultats cliniques à 36 mois révèlent un faible taux d'EICM, respectivement de 3,4 % et 10,0 % pour les groupes de la cohorte A et pour l'ensemble de la cohorte B de l'essai ABSORB. De plus, il n'y a eu aucun cas de mort cardiaque ni de thrombose du support dans aucun des groupes. Les résultats cliniques de la cohorte B continuent à soutenir la performance et l'innocuité établies au cours de l'étude de la cohorte A.

#### 8.3.3 Résultats de l'angiographie, de l'échographie intravasculaire et de la TCO à 180 jours, à 1 an, 2 ans et 3 ans

Les résultats de l'angiographie à 180 jours du groupe 1 de la cohorte B (cohorte B1) ont mis en évidence une perte tardive de 0,19 mm (N = 42) qui se compare à la perte tardive (N = 23) de 0,10 mm du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évolérilum XIENCE V de 3,0 x 18 mm, observée lors du premier essai réalisé chez l'homme SPIRIT FIRST ; ces résultats présentent également une amélioration favorable par rapport à la perte tardive de 0,43 mm (N = 26) de la cohorte A.

À 180 jours, les résultats de l'échographie intravasculaire de la cohorte B1 ont mis en évidence une hyperplasie néointimale intra-support limitée, l'obstruction du volume (OV) était de 1,2 % (N = 40) et la surface de l'hyperplasie néointimale était de 0,08 mm² (N = 40). Ces résultats se comparent favorablement au système d'endoprothèse coronaire à élution d'évolérilum XIENCE V de l'étude SPIRIT FIRST (obstruction du volume de 8,0 % [N = 21] et surface de l'hyperplasie néo-intimale de 0,56 mm² [N = 21]) et à la cohorte A (obstruction du volume de 5,3 % [N = 25] et surface de l'hyperplasie néo-intimale de 0,29 mm² [N = 25]). Comme observé dans la cohorte A, les résultats de l'échographie intravasculaire à 6 mois ont mis en évidence une réduction significative de la surface moyenne de la lumière (6,60 ± 1,22 mm² [N = 37] après l'intervention contre 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] à 180 jours, p = 0,0048). La surface du vaisseau s'est restée comparable entre le début de l'étude et le suivi à 180 jours (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] contre 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), mettant en évidence l'absence d'un remodelage expansif ou restrictif significatif.

Les résultats de l'angiographie à 1 an du groupe 2 de la cohorte B (cohorte B2) ont mis en évidence une perte tardive de 0,27 mm (N = 56), ce qui est comparable à la perte tardive de 0,23 mm (N = 22) du système XIENCE V de 3,0 x 18 mm observée dans l'essai SPIRIT FIRST. A 1 an, les résultats de l'échographie intravasculaire de la cohorte B2 (N = 54) ont mis en évidence une hyperplasie néointimale intra-support limitée, le pourcentage d'obstruction de la surface intra-support et la surface de l'hyperplasie néointimale étaient minimes (respectivement 1,43 et 0,09 mm²). Avec le temps, il y a eu une augmentation statistiquement significative, mais non pertinente sur le plan clinique, de la surface de plaque totale avec une augmentation concomitante de la surface vasculaire. En outre, la surface moyenne de la lumière s'est restée stable après l'intervention (6,31 ± 0,95 mm²) jusqu'à 1 an (6,33 ± 1,17 mm²). Par TCO, il n'y a pas eu de variation significative de la surface moyenne et minimale du support entre l'intervention et le suivi à 1 an (N = 21). Il n'y a eu qu'une légère réduction de la surface minimale de la lumière, et la surface moyenne de la lumière a diminué significativement à cause de la croissance moyenne de la surface néointimale (1,34 ± 0,67 mm²), mais pas de façon cliniquement significative. L'augmentation de la sténose de la surface de la lumière était statistiquement significative, passant de 20,2 % après l'intervention à 26,9 % à 1 an, mais elle n'était pas pertinente sur le plan clinique. Ces données confirment l'absence de réduction de la surface du support.

Les résultats d'imagerie à 2 ans dans le groupe 1 de la cohorte B (cohorte B1) ont fait apparaître une perte tardive angiographique intra-support de 0,27 mm (N = 38) qui correspond à la perte tardive observée à 1 an pour le groupe B2 de la cohorte B, mais qui est inférieure à la perte de 0,33 mm (N = 83) signalée au sujet de XIENCE V dans SPIRIT II. Les données IVUS à 2 ans (N = 33) ont fait apparaître un résultat unique pour Absorb BVS, à savoir un élargissement moyen de la surface de support entre 6 mois et 2 ans (6,42 contre 7,08 mm², p < 0,0001). Cet élargissement était supérieur à l'augmentation observée de l'hyperplasie néointimale et il s'accompagnait d'une augmentation tardive de la surface moyenne de la lumière (6,36 contre 6,85 mm², p = 0,0105). Les résultats de l'échographie intravasculaire ont été rapportés avec une analyse de comparaison appariée (série) après l'intervention, à 6 mois et à 2 ans. De même, les données de TCO (N = 23) ont été rapportées avec une analyse appariée (série), indiquant qu'entre 6 mois et 2 ans, la zone inférieure du support moyenne avait baissé, passant de 0,20 à 0,15 mm² (p < 0,0001) tandis que la surface néointimale moyenne avait augmenté, tout en restant minime à 2 ans (1,43 contre 2,11 mm² (p < 0,0001), et que la surface moyenne de la lumière restait inchangée. De plus, la surface intra-support moyenne s'était réduite, passant de 7,47 à 8,24 mm² (p = 0,0155) après l'intervention jusqu'à 2 ans, ce qui indiquait une perte de l'intégrité mécanique du support et une expansion potentielle du vaisseau. La couverture du support par la néointima était pratiquement terminée à 6 mois (98 %) et à 2 ans (99 %).

Trois ans après l'intervention, les résultats de l'échographie intravasculaire du groupe 2 de la cohorte B (cohorte B2, N=44) ont mis en évidence un élargissement du support (surface moyenne du support de 6,35 ± 0,99 mm² à 1 an contre 7,08 ± 1,55 mm² à 3 ans, p<0,0001) et une augmentation de la surface moyenne de la lumière (6,35 ± 1,17 mm² à 1 an contre 6,81 ± 1,62 mm² à 3 ans, p=0,0066). L'élargissement tardif de la lumière s'avère particulièrement intéressant, parce que la surface vasculaire a été préservée (surface vasculaire moyenne de 14,43 ± 2,64 mm² à 1 an contre 14,58 ± 2,67 mm² à 3 ans, p=0,407) en dépit d'un augmentation de la surface néointimale (0,08 ± 0,13 mm² à 1 an contre 0,28 ± 0,41 mm² à 3 ans, p<0,0001). Les données de la TCO à 3 ans (N=18) ont également révélé un élargissement du support entre 1 an et 3 ans (surface moyenne du support de 7,51 ± 0,95 mm² à 1 an contre 8,64 ± 2,15 mm² à 3 ans, p=0,0006). La surface de la lumière est demeurée relativement constante (6,01 ± 1,29 mm² à 1 an contre 6,09 ± 1,67 mm² à 3 ans, p=0,679). On n'a pas mesuré la surface vasculaire, car la TCO ne peut délimiter clairement la limite élastique externe. Dans l'ensemble, l'hyperplasie néointimale est restée limitée, même si elle a augmenté entre 1 an et 3 ans (surface néointimale moyenne de 1,41 ± 0,68 mm² à 1 an contre 2,35 ± 0,68 mm² à 3 ans, p<0,0001).

#### 8.3.4 Discussion

Au total, 101 patients ont été recrutés et les données cliniques sont disponibles jusqu'à 3 ans pour l'ensemble de la cohorte. De plus, les données de l'imagerie à 180 jours et 2 ans sont disponibles pour les 45 patients de la cohorte B1, et à 1 an et 3 ans pour les 56 patients de la cohorte B2. Dans l'ensemble, le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) a enregistré un succès (réussite de l'intervention de 98 % et réussite du dispositif de 100 %) et une innocuité notables jusqu'à 3 ans après implantation. A 3 ans, le taux d'EICM est resté faible, respectivement à 3,4 % et 10,0% dans les groupes de la cohorte A et de la cohorte B de l'essai ABSORB. De plus, il n'y a eu aucun cas de mort cardiaque ni de thrombose du support dans aucune des cohortes. En fonction de ces résultats, la performance et la sécurité restent établies dans les études portant sur la cohorte A et la cohorte B.

L'imagerie de la cohorte B a révélé que la perte angiographique tardive semble se stabiliser entre 1 et 3 ans. Dans le groupe B1 et dans le groupe B2, les données de l'échographie intravasculaire indiquent respectivement une expansion tardive du support et des dimensions de la lumière entre 6 mois et 2 ans, et entre 1 et 3 ans, ce qui correspond à l'expansion du support observé par la TCO. Ces résultats laissent penser à une biorésorption du support accompagnée d'une perte de l'intégrité structurale. Ce phénomène constitue un aspect unique des supports vasculaires biorésorbables par opposition aux échographies intravasculaires en série des implants métalliques où aucune expansion tardive des lumières n'a pas été observée<sup>5</sup>. Le suivi est en cours. Les patients seront suivis pendant 5 ans.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

L'objectif principal de l'étude ABSORB EXTEND est de poursuivre l'évaluation de la sécurité et de la performance du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) dans une population de patients plus nombreuse et dans de nouvelles régions géographiques. Cet essai recueille les données cliniques sans subir les inconvénients d'une imagerie extensive. Les lésions traitées sont légèrement plus complexes que celles qui ont été examinées lors des essais ABSORB précédents. Pour les lésions plus longues, il est possible de faire un chevauchement planifié du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) ou d'utiliser des supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) plus longs lorsqu'ils sont disponibles. La section suivante récapitule la conception de l'étude et les résultats cliniques intermédiaires provenant de l'étude ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Methodologie et statut actuel

ABSORB EXTEND est une étude clinique prospective, ouverte et à bras unique, qui pourrait intégrer jusqu'à 1 000 sujets dans une centaine de centres dans le monde. Chaque patient recevra un traitement pour au maximum deux lésions *de novo* dans les artères coronaires natives, chaque lésion se situant dans un vaisseau épiaircardique différent. Les sujets dont la lésion cible mesure ≤ 28 mm de long et dont la taille des vaisseaux de référence est adéquate pour un traitement par un support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) pourront participer à l'étude ABSORB EXTEND. Le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) de 3,0 x 18 mm a été disponible depuis le début des inscriptions dans l'essai. Les modèles de 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 et 3,5 x 28 mm ont été intégrés à l'essai à mesure qu'ils étaient disponibles. Le recrutement des 807 patients pour ABSORB EXTEND a été terminé en octobre 2013. Le suivi des patients pourra se prolonger jusqu'à 3 ans.

#### 8.4.2 Récapitulatif des résultats cliniques à 1 an (seuil de données intermédiaire)

Sur les 605 patients inscrits dans l'étude ABSORB EXTEND au 3 décembre 2012, des données de suivi clinique sur 37 jours (fenêtre de 30 jours ± 7 jours), 194 jours (fenêtre de 180 jours ± 14 jours) et 393 jours (fenêtre de 365 jours ± 28 jours) étaient disponibles pour 591, 537 et 450 sujets, respectivement (tableau 6). Les critères composites sont présentés à l'aide des définitions de protocole pour l'IM. Les critères composites sont basés sur des comptes non hiérarchiques, sans indication contraire.

**Tableau 6 – ABSORB EXTEND Comptes de sujets relatifs aux événements indésirables induits par l'ischémie à 393 jours (ensemble de la population enregistrée)**

| Événements                                  | ABSORB EXTEND<br>0–37 jours<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0–194 jours<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0–393 jours<br>(N = 450) |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>EICM hiérarchique</b>                    | 2,4 % (14/591)                           | 3,0 % (16/537)                            | 4,2 % (19/450)                            |
| <b>DVC hiérarchique</b>                     | 2,4 % (14/591)                           | 3,4 % (18/537)                            | 4,7 % (21/450)                            |
| <b>Comptes non hiérarchiques</b>            |                                          |                                           |                                           |
| Mort cardiaque                              | 0,2 % (1/591)                            | 0,2 % (1/537)                             | 0,2 % (1/450)                             |
| Infarctus du myocarde (IM)                  | 2,4 % (14/591)                           | 2,8 % (15/537)                            | 2,9 % (13/450)                            |
| IM avec onde Q                              | 0,7 % (4/591)                            | 0,6 % (3/537)                             | 0,9 % (4/450)                             |
| IM sans onde Q                              | 1,7 % (10/591)                           | 2,2 % (12/537)                            | 2,0 % (9/450)                             |
| RLC induite par ischémie                    | 0,3 % (2/591)                            | 0,6 % (3/537)                             | 1,8 % (8/450)                             |
| RLC induite par ischémie, hors lésion cible | 0,0 % (0/591)                            | 0,6 % (3/537)                             | 0,9 % (4/450)                             |
| <b>Thrombose du support</b>                 | 0–30 jours                               | 0–194 jours                               | 0–393 jours                               |
| Définies                                    | 0,3 % (2/591)                            | 0,4 % (2/536)                             | 0,7 % (3/449)                             |
| Probables                                   | 0,2 % (1/591)                            | 0,2 % (1/536)                             | 0,2 % (1/449)                             |
| Définies/Probables                          | 0,5 % (3/591)                            | 0,6 % (3/536)                             | 0,9 % (4/449)                             |

**Remarque** : les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque type d'événement au cours de chaque période.

**Remarque** : toutes les entrées du tableau ont été calculées en fonction des données jusqu'à la date limite des données, au 3 décembre 2012.

Les taux EICM et DVC à 37 jours de 2,4 % étaient induits par des événements d'IM (10 IM sans onde Q et 3 IM avec onde Q hiérarchiquement) qui étaient tous liés au vaisseau cible. Une mort cardiaque est survenue selon la définition de l'ARC. Le taux global d'IM non hiérarchique à 37 jours était de 2,4 % (14/591) (10 IM sans onde Q et 4 IM avec onde Q).

Le taux d'EICM est passé à 3,0 % à 6 mois, en raison principalement des 15 IM hiérarchiques et d'une mort cardiaque (1). Le taux de DVC à 6 mois était de 3,4 % (18/537 [1 mort cardiaque, 15 IM et 2 RVC induits par ischémie hors zone cible hiérarchiquement]). Un patient décédé au jour 108 a été considéré comme ayant succombé à une mort cardiaque selon la définition de l'ARC (0,2 % à 194 jours, 1/537). Aucun support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) n'avait été implanté dans la lésion cible de ce patient, en raison de la difficulté à franchir la lésion avec le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). On avait donc implanté une endoprothèse à élution d'évolérilum. Au cours de la même période, le taux de RLC induites par ischémie était de 0,6 % (3/537) en raison de la survenue de 2 événements de RLC induite par ischémie par intervention coronarienne et de 1 événement de RLC induite par ischémie par pontage aorto-coronarien). Le taux de RVC induite par ischémie hors zone cible était de 0,6 % (3/537) en raison de la survenue de 2 événements de RVC induite par ischémie hors zone cible par pontage aorto-coronarien et de 1 événement de RVC induite par ischémie hors zone cible par intervention coronarienne percutanée (ICP).

À 1 an, le taux d'EICM était de 4,2 % (19/450 [1 mort cardiaque, 13 IM (selon le protocole) et 5 RLC induites par ischémie hiérarchiquement]). Le taux de DVC était de 4,7 % (21/450 [1 mort cardiaque, 13 IM (selon le protocole), 5 RLC induites par ischémie et 2 RVC induites par ischémie hors zone cible hiérarchiquement]). Le taux global d'IM non hiérarchique (selon le protocole) à 393 jours était de 2,9 % (13/450) (9 IM sans onde Q et 4 IM avec onde Q).

#### 8.4.3 Récapitulatif des résultats cliniques à 2 ans (seuil de données intermédiaire)

Dans le sous-ensemble des 250 premiers patients ayant terminé le suivi à 2 ans (758 jours) (date limite des données, le 19 juillet 2013), on a enregistré un cas de mort cardiaque alors que le taux d'EICM à 758 jours était faible (7,3 %). Les taux de TLF et DVC étaient également faibles, respectivement 6,9 % et 8,1 %. Qui plus est, le taux de thromboses du support définies et probables après 758 jours, selon la définition du consortium de recherche académique (ARC), pour cette population était de 0,8 %.

**Tableau 7 – ABSORB EXTEND Comptes de sujets relatifs aux événements indésirables induits par l'ischémie à 758 jours (250 sujets de la population enregistrée)**

| Événements                                  | 30 jours, n=250<br>(30 ± 7 jours) | 6 mois, n=250<br>(180 ± 14 jours) | 1 an, n=250<br>(365 ± 28 jours) | 2 ans, n=250<br>(730 ± 28 jours) |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Hierarchique, selon protocole               |                                   |                                   |                                 |                                  |
| EICM                                        | 2,0 % (5/250)                     | 2,8 % (7/250)                     | 4,4 % (11/250)                  | 7,3 % (18/248)                   |
| DVC                                         | 2,0 % (5/250)                     | 3,2 % (8/250)                     | 4,8 % (12/250)                  | 8,1 % (20/248)                   |
| TLF                                         | 2,0 % (5/250)                     | 2,8 % (7/250)                     | 4,4 % (11/250)                  | 6,9 % (17/248)                   |
| Comptes non hiérarchiques                   |                                   |                                   |                                 |                                  |
| IM (selon protocole)                        | 2,0 % (5/250)                     | 2,4 % (6/250)                     | 2,8 % (7/250)                   | 4,0 % (10/248)                   |
| Mort cardiaque                              | 0,0 % (0/250)                     | 0,4 % (1/250)                     | 0,4 % (1/250)                   | 0,4 % (1/248)                    |
| RLC induite par ischémie                    | 0,4 % (1/250)                     | 0,4 % (1/250)                     | 2,0 % (5/250)                   | 4,0 % (10/248)                   |
| RVC induite par ischémie, hors lésion cible | 0,0 % (0/250)                     | 0,4 % (1/250)                     | 0,8 % (2/250)                   | 2,0 % (5/248)                    |
| Thrombose du support (Déf. ARC/ Prob)       | 0,4 % (1/250)                     | 0,4 % (1/249)                     | 0,8 % (2/249)                   | 0,8 % (2/246)                    |

- Données en % (nombre de sujets avec événements/nombre de sujets)
- RLC=revascularisation de la lésion cible VC=vaisseau cible
- EICM=événements indésirables cardiaques majeurs (critère composite de mort cardiaque, IM, RLC induite par ischémie)
- TLF=échec de la lésion cible (critère composite de mort cardiaque, IM lié au vaisseau cible et RVC induite par ischémie)
- DVC=échec du vaisseau cible (critère composite de mort cardiaque, IM, RLC induite par ischémie, RVC induite par ischémie, hors lésion cible)

**Conclusion** : les résultats intermédiaires de l'étude ABSORB EXTEND confirment la sécurité et la performance à 12 et 24 mois du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) dans une population plus nombreuse permettant le traitement de lésions plus longues. Le suivi des patients pourra se prolonger jusqu'à 3 ans.

#### 8.5 Analyse du système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) et de XIENCE V ajustée par score de propension

**Logique et méthode** : Abbott Vascular utilise son volume important de données cliniques historiques sur les endoprothèses XIENCE V comme groupe témoin pour la comparaison par rapport aux données cliniques Absorb BVS actuellement disponibles en utilisant la méthode du score de propension. L'analyse ajustée par score de propension est une méthode statistique valide qui est bien tolérée et couramment utilisée dans l'essai clinique et dans le monde scientifique et statistique pour comparer les données provenant d'études non randomisées. Cette approche tient compte du déséquilibre initial entre les groupes de test et les groupes témoin, crée une meilleure correspondance entre les groupes et par conséquent, réduit le biais potentiel dans l'analyse comparative. Après ajustement par le score de propension, les caractéristiques initiales entre les deux groupes sont plus équilibrées et par conséquent, les comparaisons des résultats cliniques deviennent plus fiables. Les résultats clés pour une analyse de propension à 6 mois et à 1 an comparant les données Absorb BVS et XIENCE V sont présentés à l'aide de la méthode de pondération inverse du score de propension<sup>6</sup>. L'analyse de propension à des points ultérieurs sera réalisée lorsque des données supplémentaires des essais en cours seront disponibles. Les résultats de cette comparaison sont en voie de confirmation par les essais cliniques en cours.

#### 8.5.1 Analyse de propension à 6 mois

Trente-huit patients ABSORB du groupe 1 de la cohorte B et 73 patients XIENCE V traités par endoprothèses de 3,0 x 18 mm de SPIRIT FIRST et SPIRIT II avec des données d'ACQ (angiographie coronaire quantitative) à 6 mois ont été utilisés pour cette analyse à 6 mois. Leurs taux d'EICM non ajustés à 6 mois sont respectivement de 2,63 % (1/38) et 4,11 % (3/73).

**Résultats** : l'ajustement par score de propension a donné des tailles d'échantillons ajustées de 34 (support vasculaire biorésorbable Absorb BVS) et de 66 (XIENCE V) à partir de 38 et 73, respectivement, dans les bras non ajustés. Les données ajustées étaient plus équilibrées en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et angiographiques initiales des

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

patients entre les deux bras. À 6 mois, leurs résultats cliniques et angiographiques étaient comparables. Les taux d'événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) ajustés à 6 mois étaient respectivement de 2,01 % (0,7/34) et de 5,27 % (3,5/66) pour les bras du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) et de XIENCE V (tableau 8) avec moins d'EICM observés pour le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS), une tendance qui s'accorde avec les résultats des groupes non ajustés.

Tableau 8 – EICM à 6 mois d'après les données ajustées par pondération inverse du score de propension

| Résultats cliniques à 6 mois | Système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) (N = 34) | XIENCE V (N = 66)              | Valeur p |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|
| EICM [IC à 95 %]             | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %]                                     | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398   |

La perte tardive intra-dispositif à 6 mois dans les bras ajustés par pondération inverse du score de propension était de 0,14 ± 0,18 mm pour le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) contre 0,12 ± 0,26 mm pour le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V, ce qui représente une différence non significative entre ces deux systèmes (P = 0,68). De même, les différences du pourcentage de sténose intra-dispositif en diamètre, de la perte tardive intra-segment et du pourcentage de sténose intra-segment en diamètre n'étaient pas significatives entre les deux dispositifs dans cette analyse ajustée par score de propension (tableau 9).

Tableau 9 – Résultats angiographiques à 6 mois d'après les données ajustées par pondération inverse du score de propension

| Résultats d'ACQ à 6 mois                  | Système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | Valeur p |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|----------|
| Sténose en % du diamètre intra-dispositif | 17,59 ± 8,61                                                      | 15,27 ± 9,50      | 0,2347   |
| Sténose en % du diamètre intra-segment    | 23,87 ± 9,48                                                      | 23,83 ± 12,23     | 0,987    |
| Perte tardive intra-dispositif (mm)       | 0,14 ± 0,18                                                       | 0,12 ± 0,26       | 0,6849   |
| Perte tardive intra-segment (mm)          | 0,11 ± 0,29                                                       | 0,08 ± 0,28       | 0,7186   |

8.5.2 Analyse de propension à 1 an

Avant l'ajustement de propension, un total de 314 patients équipés de supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) regroupés dans la cohorte B et un ensemble de données intermédiaires d'ABSORB EXTEND, et 905 patients XIENCE-V regroupés à partir de SPIRIT FIRST, SPIRIT II et SPIRIT III avec un suivi de 1 an étaient disponibles, indépendamment de la taille des dispositifs utilisés pour leur traitement. Leurs taux d'EICM non ajustés à 1 an sont respectivement de 5,41 % (17/314) et de 5,64 % (51/905).

Résultats : après l'ajustement de propension, il restait 282 patients Absorb BVS et 583 patients XIENCE V pour l'analyse comparative. Un équilibre amélioré a été obtenu entre les deux cohortes, les changements les plus marquants étant observés au niveau des caractéristiques de la lésion qui n'étaient plus statistiquement différentes entre les cohortes Absorb BVS et XIENCE V. Les taux d'IM, de RLC induite par ischémie, d'EICM et de TLF (échec de la lésion cible, défini comme une mort cardiaque, un IM lié au vaisseau cible et une RLC induite par ischémie) étaient comparables entre les deux cohortes ajustées à 37, 193 et 393 jours. Un récapitulatif des principaux résultats à 1 an est présenté au tableau 10. Après ajustement, les taux d'EICM restaient comparables, avec un taux inférieur d'un point de vue numérique pour le groupe Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) contre XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Les taux respectifs de thrombose du support et de l'endoprothèse n'étaient pas statistiquement différents (0,40 % contre 0,52 %, P = 0,80).

Tableau 10 – Résultats cliniques à 1 an d'après les cohortes ajustées par pondération inverse du score de propension

| Résultats cliniques à 1 an                                             | Absorb BVS (N=282)      | XIENCE V (N=583)        | Valeur p |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| EICM [IC à 95 %]                                                       | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35     |
| IM [IC à 95 %]                                                         | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92     |
| RLC induite par ischémie [IC à 95 %]                                   | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33     |
| TLF [IC à 95 %]                                                        | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54     |
| Thromboses du support/de l'endoprothèse définies/probables [IC à 95 %] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80     |

Discussion : la méthode de comparaison du score de propension a atteint l'objectif qui était d'équilibrer les caractéristiques initiales entre les groupes XIENCE V et Absorb BVS provenant de différents essais ABSORB et SPIRIT. Les résultats ajustés ont démontré que Absorb BVS est comparable à l'endoprothèse XIENCE V en termes de perte tardive dans l'endoprothèse à 6 mois et pour les résultats cliniques à 6 mois et 1 an après l'implantation, et confirme également la comparabilité entre Absorb BVS et XIENCE V en ce qui concerne les paramètres ci-dessus identifiés dans les données non ajustées.

8.5.3 Analyse de propension à 2 ans

Selon la date limite des données du 19 juillet 2013, avant l'appariement dans l'analyse ajustée par score de propension, un total de 250 patients BVS et de 887 XV étaient suivis durant 2 ans. Après l'appariement, il restait 178 patients BVS et 293 patients XV pour l'analyse comparative.

Résultats : après ajustement par score de propension, les taux d'EICM et de TLF à 2 ans restaient similaires entre la cohorte Absorb BVS et la cohorte XIENCE V (6,7 % contre 8,9 % pour EICM et 6,2 % contre 8,2 % pour TLF, respectivement). La cohorte BVS présentait une tendance à des taux plus faibles de mort cardiaque et de RLC induites par ischémie, par comparaison à la cohorte XIENCE V, même si les différences n'étaient pas significatives. Le taux de DVC à 2 ans était également plus faible numériquement dans le groupe BVS (7,3 % contre 12,3 %, p = 0,09). Les taux ajustés de thrombose du support et de l'endoprothèse probables et définis étaient similaires entre Absorb BVS et XIENCE V à 2 ans (0,6 % ; IC à 95 % [0,01 %, 3,09 %] contre 1,4 % ; IC à 95 % [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Un récapitulatif des principales données est présenté ci-dessous au tableau 11.

Tableau 11 – Résultats cliniques à 2 ans d'après les cohortes ajustées par pondération inverse du score de propension

| Résultats cliniques à 2 ans                          | Absorb BVS (N=178)      | XIENCE V (N=293)         | Valeur p |
|------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| Mort cardiaque [IC à 95 %]                           | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30     |
| IM [IC à 95 %]                                       | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00     |
| RLC induite par ischémie [IC à 95 %]                 | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00     |
| TLF [IC à 95 %]                                      | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47     |
| EICM [IC à 95 %]                                     | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49     |
| DVC [IC à 95 %]                                      | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09     |
| Thromboses du support définies/probables [IC à 95 %] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65     |

Remarque : les critères composites (mort cardiaque, IM et RLC induite par ischémie) sont non hiérarchisés

Discussion : la comparabilité entre Absorb BVS et XIENCE V démontrée avec la perte tardive dans le support et de l'endoprothèse à 6 mois (cohorte B uniquement), et les résultats cliniques à 6 mois et 1 an se maintiendraient 2 ans après l'implantation. L'ensemble des données confirme la comparabilité entre Absorb BVS et XIENCE V en se fondant sur les analyses de propension.

8.6 Avantage de la technologie du support biorésorbable Absorb

Dans l'étude clinique sur la cohorte A ABSORB, Absorb BVS a démontré d'excellents résultats cliniques à long terme avec des taux d'EICM faibles jusqu'à 5 ans, sans mort cardiaque, RLC induite par ischémie, IM avec onde Q ni thrombose du support. L'étude clinique sur la cohorte B ABSORB confirme ces résultats à 3 ans, y compris une perméabilité comparable à celle de XIENCE V. De même, les résultats cliniques jusqu'à 2 ans pour ABSORB EXTEND confirment ceux des cohortes A et B. Absorb BVS remplit donc toutes les fonctions d'une endoprothèse à élution de médicament, tout en offrant d'autres avantages potentiels pour l'avenir, en raison de l'absence d'implant métallique permanent. La disparition graduelle du support favorise la possibilité d'une cicatrisation vasculaire et d'une restauration de la fonction vasculaire telle que décrite au paragraphe Résultats de la fonction vasomotrice à 2 ans (sections 8.2.4-8.2.5). L'absence d'un implant métallique permanent dans le tissu vasculaire peut faciliter des ré-interventions nécessaires sur le vaisseau ou la lésion cible, ou sur des branches latérales, par des moyens percutanés ou chirurgicaux, offrant ainsi un plus large éventail d'options de traitement après la biorésorption du support. Enfin, à l'inverse des implants métalliques permanents, les implants en polymère ne provoquent pas d'artefacts d'imagerie lors d'examen non invasifs au scanner ou à l'IRM. Un support biorésorbable en polymère offre l'avantage supplémentaire d'être plus compatible qu'une endoprothèse métallique avec l'emploi croissant d'imageries de suivi non invasives, ce qui pourrait faciliter la prise en charge des patients et présenter des avantages économiques.

9.0 SÉLECTION DES PATIENTS ET TRAITEMENT

9.1 Individualisation du traitement

Les risques et les avantages décrits ci-dessus doivent être pris en considération pour chaque patient avant d'utiliser le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). Les facteurs d'évaluation qui permettent la sélection des patients doivent tenir compte du risque lié au traitement antiplaquettaire. Il convient de prendre tout particulièrement en considération les patients souffrant d'une gastrite active récente ou d'un ulcère gastroduodénal.

Des médicaments antiplaquettaires doivent être utilisés avec le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS). Les médecins doivent utiliser les données fournies par les essais cliniques SPIRIT et les essais ABSORB, de concert avec la documentation actuelle sur les endoprothèses/supports à élution médicamenteuse, et tenir compte des besoins particuliers de chaque patient pour établir la posologie du traitement antiplaquettaire/ anticoagulant spécifique à utiliser pour leurs patients, ainsi que sa durée, en pratique générale. Une durée de six mois minimum est recommandée.

Il est extrêmement important que le patient respecte les recommandations antiplaquettaires après l'intervention. Un arrêt prématuré de la prise de médicaments antiplaquettaires prescrits pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès. Si une intervention chirurgicale ou dentaire nécessitant un arrêt précoce ou une interruption provisoire du traitement antiplaquettaire est prévue avant l'intervention coronarienne percutanée (ICP), le médecin intervenant et le patient doivent considérer avec le plus grand soin si un support à élution d'évérolimus et le traitement antiplaquettaire associé et recommandé constituent un choix approprié. Si une intervention chirurgicale ou dentaire est recommandée à la suite d'une ICP, les risques et les avantages de l'intervention doivent être comparés aux risques éventuels associés à un arrêt prématuré ou provisoire du traitement antiplaquettaire.

Les patients qui doivent arrêter le traitement antiplaquettaire prématurément, à cause d'une hémorragie active importante, doivent être surveillés de près en raison du risque d'accidents cardiaques et, lorsqu'ils se sont stabilisés, leur traitement antiplaquettaire doit recommencer dès que possible, à l'appréciation du médecin traitant.

10.0 INFORMATIONS D'UTILISATION POUR LE CLINICIEN

10.1 Examen avant usage

Avant d'utiliser le système de support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS), le retirer avec précaution de son emballage et vérifier l'absence de courbures, de plisures ou d'autres défauts. S'assurer que le support ne dépasse pas des marqueurs radio-opaques du ballonnet et qu'il est toujours bien accroché sur le cathéter à ballonnet. Si on remarque un défaut, ne pas l'utiliser.

10.2 Matériel nécessaire

- Cathéter(s)-guide(s) d'un diamètre interne minimum de 6F/1,8 mm/0,070 po, de forme adaptée au vaisseau cible
- 2 à 3 seringues (10 à 20 cc)
- 1 000 u/500 cc de sérum physiologique hépariné (HepNS)
- Guide de 0,36 mm (0,014 po) x 175 cm (longueur minimale)
- Valve hémostatique rotative d'un diamètre interne minimum de 2,44 mm (0,096 po)
- Produit de contraste dilué à parts égales (1/1) avec du sérum physiologique
- Dispositif de gonflage
- Robinet à trois voies
- Dispositif de rotation
- Introducteur de guide

10.3 Sélection du vaisseau et de la lésion

- L'imagerie quantitative est recommandée pour évaluer le diamètre initial du vaisseau cible afin de sélectionner correctement la taille du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS).
- Les plages des diamètres du vaisseau cible à traiter lors de l'intervention sont indiquées au tableau 12, ainsi que le diamètre du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) à utiliser.

Tableau 12 – Plages des diamètres du vaisseau cible et diamètre du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) à utiliser

| Diamètre du vaisseau cible distal et proximal | Diamètre du support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) à utiliser |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm et ≤ 3,0 mm                          | 2,5 mm                                                               |
| ≥ 2,5 mm et ≤ 3,3 mm                          | 3,0 mm                                                               |
| ≥ 3,0 mm et ≤ 3,8 mm                          | 3,5 mm                                                               |

- Pour les cas où la combinaison du diamètre du vaisseau cible et de la longueur de la lésion cible permet l'emploi de plusieurs tailles de support, ce choix peut être laissé à l'appréciation du médecin.

10.4 Préparation

10.4.1 Retrait de l'emballage

Remarque : la pochette en aluminium constitue la barrière stérile. Le produit stérile se trouve dans cette pochette, il n'y en pas d'autre.

- Ouvrir la pochette en tirant sur le coin supérieur.
- Retirer avec précaution le système de mise en place de sa tubulure de protection pour le préparer.
- Lors du retrait, ne pas courber ni plier l'hypotube.

10.4.2 Retrait de la gaine à double couche

- Tout en tenant le corps du cathéter distal d'une main, saisir uniquement la gaine externe jaune de l'autre main pour la faire glisser aussi loin que possible.
- Cela ouvre une fente longitudinale sur la gaine interne qui devient visible.
- En continuant de faire glisser cette gaine jaune vers l'extrémité distale, on retire le stylet et la gaine à double couche simultanément du système de mise en place jusqu'à libérer complètement les couches interne et externe de la gaine ainsi que le stylet du cathéter. Consulter la section 6.1 Manipulation du support – Précautions. Ne pas utiliser le dispositif si la gaine ne peut être retirée tel qu'indiqué.
- S'assurer que le support ne dépasse pas des marqueurs radio-opaques du ballonnet et qu'aucun montant du support n'est relevé. **Ne pas l'utiliser en cas de défauts.**

10.4.3 Purge de la lumière du guide

- Purger la lumière du guide avec du sérum physiologique hépariné jusqu'à ce que le fluide s'écoule de l'encoche de sortie du guide.  
Remarque : éviter de manipuler le support lors de la purge de la lumière du guide, car cela risque de perturber l'installation du support sur le ballonnet.

10.4.4 Préparation du système de mise en place

- Préparer un dispositif de gonflage/une seringue avec du produit de contraste dilué.
- Fixer le dispositif de gonflage/la seringue au robinet ; fixer ensuite l'ensemble à l'office de gonflage du produit. Ne pas plier l'hypotube du produit lors de son branchement sur le dispositif de gonflage ou la seringue.
- Avec l'extrémité tournée vers le bas, orienter le système de mise en place à la verticale.
- Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place ; appliquer une pression négative pendant 30 secondes ; relâcher en position neutre pour effectuer le remplissage avec le produit de contraste.
- Fermer le robinet afin d'interrompre le passage du produit dans le système de mise en place ; purger tout l'air du dispositif de gonflage/de la seringue.
- Répéter les étapes 3 à 5 jusqu'à ce que tout l'air soit évacué. En présence de bulles, ne pas utiliser le produit.
- Si une seringue à été utilisée, fixer un dispositif de gonflage préparé au robinet.
- Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place.
- Le laisser en position neutre.

Remarque : le diamètre du support indiqué correspond au diamètre interne du support déployé.

1.

Préparer le site d'accès vasculaire conformément à la pratique standard.

2.

**Prédilater la lésion avec un cathéter d'angioplastie coronaire transluminale percutanée.** Il est fortement recommandé de procéder à une prédilatation qui permet également d'évaluer adéquatement la taille du vaisseau.  
**Remarque :** limiter la longueur de la prédilatation par le ballonnet pour ACTP afin d'éviter de créer une zone de lésion dans le vaisseau qui se trouverait en dehors des limites du support Absorb.

3.

Avant de finaliser le diamètre de référence du vaisseau dans la zone cible, administrer une dose standard de nitroglycérine par voie intracoronaire.

4.

Maintenir une pression neutre sur le dispositif de gonflage. Ouvrir la valve hémostatique rotative le plus largement que possible.

5.

Monter le système de mise en place par l'arrière sur la partie proximale du guide tout en maintenant celui-ci en travers de la lésion cible.

6.

Faire avancer le système de mise en place sur le guide vers la lésion cible. Utiliser les marqueurs radio-opaques du ballonnet pour positionner le support en travers de la lésion ; effectuer une angiographie pour vérifier la position du support.  
**Remarque :** au cas où le retrait du système de support serait nécessaire avant le déploiement, il faut s'assurer que le cathéter-guide est positionné de manière coaxiale par rapport au système de mise en place du support et retirer ce système avec précaution dans le cathéter-guide. En cas de **résistance inhabituelle ressentie à un moment donné** au cours du retrait du support dans le cathéter-guide, retirer l'ensemble du système de mise en place du support **d'un seul tenant**. Il faut procéder à cette opération sous visualisation radioscopique directe.

7.

Serrer la valve hémostatique rotative. Le support peut maintenant être déployé.

10.6 Procédure de déploiement

1.

**ATTENTION : consulter l'étiquette du produit pour connaître le diamètre interne du support *in vitro*, la pression nominale et la pression de rupture nominale (RBP).**

2.

Avant le déploiement, s'assurer de la position correcte du support par rapport à la lésion cible grâce aux marqueurs radio-opaques du ballonnet.

3.

Déployer lentement le support, en mettant le système de mise en place sous pression par paliers de 2 atm, **toutes les 5 secondes**, jusqu'à ce que le support soit entièrement déployé. Maintenir la pression pendant 30 secondes. Déployer complètement le support en faisant passer la pression nominale au minimum. Selon la pratique acceptée, on vise généralement une pression de déploiement initiale permettant d'atteindre un ratio interne pour le support d'environ 1,1 fois le diamètre du vaisseau de référence.  
**ATTENTION : ne pas dépasser la pression de rupture nominale RBP indiquée de 16 atm (1 621 kPa) ou le diamètre de déploiement maximum du support.**

4.

Il faut visualiser le déploiement du support sous radiographie pour évaluer correctement le diamètre optimal de celui-ci par rapport aux diamètres proximal et distal de l'artère coronaire native (diamètres de vaisseau de référence). Une expansion optimale du support et une bonne apposition exigent un contact complet du support avec la paroi artérielle.

5.

Si nécessaire, le système de mise en place peut être remis sous pression ou mis sous une pression plus élevée, afin de permettre l'apposition complète du support contre la paroi de l'artère.  
En recouvrant entièrement la totalité de la lésion et la zone traitée par le ballonnet (y compris les dissections) avec le support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS), on permet une couverture adéquate des tissus sains en amont et en aval de la lésion.

6.

Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage pendant 30 secondes. Avant d'essayer de retirer le système de mise en place, s'assurer du dégonflement complet du ballonnet. En cas de résistance inhabituelle ressentie lors du retrait du système de mise en place, vérifier la position du cathéter-guide.  
**Remarque :** voir la section **10.8 Procédure de retrait** pour les instructions concernant l'enlèvement du système de mise en place du support.

7.

Confirmer la position du support et son déploiement en recourant aux techniques angiographiques standard. Pour obtenir des résultats optimaux, la totalité du segment artériel sténosé doit être recouverte par le support. Il faut visualiser le déploiement du support sous radiographie pour évaluer correctement le diamètre optimal de celui-ci par rapport aux diamètres proximal et distal de l'artère coronaire native. Un déploiement optimal exige un contact total du support avec la paroi de l'artère, qui peut être facilité par l'utilisation de l'angiographie de routine, l'échographie intravasculaire (IVUS), ou la tomographie par cohérence optique (TCO).

8.

**Il est recommandé de réaliser une dilatation ultérieure à l'aide d'un ballonnet non compliant**, conformément aux instructions de la section **10.7**, à condition que le segment post-dilaté se trouve dans les limites d'expansion du support permises.

10.7 EXPANSION SUPPLÉMENTAIRE DU SUPPORT DÉPLOYÉ

1.

**LES SUPPORTS DÉPLOYÉS NE DOIVENT PAS ÊTRE LAISSÉS EN SOUS-DILATATION**  
Les supports déployés doivent être apposés correctement contre la paroi du vaisseau. Pour obtenir une apposition optimale du support, on recommande une post-dilatation avec un ballonnet peu encombrant, à haute pression et non compliant, à condition que le segment post-dilaté se trouve dans les limites de gonflage du support permises. Le segment traité doit être soigneusement retraversé à l'aide d'un guide prolabé afin d'éviter de perturber la géométrie du support. La post-dilatation doit être exécutée uniquement avec des ballonnets dimensionnés pour s'insérer dans les limites du support. **Le tableau de conformité du ballonnet non compliant sélectionné doit être examiné avec soin avant la dilatation et il convient d'utiliser la pression maximale appropriée pour s'assurer que le support ne sera pas trop dilaté.** La limite de dilatation du support est de 0,5 mm au-dessus du diamètre nominal pour tous les types de supports.  
**ATTENTION : ne pas dilater le support au-delà de la limite de dilatation, laquelle est supérieure de 0,5 mm au diamètre nominal. Une dilatation excessive risquerait d'endommager le support.**

| Diamètre nominal du support | Limite de dilatation                         |
|-----------------------------|----------------------------------------------|
| 2,5 mm                      | 3,00 mm<br>Diamètre maximum après dilatation |
| 3,0 mm                      | 3,50 mm<br>Diamètre maximum après dilatation |
| 3,5 mm                      | 4,00 mm<br>Diamètre maximum après dilatation |

2.

Si plusieurs supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) sont nécessaires pour couvrir la lésion et la zone traitée par le ballonnet, on suggère, pour éviter une resténose d'écart éventuelle, de faire chevaucher les supports sur un minimum de 1 mm et un maximum de 4 mm. Pour garantir l'absence d'écarterments entre les supports, les repères des marqueurs du ballonnet du second support vasculaire biorésorbable Absorb (BVS) doivent être positionnés à l'intérieur du support déployé avant son expansion. Il n'est pas recommandé d'utiliser plus de deux supports vasculaires biorésorbables Absorb (BVS) pour traiter une lésion.

3.

S'assurer que le diamètre final du support correspond au diamètre du vaisseau de référence pour **GARANTIR UNE BONNE APPPOSITION DU SUPPORT**. Reconfirmer la position du support et les résultats de l'angiographie. Répéter les gonflements jusqu'à avoir terminé.

10.8 Procédure de retrait

**Retrait du cathéter de mise en place du support et post-dilatation du ballonnet du support déployé :**

1.

Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Les ballonnets plus gros et plus longs prennent plus de temps (jusqu'à 30 secondes) pour se dégonfler que les ballonnets plus petits et plus courts. Vérifier le dégonflement du ballonnet sous radiographie.

2.

Positionner le dispositif de gonflage sur une pression « négative » ou « neutre ».

3.

Ouvrir complètement la valve hémostatique rotative.

4.

Fixer la position du cathéter-guide juste à l'extérieur de l'ostium coronaire et l'ancrer en place. Maintenir le guide en position sur le segment contenant le support.

5.

Enlever délicatement le système de mise en place du support grâce à une pression lente et constante.

6.

Serrer la valve hémostatique rotative.
- Si, lors de l'enlèvement du cathéter du support déployé, on rencontre une résistance, suivre les étapes ci-dessous pour faciliter le repli du ballonnet :

•

Regonfler le ballonnet à la pression nominale, dégonfler et faire passer la pression à neutre.

•

Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.

•

Pour garantir une apposition optimale, réévaluer la région sous support après l'enlèvement du ballonnet.

Remarque :

après un retrait du ballonnet du support déployé, si **une résistance** se manifeste **à n'importe quel moment** lors du retrait du système de mise en place du support ou de la post-dilatation du ballonnet dans le cathéter-guide, **retirer l'ensemble du système d'un seul tenant**. Voir la section **6.4 Retrait du support/du système – Précautions** pour des instructions spécifiques concernant le retrait du système de mise en place.
- Español / Spanish
- # Absorb

## Sistema de armazón vascular biorreabsorbible
- INFORMACIÓN PARA PRESCRIPTORES  
Índice
- 1.0

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO  
Tabla 1: Contenido de fármaco del BVS Absorb  
Tabla 2: Especificaciones del dispositivo *in vitro*  
Tabla 3: Opciones del indicador de la ventana TagAlert, instrucciones de uso y eliminación

2.0

PRESENTACIÓN

3.0

INDICACIONES

4.0

CONTRAINDICACIONES

5.0

ADVERTENCIAS

6.0

PRECAUCIONES  
6.1 Precauciones durante la manipulación del armazón  
6.2 Precauciones durante la colocación del armazón  
6.3 Uso combinado con otros procedimientos  
6.4 Precauciones durante la retirada del armazón/sistema  
6.5 Precauciones después de la implantación  
6.6 Declaración sobre la RM  
6.7 Interacciones medicamentosas  
6.8 Embarazo

7.0

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS  
7.1 Acontecimientos adversos observados  
7.2 Posibles acontecimientos adversos

8.0

INVESTIGACIONES CLÍNICAS DEL SISTEMA BVS ABSORB  
8.1 Ensayo clínico ABSORB  
8.2 Cohorte A de ABSORB  
8.2.1 Metodología y situación actual  
8.2.2 Resultados clínicos a los 5 años  
Tabla 4: Resultados clínicos a los 5 años  
8.2.3 Resultados de la angiografía, la EIV y la TCO a los 180 días y a los 2 años  
8.2.4 Resultados de la función vasomotora a los 2 años  
Figura 1: Resultados de los ensayos de acetilcolina y Methergine en los segmentos proximal, con armazón y distal  
8.2.5 Discusión  
Cohorte B de ABSORB  
8.3.1 Metodología y situación actual  
8.3.2 Resultados clínicos de la cohorte B completa  
Tabla 5: Resultados clínicos jerárquicos de la cohorte B (población IDT)  
8.3.3 Resultados de la angiografía, la EIV y la TCO a los 180 días y al cabo de 1, 2 y 3 años  
8.3.4 Discusión  
8.4 ABSORB EXTEND  
8.4.1 Metodología y situación actual  
8.4.2 Resumen de los resultados clínicos al cabo de 1 año (valor de corte de los datos provisionales)  
Tabla 6: Recuentos de sujetos de ABSORB EXTEND con acontecimientos adversos inducidos por isquemia durante 393 días (población de todos los sujetos registrados)  
8.4.3 Resumen de los resultados clínicos al cabo de 2 años (valor de corte de los datos provisionales)  
Tabla 7: Recuentos de sujetos de ABSORB EXTEND con acontecimientos adversos inducidos por isquemia durante 758 días (población de 250 sujetos registrados)

8.5

Análisis del sistema BVS Absorb y de XIENCE V ajustado por puntuaciones de propensión  
8.5.1 Análisis de propensión a los 6 meses  
Tabla 8: APCI a los 6 meses a partir de los datos ajustados por IPSW  
Tabla 9: Resultados angiográficos a los 6 meses a partir de los datos ajustados por IPSW  
8.5.2 Análisis de propensión al cabo de 1 año  
Tabla 10: Resultados clínicos al cabo de 1 año de las cohortes ajustadas por IPSW  
8.5.3 Análisis de propensión al cabo de 2 años  
Tabla 11: Resultados clínicos al cabo de 2 años de las cohortes ajustadas por IPSW

8.6

Beneficios de la tecnología de armazón biorreabsorbible Absorb

9.0

SELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES  
9.1 Individualización del tratamiento

10.0

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO  
10.1 Inspección antes de usar  
10.2 Material necesario  
10.3 Selección del vaso y la lesión  
Tabla 12: Límites del diámetro del vaso a tratar y diámetro del BVS Absorb a utilizar  
10.4 Preparación  
10.4.1 Extracción del envase  
10.4.2 Retirada de la vaina de doble capa  
10.4.3 Lavado de la luz de la guía  
10.4.4 Preparación del sistema dispensador  
10.5 Procedimiento de dispensación  
10.6 Procedimiento de despliegue  
10.7 Expansión adicional del armazón desplegado  
10.8 Procedimiento de retirada

1.0

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El sistema de armazón vascular biorreabsorbible (BVS) Absorb incluye:
  - Un armazón premontado de polímero poli(L-lactida) (PLLA) recubierto de una mezcla del fármaco antiproliferativo everolimus y del polímero poli(D,L-lactida) (PDLA) en proporción 1:1. En la **tabla 1** se indica la dosis disponible de everolimus en el armazón.

EL2103787 (2/12/15)

Page 19 of 140

Printed on : 02/13/2015

 Abbott

Tabla 1: Contenido de fármaco del BVS Absorb

| Díámetro del armazón (mm) | Longitud del armazón (mm) | Dosis de fármaco (µg) |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 2,5, 3,0                  | 8                         | 76                    |
| 2,5, 3,0                  | 12                        | 114                   |
| 2,5, 3,0                  | 18                        | 181                   |
| 2,5, 3,0                  | 23                        | 228                   |
| 2,5, 3,0                  | 28                        | 276                   |
| 3,5                       | 12                        | 135                   |
| 3,5                       | 18                        | 197                   |
| 3,5                       | 23                        | 246                   |
| 3,5                       | 28                        | 308                   |

- Cuatro marcas radiopacas situadas en los anillos de los extremos del armazón indican la longitud de este antes del despliegue y después de su expansión en la arteria, ya que el BVS Absorb no se ve bajo fluoroscopia.
- Dos marcas radiopacas situadas debajo del balón señalan en la fluoroscopia la longitud de trabajo del balón y la posición del armazón sin desplegar del sistema dispensador del armazón.
- El sistema BVS Absorb tiene un sistema dispensador del armazón de intercambio rápido (RX).
- Dos marcas proximales en el cuerpo del sistema dispensador (a 95 y 105 cm de la punta distal) indican la posición relativa del sistema dispensador con respecto al extremo de un catéter guía braquial o femoral. La longitud de trabajo del catéter es de 143 cm.
- Una variación de color en el cuerpo señala la muesca de salida de la guía.

Tabla 2: Especificaciones del dispositivo *in vitro*

| Díámetro del armazón (mm) | Longitud del armazón (mm) | * Tamaño mínimo del catéter guía compatible (DI) | ** Presión nominal del armazón <i>in vitro</i> |     | Presión de estallido nominal (RBP) |       | Área no cubierta por el armazón (%) |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----|------------------------------------|-------|-------------------------------------|
|                           |                           |                                                  | atm                                            | kPa | atm                                | kPa   |                                     |
| 2,5                       | 8                         | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                                  |
| 2,5                       | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                                  |
| 2,5                       | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                                  |
| 2,5                       | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                                  |
| 2,5                       | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                                  |
| 3,0                       | 8                         | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 7                                              | 709 | 16                                 | 1.621 | 72                                  |
| 3,0                       | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 7                                              | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,0                       | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 7                                              | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,0                       | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 7                                              | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,0                       | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 7                                              | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,5                       | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,5                       | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,5                       | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                                  |
| 3,5                       | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 pulg.)                          | 6                                              | 608 | 16                                 | 1.621 | 74                                  |

\* Consultar la equivalencia en French (F) en las especificaciones de cada fabricante.

\*\* Confirmar que el armazón se ha desplegado por completo (véase el apartado **10.6 Procedimiento de despliegue**). Las presiones de despliegue deben adecuarse a las características de la lesión.

- TagAlert es un monitor de temperatura no estéril para el transporte y el almacenamiento del sistema BVS Absorb. Antes de usar este producto debe comprobarse el indicador TagAlert a través de la ventana situada en la parte posterior de la caja del producto. En el indicador debería aparecer únicamente "OK", tal como se indica en la pantalla digital (**tabla 3A**). No utilizar el producto si aparece cualquier otra pantalla (**tabla 3B**).

Tabla 3: Opciones del indicador de la ventana TagAlert, instrucciones de uso y eliminación

|   | Indicador de la ventana | Instrucciones de uso | Instrucciones de eliminación                                                                                                        |
|---|-------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                         | Utilizar             | <br><br>TagAlert es un dispositivo que funciona con pilas. Extraer TagAlert de la caja y desecharlo siguiendo la normativa vigente. |
| B |                         | No utilizar          |                                                                                                                                     |

## 2.0 PRESENTACIÓN

**Estéril:** este dispositivo ha sido esterilizado con haz de electrones. Apirógeno. No utilizar el producto si el envase está abierto o dañado.

Este dispositivo de un solo uso no se puede reutilizar en otro paciente, ya que no está diseñado para funcionar según lo previsto después del primer uso. Los cambios en las características mecánicas, físicas o químicas producidos por una limpieza, esterilización o uso reiterados pueden hacer peligrar la integridad del diseño o de los materiales, causando contaminación por la presencia de huecos o espacios estrechos y reduciendo la seguridad o el rendimiento del dispositivo. La falta de la documentación original del producto puede dar lugar a un mal uso del dispositivo y eliminar la trazabilidad. La ausencia del envoltorio original podría ocasionar daños en el dispositivo, pérdida de esterilidad y riesgo de lesiones para el paciente o el usuario.

**Contenido:** un (1) sistema de armazón vascular biorreabsorbible Absorb, un (1) monitor de temperatura TagAlert.

**Almacenamiento:** conservar a una temperatura de 25 °C (77 °F) o inferior; se permiten oscilaciones hasta los 30 °C (86 °F).

## 3.0 INDICACIONES

El sistema Absorb BVS es un armazón temporal indicado para aumentar el diámetro luminal de las arterias coronarias que con el tiempo se reabsorbe y puede ayudar a normalizar la función vascular de los pacientes con cardiopatía isquémica causada por lesiones de novo en una arteria coronaria nativa. La longitud de la lesión tratada debe ser inferior a la longitud nominal del armazón (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm), con un diámetro vascular de referencia  $\geq 2,0$  mm y  $\leq 3,8$  mm.

## 4.0 CONTRAINDICACIONES

El sistema BVS Absorb está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes en los que esté contraindicado el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida o en los que esté contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico, tanto heparina como bivalirudina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y ticagrelor, everolimus, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida) o platino, o con sensibilidad al contraste, a los que no pueda administrarse una medicación preanestésica adecuada.

## 5.0 ADVERTENCIAS

- Los posibles beneficios a largo plazo del dispositivo coronario Absorb en comparación con los tratamientos disponibles aún deben ser confirmados en estudios clínicos adicionales.
- Este producto no debe utilizarse en pacientes que no presenten una probabilidad evidente de que seguirán el tratamiento antiagregante recomendado.
- Dado que la utilización de este dispositivo conlleva riesgo de trombosis del armazón, complicaciones vasculares y episodios hemorrágicos, es preciso seleccionar con prudencia a los pacientes.
- La administración oral de everolimus junto con ciclosporina se ha relacionado con un aumento de la concentración sérica de colesterol y triglicéridos. Por tanto, debe controlarse a los pacientes para descartar la presencia de cambios en su perfil lipídico.
- Las personas alérgicas a la poli(L-lactida), la poli(D,L-lactida), el everolimus o el platino pueden sufrir una reacción alérgica a este implante.
- No se recomienda tratar a pacientes que presenten una tortuosidad excesiva en situación proximal a la lesión o en el interior de la misma.
- Con el sistema BVS Absorb no deben utilizarse dispositivos (p. ej., vainas guía) que disminuyan el diámetro interno del catéter guía más allá del tamaño mínimo del catéter guía compatible del sistema BVS Absorb (**tabla 2**). No introducir una vaina guía de 5 en 6 o de 6 en 7 en un catéter guía de 6F o 7F, ya que al hacerlo se obtendría un diámetro interno demasiado pequeño para usarse con el sistema BVS Absorb.
- La dilatación con balón de las celdas del BVS Absorb desplegado puede producir daños en el armazón.

- Para reducir al mínimo la posibilidad de dañar el armazón durante la colocación, antes de implantarlo se recomienda seleccionar cuidadosamente el diámetro del vaso de referencia de la lesión a tratar con respecto al diámetro del armazón y preparar adecuadamente la lesión. No se recomienda tratar a pacientes con una lesión que impida inflar completamente el balón de angioplastia (por ejemplo, una lesión gravemente calcificada que no se haya preparado adecuadamente), o una lesión con una estenosis residual superior al 40 % después de la predilatación según la estimación visual.

## 6.0 PRECAUCIONES

### 6.1 Precauciones durante la manipulación del armazón

- **Válido para un solo uso y una única inserción.** No volver a esterilizar ni a utilizar. Comprobar la fecha de caducidad del producto indicada en el envase.
- **No retirar el armazón del sistema dispensador,** ya que la retirada podría dañar o provocar su embolización. El armazón está concebido para funcionar como un sistema integral.
- Este sistema dispensador no debe utilizarse con otros stents.
- Proceder con sumo cuidado para no tocar el armazón ni alterar en modo alguno su posición sobre el balón. Esto es especialmente importante al extraer el catéter del envase, al colocarlo sobre la guía y al hacerlo avanzar a través del adaptador de la válvula hemostática rotatoria y el cono del catéter guía.
- **No manipular, tocar ni manejar el armazón** con los dedos; esto podría dañar el recubrimiento, contaminar o desplazar el armazón del balón dispensador.
- El balón solo debe inflarse con un medio adecuado. No utilizar nunca aire ni ningún gas para inflar el balón, ya que la expansión podría ser desigual y dificultar el despliegue del armazón.
- **Solo** deben implantar el armazón médicos que hayan recibido la formación adecuada.
- Los armazones solo deben implantarse en hospitales en los que se pueda practicar una intervención urgente de injerto de derivación arterial coronaria (IADC).
- Si la estenosis se reproduce, puede ser necesario dilatar de nuevo el segmento arterial que contiene el armazón. Actualmente se desconocen los resultados a largo plazo de la dilatación repetida de armazones endotelizados.

### 6.2 Precauciones durante la colocación del armazón

- **No preparar ni inflar previamente el sistema dispensador antes de desplegar el armazón** de forma distinta a la indicada. Aplicar la técnica de purgado del balón que se describe en el apartado **10.4.4 Preparación del sistema dispensador**.
- Determinar correctamente el diámetro de referencia de la lesión a tratar con el fin de evitar expandir demasiado el armazón para garantizar que quede correctamente adosado. Así se reduce el riesgo de dañar el armazón.
- No aplicar presión negativa al sistema dispensador al introducirlo en el vaso. Esto puede hacer que el armazón se desplace del balón.
- No girar el catéter más de una (1) vuelta completa.
- Proceder con cuidado al hacer avanzar el BVS Absorb a través de la lesión. Los intentos reiterados de atravesar la lesión pueden dañar o desplazar el armazón.
- La implantación de un armazón puede provocar la disección de la pared vascular en sentido distal y/o proximal al armazón, así como la oclusión aguda del vaso, lo cual obligará a otra intervención (injerto de derivación arterial coronaria, nueva dilatación, colocación de armazones suplementarios, etc.).
- No expandir el armazón si no está correctamente colocado en el vaso (véase el apartado **6.4 Precauciones durante la retirada del armazón/sistema**).
- Al tratar varias lesiones en el mismo vaso, implantar el armazón/stent en la lesión distal antes de implantar el armazón en la lesión proximal. La implantación de los armazones/stents en este orden evita tener que atravesar el armazón proximal para colocar el armazón o stent distal y reduce las posibilidades de dañar o desplazar al primero de su lugar de implantación.
- **No implantar armazones a través de ramas colaterales de  $\geq 2,0$  mm de diámetro.**
- El diámetro del balón inflado del sistema utilizado para desplegar el armazón debe coincidir aproximadamente con el diámetro del vaso. Para garantizar una expansión completa del armazón, el balón debe inflarse como mínimo a la presión nominal.
- **No debe superarse la presión de estallido nominal (RBP) que figura en la etiqueta del producto.** Es preciso vigilar las presiones del balón durante el inflado. Si se aplica una presión superior a la especificada en la etiqueta del producto, puede provocarse la rotura del balón, con el consiguiente riesgo de lesión y disección de la íntima del vaso.
- Los métodos de recuperación del armazón (uso de guías adicionales, lazos y/o pinzas) pueden lesionar los vasos coronarios y/o el sitio de acceso vascular. Entre las posibles complicaciones se incluyen hemorragia, hematoma y pseudoaneurisma.
- Si hacen falta varios armazones vasculares biorreabsorbibles Absorb y stents liberadores de fármaco, solo deben usarse armazones vasculares biorreabsorbibles Absorb o stents liberadores de everolimus. No se ha evaluado la posible interacción con otros stents liberadores de fármaco o stents recubiertos, por lo que debe evitarse usarlos.
- El grado de exposición del paciente al fármaco y al polímero está directamente relacionado con el número de armazones implantados. Se pueden implantar a un paciente armazones con una longitud máxima de hasta 94 mm.
- No se ha determinado la seguridad y la eficacia del BVS Absorb en pacientes cuya lesión se haya tratado previamente con braquiterapia, ni tampoco el uso de la braquiterapia para una reestenosis del lugar tratado en un BVS Absorb. Tanto la braquiterapia vascular como el BVS Absorb alteran la remodelación arterial. Aún no se han determinado los resultados de la combinación de estos dos tratamientos.
- **Se recomienda la posdilatación con un balón no distensible** siguiendo las instrucciones del apartado **10.7**, siempre que el segmento posdilataado se encuentre dentro de los límites de expansión permitidos del armazón.
- Un armazón sin desplegar puede retraerse al interior del catéter guía **una sola vez**. Un armazón sin desplegar no debe introducirse de nuevo en la arteria una vez retraído al interior del catéter guía. No deben realizarse más movimientos de entrada y salida a través del extremo distal del catéter guía, ya que el armazón podría resultar dañado o desplazarse al volver a introducirlo en el catéter guía.
- Si se percibe resistencia en cualquier momento al retirar el sistema BVS Absorb no desplegado, consultar los pasos descritos en el apartado **6.4 Precauciones durante la retirada del armazón/sistema**.
- En el caso poco probable de que tras implantar el armazón se produzca una oclusión aguda, se puede introducir un implante de rescate y desplegarlo dentro del armazón de manera que el implante abarque por completo el BVS Absorb. Todas las oclusiones súbitas deben tratarse como una emergencia conforme a las normas asistenciales del hospital.

**Nota:** Para los rescates se recomienda utilizar un stent metálico liberador de everolimus del tamaño apropiado.

6.3 Uso combinado con otros procedimientos

- Aunque la preparación del vaso en lesiones complejas puede incluir el uso de diversos dispositivos mecánicos para aterectomía, en ningún ensayo clínico se han establecido formalmente la seguridad y la eficacia del uso de ninguno de los dispositivos mecánicos para aterectomía (catéteres para aterectomía direccional, catéteres para aterectomía rotacional) o catéteres para angioplastia con láser en combinación con la implantación del BVS Absorb.

6.4 Precauciones durante la retirada del armazón/sistema

- Retirada del sistema dispensador del armazón antes del despliegue del armazón: Si es necesario retirar un sistema de armazón antes del despliegue, es preciso asegurarse de que el catéter guía se ha colocado coaxialmente en relación con el sistema dispensador del armazón o introducir con cuidado dicho sistema en el catéter guía. Si se percibe una **resistencia inusual en cualquier momento** al introducir el armazón en el catéter guía, el sistema dispensador del armazón y el catéter guía deben **retirarse como una sola unidad**. Esta retirada debe llevarse a cabo bajo visualización directa mediante fluoroscopia.
- Retirada del sistema dispensador del armazón/balón de posdilatación del armazón desplegado:
  - Desinflar el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado. Los balones de mayor tamaño y longitud tardarán más tiempo (hasta 30 segundos) en desinflarse que los balones de menor tamaño y longitud. Confirmar que se ha desinflado el balón mediante fluoroscopia.
  - Colocar el dispositivo de inflado en presión "negativa" o "neutra".
  - Estabilizar la posición del catéter guía justo por fuera del ostium coronario y fijarlo en su lugar. Mantener la posición de la guía a lo largo del segmento del armazón.
  - Retirar suavemente el sistema dispensador del armazón aplicando presión de forma lenta y constante.
  - Apretar la válvula hemostática rotatoria.

Notas:

- Si durante la retirada del catéter del armazón desplegado se detecta resistencia, seguir los pasos descritos a continuación para mejorar el repliegue del balón:**
  - Volver a inflar el balón hasta la presión nominal, desinflarlo y cambiar la presión a neutra.
  - Repetir los pasos 1 a 5 anteriores.
- Si después de la retirada correcta del balón del armazón desplegado se detecta alguna resistencia en cualquier momento** mientras se introduce el sistema dispensador del armazón o el balón de posdilatación en el catéter guía, **retirar el sistema completo como una sola unidad**.
- Si no se siguen estos pasos o si se aplica una fuerza excesiva sobre el sistema dispensador, el armazón o los componentes del sistema dispensador podrían desprenderse o sufrir daños.
- Si es necesario mantener la guía en posición para acceder posteriormente a la arteria/lesión, dejar la guía colocada y retirar todos los demás componentes del sistema.

6.5 Precauciones después de la implantación

- Si es necesario atravesar un armazón recién desplegado** con una guía, un balón, un sistema dispensador o catéteres de diagnóstico por imagen, se debe proceder con cuidado para no alterar las características geométricas del armazón.
- Debe administrarse tratamiento antiagregante después del procedimiento (véase el apartado 9.1 Individualización del tratamiento).

6.6 Declaración sobre la RM

La comparación con los stents metálicos XIENCE PRIME® indica que el sistema BVS Absorb presenta compatibilidad condicionada con la RM y que se puede explorar de manera segura en las siguientes condiciones:

- Campo magnético estático igual o inferior a 3 teslas
- Gradiente espacial igual o inferior a 2500 gauss/cm
- Tasa de absorción específica (SAR) corporal total promediada máxima de 2,0 W/kg (modo de funcionamiento normal) durante 15 minutos o menos de exploración para cada secuencia

El BVS Absorb no debería migrar en estas condiciones de RM ni debería haber problemas de calentamiento del armazón o de las marcas que comprometan la seguridad. No es previsible que las condiciones anteriores de RM afecten al contenido de fármaco o a la velocidad de liberación de este. Debido a las propiedades del material, las mismas restricciones con respecto a las condiciones de la RM que son adecuadas para el stent XIENCE PRIME se aplican de forma aún más estricta al BVS Absorb. Se desconoce si el hecho de que el área de interés coincida con la posición del BVS Absorb o este relativamente próxima empeora la calidad de la imagen de RM.

\*Se han realizado ensayos preclínicos de unidades XIENCE PRIME, tanto individualmente como en configuraciones superpuestas de hasta 71 mm de longitud, que están disponibles en los archivos de Abbott Vascular.

6.7 Interacciones medicamentosas

El everolimus se metaboliza extensamente por la acción de la enzima citocromo P4503A4 (CYP3A4) en la pared del intestino y en el hígado, y es un sustrato de la glucoproteína P, un contrantransportador. También se ha comprobado que el everolimus reduce el aclaramiento de algunos medicamentos de venta con receta al administrarse por vía oral junto con ciclosporina (CsA). Así pues, cuando se receta everolimus como medicación oral puede interactuar con otros medicamentos, incluidos (entre otros) los inhibidores y los inductores de la isoenzima CYP3A4; la absorción y posterior eliminación del everolimus pueden verse afectadas por fármacos que afectan a estas vías. No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas con el sistema BVS Absorb. Por consiguiente, a la hora de decidir si implantar o no un BVS Absorb en un paciente que esté tomando un fármaco que se sabe que interactúa con el everolimus, hay que tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas sistémicas o locales en la pared vascular. Cuando se recibe everolimus como medicación oral puede interactuar con los siguientes fármacos o alimentos<sup>1,2</sup>:

- Inhibidores de la CYP3A4 y la Pgp que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus:
  - Ciclosporina inmunosupresora
  - Agentes antimicóticos (por ejemplo, fluconazol, ketonazolol e itraconazol ketoconazol)
  - Antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina y eritromicina)

- Bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo, verapamilo, nicardipina y diltiazem)
- Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, nelfinavir, indinavir y amprenavir)
- Otras sustancias (por ejemplo, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina y danazol)
- Inductores de la CYP3A4 que pueden reducir las concentraciones farmacológicas de everolimus:
  - Antibióticos (por ejemplo, rifampina y rifabutina)
  - Anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína)
  - Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz y nevirapina)
  - Glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona, prednisona y prednisolona)
  - Inhibidores de la reductasa de la HMGCoA (por ejemplo, simvastatina y lovastatina)
  - Otros (por ejemplo, hierba de San Juan)

6.8 Embarazo

Este producto (sistema BVS Absorb) y el everolimus no se han probado en mujeres embarazadas o lactantes, ni en hombres con intenciones de procrear. Tampoco se han estudiado los efectos sobre el desarrollo del feto. Aunque no existen contraindicaciones, por el momento se desconocen los riesgos y los efectos sobre la función reproductora.

7.0 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

7.1 Acontecimientos adversos observados

Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos ABSORB que están relacionados con los resultados clínicos clave de muerte, muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio (IM) (con onda Q y sin onda Q), revascularización de la lesión a tratar (RLT) (mediante intervención coronaria percutánea [ICP] o injerto de derivación arterial) conductos, trombosis del armazón y acontecimientos adversos cardíacos importantes (AACI) inducidos por isquemia (combinación de muerte de origen cardíaco, IM y revascularización de la lesión tratada [RLT] inducida por isquemia) figuran en la **tabla 4**. El resto de acontecimientos adversos se incluyen en el apartado 7.2.

7.2 Posibles acontecimientos adversos

Entre los acontecimientos adversos que pueden estar relacionados con una ICP, los procedimientos terapéuticos y el uso de un armazón en las arterias coronarias nativas se incluyen los siguientes:

- Oclusión aguda
- Complicaciones en el sitio de acceso
- Infarto de miocardio
- Reacción alérgica o hipersensibilidad al contraste, al polímero poli(L-lactida) (PLLA) o al polímero poli(D,L-lactida) (PDLLA), y reacciones medicamentosas a los antiagregantes plaquetarios o al contraste
- Aneurisma
- Perforación arterial
- Rotura arterial
- Fistula arteriovenosa
- Aritmias, tanto auriculares como ventriculares
- Complicaciones hemorrágicas, que pueden precisar una transfusión
- Parada cardíaca
- Insuficiencia cardíaca, pulmonar o renal
- Taponamiento cardíaco
- Vasoespasmo de una arteria coronaria
- Embolia coronaria o del armazón
- Trombosis coronaria o del armazón
- Muerte
- Diseción de la arteria coronaria
- Émbolos distales (gaseosos, tisulares o trombóticos)
- Cirugía urgente o no urgente
- Fiebre
- Hipotensión/hipertensión
- Infección y dolor
- Lesión de la arteria coronaria
- Isquemia miocárdica
- Náuseas y vómitos
- Palpitaciones
- Derrame pericárdico
- Isquemia periférica (debida a lesión vascular)
- Lesión del nervio periférico
- Edema pulmonar
- Pseudoaneurisma
- Disfunción/insuficiencia renal
- Reestenosis del segmento con armazón
- Shock
- Ictus/accidente cerebrovascular y AIT
- Oclusión total de la arteria coronaria
- Angina de pecho estable o inestable
- Complicaciones vasculares, incluidas las complicaciones en el sitio de acceso, que pueden requerir la reparación del vaso
- Aritmias ventriculares, incluidas fibrilación ventricular y taquicardia ventricular
- Diseción vascular

Los acontecimientos adversos asociados a la administración oral diaria de everolimus se pueden encontrar en el folleto informativo del fármaco<sup>3,4</sup> e incluyen los siguientes acontecimientos, entre otros:

- Dolor abdominal
- Acné
- Anemia
- Edema angioneurótico
- Coagulopatía
- Diarrea
- Edema
- Toxicidad embriofetal
- Hemólisis
- Síndrome hemolítico-urémico
- Trastornos hepáticos
- Hepatitis
- Hipercolesterolemia
- Hiperlipidemia
- Hipertensión
- Hipertigliceridemia
- Hipogonadismo masculino
- Infección
- Neumopatía intersticial
- Ictericia
- Leucopenia
- Alteraciones de los análisis de laboratorio (elevación de la creatinina sérica, la glucemia y los lípidos; reducción de la hemoglobina, los neutrófilos y las plaquetas)
- Pruebas de función hepática anormales
- Linfocite
- Mialgias
- Náuseas
- Úlceras bucales
- Dolor
- Pancreatitis
- Derrame pericárdico
- Derrame pleural
- Neumonía
- Neumonitis no infecciosa
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Pielonefritis
- Exantema

- Insuficiencia renal
- Necrosis tubular renal
- Septicemia
- Complicaciones de la herida quirúrgica
- Trombocitopenia
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Infección de las vías urinarias
- Tromboembolia venosa
- Infecciones víricas, bacterianas y micóticas
- Vómitos
- Infección de la herida

8.0 INVESTIGACIONES CLÍNICAS DEL SISTEMA BVS ABSORB

8.1 Ensayo clínico ABSORB

El ensayo clínico ABSORB es un estudio clínico multicéntrico, internacional, prospectivo, abierto y de un solo grupo para evaluar la seguridad y el rendimiento del uso del sistema BVS Absorb en las arterias coronarias. El estudio se diseñó para incluir a 30 pacientes (cohorte A) seguidos de aproximadamente 80 pacientes (cohorte B) en unos 10 centros sanitarios de Europa y la región de Asia-Pacífico.

**Criterios de selección:** pacientes de al menos 18 años de edad con signos de angina, isquemia miocárdica o una prueba funcional positiva; pacientes de sexo femenino con capacidad para procrear con una prueba de embarazo negativa en los 7 días previos al procedimiento inicial y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante su participación en este ensayo clínico; y pacientes que hubieran firmado un consentimiento informado antes de la inclusión. Entre los criterios de inclusión angiográficos se incluirán: diámetro nominal del vaso de 3,0 mm; longitud de la lesión < 8 mm según la estimación visual (ampliada a < 14 mm para el armazón de 3,0 x 18 mm); diámetro porcentual de la estenosis (% DS) ≥ 50 % y < 100 %; flujo TIMI ≥ 1. Los criterios de exclusión angiográficos clave incluirán: localización aorto-ostial; localización en la arteria principal izquierda a menos de 2 mm del origen de la descendente anterior izquierda o de la circunfleja izquierda; excesiva tortuosidad en situación proximal a la lesión o en el interior de la misma; angulación extrema (≥ 90°); calcificación intensa; reestenosis de una intervención previa; presencia de un trombo en el vaso a tratar; otras lesiones de trascendencia clínica en el vaso a tratar o en una rama colateral.

**Estrategia terapéutica:** era obligatorio predilatar la lesión a tratar. No se permitía la superposición programada del BVS Absorb. Todos los rescates tenían que realizarse con un stent XIENCE V superpuesto de la longitud adecuada y, si no había uno disponible, con un stent CYPHER® liberador de sirolimus; no se permitía el rescate con el BVS Absorb. La posdilatación se dejaba a criterio del cirujano, pero usando únicamente balones de un tamaño que se encontrase dentro de los límites del armazón.

**Tratamiento con antiagregantes plaquetarios:** los sujetos que no estuviesen recibiendo medicación antiplaquetaria crónica tuvieron que recibir una dosis de carga de ≥ 300 mg de bisulfato de clopidogrel y ≥ 300 mg de ácido acetilsalicílico entre 6 y 72 horas antes del procedimiento inicial si hubiera sido posible, o a lo sumo 1 hora después del procedimiento. Todos los pacientes debían recibir tratamiento anticoagulante y otro tratamiento durante la implantación del armazón de acuerdo con las normas asistenciales del centro sanitario. Todos los pacientes siguieron un tratamiento de 75 mg de bisulfato de clopidogrel al día durante 6 meses como mínimo y ≥ 75 mg de ácido acetilsalicílico al día durante todo el ensayo clínico (5 años). En los casos en los que se desarrollara sensibilidad al bisulfato de clopidogrel se debía pasar a los pacientes a un tratamiento con cloridrato de ticlopidina a la dosis habitualmente utilizada en el hospital.

8.2 Cohorte A de ABSORB

8.2.1 Metodología y situación actual

Entre el 7 de marzo y el 18 de julio de 2006 se incluyeron en la cohorte A 30 pacientes en total en cuatro centros sanitarios de Europa y Nueva Zelanda.

En el ensayo de la cohorte A de ABSORB se implantó el BVS Absorb de la cohorte A a pacientes con una única lesión de *novo* en una arteria coronaria nativa. La inclusión comenzó con el tamaño de 3,0 x 12 mm. Se dispuso del tamaño de 3,0 x 18 mm más tarde durante la inclusión y solo se utilizó en 2 pacientes.

Se dispone de los datos del seguimiento clínico a los 30 días, 180 días, 270 días, 1 año, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años, así como de los datos de la angiografía, la ecografía intravascular (EIV), la ecografía intravascular con histología virtual (EIV-HV), la palpatografía y la tomografía de coherencia óptica (TCO) a los 180 días y a los 2 años. También están disponibles los datos de la tomografía computarizada multicorte (TCMC) a los 18 meses y los datos de las pruebas vasomotoras coronarias a los 2 años. No se realizará ninguna otra observación clínica en la cohorte A de ABSORB, ya que el seguimiento a 5 años fue la última visita.

8.2.2 Resultados clínicos a los 5 años

Al cabo de 5 años, la tasa de AACI inducidos por isquemia (definidos como el criterio combinado de valoración de muerte de origen cardíaco, IM o RLT inducida por isquemia) fue del 3,4 % (**tabla 4**). Solamente se produjo un IM sin onda Q (pico de troponina de 2,21 µg/l) relacionado con el tratamiento de una estenosis sin limitación del flujo (diámetro de la estenosis del 42 % en la angiografía coronaria cuantitativa [ACC]) de un BVS Absorb implantado 46 días antes en un paciente que había sufrido un episodio de angina en reposo sin signos electrográficos de isquemia. Por razones de seguridad, el armazón de polímero se cubrió con un stent metálico liberador de fármaco. No se registró ningún AACI nuevo entre los 6 meses y los 5 años. No se produjeron casos de trombosis del armazón de acuerdo con las definiciones del protocolo o del Academic Research Consortium (ARC).

Tabla 4: Resultados clínicos a los 5 años

| Tasas jerarquizadas                 | 6 meses (N = 30) | 12 meses (N = 29) † | 2 años (N = 29) † | 3 años (N = 29) † | 4 años (N = 29) † | 5 años (N = 29) † |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Muerte de origen cardíaco, %</b> | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| <b>IM, % (n)</b>                    | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          |
| <b>IM con onda Q</b>                | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| <b>IM sin onda Q</b>                | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          |
| <b>RLT inducida por isquemia, %</b> | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| <b>Mediante ICP</b>                 | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| <b>Mediante IDAC</b>                | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |

<sup>1</sup> Hoja de prescripción del fármaco Certican®; fecha de la última revisión: 21 de mayo de 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Resumen de características del producto de Afinitor®; fecha de autorización: noviembre de 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Hoja de prescripción del fármaco Certican®; fecha de la última revisión: 21 de mayo de 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Resumen de características del producto de Afinitor®; fecha de autorización: noviembre de 2013. Novartis.

| AACI inducidos por isquemia (muerte de origen cardíaco, IM o RLT inducida por isquemia), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Trombosis del arazón, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Notas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El denominador excluye a los participantes sin datos de seguimiento y que no experimentaron ninguno de los siguientes acontecimientos: muerte, IM, cualquier revascularización (RLT, RVT, RWNT).</li> <li>† Un participante se retiró oficialmente del estudio después de 6 meses.</li> <li>* Este participante también sufrió una RLT, no clasificable como una RLT-II (estenosis del diámetro = 42 %) seguida de una elevación de troponina tras la intervención diagnosticada como un IM sin onda Q, y falleció por la enfermedad de Hodgkin que padecía 888 días después del procedimiento.</li> </ul> |          |          |          |          |          |          |

### 8.2.3 Resultados de la angiografía, la EIV y la TCO a los 180 días y a los 2 años

Los resultados de la ACC se obtuvieron al inicio, después del procedimiento, a los 180 días y a los 2 años. Los datos a los 180 días pusieron de manifiesto una pérdida tardía dentro del arazón aceptable de 0,43 ± 0,37 mm, posiblemente debida a una remodelación bioactiva o a un retroceso elástico mecánico tardío. Entre los 180 días y los 2 años, la pérdida tardía dentro del arazón se modificó muy poco (0,48 ± 0,28 mm).

La ecografía intravascular (EIV) en escala de grises a los 180 días mostró una reducción significativa del área luminal media (6,04 ± 1,12 mm²) después del procedimiento frente a 5,19 ± 1,33 mm² a los 180 días, p < 0,001). El área vascular permaneció constante entre el momento inicial y el seguimiento a los 180 días (13,49 ± 3,74 mm² frente a 13,79 ± 3,84 mm²), demostrando que no se produce una remodelación expansiva o constrictiva significativa. Al cabo de 2 años, la principal observación revelada por la EIV en escala de grises fue un aumento del área luminal mínima y del valor medio del cociente área/volumen luminal, junto con una disminución significativa del área/volumen de la placa entre los 6 meses y los 2 años.

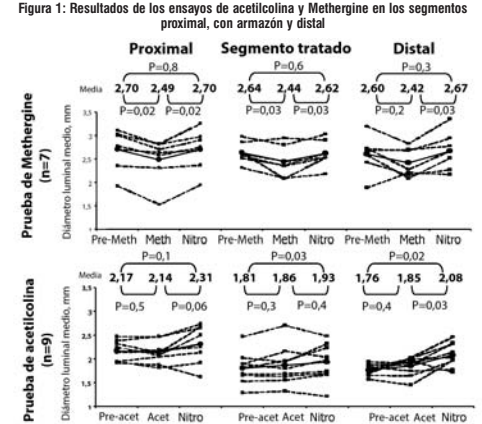
El grupo de TCO a los 180 días (n = 13) proporcionó un total de 671 struts aparentes para la evaluación visual, poniendo de manifiesto que un 93 % de los struts evaluados estaban bien adosados a la pared del vaso y un 99 % estaban recubiertos de tejido. El grupo de TCO secuencial (n = 7) incluyó datos secuenciales después del procedimiento, a los 180 días y a los 2 años (población de análisis por intención de tratar). El número de struts aparentes disminuyó de 403 en el momento inicial a 368 a los 180 días y 264 a los 2 años de seguimiento (34,5 % de reducción a lo largo de dos años), todos bien cubiertos y adosados a la pared del vaso. El análisis preclínico que compara directamente la TCO antes de la explotación y la histología posterior a ella indica que no hay una correlación entre la presencia o ausencia de características visibles en la TCO (struts aparentes) y la presencia o ausencia de polímero de polilactida en el vaso. Por consiguiente, las características visibles en la TCO (struts aparentes) no siempre indican una falta de reabsorción, pero la ausencia de struts aparentes en la TCO confirma la reabsorción. La luz presentaba una forma regular con bordes lisos y bien definidos en todos los casos, sin que se observase tejido intraluminal. Es importante señalar que el área luminal mínima y media disminuyó de forma significativa entre el momento posterior al procedimiento y los 180 días, pero aumentó numéricamente entre los 180 días y los 2 años.

### 8.2.4 Resultados de la función vasomotora a los 2 años

Para evaluar la función vasomotora en situación proximal, en el interior y en situación distal a los segmentos tratados (con el arazón) al cabo de 2 años, y dependiendo de las prácticas locales, se utilizó maleato de metilergonazina (Methergine, Novartis, Basilea, Suiza), un vasoconstrictor independiente del endotelio, o acetilcolina (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japón), un agente vasodilatador dependiente del endotelio.

En el grupo de Methergine (n = 7) se observó una vasoconstricción significativa en el segmento proximal y en el segmento con el arazón (figura 1). En el grupo de la acetilcolina (n = 9), aunque el cambio global del tamaño de vaso no fue estadísticamente significativo, se observó vasodilatación en cinco pacientes. Los nitratos produjeron una vasodilatación significativa de los segmentos con el arazón y distal con respecto a la situación inicial (preacetilcolina) a los 2 años. Estos resultados sugieren una posible recuperación de la función vasomotora de los segmentos tratados tras la reabsorción del BVS Absorb de la cohorte A. En los ensayos clínicos en curso se obtendrán datos adicionales sobre las respuestas vasculares.

Para realizar comparaciones emparejadas entre distintos momentos se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos emparejados para variables continuas.



### 8.2.5 Discusión

En este estudio prospectivo abierto de un solo grupo, el BVS Absorb demostró una elevada tasa de éxito inmediato y seguridad en los 30 días siguientes a la implantación: 100 % de éxito del procedimiento, 94 % de éxito del dispositivo y una revascularización satisfactoria de la lesión a tratar según los análisis de la angiografía y la EIV después del procedimiento. El excelente grado de seguridad clínica se mantuvo a lo largo de 5 años sin que se produjeran casos de muerte de origen cardíaco, RLT-II o trombosis del arazón, y solamente un IM sin onda Q a los 5 años. A pesar de haberse suspendido el tratamiento con tienopiridinas, no produjo ninguna trombosis del arazón, y tampoco se observó ninguna otra reestenosis de la lesión a tratar inducida por isquemia al cabo de 5 años.

El uso de múltiples modalidades de adquisición de imágenes propició varios hallazgos importantes. A los 180 días, la angiografía puso de manifiesto una pérdida tardía dentro del arazón aceptable de 0,43 mm, un valor superior al observado previamente con XIENCE V a los 6 meses (SPIRIT FIRST) y posiblemente debido a una remodelación bioactiva o a un retroceso elástico mecánico tardío. Los resultados de la EIV mostraban un bajo grado de hiperasia neointimal dentro del arazón: 5,32 % de obstrucción del volumen dentro del arazón; 4,09 mm² de volumen neointimal dentro del arazón. Estos resultados confirman que el fármaco tiene un efecto positivo de inhibición de la reestenosis.

A los 2 años, la angiografía mostraba una pérdida tardía aceptable en 2 años dentro del arazón de 0,48 mm, con cambios mínimos desde los 6 meses (0,43 mm) a los 2 años. En contraposición, los datos de la EIV y la TCO pusieron de manifiesto un aumento tardío de la luz entre los 6 meses y los 2 años. Estos resultados contraponen entre la angiografía y las técnicas de imagen intracoronaria en relación con los cambios tardíos del tamaño de la luz aún deben confirmarse en futuros estudios clínicos.

A los 2 años, la reducción del peso y la masa molecular era de tal magnitud que se perdió la ecogenicidad y la ecografía intravascular ya no podía reconocer los struts, quedando muy pocas características visibles en la EIV. Algunos pacientes presentaban características visibles en la TCO relacionadas con la curación del vaso. En estos casos, la TCO mostraba una pared vascular ópticamente homogénea que, junto con el posible restablecimiento del movimiento vascular, sugiere que la arteria se había curado.

### 8.3 Cohorte B de ABSORB

#### 8.3.1 Metodología y situación actual

A partir del sólido perfil de seguridad del sistema BVS Absorb observado en la cohorte A, el 19 de marzo de 2009 se puso en marcha la cohorte B del ensayo ABSORB para evaluar el sistema BVS Absorb en un registro multicéntrico, prospectivo y abierto. Se incluyeron sujetos con un máximo de dos lesiones de *novo* en una arteria coronaria nativa en vasos epicárdicos diferentes, con un diámetro vascular nominal según estimación visual de 3,0 mm y una longitud de las lesiones ≤ 14 mm, y se implantó un único BVS Absorb de 3,0 x 18 mm en cada lesión tratada. En este estudio participaron doce centros sanitarios de Europa, Australia y Nueva Zelanda.

La inclusión de pacientes en la cohorte B concluyó el 6 de noviembre de 2009, con 101 pacientes (45 pacientes en el grupo 1 con seguimiento mediante diagnóstico por imagen a los 180 días y a los 2 años y 56 pacientes en el grupo 2 con seguimiento mediante diagnóstico por imagen al cabo de 1 y 3 años). Actualmente hay datos clínicos disponibles del momento posterior al procedimiento, a los 6 y 9 meses y al cabo de 1, 2 y 3 años. También están disponibles los resultados angiográficos y ecográficos (EIV) a los 2 años de los pacientes del grupo 1, y datos similares al cabo de 1 y 3 años de los pacientes del grupo 2. El seguimiento todavía está en curso. Está previsto que el seguimiento de los pacientes dure 5 años.

#### 8.3.2 Resultados clínicos de la cohorte B completa

La tabla 5 muestra los resultados clínicos a lo largo de 3 años de todos los sujetos del ensayo de la cohorte B de ABSORB (101 sujetos).

Tabla 5: Resultados clínicos jerárquicos de la cohorte B (población IDT)

|                                                                                                       | 30 días | 6 meses | 9 meses | 1 año   | 2 años   | 3 años    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                                                       | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| <b>Muerte de origen cardíaco, %</b>                                                                   | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| <b>IM, % (n)</b>                                                                                      | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| <b>IM con onda Q</b>                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| <b>IM sin onda Q</b>                                                                                  | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| <b>RLT inducida por isquemia, % (n)</b>                                                               | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| <b>Mediante ICP</b>                                                                                   | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| <b>Mediante IDAC</b>                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| <b>AACI inducidos por isquemia (muerte de origen cardíaco, IM o RLT inducida por isquemia, % (n))</b> | 2,0 (2) | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| <b>Trombosis del arazón (%)</b>                                                                       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Los datos son % (número de pacientes); AACI = (muerte cardíaca, IM o RLT inducida por isquemia)

\* Un participante se perdió para el seguimiento tras la visita a los 2 años.

En la cohorte B completa (101 pacientes) hubo tres IM sin onda Q, dos de ellos durante la hospitalización y uno a los 43 días del procedimiento. Se han comunicado siete RLT-II mediante ICP en 3 años. La tasa global de AACI a los 3 años fue del 10,0 %, y no se han producido casos de muerte cardíaca o trombosis del arazón de acuerdo a las definiciones del protocolo o del ARC.

Los resultados de la cohorte B completa (101 pacientes) a los 3 años son numéricamente superiores a los de la cohorte A (30 pacientes) a los 3 años. Los resultados clínicos a los 36 meses ponen de manifiesto una tasa de AACI del 3,4 % en la cohorte A y del 10,0 % en la cohorte B completa de ABSORB. Además, tampoco se registraron casos de muerte de origen cardíaco o trombosis del arazón en ninguno de los grupos. Los resultados clínicos de la cohorte B continúan respaldando el rendimiento y la seguridad establecidos en la investigación de la cohorte A.

### 8.3.3 Resultados de la angiografía, la EIV y la TCO a los 180 días y al cabo de 1, 2 y 3 años

Los resultados angiográficos a los 180 días del grupo 1 de la cohorte B (cohorte B1) demostraron una pérdida tardía de 0,19 mm (N = 42), un dato que es comparable a la pérdida tardía de 0,10 mm (N = 23) del sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE V (XIENCE V EECSS) de 3,0 x 18 mm que se observó en el primer ensayo clínico en seres humanos SPIRIT FIRST, y que muestra una mejoría favorable respecto de la pérdida tardía de 0,43 mm (N = 46) de la cohorte A.

A los 180 días, los resultados de la EIV de la cohorte B1 mostraban una hiperasia neointimal dentro del arazón limitada, con un volumen de obstrucción (VO) del 1,2 % (N = 40) y un área de hiperasia neointimal de 0,08 mm² (N = 40). Estos resultados se comparan favorablemente con los del stent XIENCE V EECSS de SPIRIT FIRST (VO del 8,0 % [N = 21]) y área de hiperasia neointimal de 0,56 mm² (N = 21)) y con los de la cohorte A (VO del 5,3 % [N = 25] y área de hiperasia neointimal de 0,29 mm² [N = 25]). Al igual que en la cohorte A, los resultados de la EIV a los 6 meses mostraban una reducción significativa del área luminal media (6,60 ± 1,22 mm² [N = 37] después del procedimiento frente a 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] a los 180 días, p = 0,0048). El área vascular en el momento inicial y en el seguimiento a los 180 días era similar (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] frente a 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), demostrando que no se produce una remodelación expansiva o constrictiva significativa.

Los resultados angiográficos al cabo de 1 año del grupo 2 de la cohorte B (cohorte B2) demostraron una pérdida tardía de 0,27 mm (N = 56), un dato que se compara positivamente con la pérdida tardía de 0,23 mm (N = 22) del stent XIENCE V de 3,0 x 18 mm que se observó en el ensayo SPIRIT FIRST. Al cabo de 1 año, los resultados de la EIV de la cohorte B2 (N = 54) mostraban una hiperasia neointimal dentro del arazón limitada; el porcentaje del área de obstrucción dentro del arazón y el área de hiperasia neointimal eran mínimos (1,43 % y 0,09 mm², respectivamente). Con el tiempo se produjo un aumento estadísticamente significativo pero sin trascendencia clínica del área de placa total con un aumento concomitante del área vascular. Además, el área luminal media se mantuvo constante desde el momento posterior al procedimiento (6,31 ± 0,95 mm²) hasta 1 año después (6,33 ± 1,17 mm²). La TCO no puso de manifiesto ningún cambio significativo en cuanto al área media y mínima del arazón entre el momento posterior al procedimiento y 1 año después (N = 21). Hubo una reducción del área luminal mínima y el área luminal media se redujo significativamente como resultado del aumento del área neointimal media (1,34 ± 0,67 mm²), pero no fue clínicamente significativo. La estenosis del área luminal aumentó de forma estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, del 20,2 % en el momento posterior al procedimiento al 26,9 % al cabo de 1 año. Estos datos confirman aún más que no se produjo una reducción del área del arazón.

Los resultados de la adquisición de imágenes a los 2 años del grupo 1 de la cohorte B (cohorte B1) mostraron una pérdida angiográfica tardía dentro del arazón de 0,27 mm (N = 38), lo que coincide con la pérdida tardía observada al cabo de 1 año en el grupo 2 de la cohorte B, pero que es inferior a los 0,33 mm (N = 83) registrados para XIENCE V en SPIRIT II. Los datos de EIV a los 2 años (N = 33) revelaron un hallazgo exclusivo del BVS Absorb, consistente en un aumento de tamaño del área media del arazón entre los 6 meses y los 2 años (6,42 frente a 7,08 mm², p < 0,0001). Este aumento de tamaño fue mayor que el observado en la hiperasia neointimal y se tradujo en un área de luz media tardía mayor (6,36 frente a 6,85 mm², p = 0,0105). Se notificaron resultados de análisis con EIV con análisis comparativo emparejado (secuencial) después de la intervención, a los 6 meses y a los 2 años. Del mismo modo, se comunicaron datos de TCO (N = 23) con un análisis emparejado (secuencial) que mostraban que entre los 6 meses y los 2 años, el área central media del strut se redujo de 0,20 a 0,15 mm² (p < 0,0001), el área neointimal media aumentó, pero se mantuvo en un mínimo a los 2 años (1,43 frente a 2,11 mm², p < 0,0001), y el área media de la luz se mantuvo sin cambios. Además, el área media del arazón aumentó de 7,47 a 8,24 mm² (p = 0,0155) desde el momento posterior a la intervención hasta los 2 años, indicando una pérdida de la integridad mecánica del arazón y una posible expansión del vaso. La cobertura del strut del arazón por la neointima fue casi completa a los 6 meses (98 %) y a los 2 años (99 %).

Tres (3 años) después del procedimiento, los resultados de la EIV del grupo 2 de la cohorte B (cohorte B2, N = 44) mostraron un aumento del tamaño del arazón (área media del arazón de 6,35 ± 0,99 mm² al cabo de 1 año frente a 7,08 ± 1,55 mm² al cabo de 3 años, p < 0,0001) y un aumento del área luminal media (6,35 ± 1,17 mm² al cabo de 1 año frente a 6,81 ± 1,62 mm² al cabo de 3 años, p = 0,0006). El aumento tardío de la luz resulta de especial interés porque el área vascular se conservó (área vascular media de 14,43 ± 2,64 mm² al cabo de 1 año frente a 14,58 ± 2,67 mm² al cabo de 3 años, p = 0,407) a pesar de un aumento en el área neointimal (0,08 ± 0,13 mm² al cabo de 1 año frente a 0,28 ± 0,41 mm² al cabo de 3 años, p < 0,0001). Los resultados de la TCO al cabo de 3 años (N = 19) también mostraron un aumento del tamaño del arazón en el periodo de 1 a 3 años (área media del arazón de 7,51 ± 0,95 mm² al cabo de 1 año frente a 8,64 ± 2,15 mm² al cabo de 3 años, p = 0,0008). El área luminal permaneció relativamente constante (6,01 ± 1,29 mm² al cabo de 1 año frente a 6,09 ± 1,67 mm² al cabo de 3 años, p = 0,679). El área vascular no se midió porque la TCO no puede demarcar la lámina elástica externa. De manera general, el tamaño de la hiperasia neointimal permaneció pequeño, aunque se observó un aumento en la hiperasia neointimal en el periodo de 1 a 3 años (área neointimal media de 1,41 ± 0,68 mm² al cabo de 1 año frente a 2,35 ± 0,68 mm² al cabo de 3 años, p < 0,0001).

### 8.3.4 Discusión

Se incluyeron 101 pacientes en total, y se dispone de los datos clínicos hasta los 3 años de toda la cohorte. También están disponibles los datos del diagnóstico por imagen a los 180 días y a los 2 años de los 45 pacientes de la cohorte B1, y al cabo de 1 y 3 años de los 56 pacientes de la cohorte B2. En conjunto, el sistema BVS Absorb ha demostrado una elevada tasa de éxito inmediato (98 % de éxito del procedimiento y 100 % de éxito del dispositivo) y de seguridad hasta un máximo de 3 años tras la implantación. A los 3 años, la tasa de AACI seguía siendo baja (3,4 % en la cohorte A y 10,0 % en la cohorte B de ABSORB). Además, tampoco se registraron casos de muerte de origen cardíaco ni trombosis del arazón en ninguna de las cohortes. A partir de estos resultados, aún deben establecerse el rendimiento y la seguridad en los estudios de la cohorte A y de la cohorte B.

La adquisición de imágenes de la cohorte B indicó que la pérdida angiográfica tardía parece estabilizarse entre 1 y 3 años. En los grupos B1 y B2, los resultados de la EIV indican una expansión tardía de las dimensiones del arazón y de la luz entre los 6 meses y los 2 años y entre 1 y 3 años, respectivamente, coherente con la expansión del arazón observada mediante la TCO. Estos resultados sugieren una bioresorción del arazón acompañada de una pérdida de la integridad estructural. Este fenómeno es exclusivo de los aramones vasculares bioresorbibles y contrasta con las imágenes de EIV secuenciales del stent metálico liberador de fármaco, en las que no se ha observado una expansión tardía de la luz. El seguimiento todavía está en curso. Está previsto que el seguimiento de los pacientes dure 5 años.

### 8.4 ABSORB EXTEND

El objetivo principal del estudio ABSORB EXTEND es continuar con la evaluación de la seguridad y el rendimiento del sistema BVS Absorb en una población más grande de

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

pacientes y en localizaciones más globales. Este ensayo recoge datos clínicos sin los efectos de una adquisición de imágenes extensiva. Las lesiones tratadas son un poco más complejas que las incluidas en los ensayos ABSORB anteriores. Se permiten lesiones más largas utilizando una superposición programada de BVS Absorb o bien empleando tamaños de BVS Absorb más grandes a medida que estén disponibles. El siguiente apartado resume el diseño del estudio y los resultados clínicos provisionales del estudio ABSORB EXTEND.

8.4.1 Metodología y situación actual

ABSORB EXTEND es un estudio clínico prospectivo, abierto y de un solo grupo diseñado para registrar a un máximo de 1.000 participantes en un máximo de 100 centros en todo el mundo. Cada participante recibirá el tratamiento en un máximo de dos lesiones coronarias nativas de novo, con cada una de las lesiones en un vaso epicárdico diferente. Los participantes con una lesión a tratar ≤ 28 mm y con tamaños vasculares de referencia que sean adecuados para su tratamiento con el BVS Absorb pueden registrarse en ABSORB EXTEND. El BVS Absorb de 3,0 x 18 mm ha estado disponible desde el inicio del registro del ensayo. Los de 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 y 3,5 x 28 mm se han ido incorporando al ensayo a medida que estuvieron disponibles. La inclusión de pacientes en ABSORB EXTEND finalizó en octubre de 2013, con 807 pacientes. Está previsto que el seguimiento de los pacientes se prolongue durante un máximo de 3 años.

8.4.2 Resumen de los resultados clínicos al cabo de 1 año (valor de corte de los datos provisionales)

Del total de 605 pacientes registrados en ABSORB EXTEND hasta el 3 de diciembre de 2012, hubo datos de seguimiento a los 37 días (margen de 30 ± 7 días), a los 194 días (margen de 180 ± 14 días) y a los 393 días (margen de 365 ± 28 días) de 591, 537 y 450 sujetos, respectivamente (tabla 6). La criterios de valoración compuestos se presentan utilizando las definiciones del protocolo para IM. Los criterios de valoración compuestos se basan en recuentos no jerárquicos a menos que se indique lo contrario.

Tabla 6: Recuentos de sujetos de ABSORB EXTEND con acontecimientos adversos inducidos por isquemia durante 393 días (población de todos los sujetos registrados)

| Acontecimientos           | ABSORB EXTEND<br>0-37 días<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 días<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 días<br>(N = 450) |
|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| AACI jerárquicos          | 2,4 % (14/591)                          | 3,0 % (16/537)                           | 4,2 % (19/450)                           |
| FVT jerárquico            | 2,4 % (14/591)                          | 3,4 % (18/537)                           | 4,7 % (21/450)                           |
| Recuentos no jerárquicos  |                                         |                                          |                                          |
| Muerte de origen cardiaco | 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)                           |
| IMQ                       | 0,7 % (4/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 0,9 % (4/450)                            |
| IMSQ                      | 1,7 % (10/591)                          | 2,2 % (12/537)                           | 2,0 % (9/450)                            |
| RLT-II                    | 0,3 % (2/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 1,8 % (8/450)                            |
| RVT II, LNT               | 0,0 % (0/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 0,9 % (4/450)                            |
| Trombosis del armazón     | 0-30 días                               | 0-194 días                               | 0-393 días                               |
| Segura                    | 0,3 % (2/591)                           | 0,4 % (2/536)                            | 0,7 % (3/449)                            |
| Probable                  | 0,2 % (1/591)                           | 0,2 % (1/536)                            | 0,2 % (1/449)                            |
| Segura/Probable           | 0,5 % (3/591)                           | 0,6 % (3/536)                            | 0,9 % (4/449)                            |

**Nota:** Los sujetos solo se contaron una vez para cada tipo de acontecimiento en cada periodo de tiempo.

**Nota:** Todas las entradas de la tabla se calcularon a partir de los datos procedentes de los datos de corte del 3 de diciembre de 2012.

Las tasas de AACI y FVT a los 37 días del 2,4 % fueron inducidas por acontecimientos de IM (10 IMSQ y 3 IMQ jerárquicamente), todos relacionados con el vaso a tratar. Hubo una muerte de origen cardiaco según la definición del ARC. La tasa global de IM no jerárquicos a los 37 días fue del 2,4 % (14/591) (10 IMSQ y 4 IMQ).

La tasa de AACI aumentó al 3,0 % a los 6 meses, lo que se atribuye sobre todo a los 15 IM jerárquicos y a 1 muerte de origen cardiaco. La tasa de FVT a los 6 meses fue del 3,4 % (18/537 [1 muerte de origen cardiaco, 15 IM y 2 RVT II, LNT jerárquicamente]). La muerte de un paciente a los 108 días se consideró de origen cardiaco según la definición del ARC de muerte de origen cardiaco (0,2 % a los 194 días, 1/537). En este paciente no se implantó el BVS Absorb en la lesión a tratar porque hubo dificultades para atravesar la lesión con BVS Absorb. En su lugar se implantó un stent metálico liberador de everolimus. Durante el mismo periodo, la tasa de RLT-II fue del 0,6 % (3/537), debido a la aparición de 2 acontecimientos RLT-II por ICP y 1 acontecimiento RLT-II por IDAC. La tasa de RVT II, LNT fue del 0,6 % (3/537) debido a la aparición de 2 acontecimientos de RVT II, LNT por IDAC y 1 acontecimiento RVT II, LNT por ICP.

Al cabo de 1 año, la tasa de AACI fue del 4,2 % (19/450 [1 muerte de origen cardiaco, 13 IM (según protocolo) y 5 RLT-II jerárquicamente]), la tasa de FVT fue del 4,7 % (21/450 [1 muerte de origen cardiaco, 13 IM (según protocolo), 5 RLT-II y 2 RVT II, LNT jerárquicamente]). La tasa global de IM no jerárquicos (según protocolo) a los 393 días fue del 2,9 % (13/450) (9 IMSQ y 4 IMQ).

8.4.3 Resumen de los resultados clínicos al cabo de 2 años (valor de corte de los datos provisionales)

En el subconjunto de los 250 primeros pacientes que llegaron al seguimiento a los 2 años (758 días) (datos de corte del 19 de julio de 2013), se registró un caso de muerte de origen cardiaco y la tasa de AACI a los 758 días fue baja (7,3 %). Las tasas de FLT y FVT también fueron bajas con unos niveles de 6,9 % y 8,1 %, respectivamente. Además, la tasa de trombosis del armazón probable + segura conforme a la definición del ARC para esta población durante 758 días fue del 0,8 %.

Tabla 7: Recuentos de sujetos de ABSORB EXTEND con acontecimientos adversos inducidos por isquemia durante 758 días (población de 250 sujetos registrados)

| Acontecimientos              | 30 días,<br>n = 250<br>(30 ± 7 días) | 6 meses,<br>n = 250<br>(180 ± 14 días) | 1 año,<br>n = 250<br>(365 ± 28 días) | 2 años,<br>n = 250<br>(730 ± 28 días) |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Jerárquicos, según protocolo |                                      |                                        |                                      |                                       |
| AACI                         | 2,0 % (5/250)                        | 2,8 % (7/250)                          | 4,4 % (11/250)                       | 7,3 % (18/248)                        |

|                                          |               |               |                |                |
|------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| FVT                                      | 2,0 % (5/250) | 3,2 % (8/250) | 4,8 % (12/250) | 8,1 % (20/248) |
| FLT                                      | 2,0 % (5/250) | 2,8 % (7/250) | 4,4 % (11/250) | 6,9 % (17/248) |
| Recuentos no jerárquicos                 |               |               |                |                |
| IM (según protocolo)                     | 2,0 % (5/250) | 2,4 % (6/250) | 2,8 % (7/250)  | 4,0 % (10/248) |
| Muerte de origen cardiaco                | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250)  | 0,4 % (1/248)  |
| RLT-II                                   | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250) | 2,0 % (5/250)  | 4,0 % (10/248) |
| RVT II, LNT                              | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,8 % (2/250)  | 2,0 % (5/248)  |
| Trombosis del armazón (seg/prob del ARC) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/249) | 0,8 % (2/249)  | 0,8 % (2/246)  |

- Los datos se expresan en % (número de pacientes con acontecimientos/número de pacientes)
- RLT = revascularización de la lesión a tratar; VT = vaso a tratar
- AACI = acontecimientos adversos cardiacos importantes (criterio de valoración combinado de muerte de origen cardiaco, IM o RLT-II)
- FLT = fracaso de la lesión a tratar (criterio de valoración combinado de muerte de origen cardiaco, IMVT, RVT-II)
- FVT = fracaso del vaso a tratar (criterio de valoración combinado de muerte de origen cardiaco, IM, RLT-II, RVT inducida por isquemia LNT)

**Conclusión:** Los resultados provisionales de ABSORB EXTEND demuestran aún más la seguridad y el rendimiento de BVS Absorb a los 12 y 24 meses en una población más amplia de sujetos en los que se pudieron tratar lesiones más largas. Está previsto que el seguimiento de los pacientes se prolongue durante 3 años.

8.5 Análisis del sistema BVS Absorb y de XIENCE V ajustado por puntuaciones de propensión

**Fundamento y método:** Abbott Vascular está utilizando su amplio corpus de datos clínicos históricos sobre los stents XIENCE V como grupo de control para la comparación con los datos clínicos de BVS Absorb actualmente disponibles utilizando el método de puntuaciones por propensión. El análisis de las puntuaciones por propensión es un método estadístico válido bien aceptado y comúnmente utilizado en los ensayos clínicos y en las comunidades científica y estadística para comparar los datos de estudios no aleatorizados. Este enfoque compensa el desequilibrio inicial entre los grupos de prueba y control, establece una mejor comparación entre ambos grupos y, por lo tanto, reduce el sesgo real y potencial en el análisis comparativo. Tras el ajuste por puntuaciones de propensión, las características iniciales entre los dos grupos están más equilibradas y, por lo tanto, las comparaciones de los resultados clínicos son más fiables. Los resultados clave de un análisis de propensión a los 6 meses y al cabo de 1 año comparando los datos de BVS Absorb y XIENCE V se presentan utilizando el método de ponderación de la puntuación de propensión inversa (IPSW, inverse propensity score weighted)<sup>6</sup>. El análisis de propensión en momentos posteriores se llevará a cabo a medida que haya disponibles más datos de ensayos en curso. Los resultados de esta comparación se están confirmando mediante ensayos clínicos en curso.

8.5.1 Análisis de propensión a los 6 meses

Se utilizaron datos de ACC a los 6 meses de 38 pacientes del grupo 1 de la cohorte B de ABSORB y 73 pacientes de XIENCE V tratados con los stents de 3,0 x 18 mm de SPIRIT FIRST y SPIRIT II para este análisis de 6 meses. Sus tasas de AACI sin ajustar a los 6 meses son del 2,63 % (1/38) y del 4,11 % (3/73), respectivamente.

**Resultados:** El ajuste por puntuaciones de propensión produjo unos tamaños de muestra ajustados de 34 (BVS Absorb) y 66 (XIENCE V) pacientes a partir de los 38 y 73, respectivamente, de los grupos sin ajustar. Los datos ajustados estaban más equilibrados en cuanto a las características demográficas y angiográficas iniciales de los pacientes de ambos grupos. Los criterios de valoración clínicos y los resultados angiográficos de ambos a los 6 meses eran equiparables. Las tasas de AACI ajustadas a los 6 meses fueron del 2,01 % (0,7/34) y del 5,27 % (3,5/66) respectivamente para los grupos del BVS Absorb y del stent XIENCE V (tabla 8), y se observaron menos AACI con el BVS Absorb, una tendencia que concuerda con los resultados de los grupos sin ajustar.

Tabla 8: AACI a los 6 meses a partir de los datos ajustados por IPSW

| Resultados clínicos a los 6 meses | Sistema BVS Absorb (N = 34)   | XIENCE V (N = 66)              | Valor de p |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|
| AACI [IC 95 %]                    | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398     |

La pérdida tardía intradispositivo a los 6 meses en los grupos ajustados por IPSW fue de 0,14 ± 0,18 mm para el sistema BVS Absorb frente a 0,12 ± 0,26 mm para el XIENCE V EECSS, una diferencia no significativa en cuanto a los resultados del sistema BVS Absorb y del XIENCE V EECSS (P = 0,68). De igual modo, en este análisis ajustado por puntuaciones de propensión tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos dispositivos en cuanto al porcentaje de estenosis del diámetro intradispositivo, la pérdida tardía intrasegmentaria y el porcentaje de estenosis del diámetro intrasegmentaria (tabla 9).

Tabla 9: Resultados angiográficos a los 6 meses a partir de los datos ajustados por IPSW

| Resultados de la ACC a los 6 meses           | Sistema BVS Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | Valor de p |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------|
| % de estenosis del diámetro intradispositivo | 17,59 ± 8,61                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347     |
| % de estenosis del diámetro intrasegmentaria | 23,87 ± 9,48                | 23,83 ± 12,23     | 0,987      |
| Pérdida tardía intradispositivo (mm)         | 0,14 ± 0,18                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849     |
| Pérdida tardía intrasegmentaria (mm)         | 0,11 ± 0,29                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186     |

8.5.2 Análisis de propensión al cabo de 1 año

Antes del ajuste de propensión había disponibles un total de 314 pacientes de BVS Absorb obtenidos de la cohorte B y un conjunto de datos provisionales de ABSORB EXTEND, y 905 pacientes de XIENCE V procedentes de SPIRIT FIRST, SPIRIT II y SPIRIT III, con 1 año de seguimiento, y con independencia de los tamaños de los dispositivos utilizados para su tratamiento. Las tasas de AACI sin ajustar al cabo de 1 año son del 5,41 % (17/314) y del 5,64 % (51/905), respectivamente.

**Resultados:** Tras el ajuste de propensión, quedaron 282 pacientes de BVS Absorb y 583 pacientes de XIENCE V para el análisis comparativo. Se consiguió un mejor equilibrio entre ambas cohortes, observándose los cambios más sorprendentes en las características de la lesión, que dejaron de ser estadísticamente diferentes entre las cohortes de BVS Absorb y XIENCE V. Las tasas de IM, RLT-II, AACI y FLT (fracaso de la lesión a tratar definido como muerte de origen cardiaco, IM relacionado con el vaso a tratar y RLT-II) fueron similares en ambas cohortes ajustadas a los 37, a los 193 y a los 393 días. En la tabla 10 se muestra un resumen de los principales resultados al cabo de 1 año. Tras el ajuste, las tasas de AACI permanecieron comparables, obteniéndose una tasa numéricamente inferior para BVS Absorb (4,15 %, 11,7/282) frente a XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Las tasas respectivas de trombosis del armazón/stent no fueron estadísticamente diferentes (0,40 % frente a 0,52 %, P = 0,80).

Tabla 10: Resultados clínicos al cabo de 1 año de las cohortes ajustadas por IPSW

| Resultados clínicos al cabo de 1 año                  | BVS Absorb (N = 282)    | XIENCE V (N = 583)      | Valor de p |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| AACI [IC 95 %]                                        | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35       |
| IM [IC 95 %]                                          | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92       |
| RLT-II [IC 95 %]                                      | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33       |
| FLT [IC 95 %]                                         | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54       |
| Trombosis del armazón/stent segura/probable [IC 95 %] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80       |

**Discusión:** El método de ajuste de puntuaciones de propensión logró el objetivo de equilibrar las características iniciales entre los dos grupos XIENCE V y BVS Absorb de distintos ensayos ABSORB y SPIRIT. Los resultados ajustados mostraron que BVS Absorb es comparable al stent XIENCE V en cuanto a la pérdida tardía intrastent a los 6 meses y en cuanto a los resultados clínicos a los 6 meses y 1 año después de la implantación, y confirma aún más la equiparabilidad entre BVS Absorb y XIENCE V respecto a los parámetros anteriores obtenidos en los datos sin ajustar.

8.5.3 Análisis de propensión al cabo de 2 años

A partir de los datos de corte del 19 de julio de 2013, antes del análisis de comparación de las puntuaciones por propensión, se dispuso de un total de 250 pacientes BVS y de 887 pacientes XV durante los 2 años. Tras la comparación, los 178 pacientes BVS y los 293 pacientes XV permanecieron para el análisis comparativo.

**Resultados:** Tras el ajuste comparado de puntuaciones de propensión, se observó que las tasas de AACI y de FLT a los 2 años permanecieron similares entre la cohorte de BVS Absorb y la cohorte de XIENCE V (6,7 % frente a 8,9 % para AACI y 6,2 % frente a 8,2 % para FLT, respectivamente). La cohorte de BVS mostró una tendencia a unas tasas de RLT II y de muerte de origen cardiaco inferiores en comparación con la cohorte de XIENCE V, aunque estas diferencias no fueron significativas. La tasa de FVT a los 2 años también fue numéricamente inferior en el grupo de BVS (7,3 % frente a 12,3 %, p = 0,09). Las tasas de trombosis de armazón/stent segura/probable ajustadas fueron similares entre los grupos de BVS Absorb y XIENCE V a los 2 años (0,6 %; IC del 95 % [0,01 %, 3,09 %] frente a 1,4 %; IC del 95 % [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). A continuación se muestra un resumen de los datos clave en la tabla 11.

Tabla 11: Resultados clínicos al cabo de 2 años de las cohortes ajustadas por IPSW

| Resultados clínicos al cabo de 2 años           | BVS Absorb (N = 178)    | XIENCE V (N = 293)       | Valor de p |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| Muerte de origen cardiaco [IC 95 %]             | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30       |
| IM [IC 95 %]                                    | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00       |
| RLT-II [IC 95 %]                                | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00       |
| FLT [IC 95 %]                                   | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47       |
| AACI [IC 95 %]                                  | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49       |
| FVT [IC 95 %]                                   | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09       |
| Trombosis del armazón segura/probable [IC 95 %] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65       |

**Nota:** Los componentes (muerte de origen cardiaco, IM y RLT II) se presentan como no jerárquicos

**Discusión:** La equiparabilidad entre BVS Absorb y XIENCE V se demostró con la pérdida tardía dentro del armazón/stent a los 6 meses (solo la cohorte B), y los resultados clínicos a los 6 meses y al cabo de 1 año se mantuvieron durante 2 años tras la implantación. Los datos recopilados confirman la equiparabilidad entre BVS Absorb y XIENCE V según los análisis de propensión.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

8.6 Beneficios de la tecnología de armazón biorreabsorbible Absorb

En la investigación clínica de la cohorte A de ABSORB, BVS Absorb obtuvo unos excelentes resultados clínicos a largo plazo con bajas tasas de AAI hasta los 5 años y ningún caso de muerte de origen cardíaco, RUI-II, IM con onda Q ni trombosis del armazón. La investigación clínica de la cohorte B de ABSORB confirma estos hallazgos hasta los 3 años, incluida una permeabilidad similar a XIENCE V. De igual forma, los resultados clínicos de ABSORB EXTEND hasta los 2 años corroboran los resultados de las cohortes A y B. Así pues, el BVS Absorb cumple todas las funciones de un stent liberador de fármaco ofreciendo al mismo tiempo los beneficios futuros potenciales derivados de la ausencia de un implante metálico permanente. Con la desaparición gradual del armazón existe la posibilidad de que el vaso se cure y se restablezca la función vascular como se explica en el epígrafe Resultados de la función vasomotora a los 2 años (apartados 8.2.4–8.2.5). La ausencia de un implante metálico permanente en el tejido vascular puede facilitar cualquier reintervención que fuese necesaria, ya sea por vía percutánea o quirúrgica, del vaso o la lesión a tratar o de ramas colaterales, permitiendo así una gama más amplia de opciones terapéuticas tras la biorreabsorción del armazón. Finalmente, a diferencia de los implantes metálicos permanentes, los implantes poliméricos no producen artefactos de imagen durante una exploración no invasiva de TC o de RM. Esto tiene la ventaja adicional de que un armazón polimérico biorreabsorbible puede ser más compatible que los stents metálicos con el uso cada vez mayor de técnicas de imagen no invasivas para el seguimiento, lo cual puede facilitar el tratamiento de los pacientes y proporcionar beneficios económicos.

9.0 SELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

9.1 Individualización del tratamiento

Antes de usar el sistema BVS Absorb deben considerarse los riesgos y beneficios descritos anteriormente para cada paciente. Entre los diversos factores que es preciso valorar para seleccionar a los pacientes debe incluirse una estimación del riesgo de usar antiagregantes plaquetarios. Debe prestarse especial atención a los pacientes con gastritis o úlcera péptica de actividad reciente.

Con BVS Absorb deben usarse antiagregantes plaquetarios. Para determinar el tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario específico que deben administrar a sus pacientes en medicina general, los médicos deben basarse en la información de los ensayos clínicos SPIRIT y de los ensayos ABSORB, junto con los últimos datos publicados sobre stents/armazones liberadores de fármaco, así como en las necesidades concretas de los pacientes individuales. La duración mínima recomendada es de seis meses.

Es muy importante que el paciente siga las recomendaciones relativas al tratamiento antiagregante posterior al procedimiento. Una suspensión prematura de la medicación antiagregante prescrita podría aumentar el riesgo de trombosis, IM o muerte. Antes de practicar una ICP si está prevista una intervención quirúrgica o dental que requiera suspender antes de tiempo o interrumpir temporalmente el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, el médico y el paciente deben considerar cuidadosamente si un armazón liberador de everolimus y el correspondiente tratamiento antiagregante recomendado es la elección adecuada para la ICP. Después de la ICP, si se recomienda realizar una intervención quirúrgica o dental, se deben valorar los riesgos y beneficios de dicha intervención frente al posible riesgo de una suspensión prematura o temporal del tratamiento antiagregante.

Los pacientes que requieran una suspensión prematura del tratamiento antiagregante debido a una hemorragia activa importante deben someterse a una estrecha supervisión cardíaca y, cuando se hayan estabilizado, se debe restablecer lo antes posible el tratamiento antiagregante plaquetario a criterio del médico que los trate.

10.0 INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

10.1 Inspección antes de usar

Antes de usar el sistema BVS Absorb, extraer con cuidado el sistema del envase e inspeccionarlo por si estuviera torcido, acodado o deteriorado. Comprobar que el armazón no sobrepasa las marcas radiopacas del balón, y que sigue estando bien montado sobre el catéter con balón. No utilizar si se observa algún defecto.

10.2 Material necesario

- Uno o más catéteres guía con un diámetro interno mínimo de 6F/1,8 mm (0,070 pulg.) y con la forma adecuada para el vaso a tratar
- 2 – 3 jeringas (10 – 20 ml)
- 1.000 u/ml 50 ml de solución salina fisiológica heparinizada
- Guía de 0,36 mm (0,014 pulgadas) x 175 cm (longitud mínima)
- Válvula hemostática rotatoria con un diámetro interno mínimo de 2,44 mm (0,096 pulgadas)
- Medio de contraste diluido en proporción 1:1 con solución salina normal
- Dispositivo de inflado
- Llave de paso de tres vías
- Torque
- Introducir de guía

10.3 Selección del vaso y la lesión

- Para evaluar el diámetro del vaso a tratar en el momento inicial y poder seleccionar el BVS Absorb del tamaño adecuado se recomienda usar una técnica de diagnóstico por imagen cuantitativa.
- En la **tabla 12** se indican los límites del diámetro del vaso a tratar para el procedimiento, junto con el diámetro del BVS Absorb que se debe usar.

Tabla 12: Límites del diámetro del vaso a tratar y diámetro del BVS Absorb a utilizar

| Diámetro del vaso a tratar distal y proximal | Diámetro del BVS Absorb a utilizar |
|----------------------------------------------|------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm y ≤ 3,0 mm                          | 2,5 mm                             |
| ≥ 2,5 mm y ≤ 3,3 mm                          | 3,0 mm                             |
| ≥ 3,0 mm y ≤ 3,8 mm                          | 3,5 mm                             |

- Cuando la combinación del diámetro del vaso a tratar y la longitud de la lesión a tratar pueda tratarse adecuadamente con armazones de distintos tamaños, la selección del tamaño de este se deja a criterio del médico.

10.4 Preparación

10.4.1 Extracción del envase

**Nota:** La bolsa de aluminio es una barrera estéril. El producto estéril se encuentra dentro de esta bolsa; no hay ningún envoltorio secundario.

1. Abrir la bolsa tirando de la esquina superior.
2. Extraer con cuidado el sistema dispensador del tubo protector para la preparación de dicho sistema.
3. No doblar ni torcer el hipotubo durante la extracción.

10.4.2 Retirada de la vaina de doble capa

1. Mientras se sujeta el cuerpo del catéter distal con una mano, sujetar solo la vaina exterior amarilla con la otra mano y deslizar suavemente la vaina en dirección distal. Se abrirá una hendidura longitudinal en la vaina interior y esta será visible.
2. La guía y la vaina de doble capa se extraen de manera simultánea del sistema dispensador si se continúa deslizando la vaina amarilla en dirección distal hasta que las capas interna y externa de la vaina de doble capa y la guía se liberan del sistema del catéter. Véase el apartado **6.1 Precauciones durante la manipulación del armazón**. No utilizar el dispositivo si no es posible retirar la vaina como se indica.
4. Comprobar que el armazón no sobrepase las marcas radiopacas del balón y que los struts del armazón no están levitados. **No utilizar si se observa algún defecto.**

10.4.3 Lavado de la luz de la guía

1. Lavar la luz de la guía con solución salina fisiológica heparinizada hasta que el líquido salga por la muesca de salida de la guía.  
**Nota:** Evitar la manipulación del armazón mientras se lava la luz de la guía, ya que puede alterar la posición del armazón en el balón.

10.4.4 Preparación del sistema dispensador

1. Preparar un dispositivo de inflado o una jeringa con medio de contraste diluido.
2. Conectar un dispositivo de inflado o jeringa a la llave de paso; conectar esta última al puerto de inflado del producto. No doblar el hipotubo del producto al conectarlo a la jeringa/dispositivo de inflado.
3. Colocar el sistema dispensador en vertical, con la punta hacia abajo.
4. Abrir la llave de paso al sistema dispensador; aplicar presión negativa durante 30 segundos; dejar que la presión regrese al punto neutro para que el medio de contraste rellene el sistema.
5. Cerrar la llave de paso al sistema dispensador y purgar todo el aire del dispositivo de inflado o de la jeringa.
6. Repetir los pasos 3 a 5 hasta extraer todo el aire. Si sigue habiendo burbujas, no utilizar el producto.
7. Si se utilizó una jeringa, conectar un dispositivo de inflado preparado a la llave de paso.
8. Abrir la llave de paso al sistema dispensador.
9. Dejar a presión cero.

**Nota:** El diámetro del armazón indicado en la etiqueta se refiere al diámetro interno del armazón desplegado.

10.5 Procedimiento de dispensación

1. Preparar el sitio de acceso vascular según la técnica habitual.
2. **Predilatir la lesión con un catéter para angioplastia coronaria transluminal percutánea.** Se recomienda encarecidamente realizar una predilatación, que también se puede utilizar para determinar adecuadamente el tamaño del vaso.  
**Nota:** Limitar la longitud de la predilatación con el balón para angioplastia coronaria transluminal percutánea para evitar que quede una región de la lesión vascular fuera del alcance del armazón Absorb.
3. Administrar una dosis estándar de nitroglicerina intracoronaria antes de finalizar el DVR dentro de la zona a tratar.
4. Mantener el dispositivo de inflado a presión neutra. Abrir tanto como sea posible la válvula hemostática rotatoria.
5. Cargar el sistema dispensador sobre la parte proximal de la guía manteniendo la posición de esta a través de la lesión a tratar.
6. Hacer avanzar el sistema dispensador sobre la guía hasta alcanzar la lesión. Utilizar las marcas radiopacas del balón para colocar el armazón a través de la lesión; hacer una angiografía para confirmar la posición del armazón.  
**Nota:** Si es necesario retirar un sistema de armazón antes del despliegue, es preciso asegurarse de que el catéter guía se ha colocado coaxialmente en relación con el sistema dispensador del armazón e introducir con cuidado dicho sistema en el catéter guía. Si se percibe una **resistencia inusual en cualquier momento** al introducir el armazón en el catéter guía, el sistema dispensador del armazón y el catéter guía **deben retirarse como una sola unidad**. Esta retirada debe llevarse a cabo bajo visualización directa mediante fluoroscopia.
7. Apretar la válvula hemostática rotatoria. El armazón está ahora listo para el despliegue.

10.6 Procedimiento de despliegue

1. **PRECAUCIÓN: Consultar en la etiqueta del producto el diámetro interno del armazón *in vitro*, la presión nominal y la RBP.**
2. Antes del despliegue, volver a confirmar que la posición del armazón es correcta en relación con la lesión a tratar utilizando los marcadores radiopacos del balón.
3. Desplegar el armazón aumentando lentamente la presión del sistema dispensador, en **incrementos de 2 atm cada 5 segundos**, hasta que este completamente expandido. Mantener la presión durante 30 segundos. Expandir totalmente el armazón inflándolo al menos hasta la presión nominal. Las prácticas recomendadas suelen aplicar una presión de despliegue inicial que alcanzaría un diámetro interno del armazón de aproximadamente 1,1 veces el diámetro del vaso de referencia.  
**PRECAUCIÓN: No superar la presión de estallido nominal (RBP) indicada en la etiqueta del producto de 16 atm (1.621 kPa) ni el diámetro de despliegue máximo del armazón.**
4. La expansión del armazón debe llevarse a cabo mediante visualización fluoroscópica para determinar adecuadamente el diámetro óptimo del armazón en comparación con los diámetros de la arteria coronaria nativa proximal y distal (diámetros del vaso de referencia). La expansión óptima y la aposición adecuada del armazón requieren que este se encuentre totalmente en contacto con la pared arterial.
5. Si es necesario, se puede volver a aplicar presión al sistema dispensador o aumentarla hasta asegurarse de que el armazón esté completamente adosado a la pared arterial.  
Cubrir totalmente la lesión y el área tratada con el balón (incluidas las disecciones) con el armazón Absorb, de forma que permita una cobertura de armazón adecuada en los tejidos sanos proximal y distal a la lesión.

6. Desinflar el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado durante 30 segundos. Confirmar que el balón se ha desinflado por completo antes de intentar mover el sistema dispensador. Si se detecta una resistencia inusual durante la retirada del sistema dispensador del armazón, prestar especial atención a la posición del catéter guía.  
**Nota:** Véase la sección **10.8 Procedimiento de retirada** para obtener instrucciones sobre la retirada del sistema dispensador del armazón.
7. Confirmar la posición y el despliegue del armazón utilizando técnicas angiográficas estándar. Para obtener unos resultados óptimos, debe cubrir con el armazón todo el segmento arterial estenosado. La expansión del armazón debe llevarse a cabo mediante visualización fluoroscópica para determinar adecuadamente el diámetro óptimo del armazón expandido en comparación con los diámetros de la arteria coronaria proximal y distal. La expansión óptima requiere que el armazón se encuentre totalmente en contacto con la pared arterial, lo que puede confirmarse con la ayuda de una angiografía rutinaria, una ecografía intravascular (EIV) o una tomografía de coherencia óptica (TCO).
8. **Se recomienda la posdilatación con un balón no distensible** siguiendo las instrucciones del apartado **10.7**, siempre que el segmento posdilataado se encuentre dentro de los límites de expansión permitidos del armazón.

10.7 EXPANSIÓN ADICIONAL DEL ARMAZÓN DESPLEGADO

1. **LOS ARMAZONES DESPLEGADOS NO SE DEBEN DEJAR CON UNA DILATACIÓN INFERIOR A LA ESPECIFICADA.**  
Los armazones desplegados deben estar bien adosados a la pared del vaso. Para lograr que el armazón se encuentre adosado de forma óptima, se recomienda realizar una posdilatación con un balón no distensible de bajo perfil y alta presión, siempre que el segmento posdilataado se encuentre dentro de los límites de expansión permitidos del armazón. El segmento tratado con el armazón debe volver a atravesarse con cuidado con una guía prolapsada para no alterar las características geométricas del armazón. La posdilatación solo debe llevarse a cabo con balones con un tamaño que se ajuste a los límites del armazón. **Es preciso revisar detenidamente la tabla de distensibilidad del balón no distensible seleccionado antes de la dilatación y aplicar una presión máxima que sea adecuada para garantizar que el armazón no se dilate en exceso.** El límite de dilatación del armazón es de 0,5 mm por encima del diámetro nominal en todos los tamaños de armazón.  
**PRECAUCIÓN: No sobrepasar el límite de dilatación del armazón, que es de 0,5 mm por encima del diámetro nominal. Una sobredilatación puede dañar el armazón.**

| Diámetro nominal del armazón | Límite de dilatación                     |
|------------------------------|------------------------------------------|
| 2,5 mm                       | 3,00 mm<br>Diámetro máximo posdilatación |
| 3,0 mm                       | 3,50 mm<br>Diámetro máximo posdilatación |
| 3,5 mm                       | 4,00 mm<br>Diámetro máximo posdilatación |

2. Si para cubrir la lesión y el área tratada con el balón hace falta más de un BVS Absorb, se aconseja superponer los armazones un mínimo de 1 mm y un máximo de 4 mm para evitar una posible reestenosis del hueco. Para garantizar que no queden huecos entre los armazones hay que colocar las marcas del balón del segundo BVS Absorb dentro del armazón desplegado antes de la expansión. Se recomienda no utilizar más de dos BVS Absorb para tratar una lesión.
3. Asegurarse de que el diámetro final del armazón coincide con el diámetro del vaso de referencia para **GARANTIZAR QUE EL ARMAZÓN SE HA ADOADO CORRECTAMENTE**. Volver a confirmar la posición del armazón y los resultados angiográficos. Repetir el proceso de inflado hasta alcanzarlos.

10.8 Procedimiento de retirada

**Retirada del catéter dispensador del armazón/balón de posdilatación del armazón desplegado:**

1. Desinflar el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado. Los balones de mayor tamaño y longitud tardarán más tiempo (hasta 30 segundos) en desinflarse que los balones de menor tamaño y longitud. Confirmar que se ha desinflado el balón mediante fluoroscopia.
  2. Colocar el dispositivo de inflado en presión "negativa" o "neutra".
  3. Abrir totalmente la válvula hemostática rotatoria.
  4. Estabilizar la posición del catéter guía justo por fuera del ostium coronario y fijarlo en su lugar. Mantener la posición de la guía a lo largo del segmento del armazón.
  5. Retirar suavemente el sistema dispensador del armazón aplicando presión de forma lenta y constante.
  6. Apretar la válvula hemostática rotatoria.
- Si, durante la retirada del catéter del armazón desplegado, se detecta resistencia, seguir los pasos descritos a continuación para mejorar el repliegue del balón:**
- Volver a inflar el balón hasta la presión nominal, desinflarlo y cambiar la presión a neutra.
  - Repetir los pasos 1 a 5 anteriores.
  - Volver a evaluar la región del armazón una vez que se ha retirado el balón para garantizar que se ha adosado de manera óptima.
- Nota:** Si después de la retirada correcta del balón del armazón desplegado se detecta **alguna resistencia en cualquier momento** mientras se introduce el sistema dispensador del armazón o el balón de posdilatación en el catéter guía, **retirar el sistema completo como una sola unidad**. Consultar las instrucciones específicas sobre la retirada del sistema dispensador en el apartado **6.4 Precauciones durante la retirada del armazón/sistema**.

# Absorb

## Sistema di scaffold vascolare bioassorbibile

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 insieme 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

Grazvidanza

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

8.2.3

Tabella 4. Risultati clinici a 5 anni

8.2.4

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

8.2.5

Risultati della funzione vasomotoria a 2 anni

8.2.6

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

8.2.7

Discussione

8.3

Coorte B ABSORB

8.3.1

Metodologia e stato attuale

8.3.2

Risultati clinici per l'intera Coorte B

8.3.3

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

8.3.4

Risultati angiografici, da IVUS e OCT a 180 giorni, 1, 2 e 3 anni

8.3.5

Discussione

8.4

ABSORB EXTEND

8.4.1

Metodologia e stato attuale

8.4.2

Riepilogo dei risultati clinici a 1 anno (cut-off dei dati ad interim)

8.4.3

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

8.4.4

Riepilogo dei risultati clinici a 2 anni (cut-off dei dati ad interim)

8.4.5

Tabella 7. ABSORB EXTEND Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 758 giorni (popolazione di 250 soggetti registrati)

8.5

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

8.5.1

Analisi di propensione a 6 mesi

8.5.2

Tabella 8. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

8.5.3

Tabella 9. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

8.5.4

Analisi di propensione a 1 anno

8.5.5

Tabella 10. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW

8.5.6

Analisi di propensione a 2 anni

8.5.7

Tabella 11. Risultati clinici a 2 anni dalle coorti aggiustate con IPSW

8.6

Vantaggi della tecnologia di scaffold vascolare bioassorbibile Absorb

9.0

SELEZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

9.1

Personalizzazione del trattamento

10.0

INFORMAZIONI PER IL MEDICO

10.1

Ispesione prima dell'uso

10.2

Materiale necessario

10.3

Selezione del vaso e della lesione

10.4

Tabella 12. Gammme del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da usare

10.4.1

Preparazione

10.4.2

10.4.1 Rimozione dalla confezione

10.4.3

10.4.2 Rimozione della guaina a doppio strato

10.4.4

10.4.3 Irrigazione del lume del filo guida

10.4.5

10.4.4 Preparazione del sistema di rilascio

10.5

Procedura di rilascio

10.6

Procedura di dispiegamento

10.7

Utile espansione dello scaffold dispiegato

10.8

Procedura di rimozione

1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Il sistema di scaffold vascolare bioassorbibile (BVS) Absorb comprende quanto segue.

- Uno scaffold preformato 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                     | 8                             | 76                   |
| 2,5, 3,0                     | 12                            | 114                  |
| 2,5, 3,0                     | 18                            | 181                  |
| 2,5, 3,0                     | 23                            | 228                  |
| 2,5, 3,0                     | 28                            | 276                  |
| 3,5                          | 12                            | 135                  |
| 3,5                          | 18                            | 197                  |

| Diametro dello scaffold (mm) | Lunghezza dello scaffold (mm) | Dose di farmaco (µg) |
|------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 3,5                          | 23                            | 246                  |
| 3,5                          | 28                            | 308                  |

- 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.
- I 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) | * Minimo Compatibilità del catetere guida minimo (ID) | ** Pressione nominale dello scaffold <i>in vitro</i> |     | Pressione massima di rottura – RBP |       | Area libera da scaffold (%) |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|-------|-----------------------------|
|                              |                               |                                                       | atm                                                  | kPa | atm                                | kPa   |                             |
| 2,5                          | 8                             | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                          |
| 2,5                          | 12                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                          |
| 2,5                          | 18                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                          |
| 2,5                          | 23                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                          |
| 2,5                          | 28                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 68                          |
| 3,0                          | 8                             | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 7                                                    | 709 | 16                                 | 1.621 | 72                          |
| 3,0                          | 12                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 7                                                    | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,0                          | 18                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 7                                                    | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,0                          | 23                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 7                                                    | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,0                          | 28                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 7                                                    | 709 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,5                          | 12                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,5                          | 18                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,5                          | 23                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 73                          |
| 3,5                          | 28                            | 6F (1,8 mm/0,070 pollici)                             | 6                                                    | 608 | 16                                 | 1.621 | 74                          |

\* Per le equivalenze in French, fare riferimento alle specifiche individuali del produttore.

\*\* Accertarsi del dispiegamento completo dello scaffold (fare riferimento alla sezione **10.6 Procedura di dispiegamento**). Le pressioni di dispiegamento devono basarsi sulle caratteristiche della lesione.

- TagAlert è un dispositivo non sterile di controllo 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 scatola ed eliminare in base alla normativa locale. |

2.0 MODALITÀ DI FORNITURA

**Sterile** – Questo dispositivo è sterilizzato con fascio di elettroni. Apirogeno. 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 lussure e/o spazi, riducendone la sicurezza e/o compromettendone le prestazioni. L'assenza delle etichette originali può determinare l'uso scorretto del dispositivo ed eliminarne 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 controllo della temperatura TagAlert

**Conservazione** – Conservare a 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 coronarico, riassorbibile nel tempo e 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 (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) con diametro del vaso di riferimento compreso tra ≥ 2,0 mm e ≤ 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 antiplatefiche;
- pazienti con ipersensibilità accertata o controindicazioni all'assunzione di aspirina, eparina e 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

- I potenziali vantaggi a lungo termine del dispositivo coronarico Absorb rispetto alle terapie disponibili dovranno essere confermati in ulteriori studi clinici.
- Questo prodotto non deve essere utilizzato in pazienti che probabilmente non assumono la terapia antiplatefina consigliata.
- 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.
- La somministrazione orale di everolimus, unito alla ciclosporina, è stata associata a livelli più elevati di colesterolo e trigliceridi sierici. Si consiglia pertanto di monitorare 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.
- Si consiglia il trattamento di pazienti con tortuosità eccessiva in posizione prossimale o interna alla lesione.
- I dispositivi (quali le guaine guida) in grado di ridurre il diametro interno del catetere guida che non rientrano nella 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.
- La dilatazione con palloncino di qualsiasi cella di un sistema Absorb BVS dispiegato può danneggiare lo scaffold.
- 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 e una preparazione accurata della lesione. Si consiglia 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.

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 causarne l'embolizzazione. Il sistema di scaffold deve essere utilizzato come sistema unico.
- Il sistema di rilascio non deve essere usato insieme 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 manipolare, toccare o impugnare lo scaffold con le mani, rischiando di danneggiarne il rivestimento, di causarne la contaminazione o di provocarne 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-coronarico d'urgenza (CABG).
  - Un'eventuale ristenoosi potrebbe richiedere una seconda dilatazione del segmento arterioso che alloggia lo scaffold, a 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. Utilizzare la tecnica di dissezione del palloncino descritta nella sezione 10.4.4 Preparazione del sistema di rilascio.
- Per evitare un'espansione eccessiva dello scaffold e garantire la sua 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.
- Non torcere il catetere compiendo più di un (1) giro completo.
- 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.
- 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).
- Non espandere lo scaffold se non è correttamente posizionato nel vaso (fare riferimento alla sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema).
- Durante il trattamento di lesioni multiple all'interno dello stesso vaso, 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 le probabilità di danneggiamento o dislocamento dello scaffold prossimale.
- Evitare l'impianto di scaffold attraverso rami laterali con diametro ≥ 2,0 mm.
- Il diametro del palloncino gonfiato del sistema utilizzato per dispiegare lo scaffold dovrà essere simile al diametro del vaso. Per garantire la completa espansione dello scaffold, gonfiare il palloncino a un livello minimo di pressione nominale.
- Non superare la pressione massima di rottura (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 intimali e dissezione.
- 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.
- Quando sono richiesti molteplici sistemi di scaffold vascolari bioassorbibili Absorb e stent a eluizione di farmaco, utilizzare esclusivamente scaffold vascolari bioassorbibili Absorb o stent a rilascio di everolimus. Gli effetti dell'interazione potenziale con altri stent a eluizione di farmaco o stent con rivestimento non sono stati valutati e pertanto se ne sconsiglia l'uso.
- La portata dell'esposizione del paziente al farmaco e al polimero è direttamente correlata al numero di scaffold impiantati. Un paziente è in grado di ricevere fino a una lunghezza massima complessiva di scaffold pari a 94 mm.
- 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 ristenoosi del sito in un sistema Absorb BVS. Sia la brachiterapia vascolare che il sistema Absorb BVS alterano la remodelazione arteriosa. Non è ancora stato accertato l'uso congiunto di queste due forme di trattamento.
- Per la post-dilatazione con un palloncino non conforme si consiglia di seguire le 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 retratto nel catetere guida una sola volta, e non va reintrodotto 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 retraendo nuovamente lo scaffold all'interno del catetere guida è possibile danneggiarlo o provocarne lo spostamento.
- Se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante la rimozione del sistema Absorb BVS dispiegato, fare riferimento alla procedura indicata nella sezione 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema.
- 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.

#### 6.3 Uso insieme 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 inseriti all'impianto Absorb BVS non sono state ufficialmente accertate in sperimentazioni cliniche.

#### 6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema

- Rimozione del sistema di rilascio dello scaffold prima del dispiegamento dello scaffold: se è necessaria la rimozione di un sistema di scaffold prima del dispiegamento, verificare che il catetere guida sia posizionato in modo coassiale rispetto al sistema di rilascio dello scaffold e ritirare quest'ultimo con cautela nel catetere guida. Se di dovesse avvertire una **resistenza insolita in qualsiasi momento** durante il ritiro dello scaffold nel catetere guida, il Sistema di rilascio dello scaffold e il catetere guida

- devono essere **rimossi in blocco**. Questa operazione deve essere eseguita con visualizzazione diretta in fluoroscopia.
- Ritiro del sistema di rilascio dello scaffold/palloncino di post-dilatazione dallo scaffold dispiegato
    - Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Palloncini più grandi e più lunghi impiegheranno più tempo (max. 30 secondi) per sgonfiarsi rispetto a palloncini più piccoli e più corti. Confermare lo sgonfiaggio del palloncino tramite fluoroscopia.
    - Posizionare il dispositivo di gonfiaggio su una pressione "negativa" o "neutra".
    - Stabilizzare la posizione del catetere guida subito all'esterno dell'ostio coronarico e ancorarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida attraverso il segmento dello scaffold.
    - Rimuovere delicatamente il sistema di rilascio dello scaffold con pressione lenta e costante.
    - Stringere la valvola emostatica rotante.

#### Nota

- Se, durante il ritiro del catetere dallo scaffold dispiegato si incontra resistenza, attenersi alla seguente procedura per migliorare il riavvolgimento del palloncino.
  - Rigonfiare il palloncino fino alla pressione nominale, sgonfiare e passare a una pressione neutra.
  - Ripetere le fasi da 1 a 5 sopra indicate.
- Dopo aver ritirato con successo il palloncino dallo scaffold dispiegato, se si dovesse avvertire **resistenza in qualsiasi momento** durante il ritiro del sistema di rilascio dello scaffold o la post-dilatazione del palloncino nel catetere guida, **rimuovere l'intero sistema 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.
- La terapia antiplastrica deve essere somministrata dopo la fase post-procedurale (vedere la sezione 9.1 Personalizzazione del trattamento).

#### 6.6 Dichiarazione sulla risonanza magnetica

Il confronto con gli stent metallici\* XIENCE PRIME ha indicato come l'Absorb BVS sia a compatibilità con 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 2.500 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, in configurazione sia singola sia sovrapposta fino a un massimo di 71 mm di lunghezza e 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 transmembranico 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 potenziale rischio di interazione tra farmaci, sia sistemica sia locale, nella parete vasale in pazienti sottoposti a terapia farmacologica che abbia evidenziato fenomeni di interazione con l'everolimus.

L'everolimus, quando prescritto per via orale, potrebbe interferire con altri farmaci o alimenti<sup>1,2</sup>:

- Inibitori CYP3A4/PopP che possono aumentare l'everolimus nelle concentrazioni di sangue
  - Ciclosporina immunosoppressiva
  - Agenti antifungini (ad es. fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo ketoconazolo)
  - Antibiotici macrolidi (ad es. claritromicina, eritromicina)
  - Calcio-antagonisti (ad es. verapamili, nicardipina, diltazemi)
  - Inibitori della proteasi (ad es. nelfinavir, indinavir, amprenavir)
  - Altre sostanze (ad es. cisapride, metoclopramide, bromocriptina, cimetidina, danazol)
- Induttori CYP3A4 che possono ridurre le concentrazioni di everolimus
  - Antibiotici (ad es. rifampina, rifabutina)
  - Anticonvulsivi (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)
  - Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz, nevirapina)
  - Glucocorticoidi (ad es. desametasone, prednisone, prednisolone)
  - Inibitori della HMGCoA riduttasi (ad es. simvastatina, lovastatina)
  - Altro (ad es. erba di San Giovanni)

#### 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 (IM) (con onda Q e senza onda Q), rivascolarizzazione della lesione target, TLR, (per intervento coronarico percutaneo, PCI), o bypass aorto-coronarico, trombosì dello scaffold ed eventi cardiaci avversi gravi (MACE) guidati da ischemia (composti da morte cardiaca, IM, rivascolarizzazione della lesione target causata da ischemia, ID-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, i seguenti.

- 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 (DL-lattide) (PDLLA) e reazioni da farmaco ai farmaci antiplastrici o al mezzo di contrasto
- Aneurisma
- Perforazione arteriosa
- Rottura dell'arteria
- Fistola arterovenosa
- Aritmie, comprese quella 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
- Trombosì coronarica o dello scaffold
- Decesso
- Dissezione dell'arteria coronaria
- Embole distali (gassose, tissutali o trombotiche)
- Chirurgia di emergenza o non emergenza
- Piressia
- Ipotensione/ipertensione
- Infezione e dolore
- Lesione all'arteria coronaria
- Ischemia miocardica
- Nausea e vomito
- Palpitazioni
- Versamento pericardico
- Ischemia periferica (dovuta a lesione vascolare)
- Lesione dei nervi periferici
- Edema polmonare
- Pseudoaneurisma
- Insufficienza/blocco renale
- Ristenoisi del segmento sottoposto a impianto di scaffold
- Shock
- Ictus/incidente cerebrovascolare e attacco ischemico transitorio (TIA)
- 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

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione orale quotidiana di everolimus possono essere reperiti nel foglietto informativo del farmaco<sup>3,4</sup> e includono, in modo non esaustivo, i seguenti.

- Dolore addominale
- Acne
- Anemia
- Angioedema
- Coagulopatia
- Diarrea
- Edema
- Tossicità embrio-fetale
- Emolisi
- Sindrome emolitico-uremica
- Malattie epatiche
- Epatite
- Ipercolesterolemia
- Iperlipidemia
- Iperensione
- Ipertrigliceridemia
- Iponadismo maschile
- Infezione
- Malattia polmonare interstiziale
- Itterizia
- Leucopenia
- Alterazioni dei test di laboratorio (innalzamenti di creatinina nel siero, glucosio nel sangue e lipidi; riduzioni di emoglobina, neutrofili e piastrine)
- Risultati anomali dei test di funzionalità epatica
- Linfocoli
- Mialgia
- Nausea
- Ulcere orali
- Dolore
- Pancreatite
- Versamento pericardico
- Versamento pleurico
- Polmonite
- Pneumopatia non infettiva
- Proteinosi alveolare polmonare
- Pielonefrite
- Esantera
- Insufficienza renale
- Necrosi tubulare renale
- Sepsi
- Complicanze della ferita chirurgica
- Trombocitopenia
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Infezione delle vie urinarie
- Tromboembolia venosa
- Infezioni virali, batteriche o fungine
- Vomito
- Infezione 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.

<sup>1</sup> Foglio di prescrizione del farmaco Certican®, data dell'ultimo emendamento 21 maggio 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Riepilogo delle caratteristiche del prodotto Afinitor®, data di autorizzazione novembre 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Foglio di prescrizione del farmaco Certican®, data dell'ultimo emendamento 21 maggio 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Riepilogo delle caratteristiche del prodotto Afinitor®, data di autorizzazione novembre 2013. Novartis.

**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 ≤ 8 mm in base a esame visivo e allungata a ≤ 14 mm per lo scaffold da 3,0 x 18 mm; % del diametro della stenosi (%DS) di ≥ 50% e < 100%; flusso TIMI ≥ 1. I criteri chiave di esclusione angiografica comprendevano: ubicazione ostio-aortica; ubicazione principale sinistra entro 2 mm dall'origine dell'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) o dall'arteria circonflessa sinistra (LCx), tortuosità eccessiva prossimale alla lesione o all'interno di essa, angolazione estrema (≥ 90°), calcificazione grave, ristenosi da intervento precedente; vaso target contenente trombi; altre lesioni clinicamente significative nel vaso target o nel ramo laterale.

**Strategia di trattamento:** la predilatazione 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, uno stent a rilascio di sirolimus CYPER®; 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 ≥ 300 mg e di aspirina ≥ 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 bisolfato di clopidogrel per un minimo di 6 mesi e una dose quotidiana ≥ 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, a 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 e 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 *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 palpografia, 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 MACE (eventi cardiaci avversi gravi) guidato da ischemia (definito come l'endpoint 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 tropinina 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 elusione di farmaco. Tra i 6 mesi e i 5 anni non sono stati registrati nuovi MACE. Non sono insorti episodi di trombosì 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               |
| con PCI                                                                         | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               |
| con 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)*        |
| Trombosì dello scaffold, %                                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Note                                                                            | * Il denominatore esclude i pazienti senza dati di follow-up e che non hanno accusato alcuno degli eventi seguenti: decesso, IM, rivascolarizzazione (TLR, TVR, NTVR).<br>† Un paziente si è ufficialmente ritirato dallo studio dopo 6 mesi.<br>* Questo paziente è inoltre stato sottoposto a intervento per una TLR, non qualificata come TLR causata da ischemia (DS = 42%), seguita da innalzamento della tropinina 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 tardiva accettabile nello scaffold compressa 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 (0,48 ± 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 e il follow-up a 180 giorni (13,49 ± 3,74 mm² rispetto a 13,79 ± 3,84 mm²), a dimostrazione dell'assenza di una espansione significativa o di rimodellazione costrittiva. A 2 anni, l'osservazione principale fornita dall'ecografia intravascolare (IVUS) in scala di grigi era rappresentata dall'aumento nell'area luminale minima e dal volume/area luminale media, insieme a una riduzione significativa del volume/area della placca tra 6 mesi e 2 anni.

Il gruppo della OCT a 180 giorni (n = 13) ha fornito un totale di 671 punti evidenti per esame visivo, che ha dimostrato come il 93% dei punti valutati era ben apposto alla parete vasale, e 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 punti evidenti diminuiva da 403 al basale fino a 368 al follow-up a 180 giorni e a 264 a quello a 2 anni (una riduzione del 34,5% in due anni), con tutti i punti ben ricoperti e apposti alla parete vasale. L'analisi preclinica, che raffronta direttamente l'OTC pre-espiantato all'istologia post-espiantato, indica che non esiste correlazione tra la presenza o l'assenza di funzioni visibili in OCT (punti evidenti) e la presenza o l'assenza di polimeri polilattati all'interno del vaso. Pertanto, le funzioni della OCT visiva (punti evidenti) non indicano sempre un mancato riassorbimento, ma l'assenza di punti 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 lumenali minima e media diminuivano significativamente tra la post-procedura e 180 giorni, ma aumentavano numericamente tra 180 giorni e 2 anni.

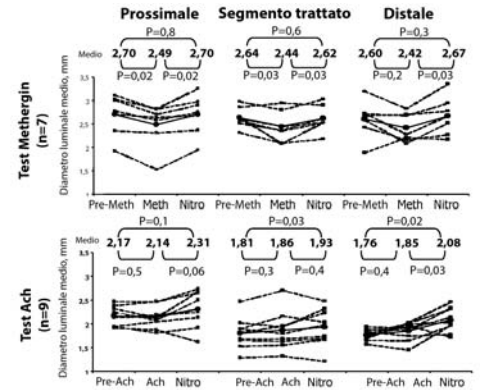
### 8.2.4 Risultati della funzione vasomotoria a 2 anni

La funzione vasomotoria, prossimale, endo e distale ai segmenti trattati (sottoposti a impianto di scaffold) a 2 anni, è stata valutata sia con la metterlogonovina maleato con azione vasocostrittiva endotelo-indipendente (Methergon, Novartis, Basilea, Svizzera) o con l'acetilcolina agente vasodilatatore endotelo-dipendente (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Giappone), a seconda della prassi locale.

Nel gruppo sottoposto a Methergin (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 nitrati hanno prodotto una vasodilatazione significativa nei segmenti sottoposti a impianto di scaffold e 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 della Coorte A Absorb BVS. Ulteriori dati sulla risposta vascolare verranno raccolti dagli studi clinici in corso.

I confronti appaiati tra i diversi punti temporali erano eseguiti con i test dei segni per ranghi di Wilcoxon per variabili continue.

Figura 1. Risultati dei test con acetilcolina 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 accetti 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 causate da ischemia o trombosì dello scaffold e un solo caso di IM non Q entro i 5 anni. In seguito alla sospensione dei farmaci della classe delle tienopidine, non si sono registrati casi di trombosì dello scaffold a 5 anni non si sono verificate ulteriori ristenosi della lesione target guidata da ischemia.

Il ricorso a diverse forme di ecografia ha portato a 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 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 volume all'interno dello scaffold del 5,32%, volume neointimale all'interno dello scaffold di 4,09 mm². Questi risultati confermavano un effetto positivo del farmaco nell'inibizione della ristenosi.

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 intracoronarica sono in attesa di conferma in studi clinici futuri.

A 2 anni, si era verificata una tale riduzione del peso e della massa massale da determinare la perdita dell'ecogenicità e rendendo impossibile il riconoscimento dei punti dall'ecografia intravascolare, con solo alcune funzioni residue visibili per mezzo di IVUS. In alcuni pazienti erano presenti elementi visibili in OCT (tomografia ottica a radduzione coerente), relativi alla guarigione 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 la Coorte A Absorb BVS, la Coorte B della sperimentazione clinica ABSORB è iniziata il 19 marzo 2009 per valutare il sistema 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 distinti con diametri nominali del vaso stimati visivamente di 3,0 mm e lesione/i 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-procedura, a 6 mesi, 9 mesi, 1 anno, 2 anni e 3 anni. Sono inoltre disponibili i risultati angiografici e dell'IVUS a 2 anni per i pazienti del Gruppo 1 e dati simili a 1 anno e 3 anni 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 3 anni per tutti i pazienti arruolati nella sperimentazione Coorte B ABSORB (101 pazienti).

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

|                                                                                 | A 30 giorni | A 6 mesi | A 9 mesi | 1 anno  | 2 anni   | 3 anni    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|---------|----------|-----------|
|                                                                                 | N = 101     | N = 101  | N = 101  | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Morte cardiaca, %                                                               | 0           | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| IM, % (n)                                                                       | 2,0 (2)     | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| IM con onda Q                                                                   | 0           | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| IM non Q                                                                        | 2,0 (2)     | 3,0 (3)  | 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)  | 7,0 (7)   |
| con PCI                                                                         | 0           | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| con CABG                                                                        | 0           | 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)  | 10,0 (10) |
| Trombosì dello scaffold (%)                                                     | 0           | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |

I dati sono % (numero di pazienti); MACE = (morte cardiaca, IM o TLR causata da ischemia)

\* Un paziente non ha seguito il follow-up della 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'ospedalizzazione e uno a 43 giorni dalla post-procedura. Sono state riportate sette TLR causate da ischemia con PCI in 3 anni. Il tasso MACE complessivo a 3 anni era del 10,0% e non si sono verificati casi di morte cardiaca o di trombosì dello scaffold in base al protocollo o in base alle definizioni dell'ARC.

I risultati a 3 anni dell'intera Coorte B (101 pazienti) sono numericamente più elevati di quelli della Coorte A (30 pazienti) a 3 anni. I risultati clinici a 36 mesi, rivelano un tasso MACE del 3,4% e del 10,0% 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 trombosì 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, 2 e 3 anni

I risultati angiografici a 180 giorni dal 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 VECCS) 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 neo-intimale 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 raffrontano favorevolmente a quelli dello SPIRIT FIRST XIENCE VECCS (VO dell'8,0% [N = 21] e area NIH di 0,56 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 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 e 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 costrittiva significativa.

I risultati angiografici a 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) dello XIENCE V 3,0 x 18 mm, riscontrata nello studio clinico SPIRIT FIRST. A 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 affetta 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) a 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 fra la fase post-procedurale e 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 26,9% 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 del Gruppo 1 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 = 83) 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 7,08 mm², p < 0,0001). Questo allargamento era maggiore dell'aumento osservato nell'iperplasia neointimale ed era accompagnato da un aumento tardivo dell'area luminale media (6,36 rispetto a 6,85 mm², p = 0,0105). I risultati dell'IVUS sono stati riportati con analisi appaiata comparativa (seriele) post-procedura, a 6 mesi e a 2 anni. Analogamente, i dati della OCT (N = 23) sono stati riportati con analisi appaiata (seriele) 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 (99%).

3 anni dopo la procedura, i risultati dell'IVUS della Gruppo 2 della Coorte B (Coorte B2, N = 44) hanno rivelato un allargamento dello scaffold (area media della scaffold di 6,35 ± 0,99 mm² a 1 anno rispetto a 7,08 ± 1,55 mm² a 3 anni, p=0,0001) e un aumento dell'area luminale media (6,35 ± 1,17 mm² a 1 anno rispetto a 6,81 ± 1,62 mm² a 3 anni, p=0,0006). L'allargamento tardivo del lume è di particolare interesse poiché l'area dei vasi è stata conservata (area media dei vasi di 14,43 ± 2,64 mm² a 1 anno rispetto a 14,58 ± 2,67 mm² a 3 anni, p=0,407) nonostante un aumento dell'area neointimale (0,08 ± 0,13 mm² a 1 anno rispetto a 0,28 ± 0,41 mm² a 3 anni, p<0,0001). I risultati della OCT a 3 anni (N = 18) hanno rivelato anche un allargamento dello scaffold da 1 a 3 anni (area media dello scaffold di 7,51 ± 0,95 mm² a 1 anno rispetto a 8,64 ± 2,15 mm² a 3 anni, p=0,0008). L'area del lume è rimasta relativamente costante (6,01 ± 1,29 mm² a 1 anno rispetto a 6,09 ± 1,67 mm² a 3 anni, p=0,679). L'area dei vasi non è stata misurata poiché l'OCT non è in grado di delineare la lamina elastica esterna. In generale, l'iperplasia neointimale è rimasta piccola anche se c'è stato un aumento dell'iperplasia neointimale tra 1 e 3 anni (area media neointimale di 1,41 ± 0,68 mm² a 1 anno rispetto a 2,35 ± 0,68 mm² a 3 anni, p<0,0001).

8.3.4 Discussione

È stato arruolato un totale di 101 pazienti con i dati clinici disponibili a 3 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 e 3 anni per i 56 pazienti della Coorte B2. In generale, il sistema Absorb BVS ha dimostrato un tasso di successo acute (successo del 98% per la procedura e successo del 100% per il dispositivo) e di sicurezza fino a 3 anni dall'impianto. A 3 anni, il tasso di MACE restava basso, al 3,4% e 10,0% rispettivamente nei gruppi della Coorte A e della Coorte B ABSORB. Inoltre, in entrambe le coorti, non sono stati riportati casi di morte cardiaca o di trombosì dello scaffold. Sulla base di questi risultati, la 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 3 anni. Nel Gruppo B1 e nel Gruppo B2, i risultati IVUS indicano un'espansione tardiva delle dimensioni dello scaffold e del lume tra 6 mesi e 2 anni e rispettivamente tra 1 e 3 anni, risultata coerente con l'espansione dello scaffold osservata con OCT. Questi risultati suggeriscono il bioassorbimento dello scaffold accompagnato da una perdita di integrità strutturale. Questo fenomeno è un aspetto unico che contraddistingue gli scaffold vascolari bioassorbibili ed è in contrasto con l'imaging seriale dell'IVUS dello stent metallico a eluizione di farmaco (DES), dove l'espansione tardiva del lume non è stata osservata<sup>5</sup>. 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.

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 clinici. Ogni paziente riceverà il trattamento in un massimo di due lesioni *de novo* delle arterie coronarie 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 a 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. L'arruolamento è stato completato in ABSORB EXTEND con 807 pazienti nell'ottobre 2013. I pazienti saranno seguiti per un massimo di 3 anni.

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

Dei 605 pazienti totali registrati in ABSORB EXTEND dal 3 dicembre 2012, i dati di follow-up clinico a 37 giorni (30 giorni ± 7 giorni), 194 giorni (180 giorni ± 14 giorni) e 393 giorni (365 giorni ± 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 sui conteggi non gerarchici, se non altrimenti specificato.

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

| Eventi                  | ABSORB EXTEND<br>0-37 giorni<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 giorni<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 giorni<br>(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)  | 0,9% (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) |
| Trombosì 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 del 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. I tassi di TVF a 6 mesi è stato del 3,4% (18 soggetti su 537 partecipanti: 1 morte cardiaca, 15 IM e 2 TVR causate da ID non di TL 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 paziente, 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 eluizione di everolimus. Nello stesso periodo, il tasso di TLR causata da ischemia è stato dello 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa dei verificarsi di 2 eventi di TLR causata da ischemia con PCI e 1 evento di TLR causata da ischemia con CABG. Il tasso di TVR causata da ID non di TL è stato dello 0,6% (3 soggetti su 537 partecipanti) a causa dei verificarsi di 2 eventi di 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 del 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 del 4,7% [21 soggetti su 450 partecipanti: 1 morte cardiaca, 13 IM (secondo protocollo), 5 TLR causate da ischemia e 2 TVR causate da ID non di TL gerarchicamente]. Il tasso complessivo non gerarchico di IM (secondo protocollo) a 393 giorni è stato del 2,9% (13 soggetti su 450 partecipanti: 9 IM non Q e 4 IM con onda Q).

8.4.3 Riepilogo dei risultati clinici a 2 anni (cut-off dei dati ad interim)

Nel sottogruppo dei primi 250 pazienti che hanno raggiunto un follow-up di 2 anni (758 giorni) (dati di cut-off del 19 luglio 2013), si è verificato un caso di morte cardiaca e il tasso MACE a 758 giorni era basso (7,3%). Anche i tassi TLF e TVF erano bassi rispettivamente al 6,9% e 8,1%. Inoltre, l'ARC ha stabilito che il tasso di trombosì dello scaffold definito + probabile in 758 giorni per questa popolazione era dello 0,8%.

Tabella 7. ABSORB EXTEND Calcoli sui pazienti degli effetti indesiderati causati da ischemia per 758 giorni (popolazione di 250 soggetti registrati)

| Eventi                                  | 30 giorni,<br>n=250<br>(30 ± 7 giorni) | 6 mesi,<br>n=250<br>(180 ± 14 giorni) | 1 anno,<br>n=250<br>(365 ± 28 giorni) | 2 anni,<br>n=250<br>(730 ± 28 giorni) |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Gerarchico, Secondo protocollo          |                                        |                                       |                                       |                                       |
| MACE                                    | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                          | 4,4% (11/250)                         | 7,3% (18/248)                         |
| TVF                                     | 2,0% (5/250)                           | 3,2% (8/250)                          | 4,8% (12/250)                         | 8,1% (20/248)                         |
| TLF                                     | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                          | 4,4% (11/250)                         | 6,9% (17/248)                         |
| Conteggi non gerarchici                 |                                        |                                       |                                       |                                       |
| IM (secondo protocollo)                 | 2,0% (5/250)                           | 2,4% (6/250)                          | 2,8% (7/250)                          | 4,0% (10/248)                         |
| Morte cardiaca                          | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                          | 0,4% (1/250)                          | 0,4% (1/248)                          |
| TLR causata da ischemia                 | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/250)                          | 2,0% (5/250)                          | 4,0% (10/248)                         |
| TVR causata da ischemia non di TL       | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                          | 0,8% (2/250)                          | 2,0% (5/248)                          |
| Trombosì dello scaffold (ARC del/ prob) | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/249)                          | 0,8% (2/249)                          | 0,8% (2/246)                          |

- I dati sono % (numero di soggetti con evento/numero di soggetti)
- TLR=rivascolarizzazione della lesione target TV=vaso target
- MACE=eventi cardiaci avversi gravi (endpoint composito di Morte cardiaca, IM, TLR causata da ischemia)
- TLF=fallimento della lesione target (endpoint composito di Morte cardiaca, TVMI, TVR causata da ischemia)
- TVF=fallimento del vaso target (endpoint composito di Morte cardiaca, IM, TLR causata da ischemia, TVR causata da ischemia non di TLR)

Conclusione: i risultati provvisori ricavati da ABSORB EXTEND dimostrano ulteriormente la sicurezza e le prestazioni di Absorb BVS in 12 e 24 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.

8.5 Analisi aggiustata per il propensity score del sistema Absorb BVS e 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 scientifiche 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 a 1 anno confrontando i dati Absorb BVS rispetto a XIENCE V sono presentati utilizzando l'inverso del propensity score ponderato (IPSW)<sup>6</sup>. 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.

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 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 al basale e nelle caratteristiche angiografiche tra i due bracci. A 6 mesi, i rispettivi risultati clinici e 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 e XIENCE V (Tabella 8) con un MACE inferiore osservato con l'Absorb BVS, un andamento coerente con i risultati provenienti dai gruppi non aggiustati.

Tabella 8. MACE a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

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

La perdita tardiva all'interno del dispositivo a 6 mesi nei bracci aggiustati con IPSW era di 0,14 ± 0,18 mm per il sistema Absorb BVS rispetto a 0,12 ± 0,26 mm per il sistema XIENCE V EECCS, indicante una differenza non significativa nei risultati tra il sistema Absorb BVS e quello XIENCE V EECCS (P = 0,68). Parimenti, 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 9).

Tabella 9. Risultati angiografici a 6 mesi dai dati aggiustati con IPSW

| Risultati QCA a 6 mesi                                   | Sistema Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Valore p |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| % del diametro della stenosi all'interno del dispositivo | 17,59 ± 8,61                   | 15,27 ± 9,50         | 0,2347   |
| % del diametro della stenosi all'interno del segmento    | 23,87 ± 9,48                   | 23,83 ± 12,23        | 0,987    |
| Riduzione tardiva all'interno del dispositivo (mm)       | 0,14 ± 0,18                    | 0,12 ± 0,26          | 0,6849   |
| Riduzione tardiva all'interno del segmento (mm)          | 0,11 ± 0,29                    | 0,08 ± 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, 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 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 TVF (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 riepilogo dei risultati chiave a 1 anno è riportato nella Tabella 10. 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 (5,63%, 32,8 soggetti su 583 partecipanti). I rispettivi tassi di trombosì di scaffold/stent non erano statisticamente diversi (0,40% rispetto a 0,52%, P=0,80).

Tabella 10. Risultati clinici a 1 anno dalle coorti aggiustate con IPSW

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

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387-394

**Discussione:** il metodo aggiustato 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, reperiti nei dati aggiustati.

### 8.5.3 Analisi di propensione a 2 anni

A partire dai dati di cut-off del 19 luglio 2013, prima dell'analisi di corrispondenza del propensity score, per 2 anni sono stati disponibili complessivamente 250 BVS e 887 XV pazienti. In seguito alla corrispondenza, sono rimasti 178 BVS e 293 XV pazienti per l'analisi comparativa.

**Risultati:** dopo l'aggiustamento confrontato del propensity score, i tassi MACE e TLF di 2 anni sono rimasti simili tra la Coorte Absorb BVS e la Coorte XIENCE V (6,7% rispetto a 8,9% per MACE e 6,2% rispetto a 8,2% per TLF, rispettivamente). La Coorte BVS ha mostrato una tendenza di un tasso di morte cardiaca e TLR causata da ischemia più basso rispetto alla Coorte XIENCE V, anche se le differenze non erano significative. Il tasso TVF a 2 anni era anche numericamente inferiore nel gruppo BVS (7,3% rispetto a 12,3%,  $p = 0,09$ ). I tassi aggiustati di trombosì dello scaffold/stent definita/probabile erano simili tra Absorb BVS e XIENCE V a 2 anni (0,6%; 95% IC [0,01%, 3,09%] rispetto all'1,4%; IC 95% [0,37%, 3,46%],  $p = 0,65$ ). Un riepilogo dei risultati chiave è riportato nella **Tabella 11**.

Tabella 11. Risultati clinici a 2 anni dalle coorti aggiustate con IPSW

| Risultati clinici a 2 anni                                | Absorb BVS (N=178)   | XIENCE V (N=293)      | Valore p |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| Morte cardiaca [IC 95%]                                   | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30     |
| IM [IC 95%]                                               | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00     |
| TLR causata da ischemia [IC 95%]                          | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00     |
| TLF [IC 95%]                                              | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47     |
| MACE [IC 95%]                                             | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49     |
| TVF [IC 95%]                                              | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09     |
| Trombosì dello scaffold/stent definita/probabile [IC 95%] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65     |

**Nota:** i componenti (morte cardiaca, IM e TLR causata da ischemia) sono presentati come non gerarchici.

**Discussione:** la comparabilità di Absorb BVS a XIENCE V è stata dimostrata con la perdita tardiva all'interno dello scaffold/stent a 6 mesi (solo Coorte B) e risultati clinici a 6 mesi e a 1 anno sono stati mantenuti per 2 anni dopo l'impianto. I dati collettivi confermano la comparabilità tra Absorb BVS e XIENCE V sulla base delle analisi di propensione.

### 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 on onda Q e trombosì dello scaffold. La sperimentazione clinica della Coorte B ABSORB conferma questi risultati a 3 anni, compresa una piovietà paragonabile a quella dell'XIENCE V. Analogamente, i risultati clinici di ABSORB EXTEND su 2 anni supportano i risultati della Coorte A e B. Absorb BVS svolge pertanto tutte le funzioni di uno stent a eluzione 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 vasomotoria 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, sia per mezzo di intervento percutaneo che chirurgico, offrendo pertanto una maggiore gamma di opzioni 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 o RM. Tale fatto presenta l'ulteriore vantaggio che uno scaffold bioassorbibile polimerico possa risultare maggiormente compatibile con il ricorso accresciuto a esami di imaging non invasivi di follow-up rispetto agli stent di metallo, agevolando potenzialmente il trattamento del paziente e offrendo maggiori vantaggi economici.

## 9.0 SELEZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

### 9.1 Personalizzazione del trattamento

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

I farmaci antiplastrinici devono essere utilizzati insieme al sistema Absorb BVS. Allo scopo di determinare la dose specifica di terapia antiplastrinica/anticoagulativa e la relativa durata di somministrazione, i medici devono utilizzare le informazioni ricavate dalle sperimentazioni cliniche SPIRIT e da quelle ABSORB, associate alla letteratura esistente in materia di stent/scaffold a eluzione 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 antiplastrinica post-procedurale prescritta. L'interruzione anticipata della terapia antiplastrinica prescritta potrebbe comportare un rischio accresciuto di trombosì, IM o decesso. Prima dell'intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), qualora si preveda la necessità di una procedura dentale richiedente la sospensione temporanea o l'interruzione della terapia antiplastrinica, il chirurgo e il paziente dovranno valutare attentamente se il ricorso a uno scaffold a eluzione di everolimus, con successiva terapia antiplastrinica 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 antiplastrinica.

I pazienti che richiedono la sospensione anticipata della terapia antiplastrinica, in seguito a notevole sanguinamento attivo, vanno monitorati attentamente per la comparsa di eventi cardiaci e, una volta stabilizzati, dovranno riprendere quanto prima la terapia antiplastrinica, a discrezione del medico curante.

## 10.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO

### 10.1 Ispezione prima dell'uso

Prima di usare il sistema Absorb BVS, rimuoverlo con cautela dalla confezione, controllando l'eventuale presenza di piegature, attorcigliamenti 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.

### 10.2 Materiale necessario

- Catetere/i guida con diametro interno minimo di 6F/1,8 mm/0,070 pollici di forma 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 0,36 mm (0,014 pollici) x 175 cm (lunghezza minima)
- Valvola emostatica rotante con diametro interno minimo di 2,44 mm (0,096 pollici)
- Mezzo di contrasto diluito con soluzione fisiologica in rapporto 1:1
- Dispositivo di gonfiaggio
- Rubinetto a tre vie
- Torquer
- Introduttore per filo guida

### 10.3 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.
- Le gamme del diametro del vaso target da trattare nella procedura sono indicate nella **Tabella 12**, insieme al diametro dell'Absorb BVS da usare.

Tabella 12. Gamme del diametro del vaso target e diametro dell'Absorb BVS da usare

| Diametro del vaso target distale e prossimale | Diametro dell'Absorb BVS da usare |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| $\geq 2,0$ 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.

### 10.4 Preparazione

#### 10.4.1 Rimozione dalla confezione

**Nota: il sacchetto in alluminio è la barriera sterile. Il prodotto sterile è contenuto all'interno di questo sacchetto; non è previsto ulteriore sacchetto.**

- Aprire il sacchetto tirando dall'angolo superiore.
- Rimuovere con cautela il sistema di rilascio dal rispettivo tubo di protezione per la preparazione del sistema di rilascio.
- Non piegare né attorcigliare l'ipotubo durante la rimozione.

#### 10.4.2 Rimozione della guaina a doppio strato

- Tenendo lo stelo del catetere distale con una mano, afferrare con l'altra mano solo la guaina esterna gialla facendola scorrere delicatamente in posizione distale.
- Sulla guaina interna si aprirà e sarà visibile una porzione longitudinale.
- Lo specchio e la guaina a doppio strato vengono rimossi contemporaneamente dal sistema di rilascio continuando a far scorrere la guaina gialla in posizione distale finché gli strati interno ed esterno della guaina a doppio strato e lo specchio sono liberi dal sistema del catetere. 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.
- Controllare che lo scaffold non protruda dai marker radiopachi del palloncino e che non sussistano puntini sollevati. **In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare.**

#### 10.4.3 Irrigazione del lume del filo guida

- Irrorare il lume del filo guida con HepNS, finché il liquido non defluisce dalla tacca di uscita del filo guida.  
**Nota:** evitare di manipolare lo scaffold durante l'irrigazione del lume del filo guida poiché potrebbe alterare il posizionamento dello scaffold sul palloncino.

#### 10.4.4 Preparazione del sistema di rilascio

- Preparare un dispositivo di gonfiaggio/siringa con mezzo di contrasto diluito.
- Collegare un dispositivo di gonfiaggio/siringa al rubinetto, quindi collegarlo alla porta di gonfiaggio del prodotto. Non piegare l'ipotubo del prodotto durante il collegamento al dispositivo di gonfiaggio/siringa.
- Con la punta rivolta verso il basso, orientare il sistema di rilascio in direzione verticale.
- 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.
- Chiudere il rubinetto verso il sistema di rilascio; disaerare completamente la siringa/dispositivo di gonfiaggio.
- Ripetere le fasi da 3 a 5, fino a disaerare completamente il dispositivo. Se sono ancora presenti bolle d'aria, non utilizzare il prodotto.
- Se è stata usata una siringa, collegare al rubinetto un dispositivo di gonfiaggio preparato.
- Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio.
- Lasciare su pressione neutra.

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

### 10.5 Procedura di rilascio

- Preparare il sito di accesso vascolare secondo la prassi standard.
- Predilatate la lesione, servendosi di un catetere per angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA).** La predilatazione è vivamente consigliata e può essere anche utilizzata per il corretto dimensionamento del vaso.

- Nota:** limitare la lunghezza della predilatazione con il palloncino PTCA per evitare di creare una zona di lesione vasale fuori dai limiti dello scaffold Absorb.
- Somministrare una dose standard di nitroglicerina intracoronarica prima di ultimare l'RVd all'interno della zona target.
  - Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiaggio. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
  - Inserire il sistema di rilascio sulla porzione prossimale del filo guida, mantenendo la posizione del filo guida attraverso la lesione target.
  - 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 è necessaria la rimozione di un sistema di scaffold prima del dispiegamento, verificare che il catetere guida sia posizionato in modo coassiale rispetto al sistema di rilascio dello scaffold e ritirare quest'ultimo con cautela nel catetere guida. Se si dovesse avvertire una **resistenza insolita in qualsiasi momento** durante la retrazione dello scaffold nel catetere guida, il sistema di rilascio dello scaffold e il catetere guida devono essere **rimossi in blocco**. Questa operazione deve essere eseguita con visualizzazione diretta in fluoroscopia.
  - Stringere la valvola emostatica rotante. A questo punto lo scaffold è pronto per il dispiegamento.

### 10.6 Procedura di dispiegamento

- ATTENZIONE: fare riferimento all'etichetta del prodotto per il diametro interno dello scaffold *in vitro*, la pressione nominale e la pressione massima di rottura (RBP).**
- Prima del dispiegamento, riconfermare la corretta posizione dello scaffold relativa alla lesione target utilizzando i marcatori radiopachi del palloncino.
- Disicare 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. Espandere completamente lo scaffold gonfiando a un livello minimo di pressione nominale. Generalmente, la prassi accettata stabilisce il raggiungimento di una pressione di dispiegamento iniziale del rapporto interno dello scaffold di circa 1,1 volte rispetto al diametro del vaso di riferimento.  
**ATTENZIONE: non superare la pressione massima di rottura (RBP) di 16 atm (1.621 KPa) o il diametro di dispiegamento massimo dello scaffold.**
- Utilizzare la visualizzazione fluoroscopica durante l'espansione dello scaffold al fine di valutare correttamente il diametro ottimale dello scaffold rispetto ai diametri dell'arteria coronarica nativa prossimale e distale (diametri dei vasi di riferimento). Per un'espansione ottimale dello scaffold e una corretta apposizione è necessario che lo scaffold sia completamente a contatto con la parete arteriosa.
- Se necessario, il sistema di rilascio può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello scaffold alla parete dell'arteria.  
Ricoprire completamente l'intera lesione e l'area trattata con palloncino (incluse le dissezioni) con lo scaffold Absorb, per consentire un'adeguata copertura dello scaffold nel tessuto sano prossimale e distale alla lesione.
- Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio per 30 secondi. Verificare che il palloncino sia completamente sgonfio prima di provare a spostare il sistema di rilascio. Se si avverte una resistenza insolita durante il ritiro del sistema di rilascio dello scaffold, prestare particolare attenzione alla posizione del catetere guida.  
**Nota:** fare riferimento alla sezione **10.8 Procedura di rimozione** per istruzioni sul ritiro del sistema di rilascio dello scaffold.
- Verificare la posizione dello scaffold e il dispiegamento avvalendosi di tecniche angiografiche standard. Per risultati ottimali, ricoprire con lo scaffold l'intero segmento arterioso con stenosi. Utilizzare la visualizzazione fluoroscopica durante l'espansione dello scaffold al fine di valutare correttamente il diametro espanso ottimale dello scaffold rispetto ai diametri/dell'arteria coronarica prossimale e distale. Per un'espansione ottimale è necessario che lo scaffold sia completamente a contatto con la parete arteriosa; tale condizione può essere agevolata tramite angiografia di routine, ecografia intravascolare (IVUS) o tomografia a coerenza ottica (OCT).
- Per la post-dilatazione con un palloncino non conforme si consiglia** di seguire le istruzioni contenute nella sezione **10.7**, a condizione che il segmento post-dilatato rientri nei limiti di espansione previsti per lo scaffold.

### 10.7 ULTERIORE ESPANSIONE DELLO SCAFFOLD DISPAGATO

- GLI SCAFFOLD DISPAGATI DEVONO RIMANERE DILATATI IN BASE AI LIMITI PREVISTI.**  
Gli scaffold dispagati devono essere apposti in modo sicuro alla parete vasale. Per ottenere l'apposizione ottimale dello scaffold, è consigliata una post-dilatazione con un palloncino non conforme, ad alta pressione, di basso profilo, a condizione che il segmento post-dilatato rientri nei limiti di espansione previsti per lo scaffold. Il segmento sottoposto a impianto di scaffold deve essere attraversato di nuovo, con cautela, con un filo guida prolassato, onde evitare di alterare la geometria dello scaffold. 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.  
**ATTENZIONE: non dilatare lo scaffold oltre il limite di dilatazione 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<br>Diametro massimo post-dilatazione |
| 3,0 mm                           | 3,50 mm<br>Diametro massimo post-dilatazione |
| 3,5 mm                           | 4,00 mm<br>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 ristenosi 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.

Assicurarsi che il diametro finale dello scaffold corrisponda al diametro del vaso di riferimento per **GARANTIRE LA BUONA APPOSIZIONE DELLO SCAFFOLD**. Riconfermare la posizione dello scaffold e i risultati angiografici. Ripetere le operazioni di gonfiaggio fino al raggiungimento dello scopo.

10.8 Procedura di rimozione

Ritiro del catetere di rilascio dello scaffold/palloncino di post-dilatazione dallo scaffold dispiegato

1.

Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Palloncini più grandi e più lunghi impiegheranno più tempo (max. 30 secondi) per sgonfiarsi rispetto a palloncini più piccoli e più corti. Confermare lo sgonfiaggio del palloncino tramite fluoroscopia.

2.

Posizionare il dispositivo di gonfiaggio su una pressione "negativa" o "neutra".

3.

Aprire completamente la valvola emostatica rotante.

4.

Stabilizzare la posizione del catetere guida subito all'esterno dell'ostio coronarico e ancorarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida attraverso il segmento sottoposto a impianto di scaffold.

5.

Rimuovere delicatamente il sistema di rilascio dello scaffold con pressione lenta e costante.

6.

Stringere la valvola emostatica rotante.
- Se, durante il ritiro del catetere dallo scaffold dispiegato si incontra resistenza, attenersi alla seguente procedura per migliorare il riavvolgimento del palloncino.**

  - Rigonfiare il palloncino fino alla pressione nominale, sgonfiare e passare a una pressione neutra.
  - Ripetere le fasi da 1 a 5 sopra indicate.
  - Rivalutare la regione sottoposta a impianto di scaffold dopo aver rimosso il palloncino per garantire l'apposizione ottimale.

**Nota:** dopo aver ritirato con successo il palloncino dallo scaffold dispiegato, se si dovesse avvertire **resistenza in qualsiasi momento** durante il ritiro del sistema di rilascio dello scaffold o la post-dilatazione del palloncino nel catetere guida, **rimuovere l'intero sistema in blocco**. Per istruzioni specifiche sulla rimozione del sistema di rilascio, vedere la sezione **6.4 Precauzioni per la rimozione dello scaffold/sistema**.

# Absorb

## Sistema de Plataforma Vascular Bioreabsorvível

INFORMAÇÕES PARA OS RESPONSÁVEIS PELA PRESCRIÇÃO

Índice

1.0

2.0

3.0

4.0

5.0

6.0

7.0

8.0

8.1

8.2

8.2.1

8.2.2

8.2.3

8.2.4

8.2.5

8.3

8.3.1

8.3.2

8.3.3

8.3.4

8.4

8.4.1

8.4.2

8.4.3

8.5

8.5.1

8.5.2

8.5.3

8.6

9.0

10.0

10.1

10.2

10.3

10.4

10.4.1

10.4.2

10.4.3

10.4.4

10.5

10.6

10.7

10.8

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

APRESENTAÇÃO

INDICAÇÕES

CONTRA-INDICAÇÕES

AVISOS

PRECAUÇÕES

EFEITOS ADVERSOS

INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DO SISTEMA BVS ABSORB

Ensaio Clínico ABSORB

Estudo de Coorte A ABSORB

Metodologia e Estado Actual

Resultados Clínicos após 5 anos

Resultados Angiográficos, de IVUS e OCT após 180 Dias e 2 Anos

Resultados Relativos à Função Vasomotora após 2 Anos

Figura 1: Resultados de testes de acetilcolina e Methergine em segmentos proximais, com plataforma e distais

Discussão

Estudo de Coorte B ABSORB

Metodologia e Estado Actual

Resultados Clínicos da Coorte B Completa

Resultados Angiográficos, de IVUS e OCT após 180 Dias, 1, 2 e 3 Anos

Discussão

ABSORB EXTEND

Metodologia e Estado Actual

Resumo de Resultados Clínicos até 1 Ano (Corte de Dados Provisórios)

Tabela 6: ABSORB EXTEND Contagens de indivíduos de efeitos adversos resultantes de isquémia ao longo de 393 dias (toda a população inscrita de indivíduos)

Resumo de Resultados Clínicos até 2 Anos (Corte de Dados Provisórios)

Tabela 7: ABSORB EXTEND Contagens de indivíduos de efeitos adversos resultantes de isquémia ao longo de 758 dias (população inscrita de 250 indivíduos)

Análise Ajustada do Propensity Score do Sistema BVS Absorb e XIENCE V

Análise de Propensão após 6 Meses

Tabela 8: MACE após 6 Meses a partir dos Dados Ajustados IPSW

Tabela 9: Resultados Angiográficos após 6 Meses a partir dos Dados Ajustados IPSW

Análise de Propensão após 1 Ano

Tabela 10: Resultados Clínicos após 1 Ano a partir das Coortes Ajustadas IPSW

Análise de Propensão após 2 Anos

Tabela 11: Resultados Clínicos após 2 Anos a partir das Coortes Ajustadas IPSW

Benefícios da Tecnologia da Plataforma Bioreabsorvível Absorb

SELECÇÃO DOS DOENTES E TRATAMENTO

9.1 Individualização do Tratamento

INFORMAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO PELO MÉDICO

Inspeção Antes da Utilização

Materiais Necessários

Seleção da Lesão e do Vaso

Tabela 12: Intervalos de Diâmetros de Vasos Alvo e Diâmetro de BVS Absorb a Utilizar

Preparação

Remoção da Embalagem

Remoção da Bainha de Camada Dupla

Irrigação do Lúmen do Fio-Guia

Preparação do Sistema de Entrega

Procedimento de Entrega

Procedimento de Colocação

Expansão Adicional da Plataforma Colocada

Procedimento de Remoção

1.0

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

- O Sistema de Plataforma Vascular Bioreabsorvível (BVS) Absorb inclui:
- Uma plataforma pré-montada de polímero poli (L-lactido) (PLLA) revestida com uma mistura do fármaco antiproliferativo everolimus e polímero poli (DL-lactido) (PDLLA) numa razão de 1:1. A dose de everolimus disponível na plataforma é apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1: Teor de Fármaco no BVS Absorb

| Diâmetro da plataforma (mm) | Comprimento da plataforma (mm) | Dose de fármaco (µg) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 2,5, 3,0                    | 8                              | 76                   |
| 2,5, 3,0                    | 12                             | 114                  |
| 2,5, 3,0                    | 18                             | 181                  |
| 2,5, 3,0                    | 23                             | 228                  |
| 2,5, 3,0                    | 28                             | 276                  |
| 3,5                         | 12                             | 135                  |
| 3,5                         | 18                             | 197                  |
| 3,5                         | 23                             | 246                  |
| 3,5                         | 28                             | 308                  |

- Quatro marcadores radiopacos localizados nos anéis das extremidades da plataforma marcam o comprimento da plataforma antes da colocação e após a expansão na artéria, porque o BVS Absorb não é visível sob fluoroscopia.
- Dois marcadores radiopacos, localizados sob o balão, marcam fluoroscopicamente o comprimento útil do balão e a localização da plataforma não colocada do sistema de entrega da plataforma.
- O sistema BVS Absorb possui um sistema de entrega da plataforma de troca rápida (RX).
- Dois marcadores proximais do eixo do sistema de entrega (95 cm e 105 cm proximal em relação à ponta distal) indicam a posição relativa do sistema de entrega em relação à extremidade do cateter-guia femoral ou braquial. O comprimento útil do cateter é de 143 cm.
- Uma alteração da cor do eixo indica a ranhura de saída do fio-guia.

Tabela 2: Especificações do Dispositivo *in vitro*

| Diâmetro da plataforma (mm) | Comprimento da plataforma (mm) | * Compatibilidade mínima com o cateter-guia (DI) | ** Pressão nominal da plataforma <i>in vitro</i> |     | Pressão nominal de rebrandimento – PNR |      | Área isenta de plataforma (%) |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|------|-------------------------------|
|                             |                                |                                                  | atm                                              | kPa | atm                                    | kPa  |                               |
| 2,5                         | 8                              | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 68                            |
| 2,5                         | 12                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 68                            |
| 2,5                         | 18                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 68                            |
| 2,5                         | 23                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 68                            |
| 2,5                         | 28                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 68                            |
| 3,0                         | 8                              | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 7                                                | 709 | 16                                     | 1621 | 72                            |
| 3,0                         | 12                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 7                                                | 709 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,0                         | 18                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 7                                                | 709 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,0                         | 23                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 7                                                | 709 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,0                         | 28                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 7                                                | 709 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,5                         | 12                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,5                         | 18                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,5                         | 23                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 73                            |
| 3,5                         | 28                             | 6F (1,8 mm/0,070 pol.)                           | 6                                                | 608 | 16                                     | 1621 | 74                            |

- \* Consultar as especificações individuais do fabricante sobre valores equivalentes (F).
- \*\* Assegurar a colocação completa da plataforma (consultar a secção **10.6 Procedimento de Colocação**). As pressões de colocação devem ser determinadas pelas características da lesão.

- O TagAlert é um monitor de temperatura não estéril utilizado no transporte e armazenamento do Sistema BVS Absorb. Antes de utilizar este produto, verificar o indicador TagAlert através da janela na parte traseira da caixa do produto. O indicador deve apresentar apenas OK, conforme indicado no visor digital (**Tabela 3A**). Se estiver presente qualquer outro ecrã (**Tabela 3B**), não utilizar o produto.

Tabela 3: Opções da Janela Indicadora do TagAlert, Instruções de Utilização e Eliminação

|   | Janela Indicadora | Instruções de Utilização | Instruções de Eliminação                                                                                                                       |
|---|-------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                   | Utilizar                 |                                                                                                                                                |
| B |                   | Não utilizar             | <br>O TagAlert é um dispositivo alimentado por bateria. Retirar o TagAlert da embalagem e eliminar em conformidade com os regulamentos locais. |

2.0

APRESENTAÇÃO

**Estéril** – Este dispositivo é esterilizado por feixe de electrões. Apirogénico. Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Este dispositivo para uma única utilização não pode ser reutilizado noutro doente, uma vez que não foi concebido para desempenhar a função a que se destina após a primeira utilização. As alterações às características mecânicas, físicas e/ou químicas introduzidas sob condições de utilização, limpeza e/ou reesterilização repetidas poderão comprometer a integridade da concepção e/ou dos materiais, conduzindo a contaminação devido a folgas e/ou espaços estreitos e a uma diminuição da segurança e/ou do desempenho do dispositivo. A ausência da rotulagem original pode conduzir a uma utilização deficiente e pode eliminar a rastreabilidade. A ausência da embalagem original pode conduzir a danos no dispositivo, perda de esterilidade e risco de lesões no doente e/ou no utilizador.

**Conteúdo** – Um (1) Sistema de Plataforma Vascular Bioreabsorvível Absorb; um (1) monitor de temperatura TagAlert

**Armazenamento** – Armazenar a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C (77 °F). Amplitude da temperatura permitida: 30 °C (86 °F).

3.0

INDICAÇÕES

O BVS Absorb é uma plataforma temporária indicada para melhorar o diâmetro luminal coronário, que acabará por ser reabsorvida e que facilitará potencialmente a normalização da função do vaso em doentes com cardiopatia isquémica devido a lesões *de novo* da artéria coronária nativa. O comprimento da lesão tratada deve ser inferior ao comprimento nominal da plataforma (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) com diâmetros do vaso de referência  $\geq 2,0$  mm e  $\leq 3,8$  mm.

4.0

CONTRA-INDICAÇÕES

O Sistema BVS Absorb está contra-indicado para utilização em:

- Doentes para os quais esteja contra-indicada uma terapêutica anticoagulante e/ou anti-plaquetária
- Doentes com uma hipersensibilidade conhecida ou contra-indicação relativamente a aspirina, tanto heparina como bivalirudina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel e ticagrelor, everolimus, poli (L-lactido), poli (DL-lactido) ou platina, ou com sensibilidade ao meio de contraste, que não possam ser correctamente pré-medicados

5.0

AVISOS

- Os potenciais benefícios a longo prazo do dispositivo coronário Absorb em comparação com as terapêuticas disponíveis deverão ser confirmados em estudos clínicos adicionais.
- Este produto não deve ser usado com doentes que provavelmente não cumpram a terapêutica anti-plaquetária recomendada.
- Uma vez que a utilização deste dispositivo comporta o risco associado de trombose de plataforma, complicações vasculares e/ou hemorragias, é necessário seleccionar rigorosamente os doentes.
- A administração de everolimus por via oral em combinação com ciclosporina foi associada a um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos no soro. Consequentemente, os doentes devem ser monitorizados quanto a eventuais alterações nos seus perfis lipídicos.
- As pessoas com alergia a poli (L-lactido), poli (DL-lactido), everolimus ou platina poderão sofrer uma reacção alérgica a este implante.
- Não se recomenda tratar doentes que apresentem uma lesão com uma tortuosidade excessiva próximo da lesão ou dentro da mesma.
- Os dispositivos (por ex., bainhas-guia) que diminuem o diâmetro interno do cateter-guia fora da compatibilidade mínima com cateteres-guia do Sistema BVS Absorb (**Tabela 2**) não devem ser utilizados com o Sistema BVS Absorb. Não inserir uma bainha-guia de 5-em-6 ou de 6-em-7 mm cateter-guia de 6F ou 7F, uma vez que tal resultará num diâmetro interno demasiado pequeno para utilização com o Sistema BVS Absorb.
- A dilatação por balão de quaisquer células de um BVS Absorb colocado poderá causar danos na plataforma.

- Antes da implantação da plataforma, recomenda-se a selecção cuidadosa do diâmetro do vaso de referência da lesão alvo relativamente ao diâmetro da plataforma e a preparação correcta da lesão, de modo a minimizar os danos potenciais na plataforma durante a colocação. Não se recomenda tratar doentes com lesões que impeçam a insuflação total de um balão de angioplastia (exemplo: uma lesão acentuadamente calcificada que não tenha sido submetida a uma preparação adequada) ou uma lesão com uma estenose residual superior a 40% após a pré-dilatação com base na estimativa visual.

#### 6.0 PRECAUÇÕES

#### 6.1 Manuseamento da Plataforma – Precauções

- **Para uma única utilização e inserção.** Não reesterilizar nem reutilizar. Atenção à data de "Usar até" do produto indicada na embalagem.
- **Não retirar a plataforma do respectivo sistema de entrega,** uma vez que a remoção poderá danificá-la e/ou causar a sua embolização. O sistema de plataforma destina-se a ser aplicado como um sistema.
- Este sistema de entrega não deve ser utilizado em conjunto com outros stents.
- Deve ter-se especial cuidado para não manusear ou danificar de qualquer outro modo a plataforma dentro do balão. Isto é especialmente importante durante a remoção do cateter da embalagem, colocação sobre o fio-guia e avanço através do adaptador da válvula hemostática rotativa e do conector do cateter-guia.
- **Não manipular, tocar ou manusear a plataforma** com os dedos, uma vez que tal poderá provocar danos no revestimento, contaminação ou deslocação da plataforma relativamente ao balão de entrega.
- Utilizar apenas os meios adequados para insuflar o balão. Não utilizar ar ou quaisquer meios gasosos para insuflar o balão, já que isso poderá provocar uma expansão irregular e dificultar a colocação da plataforma.
- O implante da plataforma deve ser efectuado **somente** por médicos que tenham recebido formação adequada.
- A colocação da plataforma só deve ser efectuada em hospitais com recurso a cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária (CABG) de emergência.
- A reestenose subsequente pode requerer a dilatação repetida do segmento da artéria que contém a plataforma. São desconhecidos, até à data, os resultados a longo prazo após uma dilatação repetida das plataformas endotelializadas.

#### 6.2 Colocação da Plataforma – Precauções

- **Não preparar ou pré-insuflar o sistema de entrega antes da colocação da plataforma** de forma diferente da indicada. Utilizar a técnica de purga de balão descrita na secção **10.4.4 Preparação do Sistema de Entrega**.
- Dimensionar correctamente o diâmetro de referência da lesão alvo para evitar a sobre-expansão da plataforma, de modo a garantir uma aposição adequada da mesma. Tal reduzirá o risco de causar danos na plataforma.
- Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induzir pressão negativa no sistema de entrega. Tal poderá provocar a deslocação da plataforma relativamente ao balão.
- Não torcer o cateter mais do que uma (1) volta completa.
- Proceder com cuidado ao avançar o BVS Absorb pela lesão. Várias tentativas de atravessar uma lesão podem provocar danos na plataforma ou a sua deslocação.
- O implante de uma plataforma pode conduzir à dissecação do vaso distal e/ou proximal à plataforma e pode provocar a estenose aguda do vaso, requerendo uma intervenção adicional (CABG, maior dilatação, colocação de plataformas adicionais, etc.).
- Não expandir a plataforma enquanto esta não se encontrar correctamente posicionada no vaso. (Ver a secção **6.4 Remoção da Plataforma/Sistema – Precauções**.)
- Aplicar a plataforma/stent na lesão distal antes de colocar a plataforma na lesão proximal ao tratar múltiplas lesões no mesmo vaso. A aplicação de plataformas/stents por esta ordem evita a necessidade de cruzar a plataforma proximal durante a colocação da plataforma/stent distal e reduz as hipóteses de danificar ou deslocar a plataforma proximal.
- **Evitar aplicar plataformas nas ramificações laterais com um diâmetro ≥2,0 mm.**
- O diâmetro do balão insuflado do sistema usado para colocar a plataforma deve ser próximo do diâmetro do vaso. Insuflar o balão até à pressão nominal mínima para assegurar a expansão completa da plataforma.
- **Não exceder a pressão nominal de rebalemento (PNR) conforme indicado no rótulo do produto.** Controlar as pressões do balão durante a insuflação. A utilização de pressões superiores às especificadas no rótulo do produto pode provocar a ruptura do balão com possíveis danos internos e dissecação.
- Os métodos de extracção da plataforma (utilização de fios-guia adicionais, ganchos e/ou pinças) podem provocar danos adicionais na estrutura vascular coronária e/ ou no ponto de acesso vascular. As complicações podem incluir hemorragia, hematoma ou pseudaneurisma.
- Quando são necessárias várias Plataformas Vasculares Bioreabsorvíveis e vários stents com eluição de fármaco Absorb, só devem ser utilizadas as Plataformas Vasculares Bioreabsorvíveis ou stents com eluição de everolimus Absorb. A potencial interacção com outros stents com eluição de fármaco ou stents revestidos não foi avaliada e deve ser evitada.
- O grau de exposição do doente ao fármaco e ao polímero está directamente relacionado com o número de plataformas implantadas. Um doente pode receber até um comprimento total de plataforma de 94 mm.
- Não foram determinadas a segurança e eficácia do BVS Absorb em doentes com braquiterapia anterior da lesão alvo ou utilização de braquiterapia para uma reestenose no local tratado num BVS Absorb. Tanto a braquiterapia vascular como o BVS Absorb alteram a remodelação arterial. A combinação entre os dois tratamentos referidos ainda não foi determinada.
- **Recomendamos a pós-dilatação com um balão não deformável** seguindo as instruções da secção **10.7**, desde que o segmento pós-dilatado se encontre dentro dos limites de expansão permitidos da plataforma.
- Uma plataforma não expandida só pode ser retraída para o cateter-guia **uma única vez**. Uma plataforma não expandida não deve ser reintroduzida na artéria depois de ter sido retraída para o cateter-guia. Não se deve executar qualquer movimento posterior de entrada e de saída através da ponta distal do cateter-guia, sob risco de danificar ou deslocar a plataforma ao retirar a mesma de novo para o cateter-guia.
- Se for sentida qualquer resistência em qualquer momento durante a remoção do Sistema BVS Absorb, consultar os passos indicados na secção **6.4 Remoção da Plataforma/Sistema – Precauções**.
- Na eventualidade rara de ocorrer oclusão aguda após a colocação da plataforma, pode ser inserido um implante de emergência, o qual será colocado dentro da plataforma, de tal modo que o BVS Absorb fique completamente coberto pelo implante de emergência. Todas as oclusões abruptas devem ser tratadas como uma emergência segundo o padrão de cuidados do hospital.
- **Nota:** Recomenda-se que os procedimentos de emergência sejam realizados com um stent metálico com eluição de everolimus de tamanho correcto.

#### 6.3 Utilização em Conjunto com Outros Procedimentos

- Embora a preparação do vaso em lesões complexas possa incluir a utilização de diversos dispositivos mecânicos de aterectomia, a segurança e eficácia não foram formalmente estabelecidas em ensaios clínicos com a utilização de dispositivos mecânicos de aterectomia (cateteres direccionais para aterectomia, cateteres rotativos para aterectomia) ou cateteres laser para angioplastia em conjunto com a implantação do BVS Absorb.

#### 6.4 Remoção da Plataforma/Sistema – Precauções

- Remoção do sistema de entrega da plataforma antes da colocação desta última: Se for necessário remover um sistema de plataforma antes da sua colocação, certificar-se de que o cateter-guia está posicionado coaxialmente em relação ao sistema de entrega da plataforma e retirar cuidadosamente o sistema de entrega da plataforma para dentro do cateter-guia. Se for sentida **qualquer resistência anormal em qualquer momento** durante a remoção da plataforma para dentro do cateter-guia, o conjunto do sistema de entrega da plataforma e do cateter-guia deve ser **removido como uma única unidade**. Isto deve ser efectuado sob visualização directa com fluoroscopia.
- Remoção do sistema de entrega da plataforma/balão de pós-dilatação da plataforma colocada:
  1. Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação. Os balões de maior dimensão e comprimento demoram mais tempo (até 30 segundos) a desinsuflar do que os balões menores e mais curtos. Confirmar a desinsuflação do balão sob fluoroscopia.
  2. Posicionar o dispositivo de insuflação na pressão "negativa" ou "neutra".
  3. Estabilizar a posição do cateter-guia fora do óstio coronário e ancorar na sua devida posição. Manter a colocação do fio-guia através do segmento da plataforma.
  4. Remover suavemente o sistema de entrega da plataforma exercendo uma pressão lenta e constante.
  5. Apertar a válvula hemostática rotativa.

##### Notas:

- 1) **Se sentir resistência ao remover o cateter da plataforma colocada, utilizar os seguintes passos para melhorar a retração do balão:**
  - Insuflar novamente o balão até à pressão nominal, desinsuflar e alterar a pressão para o valor neutro.
  - Repetir os passos 1 a 5 acima.
- 2) Após remover devidamente o balão da plataforma colocada, se for sentida **qualquer resistência em em qualquer momento** durante a remoção do sistema de entrega da plataforma ou balão de pós-dilatação para dentro do cateter-guia, **remove a plataforma na sua totalidade como uma única unidade**.
- O não seguimento destes passos e/ou a aplicação de força excessiva no sistema de entrega poderá potencialmente resultar na perda ou em danos na plataforma e/ou nos componentes do sistema de entrega.
- Se for necessário manter a posição do fio-guia para o subsequente acesso à artéria/ lesões, deixar o fio-guia posicionado e retirar todos os outros componentes do sistema.

#### 6.5 Pós-Implante – Precauções

- **Se necessário, para cruzar uma plataforma recém-colocada** com um fio-guia, balão, sistema de entrega ou cateteres de imagiologia, ter cuidado para não danificar a geometria da plataforma.
- Administrar a terapêutica anti-plaquetária pós-procedimento (consultar a secção **9.1 Individualização do Tratamento**).

#### 6.6 Declaração relativa a RMN

A comparação com stents metálicos<sup>3</sup> XIENCE PRIME indica que o BVS Absorb está condicionado ao ambiente de ressonância magnética e, quando submetido à mesma, é seguro nas seguintes condições:

- Campo magnético estático de 3 Tesla ou menos
- Gradiente espacial de 2500 gauss/cm ou menos
- Taxa máxima de absorção específica média de corpo inteiro (SAR) de 2,0 W/kg (modo de funcionamento normal) durante 15 minutos de ressonância magnética ou menos em cada sequência

O BVS Absorb não deverá migrar neste ambiente de ressonância magnética, nem deverá existir preocupações de segurança no que diz respeito à plataforma ou ao marcador de aquecimento. Não são previsíveis quaisquer preocupações no que diz respeito ao efeito provocado pelo ambiente de ressonância magnética referido anteriormente no teor do fármaco ou na taxa de libertação do fármaco. Devido às propriedades do seu material, as mesmas restrições das condições da ressonância magnética que são adequadas para o stent XIENCE PRIME aplicam-se de um modo mais conservador ao BVS Absorb. Desconhece-se se a qualidade da imagem por ressonância magnética será afectada no caso de a área de interesse ser exactamente a mesma área ou estar relativamente próxima da posição do BVS Absorb.

\*Foram concluídos testes não clínicos nas unidades XIENCE PRIME em configurações simples e sobrepostas até 71 mm de comprimento e foram registados pela Abbott Vascular.

#### 6.7 Interações com Medicamentos

O everolimus é extensamente metabolizado pelo citocromo P4503A4 (CYP3A4) na parede do intestino e no fígado, e é um substrato da glicoproteína P de contra-transporte. Demonstrou-se também que o everolimus reduz a excreção de alguns medicamentos sujeitos a receita médica quando administrado por via oral juntamente com ciclospolina (CsA). Consequentemente, o everolimus, quando prescrito como medicação oral, poderá interagir com outros medicamentos que incluem (não se limitando a) inibidores e indutores das isozimas CYP3A4; a absorção e posterior eliminação do everolimus podem ser influenciadas por fármacos que afectem essas vias. Não foram efectuados estudos formais sobre a interacção medicamentosa com o Sistema BVS Absorb. Por este motivo, ao decidir colocar o BVS Absorb em sujeitos que estejam a tomar medicamentos que se sabe que interagem com o everolimus, deve ser considerada a possibilidade de ocorrência de interacções medicamentosas sistémicas e locais na parede do vaso.

O everolimus, quando prescrito como medicação oral, poderá interagir com os seguintes medicamentos ou alimentos<sup>1,2</sup>:

- Inibidores das isozimas CYP3A4/PgP, o que pode aumentar as concentrações no sangue do everolimus:
  - Inmunsupressor ciclospolina

- Agentes antifúngicos (por ex., fluconazol, cetoconazol, itraconazol)
- Antibióticos macrólidos (por ex., claritromicina, eritromicina)
- Bloqueadores do canal de cálcio (por ex., verapamil, nicardipina, diltiazem)
- Inibidores da protease (por ex., nelfinavir, indinavir, amprenavir)
- Outras substâncias (por ex., cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol)
- Os indutores das isozimas CYP3A4 que podem diminuir as concentrações do fármaco everolimus:
  - Antibióticos (por ex., rifampina, rifabutina)
  - Anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)
  - Inibidores não nucleosídicos da transcriptase inversa (reversa) (por ex., efavirenz, nevirapina)
  - Glicocorticóides (por ex., dexametasona, prednisona, prednisolona)
  - Inibidores da HMG-CoA redutase (por ex., simvastatina, lovastatina)
  - Outros (por ex., hipericão)

#### 6.8 Gravidez

Este produto (Sistema BVS Absorb) e o everolimus não foram testados em mulheres grávidas ou a amamentar, nem em homens que tenham-se pais. Os efeitos sobre o feto em desenvolvimento não foram estudados. Embora não existam contra-indicações, desconhecem-se actualmente os riscos e efeitos sobre a função reprodutora.

### 7.0 EFEITOS ADVERSOS

#### 7.1 Efeitos Adversos Observados

Os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos ABSORB relacionados com os resultados clínicos principais de morte, morte cardíaca, enfarte do miocárdio (EM) (com e sem ondas Q), revascularização da lesão alvo (TLR) (por intervenção coronária percutânea [ICP] ou enxerto de bypass da artéria coronária), trombose de plataforma e efeito adverso cardíaco maior resultante de isquémia (MACE) (composto de morte cardíaca, EM, TLR resultante de isquémia [ID-TLR]) são apresentados na **Tabela 4**. Todos os restantes efeitos adversos são apresentados na secção **7.2**.

#### 7.2 Potenciais Efeitos Adversos

Os efeitos adversos que podem ser associados à ICP, procedimentos de tratamento e à utilização de uma plataforma coronária nas artérias coronárias nativas incluem, mas não se limitam, aos seguintes:

- Oclusão abrupta
- Complicações no local de acesso
- Enfarte do miocárdio
- Reacção alérgica ou hipersensibilidade ao agente de contraste ou a polímero poli (L-lactído) (PLLA), polímero poli (D,L-lactído) (PDLLA) e reacções medicamentosas a fármacos anti-plaquetários ou ao agente de contraste
- Aneurisma
- Perfuração arterial
- Ruptura arterial
- Fistula arteriovenosa
- Arritmias, incluindo arritmia auricular e ventricular
- Complicações hemorrágicas, que poderão exigir transfusão
- Paragem cardíaca
- Insuficiência cardíaca, pulmonar ou renal
- Tamponamento cardíaco
- Espasmo da artéria coronária
- Embolia coronária ou na zona da plataforma
- Trombose coronária ou na zona da plataforma
- Morte
- Dissecação da artéria coronária
- Embólos distais (embolia gasosa, tecidular ou trombótica)
- Cirurgia de urgência ou não
- Febre
- Hipotensão/hipertensão
- Infecção e dor
- Lesão da artéria coronária
- Isquémia miocárdica
- Náuseas e vômitos
- Palpitações
- Efusão pericárdica
- Isquémia periférica (devido a lesão vascular)
- Lesão nervosa periférica
- Edema pulmonar
- Pseudoaneurisma
- Insuficiência/falha renal
- Reestenose do segmento com plataforma
- Choque
- Trombose/acidente vascular cerebral e AIT
- Oclusão total da artéria coronária
- Angina de peito instável ou estável
- Complicações vasculares, incluindo do local de entrada, que possam requerer reparação do vaso
- Arritmias ventriculares, incluindo fibrilhação ventricular e taquicardia ventricular
- Dissecação do vaso

Os efeitos adversos associados à administração oral diária de everolimus encontram-se no panfleto informativo do fármaco<sup>3,4</sup> e incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- Dores abdominais
- Acne
- Anemia
- Edema angioneurótico
- Coagulopatia
- Diarreia
- Edema
- Toxicidade embrionária/fetal
- Hemólise
- Síndrome urémico hemolítico
- Distúrbios hepáticos
- Hepatite
- Hipercolesterolemia
- Hiperlipidemia
- Hipertensão
- Hipertiglicidemia
- Hipogonadismo masculino
- Infecção
- Doença pulmonar intersticial
- Linfocelo
- Mialgia
- Náuseas
- Ulceras orais
- Dor
- Pncancreite
- Efusão pericárdica
- Edema pleural
- Pneumonia
- Pneumonia não infecciosa
- Pneumose alveolar pulmonar
- Pielenofrite
- Erupção cutânea
- Insuficiência renal
- Necrose tubular renal
- Sepsis
- Complicações da ferida cirúrgica
- Trombocitopenia

<sup>3</sup> Certican® - ficha de prescrição do fármaco, data da mais recente correcção: 21 de Maio de 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® - resumo das características do produto, data de autorização: Novembro de 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® - ficha de prescrição do fármaco, data da mais recente correcção: 21 de Maio de 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® - resumo das características do produto, data de autorização: Novembro de 2013. Novartis.

- Ictericia
  - Leucopenia
  - Alterações dos testes laboratoriais (elevações da creatinina sérica, glicemia e lipídeos; diminuições da hemoglobina, neutrófilos e plaquetas)
  - Provas de função hepática anómalas

- Púrpura trombocitopénica trombótica
  - Infecção urinária
  - Tromboembolia venosa
  - Infecções por vírus, bactérias e fungos
  - Vômitos
  - Infecção da ferida

8.0 INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DO SISTEMA BVS ABSORB

8.1 Ensaio Clínico ABSORB

A investigação clínica ABSORB é um estudo clínico prospectivo, aberto, de braço único, multicêntrico, internacional para avaliação da segurança e desempenho do BVS Absorb nas artérias coronárias. O estudo foi concebido para incluir até 30 doentes (Coorte A), seguido de aproximadamente 80 doentes (Coorte B) em cerca de 10 centros clínicos na Europa e na região Ásia-Pacífico.

**CrITÉrios de elegibilidade:** doentes com idade mínima de 18 anos com indícios de angina, isquémia miocárdica ou um teste funcional positivo; mulheres em idade fértil com um teste de gravidez negativo 7 dias antes do procedimento de preparação do desenvolvimento e que usem um método anti-concepcional eficaz durante a participação nesta investigação clínica; e doentes que tenham assinado uma declaração de consentimento informado antes da inscrição. Os critérios de inclusão angiográfica incluíram: diâmetro nominal do vaso de 3,0 mm; comprimento da lesão <8 mm por estimativa visual, alargado para <14 mm para a plataforma de 3,0 x 18 mm; % de estenose do diâmetro (RDS) ≥50% e <100%; fluxo TIMI de ≥1. Os principais critérios de exclusão angiográfica incluíram: localização aorto-ostial; localização principal esquerda a 2 mm da origem da LAD ou LCX; tortuosidade excessiva próximo da lesão ou dentro da mesma; anulação extrema (>90°); forte calcificação; restenose devido a uma intervenção anterior; vaso alvo com trombo; outras lesões clinicamente significativas no vaso alvo ou na ramificação lateral.

**EstratÉgia de tratamento:** pré-dilatação obrigatória da lesão alvo. Sobreposição prevista do BVS Absorb não permitida. Quaisquer procedimentos de emergência devem ser realizados com um stent XIENCE V sobreposto com o comprimento correcto e, caso não esteja disponível, um stent CYPHER™ com eluição de sirolimus; procedimentos de emergência com BVS Absorb não foram permitidos. A pós-dilatação foi realizada ao critério do cirurgião, mas utilizou apenas balões dimensionados para se inserirem nos limites da plataforma.

**Regime anti-plateletário:** os sujeitos que não estavam a receber medicação anti-plateletária crónica tiveram de receber uma dose de ataque de bivalirudina de clopidogrel ≥300 mg e aspirina ≥300 mg 6 a 72 horas antes do procedimento de preparação do desenvolvimento, mas não mais de 1 hora após o procedimento. Todos os doentes tiveram de receber terapêutica anti-coagulante e outras terapêuticas durante a implantação da plataforma, consoante o padrão de cuidados do centro clínico. Todos os doentes deveriam manter os 75 mg de bivalirudina de clopidogrel diariamente durante um período mínimo de 6 meses, e ≥75 mg de aspirina diariamente durante o período de duração do ensaio clínico (5 anos). Os doentes que desenvolveram sensibilidade ao bivalirudina de clopidogrel mudaram para hidroxicloreto de ticlopidina a uma dose regulada pela prática normalizada do hospital.

8.2 Estudo de Coorte A ABSORB

8.2.1 Metodologia e Estado Actual

No total, foram inscritos 30 doentes na Coorte A entre 7 de Março de 2006 e 18 de Julho de 2006 em quatro centros clínicos na Europa e na Nova Zelândia.

No estudo de Coorte A ABSORB, o BVS de Coorte A Absorb foi implantado em doentes com uma única lesão de novo da artéria coronária nativa. A inscrição começou com o tamanho 3,0 x 12 mm. O tamanho de 3,0 x 18 mm ficou disponível posteriormente durante a fase de inscrição, tendo sido utilizado em apenas 2 doentes.

Estão actualmente disponíveis dados de seguimento clínico ao longo de 30, 180, 270 dias, 1 ano, 18 meses, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos, e dados angiográficos, de IVUS, IVUS-VH, palpografia, OCT após 180 dias e 2 anos. Estão igualmente disponíveis dados de MSCT após 18 meses e dados de testes da função vasomotora coronária após 2 anos. Não serão realizadas observações clínicas adicionais para a Coorte A ABSORB, uma vez que o seguimento de 5 anos correspondeu ao ponto da última consulta.

8.2.2 Resultados Clínicos após 5 anos

Após 5 anos, a taxa de MACE resultante de isquémia (definido como o desfecho composto de morte cardíaca, EM ou ID-TLR) era de 3,4% (Tabela 4). Ocorreu apenas um EM sem ondas Q (pico de troponina de 2,21 µg/l) relacionado com o tratamento de uma estenose sem limitação de fluxo (estenose do diâmetro por OCA de 42%) de um BVS Absorb implantado 46 dias antes num doente que teve um episódio de angina em repouso sem indicio electrocardiográfico de isquémia. Por motivos de segurança, a plataforma polimérica foi coberta por um stent metálico com eluição de fármaco. Não foi registado mais nenhum MACE entre 6 meses e 5 anos. Não ocorreram casos de trombose de plataforma de acordo com o protocolo ou as definições do Academic Research Consortium (Consortio de Investigação Académica – ARC).

Tabela 4: Resultados Clínicos após 5 anos

| Taxas hierárquicas            | 6 Meses (N=30) | 12 Meses (N=29) † | 2 Anos (N=29) † | 3 Anos (N=29) † | 4 Anos (N=29) † | 5 Anos (N=29) † |
|-------------------------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Morte cardíaca, %             | 0              | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| EM, % (n)                     | 3,3 (1)*       | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| EM com ondas Q                | 0              | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| EM sem ondas Q                | 3,3 (1)*       | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| TLR resultante de isquémia, % | 0              | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| por ICP                       | 0              | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| por CABG                      | 0              | 0                 | 0               | 0               | 0               | 0               |

|                                                                                                                                                                                                                        |          |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| MACE resultante de isquémia, (morte cardíaca, EM ou TLR resultante de isquémia), % (n)                                                                                                                                 | 3,3 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* |
| Trombose da plataforma, %                                                                                                                                                                                              | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Notas:                                                                                                                                                                                                                 |          |          |          |          |          |          |
| • O denominador exclui sujeitos sem dados de seguimento e que não tenham apresentado nenhum dos seguintes efeitos: morte, EM, revascularização (TLR, TVR, NTVR).                                                       |          |          |          |          |          |          |
| † Um sujeito retirou-se oficialmente do estudo após 6 meses.                                                                                                                                                           |          |          |          |          |          |          |
| * Este sujeito foi também submetido a TLR, não qualificada como ID-TLR (DS = 42%), seguido de trombolina pós-procedimento qualificada como EM não Q, tendo falecido de doença de Hodgkin 888 dias após o procedimento. |          |          |          |          |          |          |

8.2.3 Resultados Angiográficos, de IVUS e OCT após 180 Dias e 2 Anos

Os resultados de OCA foram recolhidos de dados da linha de base, pós-procedimento, a 180 dias e 2 anos. Os dados a 180 dias demonstraram uma perda tardia de plataforma de 0,43 ± 0,37 mm, possivelmente devido a remodelação bioactiva ou recuo mecânico tardio. De 180 dias a 2 anos, a alteração da perda tardia dentro da plataforma foi muito baixa (0,48 ± 0,28 mm).

A análise de ultra-son intravascular (IVUS) numa escala de cinzentos a 180 dias mostrou uma redução significativa da área luminal média (6,04 ± 1,12 mm² após o procedimento vs. 5,19 ± 1,33 mm² a 180 dias, p <0,001). A área do vaso manteve-se constante entre a linha de base e o seguimento a 180 dias (13,49 ± 3,74 mm² vs. 13,79 ± 3,84 mm²), demonstrando a ausência de remodelação expansiva ou constritiva significativas. A 2 anos, a observação principal proporcionada por IVUS numa escala de cinzentos foi o aumento da área luminal mínima e da área/volume luminal médios, juntamente com uma redução significativa da área/volume de placa entre 6 meses e 2 anos.

O grupo de OCT a 180 dias (n = 13) proporcionou um total de 671 hastes aparentes para avaliação visual, revelando-se que 93% das hastes avulsadas apresentavam uma aposição correcta à parede do vaso, e 99% das hastes estavam cobertas por tecido. O grupo de OCT de Série (n = 7) tinha dados de série após o procedimento, a 180 dias e a 2 anos (procedimento ITT, com intenção de tratamento). O número de hastes aparentes diminuiu de 1303 na linha de base para 368 a 180 dias e para 264 no seguimento após 2 anos (uma redução de 34,5% ao longo de dois anos), todas bem cobertas e apostas à parede do vaso. A análise pré-clínica, que compara directamente a OCT anterior à explantação com a histologia após a explantação, indica que não existe correlação entre a presença ou ausência de características visíveis sob OCT (hastes aparentes) e a presença ou ausência de polímero pollicado no vaso. Consequentemente, as características visíveis sob OCT (hastes aparentes) não são sempre indicadoras da falta de reabsorção, mas a ausência das hastes aparentes sob OCT confirma a reabsorção. A forma do lúmen era regular, com bordas lisas e bem delineadas em todos os casos, e não foi observado nenhum tecido intraluminal. Significativamente, as áreas lúminais mínima e média diminuíram de forma significativa no período após o procedimento e 180 dias, mas aumentaram numericamente entre 180 dias e 2 anos.

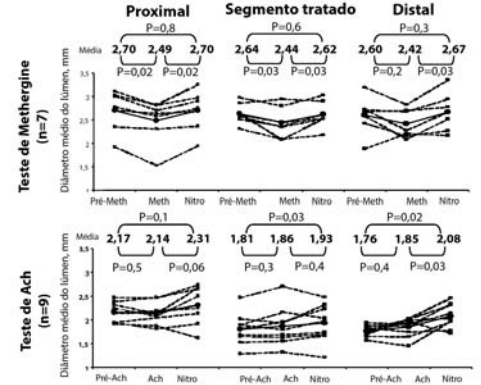
8.2.4 Resultados Relativos à Função Vasomotora após 2 Anos

A função vasomotora proximal, dentro e distal aos segmentos tratados (com plataforma colocada) a 2 anos, foi avaliada com o mapeado de metilergonina vasoconstritor independente do endotélio (Methergine, Novartis, Basileia, Suíça) ou o agente vasoactivo dependente do endotélio acetilcolina (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tóquio, Japão), consoante a prática local.

No grupo de Methergine (n = 7), foi observada vasoconstricção significativa nos segmentos proximais e com plataforma (Figura 1). No grupo de acetilcolina (n = 9), apesar de a alteração geral da dimensão dos vasos não ter sido estatisticamente significativa, foi observada vasodilatação em cinco doentes. Os nitratos induziram uma vasodilatação significativa nos segmentos com plataforma e distais, relativamente à linha de base (pré-acetilcolina) num espaço de 2 anos. Estes resultados sugerem o potencial restouro da função vasomotora nos segmentos tratados quando o Sistema Vascular Bioreabsorvível do Estudo de Coorte A Absorb foi reabsorvido. Serão recolhidos dados adicionais, referentes às reacções vasculares, nos ensaios clínicos que estão a decorrer.

Realizaram-se comparações emparelhadas entre os diferentes pontos no tempo, por um teste de Wilcoxon (Wilcoxon signed rank) relativo a variáveis contínuas.

Figura 1: Resultados de testes de acetilcolina e Methergine em segmentos proximais, com plataforma e distais



8.2.5 Discussão

Neste estudo aberto, prospectivo, de grupo único, o BVS Absorb demonstrou um êxito e uma segurança acentuados nos primeiros 30 dias após a implantação: um êxito de 100% relativamente ao procedimento; um êxito de 94% relativamente ao dispositivo; e a revascularização bem-sucedida da lesão alvo, evidente a partir das análises angiográficas e

de IVUS após a implantação. A excelente segurança clínica persiste ao longo de 5 anos, sem qualquer registo de mortes cardíacas, ID-TLR ou trombose de plataforma, e apenas um enfarte do miocárdio sem ondas Q em 5 anos. Apesar da interrupção dos fármacos derivados das tienopiridinas, não ocorreu qualquer trombose de plataforma e não foi observada qualquer restenose adicional clínica de lesões alvo resultante de isquémia ao longo de 5 anos.

A utilização de várias modalidades de imagiologia produziu diversos resultados importantes. A 180 dias, foi observada uma perda tardia de plataforma de 0,43 mm; esta era mais alta do que a anteriormente observada no XIENCE V a 6 meses (SPIRIT FIRST) e possivelmente devido a remodelação bioactiva ou recuo mecânico tardio. Os resultados de IVUS mostraram baixa hiperplasia da neo-intima intra-plataforma: obstrução de volume dentro da plataforma de 5,32%, volume da neo-intima dentro da plataforma de 4,09 mm³. Isto confirmou um efeito positivo dos fármacos na inibição da restenose.

A 2 anos, os resultados angiográficos mostraram uma perda tardia aceitável de 2 anos dentro da plataforma de 0,48 mm, com alterações mínimas entre 6 meses (0,43 mm) e 2 anos. Em contraste, quer os dados de IVUS, quer os dados de OCT mostraram um aumento luminal tardio entre 6 meses e 2 anos. Os resultados contrastantes relativamente às alterações dimensionais tardias do lúmen entre a angiografia e a imagiologia intracoronária aguardam confirmação em estudos clínicos futuros.

No espaço de 2 anos, tinha ocorrido uma redução no peso e na massa coronária, a tal ponto que se perdeu a ecogenicidade e as hastes já não eram reconhecíveis por ultra-son intravascular, devendo poucas características visíveis por IVUS. As características visíveis sob OCT relacionadas com a cicatrização do vaso estavam presentes em alguns doentes. Nestes doentes, a OCT mostrou uma estrutura de parede do vaso opticamente homogênea, o que, considerado em conjunto com o potencial restouro da vasomotricidade, sugere a cicatrização da artéria.

8.3 Estudo de Coorte B ABSORB

8.3.1 Metodologia e Estado Actual

Baseado no forte perfil de segurança observado relativamente ao Sistema BVS da Coorte A Absorb na Coorte A, a Coorte B do ensaio ABSORB foi iniciada a 19 de Março de 2009 para avaliar o Sistema BVS Absorb num estudo de registo prospectivo, aberto e multicêntrico. Foram inscritos sujeitos com até duas lesões de novo de artéria coronária nativa em vasos epicárdicos separados, com diâmetros nominais dos vasos calculados visualmente de 3,0 mm e um comprimento das lesões ≤14 mm, tendo recebido um BVS Absorb de 3,0 x 18 mm por lesão tratada. Participaram neste estudo doze centros clínicos na Europa, Austrália e Nova Zelândia.

A inscrição de 101 doentes no estudo de Coorte B (45 doentes no Grupo 1 com seguimento de imagiologia após 180 dias e 2 anos, e 56 doentes no Grupo 2 com seguimento de imagiologia após 1 e 3 anos) foi concluída a 6 de Novembro de 2009. Actualmente, estão disponíveis dados clínicos relativos ao pós-procedimento, após 6 meses, 9 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos. Além disso, estão disponíveis resultados angiográficos e de IVUS após 2 anos, relativos aos sujeitos do Grupo 1, estando disponíveis dados semelhantes após 1 ano e 3 anos relativos aos sujeitos do Grupo 2. O seguimento está em curso. Os doentes serão seguidos ao longo de 5 anos.

8.3.2 Resultados Clínicos da Coorte B Completa

A Tabela 5 mostra os resultados clínicos ao longo de 3 anos relativos a todos os sujeitos do Estudo de Coorte B ABSORB (101 sujeitos).

Tabela 5: Resultados Clínicos Hierárquicos da Coorte B (População ITT)

|                                                                                        | 30 Dias | 6 Meses | 9 Meses | 1 ano   | 2 anos   | 3 anos    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                                        | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Morte cardíaca, %                                                                      | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| EM, % (n)                                                                              | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| EM com ondas Q                                                                         | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| EM sem ondas Q                                                                         | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR resultante de isquémia, % (n)                                                      | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| por ICP                                                                                | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| por CABG                                                                               | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| MACE resultante de isquémia, (morte cardíaca, EM ou TLR resultante de isquémia), % (n) | 2,0 (2) | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Trombose da plataforma (%)                                                             | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Os dados são percentuais (número de doentes); MACE = (morte cardíaca, EM ou TLR resultante de isquémia)

\* Houve perda de seguimento de um sujeito após a consulta dos 2 anos

Para a Coorte B completa (101 doentes), ocorreram três enfartes do miocárdio sem ondas Q, dois dos quais durante a hospitalização e um ocorrido 43 dias após o procedimento. Foram relatadas este ID-TLR por ICP ao longo de 3 anos. A taxa global de MACE após 3 anos foi de 10,0% e não houve casos de morte cardíaca ou trombose da plataforma segundo o protocolo ou segundo as definições do ARC.

Os resultados do estudo de Coorte B completo (101 doentes) após 3 anos são numericamente superiores aos resultados do estudo de Coorte A (30 doentes) após 3 anos. Os resultados clínicos a 36 meses revelam uma taxa de MACE de 3,4% e 10,0% nos grupos da Coorte A e Coorte B completa do estudo ABSORB, respectivamente. Além disso, não se registaram casos de morte cardíaca ou trombose da plataforma em nenhum dos grupos. Os resultados clínicos da Coorte B continuam a suportar o desempenho e segurança estabelecidas na investigação da Coorte A.

8.3.3 Resultados Angiográficos, de IVUS e OCT após 180 Dias, 1, 2 e 3 Anos

Os resultados angiográficos após 180 dias relativos ao Grupo 1 da Coorte B (Coorte B1) demonstraram uma perda tardia de 0,19 mm (N = 42), o que constitui uma comparação satisfatória com a perda tardia de 0,10 mm (N = 23) do Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE V (ECCSS XIENCE V) de 3,0 x 18 mm, observada no primeiro ensaio SPIRIT FIRST em humanos, e mostram uma melhoria favorável em relação à perda tardia de 0,43 mm (N = 26) da Coorte A.

Após 180 dias, os resultados de IVUS da Coorte B1 mostraram hiperplasia da neo-intima intra-plataforma limitada, a obstrução de volume (VO) foi de 1,2% (N = 40) e a área com hiperplasia da neo-intima foi de 0,08 mm² (N = 40). Estes resultados compararam-se favoravelmente com o ECCSS XIENCE V no estudo SPIRIT FIRST (obstrução de volume de 8,0% (N = 21) e área de hiperplasia da neo-intima de 0,56 mm² (N = 21)) e com a Coorte A (obstrução de volume de 5,3% (N = 25) e área de hiperplasia da neo-intima de

0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). Conforme observado na Coorte A, os resultados de IVUS após 6 meses mostraram uma redução significativa da área luminal média (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] após o procedimento vs. 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] a 180 dias, p = 0,0048). A área do vaso manteve-se comparável entre a linha de base e o seguimento a 180 dias (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] vs. 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]) demonstrando a ausência de remodelação expansiva ou constritiva significativas.

Os resultados angiográficos passaram 1 ano, da Coorte B, Grupo 2 (Coorte B2), demonstraram uma perda tardia de 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 56), que equivale perfeitamente à perda tardia de 0,23 mm<sup>2</sup> (N = 22) observada no XIENCE V com 3,0 x 18 mm no ensaio SPIRIT FIRST. Após 1 ano, os resultados de IVUS da Coorte B2 (N = 54) mostraram hiperplasia da neo-intima intra-plataforma limitada, a percentagem de obstrução da área intra-plataforma e a área de hiperplasia da neo-intima foram mínimas (1,43 ± 0,09 mm<sup>2</sup>, respectivamente). Ao longo do tempo, verificou-se um aumento significativo, apesar de não ser clinicamente relevante, da área da placa total com um aumento concomitante da área do vaso. Para além disso, a área luminal média manteve-se estável desde o pós-procedimento (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup> até passado 1 ano (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). Por OCT, não houve nenhuma alteração significativa das áreas média e mínima de plataforma entre o pós-procedimento e 1 ano (N = 21). Houve apenas uma redução da área luminal mínima e a área luminal média diminuiu significativamente, em resultado do crescimento da área da neo-intima média (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), apesar de não ser clinicamente significativo. O aumento da estenose da área luminal foi estatisticamente significativo de 20,2% no pós-procedimento até 26,9% após 1 ano, apesar de não ser clinicamente relevante. Estes dados vieram provar não ter ocorrido qualquer redução na área da plataforma.

Os resultados de imagiologia passaram 2 anos da Coorte B, Grupo 1 (Coorte B1), demonstraram uma perda tardia angiográfica dentro da plataforma de 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 38), que corresponde à perda tardia observada após 1 ano para a Coorte B, Grupo B2, mas é inferior que os 0,33 mm<sup>2</sup> (N = 83) observados no XIENCE V no ensaio SPIRIT II. Os dados de IVUS após 2 anos (N = 33) revelaram um resultado único para o BVS Absorb, que é o aumento da área média da plataforma entre os 6 meses e os 2 anos (6,42 versus 7,08 mm<sup>2</sup>, p <0,0001). Este aumento foi superior ao aumento observado na hiperplasia da neo-intima e foi acompanhado por área luminal média de aumento tardio (6,36 versus 6,85 mm<sup>2</sup>, p <0,0105). Os resultados de IVUS foram apresentados com a análise comparativa emparelhada (de série) após o procedimento, após 6 meses e 2 anos. Similarmente, os dados de OCT (N = 23) foram apresentados com a análise emparelhada (de série) e demonstraram que desde os 6 meses até aos 2 anos, a área média do núcleo de haste diminuiu de 0,20 para 0,15 mm<sup>2</sup> (p <0,0001), a área média da neo-intima aumentou, mas permaneceu mínima aos 2 anos (1,43 versus 2,11 mm<sup>2</sup>, p <0,0001) e a área média luminal permaneceu inalterada. Além disso, a área média de plataforma aumentou de 7,47 para 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) após o procedimento até 2 anos, indicando a perda de integridade mecânica da plataforma e potencial expansão do vaso. A cobertura da haste de plataforma pela neo-intima estava praticamente concluída aos 6 meses (98%) e aos 2 anos (99%).

A 3 anos pós-procedimento, os resultados da análise de ultra-son intravascular (IVUS) do Grupo 2 da Coorte B (Coorte B2, N = 44) revelou aumento da plataforma (área média da plataforma de 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p <0,0001) e aumento da área média do lúmen (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p = 0,0006). O aumento tardio do lúmen é particularmente interessante devido à preservação da área do vaso (área média do vaso de 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p = 0,407) não obstante um aumento da área da neo-intima (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p <0,0001). Os resultados de OCT a 3 anos (N = 18) revelaram também um aumento da plataforma entre 1 e 3 anos (área média da plataforma de 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p = 0,0008). A área do lúmen permaneceu relativamente constante (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p = 0,679). A área do vaso não foi perdida porque a OCT não consegue demarcar a lâmina elástica externa. De uma maneira geral, a hiperplasia da neo-intima permaneceu pequena embora tenha havido um aumento da hiperplasia da neo-intima entre 1 ano e 3 anos (área média da neo-intima de 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> a 1 ano vs. 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> a 3 anos, p <0,0001).

#### 8.3.4 Discussão

Um total de 101 doentes foram inscritos, com dados clínicos disponíveis após 3 anos em relação à Coorte completa. Além disso, estão disponíveis dados de imagiologia após 180 dias e 2 anos relativamente aos 45 doentes da Coorte B1, e após 1 ano e 3 anos relativamente aos 56 doentes da Coorte B2. Globalmente, o Sistema BVS Absorb demonstrou uma elevada taxa de sucesso (98% de sucesso do procedimento e 100% de sucesso do dispositivo) e segurança até 3 anos após a implantação. Após 3 anos, a taxa MACE manteve-se baixa a 3,4% e 10,0% nos grupos da Coorte A e Coorte B ABSORB, respectivamente. Além disso, não se registaram casos de morte cardíaca ou trombose da plataforma em nenhuma das coortes. Com base nestes resultados, o desempenho e segurança continuam a ser estabelecidos nos estudos da Coorte A e Coorte B.

A imagiologia da Coorte B indicou que a perda tardia angiográfica parece estabilizar entre 1 e 3 anos. No Grupo B1 e Grupo B2, os resultados da IVUS indicam uma expansão tardia da plataforma e dimensões do lúmen entre 6 meses e 2 anos, e entre 1 e 3 anos, respectivamente, o que era consistente com a expansão da plataforma observada na OCT. Estes resultados sugerem uma bioabsorção da plataforma acompanhada por uma perda da integridade estrutural. Este fenómeno é único das plataformas vasculares bioabsorváveis e está em contraste com a imagiologia de IVUS de série de DES metálico, onde não foi observada a expansão tardia do lúmen<sup>5</sup>. O seguimento está em curso. Os doentes serão seguidos ao longo de 5 anos.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

O principal objectivo do estudo ABSORB EXTEND é continuar a avaliação da segurança e desempenho do Sistema BVS Absorb numa população de doentes maior em, geografias mais globais. Este ensaio randomizado, duplo-cego, de intervenção e de controlo, comparará as lesões tratadas são ligeiramente mais complexas do que as incluídas em ensaios anteriores ABSORB. São permitidas lesões mais longas ao utilizar a sobreposição planeada do BVS Absorb ou ao utilizar tamanhos mais longos de BVS Absorb, a medida que são disponibilizados. A secção que se segue resume a concepção do estudo e resultados clínicos provisórios do estudo ABSORB EXTEND.

##### 8.4.1 Metodologia e Estado Actual

ABSORB EXTEND é um estudo clínico prospectivo, aberto, de braço único, planeado para registar até 1000 indivíduos em, no máximo, 100 locais globais. Cada indivíduo receberá tratamento, no máximo, em duas lesões coronárias nativas *de novo* com cada lesão num vaso epicardiaco diferente. Os indivíduos com um comprimento da lesão alvo ≤28 mm e dimensões do vaso de referência adequados para serem tratados com um BVS Absorb, podem ser inscritos no ABSORB EXTEND. O BVS Absorb de 3,0 x 18 mm está disponível desde o início da inscrição no ensaio. 0,3,0 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 foram incorporados no ensaio à medida que foram disponibilizados. A inscrição foi concluída no ABSORB EXTEND com 807 doentes em Outubro de 2013. Os doentes serão seguidos durante até 3 anos.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruziyllo W, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

#### 8.4.2 Resumo de Resultados Clínicos até 1 Ano (Corte de Dados Provisórios)

Entre o total de 605 doentes inscritos no ABSORB EXTEND desde 03 de Dezembro de 2012, foram disponibilizados dados de seguimento clínicos após 37 dias (aneta de 30 dias ± 7 dias), 194 dias (aneta de 180 dias ± 14 dias) e 393 dias (aneta de 365 dias ± 28 dias), 194 dias, 194 dias e 450 indivíduos, respectivamente (Tabela 6). Os objectivos conjuntos são apresentados utilizando as definições de protocolo para EM. Os objectivos conjuntos baseiam-se em contagens não hierárquicas, salvo indicação em contrário.

Tabela 6: ABSORB EXTEND Contagens de indivíduos de efeitos adversos resultantes de isquémia ao longo de 393 dias (tota da população inscrita de indivíduos)

| Eventos                    | ABSORB EXTEND<br>0-37 Dias (N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 Dias (N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 Dias (N=450) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| MACE hierárquica           | 2,4% (14/591)                      | 3,0% (16/537)                       | 4,2% (19/450)                       |
| TVF hierárquica            | 2,4% (14/591)                      | 3,4% (18/537)                       | 4,7% (21/450)                       |
| Contagens não hierárquicas |                                    |                                     |                                     |
| Morte cardíaca             | 0,2% (1/591)                       | 0,2% (1/537)                        | 0,2% (1/450)                        |
| EM                         | 2,4% (14/591)                      | 2,8% (15/537)                       | 2,9% (13/450)                       |
| EMQ                        | 0,7% (4/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 0,9% (4/450)                        |
| EMSQ                       | 1,7% (10/591)                      | 2,2% (12/537)                       | 2,0% (9/450)                        |
| ID-TLR                     | 0,3% (2/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 1,8% (8/450)                        |
| TVR não TL ID              | 0,0% (0/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 0,9% (4/450)                        |
| Trombose da plataforma     |                                    |                                     |                                     |
| Definitivo                 | 0,3% (2/591)                       | 0,4% (2/536)                        | 0,7% (3/449)                        |
| Provável                   | 0,2% (1/591)                       | 0,2% (1/536)                        | 0,2% (1/449)                        |
| Definitivo/provável        | 0,5% (3/591)                       | 0,6% (3/536)                        | 0,9% (4/449)                        |

**Nota:** Os indivíduos são contados apenas uma vez para cada tipo de evento para cada período de tempo.

**Nota:** Todas as entradas na tabela foram calculadas com base nos dados desde a data de suspensão de dados de 3 de Dezembro de 2012.

As taxas de MACE e TVF aos 37 dias de 2,4% resultaram dos eventos de EM (10 EMSQ e 3 EMQ hierarquicamente), relativos ao vaso alvo. Ocorreu uma morte cardíaca de acordo com a definição do ARC. A taxa de EM não hierárquica global aos 37 dias foi de 2,4% (14/591) (10 EMSQ e 4 EMQ).

A taxa de MACE aumentou para 3,0% aos 6 meses, atribuído maioritariamente aos 15 EM hierárquicos e 1 morte cardíaca. A taxa de TVF aos 6 meses foi de 3,4% (18/537) (1 morte cardíaca, 15 EM e 2 TVR não TL ID hierarquicamente). Um doente que morreu da taxa 108 foi adjudicado como morte cardíaca de acordo com a definição do ARC para morte cardíaca (0,2% aos 194 dias, 1/537). Não foi implantado qualquer BVS Absorb na lesão alvo neste doente, porque ocorreu uma dificuldade em atravessar a lesão com o BVS Absorb. Em vez disso, foi implantado um stent metálico com eluição de everolimus. Ao longo do mesmo período, a taxa de ID-TLR foi de 0,6% (3/537) devido à ocorrência de 2 eventos de ID-TLR por ICP e 1 evento de ID-TLR por CABG. A taxa de TLR não TL ID foi de 0,6% (3/537) devido à ocorrência de 2 eventos de TLR não TL ID por CABG e 1 evento de TLR não TL ID por ICP. No ano 1, a taxa de MACE foi de 4,2% (19/450) [1 morte cardíaca, 13 EM (por protocolo) e 5 ID-TLR hierarquicamente]. A taxa de TVF foi de 4,7% (21/450) [1 morte cardíaca, 13 EM (por protocolo), 5 ID-TLR e 2 TVR não TL ID hierarquicamente]. A taxa de EM não hierárquica global (por protocolo) aos 393 dias foi de 2,9% (13/450) (9 EMSQ e 4 EMQ).

#### 8.4.3 Resumo de Resultados Clínicos até 2 Anos (Corte de Dados Provisórios)

No subconjunto dos primeiros 250 doentes que alcançaram o seguimento de 2 anos (758 dias) (19 de Julho de 2013 foi a data de suspensão de dados), ocorreu um caso de morte cardíaca e a taxa de MACE de 758 dias era baixa (7,3%). As taxas TLF e TVF eram igualmente baixas a 6,9% e 8,1%, respectivamente. Além disso, a taxa ARC de definitiva + provável trombose da plataforma era de 0,8% para esta população ao longo dos 758 dias.

Tabela 7: ABSORB EXTEND Contagens de indivíduos de efeitos adversos resultantes de isquémia ao longo de 758 dias (população inscrita de 250 indivíduos)

| Eventos                               | 30 dias,<br>n=250<br>(30 ± 7 dias) | 6 meses,<br>n=250<br>(180 ± 14 dias) | 1 ano,<br>n=250<br>(365 ± 28 dias) | 2 anos,<br>n=250<br>(730 ± 28 dias) |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierárquica, Por protocolo            |                                    |                                      |                                    |                                     |
| MACE                                  | 2,0% (5/250)                       | 2,8% (7/250)                         | 4,4% (11/250)                      | 7,3% (18/248)                       |
| TVF                                   | 2,0% (5/250)                       | 3,2% (8/250)                         | 4,8% (12/250)                      | 8,1% (20/248)                       |
| TLF                                   | 2,0% (5/250)                       | 2,8% (7/250)                         | 4,4% (11/250)                      | 6,9% (17/248)                       |
| Contagens não hierárquicas            |                                    |                                      |                                    |                                     |
| EM (por protocolo)                    | 2,0% (5/250)                       | 2,4% (6/250)                         | 2,8% (7/250)                       | 4,0% (10/248)                       |
| Morte cardíaca                        | 0,0% (0/250)                       | 0,4% (1/250)                         | 0,4% (1/250)                       | 0,4% (1/248)                        |
| TLR resultante de isquémia            | 0,4% (1/250)                       | 0,4% (1/250)                         | 2,0% (5/250)                       | 4,0% (10/248)                       |
| TVR não TL ID resultante de isquémia  | 0,0% (0/250)                       | 0,4% (1/250)                         | 0,8% (2/250)                       | 2,0% (5/248)                        |
| Trombose da plataforma (Def/Prov ARC) |                                    |                                      |                                    |                                     |
|                                       | 0,4% (1/250)                       | 0,4% (1/249)                         | 0,8% (2/249)                       | 0,8% (2/246)                        |

- Os dados são % (número de indivíduos com eventos/número de indivíduos)
- TLR=revascularização da lesão alvo TV=vaso alvo
- MACE=eventos adversos cardíacos major (desfecho composto de morte cardíaca, EM ou TLF resultante de isquémia)
- TLF=falha da lesão alvo (desfecho composto de morte cardíaca, TVMI, TVR resultante de isquémia)
- TVF=falha do vaso alvo (desfecho composto de morte cardíaca, EM, TLR resultante de isquémia, TVR não TLR resultante de isquémia)

**Conclusão:** Os resultados provisórios do ABSORB EXTEND demonstram ainda a segurança e desempenho após 12 e 24 meses do BVS Absorb numa população maior de indivíduos, onde é possível tratar uma lesão mais longa. Os doentes serão seguidos até, no máximo, 3 anos.

#### 8.5 Análise Ajustada do Propensity Score do Sistema BVS Absorb e XIENCE V

**Fundamentação Lógica e Método:** A Abbott Vascular está a utilizar o seu grande conjunto de dados clínicos históricos em stents XIENCE V como grupo de controlo para comparação com os dados clínicos do BVS Absorb actualmente disponíveis utilizando o método do Propensity Score. A análise do Propensity Score é um método estatístico válido, bem aceite e utilizado habitualmente em ensaios clínicos e em comunidades científicas e estatísticas para a comparação de dados de estudos não aleatórios. Esta abordagem ajusta os desequilíbrios de linha de base entre os grupos de teste e de controlo, cria uma melhor correspondência entre ambos os grupos, reduzindo assim a tendência real e potencial na análise comparativa. Após o ajuste do Propensity Score, as características de linha de base entre os dois grupos são mais equilibradas e, por conseguinte, as comparações dos resultados clínicos são mais fiáveis. Os principais resultados para uma análise do Propensity Score após 6 meses e 1 ano comparando os dados do BVS Absorb e XIENCE V são apresentados utilizando o método Inverse Propensity Score Weighted (IPSW). A análise do Propensity Score em períodos posteriores será realizada à medida que foram disponibilizados dados adicionais dos ensaios em curso. Os resultados desta comparação estão a ser confirmados ao longo dos ensaios clínicos em curso.

##### 8.5.1 Análise de Propensão após 6 Meses

Trinta e oito doentes da Coorte B ABSORB, Grupo 1 e 73 doentes do XIENCE V tratados com stents de 3,0 x 18 mm no ensaio SPIRIT FIRST e SPIRIT II com dados QCA após 6 meses são utilizados para esta análise após 6 meses. As suas taxas de MACE após 6 meses não ajustadas são de 2,63% (1/38) e 4,11% (3/73), respectivamente.

**Resultados:** O ajuste do Propensity Score produziu tamanhos de amostra ajustados de 34 (BVS Absorb) e 66 (XIENCE V) dos 38 e 73, respectivamente, nos braços não ajustados. Os dados ajustados foram mais equilibrados em relação aos dados demográficos de doentes de linha de base e características angiográficas entre ambos os braços. Após 6 meses, os seus resultados clínicos e angiográficos foram comparáveis. As taxas MACE ajustadas após 6 meses foram de 2,01% (0,7/34) e 5,27% (3,5/66) respectivamente em relação aos braços BVS Absorb e XIENCE V (Tabela 8), com a MACE mais baixo observado com o BVS Absorb, uma tendência que é consistente com os resultados dos grupos não ajustados.

Tabela 8: MACE após 6 Meses a partir dos Dados Ajustados IPSW

| Resultado clínico após 6 meses | Sistema BVS Absorb (N = 34)   | XIENCE V (N = 66)              | Valor de P |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|
| MACE [IC de 95%]               | 2,01% (0,7)<br>[0,00%, 6,73%] | 5,27% (3,5)<br>[0,00%, 10,66%] | 0,4398     |

A perda tardia intra-dispositivo após 6 meses nos braços ajustados IPSW foi de 0,14 ± 0,18 mm para o Sistema BVS Absorb vs. 0,12 ± 0,26 mm para o ECSSS XIENCE V, representando uma diferença não significativa de resultados entre o Sistema BVS Absorb e o ECSSS XIENCE V (P = 0,68). Da mesma forma, as diferenças na estenose percentual do diâmetro intra-dispositivo, perda tardia intra-segmentar e estenose percentual do diâmetro intra-segmentar não foram significativas entre os dois dispositivos nesta análise ajustada do Propensity Score (Tabela 9).

Tabela 9: Resultados Angiográficos após 6 Meses a partir dos Dados Ajustados IPSW

| Resultados de QCA após 6 meses                    | Sistema BVS Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | Valor de P |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------|
| Estenose percentual do diâmetro intra-dispositivo | 17,59 ± 8,61                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347     |
| Estenose percentual do diâmetro intra-segmentar   | 23,87 ± 9,48                | 23,83 ± 12,23     | 0,987      |
| Perda tardia intra-dispositivo (mm)               | 0,14 ± 0,18                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849     |
| Perda tardia intra-segmentar (mm)                 | 0,11 ± 0,29                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186     |

##### 8.5.2 Análise de Propensão após 1 Ano

Antes do ajuste de propensão, estava disponível um total de 314 doentes BVS Absorb reunidos da Coorte B e um conjunto de dados provisórios do ABSORB EXTEND, e 905 doentes XIENCE V reunidos do SPIRIT FIRST, SPIRIT II e SPIRIT III com seguimento de 1 ano, independentemente das dimensões do dispositivo utilizado para o seu tratamento. As suas taxas de MACE após 1 ano não ajustadas são de 5,41% (17/314) e 5,64% (51/905), respectivamente.

**Resultados:** Após o ajuste da propensão, 282 doentes do BVS Absorb e 583 do XIENCE V permaneceram para a análise comparativa. Foi alcançado um equilíbrio melhorado entre ambas as coortes, onde as alterações mais surpreendentes foram observadas nas características da lesão, que já não eram estatisticamente diferentes entre as coortes do BVS Absorb e XIENCE V. As taxas de EM, ID-TLR, MACE e TLF (Falha da lesão alvo definida como morte cardíaca, EM relacionado com o vaso alvo e ID-TLR) foram comparáveis entre ambas as coortes ajustadas após 37, 193 e 393 dias. Na Tabela 10 é apresentado um resumo dos principais resultados após 1 ano. Após o ajuste, as taxas de MACE permaneceram comparáveis, com uma taxa numericamente inferior obtida para o BVS Absorb (4,15%, 11,7/282) versus XIENCE V (5,63%, 32,8/583). As respectivas taxas de trombose da plataforma/stent não foram estatisticamente diferentes (0,40% vs. 0,52%, P=0,80).

Tabela 10: Resultados Clínicos após 1 Ano a partir das Coortes Ajustadas IPSW

| Resultados clínicos após 1 ano                               | BVS Absorb (N=282)      | XIENCE V (N=583)        | Valor de P |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| MACE [IC de 95%]                                             | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,63%<br>[3,76%, 7,50%] | 0,35       |
| EM [IC de 95%]                                               | 2,64%<br>[0,77%, 4,51%] | 2,52%<br>[1,25%, 3,80%] | 0,92       |
| ID-TLR [IC de 95%]                                           | 1,95%<br>[0,33%, 3,56%] | 3,10%<br>[1,70%, 4,51%] | 0,33       |
| TLF [IC de 95%]                                              | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,09%<br>[3,30%, 6,87%] | 0,54       |
| Trombose da plataforma/stent definitiva/provável [IC de 95%] | 0,40%<br>[0,0%, 1,14%]  | 0,52%<br>[0,0%, 1,11%]  | 0,80       |

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387-394

**Discussão:** O método de ajuste do Propensity Score alcançou o objectivo de equilibrar as características de linha de base entre ambos os grupos XIENCE V e BVS Absorb de diferentes ensaios ABSORB e SPIRIT. Os resultados ajustados demonstraram que o BVS Absorb é comparável com o stent XIENCE V para perda tardia no stent após 6 meses e para resultados clínicos após 6 meses e 1 ano após a implantação e confirma ainda a comparabilidade entre o BVS Absorb e o XIENCE V no que se refere aos parâmetros encontrados nos dados não ajustados.

8.5.3 Análise de Propensão após 2 Anos

A partir da data de suspensão de dados de 19 de Julho de 2013, antes da análise correspondente do Propensity Score, um total de 250 BVS e 887 XV doentes estiveram disponíveis ao longo de 2 anos. Após a correspondência, 178 doentes BVS e 293 doentes XV permaneceram para a análise comparativa.

**Resultados:** Após o ajuste da correspondência do Propensity Score, as taxas MACE e TLF a 2 anos permaneceram semelhantes entre a coorte do BVS Absorb e a coorte do XIENCE V (6,7% vs. 8,9% para MACE, e 6,2% vs. 8,2% para TLF, respectivamente). A coorte do BVS exibiu uma tendência de ID-TLR mais baixa e taxa de morte cardíaca inferior em relação à coorte do XIENCE V, embora as diferenças não fossem significativas. A taxa de TVF a 2 anos era também numericamente inferior no grupo do BVS (7,3% vs. 12,3%, p = 0,09). As taxas de trombose da plataforma/stent definitiva/provável ajustadas eram semelhantes entre o BVS Absorb e o XIENCE V a 2 anos (0,6%; IC de 95% [0,01%, 3,09%] vs. 1,4%; IC de 95% [0,37%, 3,46%], p = 0,65). Um resumo dos dados-chave é apresentado abaixo na **Tabela 11**.

Tabela 11: Resultados Clínicos após 2 Anos a partir das Coortes Ajustadas IPSW

| Resultados clínicos após 2 anos                        | BVS Absorb (N=178)   | XIENCE V (N=293)      | valor de P |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| Morte cardíaca [IC de 95%]                             | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30       |
| EM [IC de 95%]                                         | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00       |
| ID-TLR [IC de 95%]                                     | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00       |
| TLF [IC de 95%]                                        | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47       |
| MACE [IC de 95%]                                       | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49       |
| TVF [IC de 95%]                                        | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09       |
| Trombose da plataforma definitiva/provável [IC de 95%] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65       |

**Nota:** Os componentes (morte cardíaca, EM e ID-TLR) são apresentados de uma forma não hierárquica

**Discussão:** A comparabilidade entre o BVS Absorb e o XIENCE V demonstrada com a perda tardia dentro da plataforma/stent após 6 meses (apenas na Coorte B), e resultados clínicos após 6 meses e 1 ano foram mantidos ao longo de 2 anos pós-implantação. Os dados colectivos confirmam a comparabilidade entre o BVS Absorb e o XIENCE V com base nas análises do Propensity Score.

8.6 Benefícios da Tecnologia da Plataforma Bioreabsorvível Absorb

Na investigação clínica da Coorte A ABSORB, o BVS Absorb apresentou excelentes resultados clínicos a longo prazo com taxas MACE baixas até aos 5 anos e ausência de qualquer morte cardíaca, ID-TLR, EM com ondas C e trombose de plataforma. A investigação clínica da Coorte B ABSORB confirma estes resultados até 3 anos, incluindo a patência comparável ao XIENCE V. De maneira semelhante, os resultados clínicos do ABSORB EXTEND após 2 anos apoiam os resultados das Coortes A e B. Por conseguinte, o BVS Absorb executa todas as funções de um stent com eluição de fármaco, proporcionando simultaneamente potenciais benefícios futuros em resultado da ausência de um implante metálico permanente. O desaparecimento gradual da plataforma possibilita a cicatrização vascular e o restauro da função vasomotora, conforme discutido nos Resultados Relativos à Função Vasomotora após 2 Anos (secções 8.2.4–8.2.5). A ausência de implante metálico permanente no tecido vascular poderá facilitar quaisquer novas intervenções necessárias ao vaso alvo/à lesão ou na ramificação lateral, seja por meio percutâneo ou cirúrgico, possibilitando, assim, uma maior variedade de opções de tratamento após a bioreabsorção da plataforma. Por fim, ao contrário dos implantes metálicos permanentes, os implantes poliméricos não dão origem a artefactos durante a tomografia computadorizada não invasiva ou a avaliação por ressonância magnética. Isto proporciona o benefício adicional de uma plataforma bioreabsorvível polimérica ser mais compatível com a crescente utilização de imagiologia de seguimento não invasiva do que o que acontece com os stents metálicos, potencialmente facilitando o controlo dos doentes e proporcionando benefícios económicos.

9.0 SELECÇÃO DOS DOENTES E TRATAMENTO

9.1 Individualização do Tratamento

Os riscos e benefícios descritos acima devem ser tidos em consideração para cada doente antes da utilização do Sistema BVS Absorb. Os factores de selecção dos doentes a considerar devem incluir o risco da terapêutica anti-plaquetária. Devem ser especialmente considerados os doentes que tenham sofrido de gastrite ou úlcera péptica recente. Devem ser utilizados fármacos anti-plaquetários em conjunto com o sistema BVS Absorb. Os médicos devem consultar as informações dos ensaios clínicos SPIRIT e do ensaio ABSORB, juntamente com a literatura actual sobre stents com eluição de fármaco/ plataformas, e ter em conta as necessidades específicas de cada doente, para determinar a dose e duração do regime anti-plaquetário/anti-coagulante específico para os seus doentes na prática geral. Recomenda-se um período de duração mínima de seis meses. É muito importante que o doente cumpra as recomendações anti-plaquetárias após o procedimento. A interrupção prematura da medicação anti-plaquetária prescrita pode resultar num maior risco de trombose, EM ou morte. Antes da ICP se for previsível um procedimento cirúrgico ou dentário que requiera a interrupção precoce ou temporária da terapêutica anti-plaquetária, o médico e o doente devem ponderar se uma plataforma com eluição de everolimus e a terapêutica anti-plaquetária associada recomendada constituem a opção ICP adequada. Após a ICP, caso seja recomendado um procedimento cirúrgico ou dentário, os riscos e benefícios do procedimento devem ser ponderados em relação ao possível risco associado à interrupção prematura ou temporária da terapêutica anti-plaquetária.

Os doentes que requirem a interrupção prematura da terapêutica anti-plaquetária na sequência de hemorragia activa significativa, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a eventos cardíacos e, uma vez estabilizados, deve ser reiniciada a terapêutica anti-plaquetária assim que possível, de acordo com o critério dos médicos.

10.0 INFORMAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO PELO MÉDICO

10.1 Inspeção Antes da Utilização

Antes de utilizar o Sistema BVS Absorb, retirar cuidadosamente o sistema da embalagem e inspecionar para ver se apresenta dobras, nós ou outros danos. Verificar se a plataforma não se projecta para além dos marcadores radiopacos e se está ainda correctamente pregueada no cateter de balão. Não utilizar, se forem observados quaisquer defeitos.

10.2 Materiais Necessários

- Cateter(es)-guia com um diâmetro interno mínimo de 6F/1,8 mm/0,070" com o formato correcto para o vaso alvo
- 2–3 seringas (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc de soro fisiológico normal heparinizado (HepNS)
- Fio-guia de 0,36 mm (0,014 polegadas) x 175 cm (comprimento mínimo)
- Válvula hemostática rotativa com 2,44 mm (0,096 polegadas) de diâmetro interno mínimo
- Contraste diluído a 1:1 com soro fisiológico normal
- Dispositivo de insuflação
- Torneira de três vias
- Dispositivo de torção
- Introdutor de fio-guia

10.3 Selecção da Lesão e do Vaso

- Recomenda-se a imagiologia quantitativa para avaliação do diâmetro do vaso alvo na linha de base, para a selecção correcta do tamanho do BVS Absorb.
- Os intervalos de diâmetros do vaso alvo que podem ser tratados no procedimento são indicados na **Tabela 12**, juntamente com o diâmetro do BVS Absorb a utilizar.

Tabela 12: Intervalos de Diâmetros de Vasos Alvo e Diâmetro de BVS Absorb a Utilizar

| Diâmetro proximal e distal do vaso | Diâmetro de BVS Absorb a utilizar |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| ≥2,0 mm e ≤3,0 mm                  | 2,5 mm                            |
| ≥2,5 mm e ≤3,3 mm                  | 3,0 mm                            |
| ≥3,0 mm e ≤3,8 mm                  | 3,5 mm                            |

- Para os casos em que a combinação do diâmetro do vaso alvo e o comprimento da lesão alvo permite o tratamento por mais do que um tamanho de plataforma, a selecção do tamanho da plataforma pode ser efectuada de acordo com o critério do médico.

10.4 Preparação

10.4.1 Remoção da embalagem

**Nota:** A bolsa de alumínio é a barreira estéril. O produto estéril encontra-se dentro desta bolsa — não existe nenhuma bolsa secundária.

- Abri a bolsa a partir do canto superior.
- Remover cuidadosamente o sistema de entrega da sua tubagem protectora para preparação do sistema.
- Durante a remoção, não dobrar ou torcer o hipotubo.

10.4.2 Remoção da Bainha de Camada Dupla

- Segurando o eixo do cateter distal com uma mão, agarre apenas a bainha externa amarela com a outra mão e deslizar suavemente a bainha distalmente.
- Uma divisão longitudinal na bainha interior surge e torna-se visível.
- O estilete e bainha de camada dupla são removidos simultaneamente do sistema de entrega continuando a deslizar a bainha amarela distalmente até as camadas interior e exterior da bainha de camada dupla, bem como o estilete estarem livres do sistema do cateter. Consultar a Secção 6.1 **Manuseamento da Plataforma – Precauções**. Não utilizar o dispositivo se a bainha não puder ser removida conforme indicado.
- Verificar se a plataforma não se projecta para além dos marcadores radiopacos do balão e se as hastes da plataforma não estão levantadas. **Não utilizar, se forem observados quaisquer defeitos.**

10.4.3 Irrigação do Lúmen do Fio-Guia

- Irigar o lúmen do fio-guia com HepNS até que o fluido saia pela ranhura de saída do fio-guia.  
**Nota:** Evitar a manipulação da plataforma ao irrigar o lúmen do fio-guia visto que isso pode perturbar a colocação da plataforma no balão.

10.4.4 Preparação do Sistema de Entrega

- Preparar um dispositivo de insuflação/seringa com um meio de contraste diluído.
- Ligar um dispositivo de insuflação/seringa à torneira; ligá-la à porta de insuflação do produto. Não dobrar o hipotubo do produto ao ligar ao dispositivo de insuflação/à seringa.
- Com a ponta para baixo, orientar o sistema de entrega verticalmente.
- Abri a torneira para o sistema de entrega, aplicar uma pressão negativa durante 30 segundos; soltar para uma posição neutra para encher com o meio de contraste.
- Fechar a torneira para o sistema de entrega; purgar todo o ar do dispositivo de insuflação/seringa.
- Repetir os passos 3 a 5 até que todo o ar seja expellido. Não utilizar o produto se as bolhas persistirem.
- Se foi utilizada uma seringa, ligar um dispositivo de insuflação preparado à torneira.
- Abri a torneira para o sistema de entrega.
- Mantêr na posição neutra.

**Nota:** O diâmetro da plataforma indicado refere-se ao diâmetro interno da plataforma expandida.

10.5 Procedimento de Entrega

- Preparar o ponto de acesso vascular, de acordo com a prática padrão.
- Pré-dilatar a lesão com um cateter de angioplastia coronária transluminal percutânea.** A pré-dilatação é um passo fortemente recomendado e também pode ser utilizado para dimensionar devidamente o vaso.  
**Nota:** Limitar o comprimento da pré-dilatação pelo balão para angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) para evitar criar uma região de lesão no vaso fora dos limites da plataforma Absorb.
- Administrar uma dose padrão de nitroglicerina intracoronária antes de finalizar a RVD na zona alvo.
- Mantêr uma pressão neutra no dispositivo de insuflação. Abri a válvula hemostática rotativa o mais possível.
- Retrocargar o sistema de entrega sobre a parte proximal do fio-guia, mantendo-o posicionado através da lesão alvo.
- Avançar o sistema de entrega sobre o fio-guia até à lesão alvo. Utilizar os marcadores de balão radiopacos para posicionar a plataforma através da lesão; efectuar uma angiografia para confirmar a posição da plataforma.  
**Nota:** Se for necessário remover um sistema de plataforma antes da sua colocação, certificar-se de que o cateter-guia está posicionado coaxialmente em relação ao sistema de entrega da plataforma e retirar cuidadosamente o sistema de entrega da plataforma para dentro do cateter-guia. Se for sentida **qualquer resistência anormal em qualquer momento** durante a remoção da plataforma para dentro do cateter-guia, o conjunto do sistema de entrega da plataforma e do cateter-guia deve ser **removido como uma única unidade**. Isto deve ser efectuado sob visualização directa com fluoroscopia.
- Apertar a válvula hemostática rotativa. A plataforma está agora pronta para ser colocada.

10.6 Procedimento de Colocação

- ATENÇÃO: Consultar o rótulo do produto para obter indicações do diâmetro interno da plataforma *in vitro*, pressão nominal e PNR.**
- Antes da colocação, reconfirmar a posição correcta da plataforma em relação à lesão alvo com os marcadores de balão radiopacos.
- Colocar a plataforma pressurizando lentamente o sistema de entrega em **incrementos de 2 atm, a cada 5 segundos**, até que a plataforma fique completamente expandida. Manter a pressão durante 30 segundos. Expandir completamente a plataforma insuflando-a até à pressão nominal no mínimo. De uma maneira geral, a prática aceite estabelece como alvo uma pressão inicial da colocação que permitirá alcançar uma razão interna da plataforma cerca de 1.1 vezes o diâmetro do vaso de referência.  
**ATENÇÃO: Não exceder a pressão nominal de rebentamento (PNR) identificada de 16 atm (1621 kPa) ou o diâmetro máximo de colocação da plataforma.**
- Utilizar visualização fluoroscópica durante a expansão da plataforma para avaliar devidamente o melhor diâmetro da plataforma em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária nativa (diâmetros do vaso de referência). A plataforma deve estar em contacto completo com a parede arterial para assegurar a melhor expansão da plataforma e aposição apropriada.
- Se necessário, o sistema de entrega pode ser reapressurizado ou pressurizado adicionalmente para assegurar a aposição completa da plataforma à parede da artéria. Cobrir completamente toda a lesão e área tratada pelo balão (incluindo dissecções) com a plataforma Absorb; permitir a cobertura adequada com a plataforma de tecido saudável proximal e distalmente em relação à lesão.
- Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirmar a desinsuflação completa do balão antes de tentar mover o sistema de entrega. Prestar particular atenção à posição do cateter-guia se sentir resistência invulgar ao remover o sistema de entrega da plataforma.  
**Nota:** Consultar a secção 10.8 **Procedimento de Remoção** para obter mais instruções sobre a remoção do sistema de entrega da plataforma.
- Confirmar a posição e colocação da plataforma por meio de técnicas angiográficas padrão. Para assegurar os melhores resultados, a plataforma deve cobrir todo o segmento arterial estenosado. Utilizar visualização fluoroscópica durante a expansão da plataforma para avaliar devidamente o melhor diâmetro da plataforma expandida em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária. A plataforma deve estar com contacto completo com a parede arterial para assegurar a melhor expansão; isto pode ser facilitado por meio de angiografia de rotina, ultra-som intravascular (IVUS) ou tomografia de coerência óptica (OCT).
- Recomendamos a pós-dilatação com um balão não deformável** seguindo as instruções da secção 10.7, desde que o segmento pós-dilatado se encontre dentro dos limites de expansão permitidos da plataforma.

10.7 EXPANSÃO ADICIONAL DA PLATAFORMA COLOCADA

- AS PLATAFORMAS COLOCADAS NÃO DEVEM FICAR SUBDILATADAS.** As plataformas colocadas devem ficar apostas com segurança à parede do vaso. Recomendamos a pós-dilatação com um balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável para assegurar a melhor aposição da plataforma, desde que o segmento pós-dilatado esteja dentro dos limites de expansão permissíveis da plataforma. O segmento com a plataforma deve ser cuidadosamente re-cruzado com o fio-guia prolapsado para evitar danificar a geometria da plataforma. A pós-dilatação deve ser realizada utilizando apenas balões dimensionados para se inserirem nos limites da plataforma. **A tabela de conformidade do balão não deformável selecionado deve ser cuidadosamente analisada antes da dilatação e deverá utilizar-se uma pressão máxima apropriada para garantir que a plataforma excessivamente dilatada.** O limite de dilatação da plataforma é 0,5 mm acima do diâmetro nominal para todas as dimensões da plataforma.  
**ATENÇÃO: Não dilatar a plataforma para além do limite de dilatação, que é 0,5 mm acima do diâmetro nominal. A dilatação excessiva poderá resultar em danos na plataforma.**

| Diâmetro nominal da plataforma | Limite de dilatação                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 2,5 mm                         | 3,00 mm<br>Diâmetro máximo de pós-dilatação |
| 3,0 mm                         | 3,50 mm<br>Diâmetro máximo de pós-dilatação |
| 3,5 mm                         | 4,00 mm<br>Diâmetro máximo de pós-dilatação |

2. Se for necessário mais de um BVS Absorb para cobrir a lesão e a área tratada com balão, para evitar a potencial reestenose do espaço, sugere-se que as plataformas sejam sobrepostas a um mínimo de 1 mm e um máximo de 4 mm. Para assegurar que não existem espaços entre as plataformas, as tiras marcadoras do balão do segundo BVS Absorb devem ser posicionadas dentro da plataforma colocada antes de se proceder à expansão. Recomenda-se não utilizar mais do que dois BVS Absorb para tratar uma lesão.
3. Certificar-se de que o diâmetro final da plataforma corresponde ao diâmetro do vaso de referência para **GARANTIR UMA BOA APOSIÇÃO DA PLATAFORMA**. Reconfirmar a posição da plataforma e resultados angiográficos. Repetir as insuflações até alcançar.

**10.8 Procedimento de Remoção**

**Remoção do cateter de entrega da plataforma/balão de pós-dilatação da plataforma colocada:**

1. Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação. Os balões de maior dimensão e comprimento demoram mais tempo (até 30 segundos) a desinsuflar do que os balões menores e mais curtos. Confirmar a desinsuflação do balão sob fluoroscopia.
2. Posicionar o dispositivo de insuflação na pressão "negativa" ou "neutra".
3. Abrir completamente a válvula hemostática rotativa.
4. Estabilizar a posição do cateter-guia fora do óstio coronário e ancorar na sua devida posição. Manter a colocação do fio-guia através do segmento da plataforma.
5. Remover suavemente o sistema de entrega da plataforma exercendo uma pressão lenta e constante.
6. Apertar a válvula hemostática rotativa.

**Se sentir resistência ao remover o cateter da plataforma colocada, utilizar os seguintes passos para melhorar a retracção do balão:**

- Insuflar novamente o balão até à pressão nominal, desinsuflar e alterar a pressão para o valor neutro.
- Repetir os passos 1 a 5 acima.
- Reavaliar a região com a plataforma após a remoção do balão para assegurar a melhor aposição.

**Nota:** Após remover devidamente o balão da plataforma colocada, se for sentida **qualquer resistência em qualquer momento** durante a remoção do sistema de entrega da plataforma ou balão de pós-dilatação para dentro do cateter-guia, **remova o sistema na sua totalidade como uma única unidade**. Consultar a secção **6.4 Remoção da Plataforma/Sistema – Precauções** para obter instruções específicas sobre a remoção do sistema de entrega.

# Absorb

## System med bioresorberbar vaskulär scaffold

INFORMATION TILL FÖRSKRIVANDE LÄKARE  
Innehållsförteckning

1.0

PRODUKTBESKRIVNING

2.0

LEVERANSFORM

3.0

INDIKATIONER

4.0

KONTRAIINDIKATIONER

5.0

VARNINGAR

6.0

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

7.0

BIVERKNINGAR

8.0

KLINISKA STUDIER AV ABSORB BVS-SYSTEM

8.1

Klinisk prövning av ABSORB

8.2

ABSORB kohort A

8.2.1

Metodologi och aktuell status

8.2.2

Kliniskt resultat vid 5 år

8.2.3

Resultat med angiografi, IVUS och OCT vid 180 dagar och 2 år

8.2.4

Vasomotoriska funktionsresultat vid 2 år

8.2.5

Diskussion

8.3

ABSORB kohort B

8.3.1

Metodologi och aktuell status

8.3.2

Kliniska resultat för hela kohort B

8.3.3

Resultat med angiografi, IVUS och OCT vid 180 dagar och 1, 2 och 3 år

8.3.4

Diskussion

8.4

ABSORB EXTEND

8.4.1

Metodologi och aktuell status

8.4.2

Sammanfattning av kliniska resultat upp till 1 år (interimt brytvärde)

8.4.3

Sammanfattning av kliniska resultat upp till 2 år (interimt brytvärde)

8.5

Propensity score-justerad analys av Absorb BVS-system och XIENCE V

8.5.1

6 månaders propensity-analysis

8.5.2

1 års propensity-analysis

8.5.3

2 års propensity-analysis

8.6

Fördel med Absorb bioresorberbar scaffold-teknik

9.0

PATIENTVAL OCH BEHANDLING

9.1

Individualisering av behandling

10.0

INFORMATION FÖR LÄKAREN

10.1

Beskrining före användning

10.2

Erforderligt material

10.3

Val av kärl och lesion

10.4

Förberedelse

10.4.1

Avlägsnande av förpackning

10.4.2

Avlägsnande av dubbelskiktsskida

10.4.3

Spolning av ledarlumen

10.4.4

Förberedelse av bärarsystem

10.5

Insättning

10.6

Placering

10.7

Ytterligare expansion av den placerade scaffolden

10.8

Avlägsnande

1.0 PRODUKTBESKRIVNING

Absorb-systemet med bioresorberbar vaskulär scaffold (BVS) omfattar:

- En förmonterad scaffold av polymeren poly (L-laktid) (PLLA) belagd med en blandning av det antiproliferativa läkemedlet everolimus och polymeren poly (D-, L-laktid) (PDLLA) i förhållandet 1:1. Den tillgängliga everolimusdosen på scaffolden beskrivs närmare i **tabell 1**.

Tabell 1: Läkemedelsinnehåll i Absorb BVS

| Scaffolddiameter (mm) | Scaffoldlängd (mm) | Läkemedelsdos (µg) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| 2,5, 3,0              | 8                  | 76                 |
| 2,5, 3,0              | 12                 | 114                |
| 2,5, 3,0              | 18                 | 181                |

| Scaffolddiameter (mm) | Scaffoldlängd (mm) | Läkemedelsdos (µg) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| 2,5, 3,0              | 23                 | 228                |
| 2,5, 3,0              | 28                 | 276                |
| 3,5                   | 12                 | 135                |
| 3,5                   | 18                 | 197                |
| 3,5                   | 23                 | 246                |
| 3,5                   | 28                 | 308                |

- Fyra röntgentäta markörer på scaffoldens ändringar visar dess längd före placering och efter expansion i artären eftersom Absorb BVS inte syns under fluoroskopi.
- Två röntgentäta markörer under ballongen ger en fluoroskopisk markering av ballongens arbetslängd och positionen för den ännu inte placerade scaffolden i scaffoldbärarsystemet.
- Absorb BVS-systemet har ett scaffoldbärarsystem av snabbutbytesstyp (rapid exchange (RX)).
- Två proximala skaffmarkörer på bärarsystemet (95 cm och 105 cm proximalt om den distala spetsen) indikerar bärarsystemets relativa position i förhållande till änden på den femoralis eller brakiala guidekatetern. Kateterns arbetslängd är 143 cm.
- En förändring i skaffets färg markerar ledarens utgångshack.

Tabell 2: Produktspecifikationer in vitro

| Scaffoldens diameter (mm) | Scaffoldens längd (mm) | * Kompatibilitet minsta guidekateter (ID) | ** Nominellt scaffoldtryck in vitro |     | Nominellt bristningstryck – RBP |      | Scaffoldens fria area (%) |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-----|---------------------------------|------|---------------------------|
|                           |                        |                                           | atm                                 | kPa | atm                             | kPa  |                           |
| 2,5                       | 8                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 12                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 18                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 23                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 28                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 68                        |
| 3,0                       | 8                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 7                                   | 709 | 16                              | 1621 | 72                        |
| 3,0                       | 12                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 7                                   | 709 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 18                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 7                                   | 709 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 23                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 7                                   | 709 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 28                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 7                                   | 709 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 12                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 18                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 23                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 28                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                        | 6                                   | 608 | 16                              | 1621 | 74                        |

\* Se den enskilda tillverkarens specifikationer angående F-motsvarighet.

\*\* Se till att scaffolden är fullständigt placerad (se avsnitt **10.6 Placering**). Placeringsstrycken ska baseras på lesionens egenkasper.

- TagAlert är en osteril temperaturmonitor för frakt och förvaring av Absorb BVS-systemet. Innan produkten används ska du kontrollera TagAlert-indikatorn genom fönstret på baksidan av produktkådan. Indikatorn ska endast visa OK som den digitala displayen visar (**tabell 3A**). Om något annat visas (se **tabell 3B**) ska produkten inte användas.

Tabell 3: Indikatoralternativ i TagAlert-fönstret, bruksanvisning och anvisningar för kassering

|   | Indikator i fönstret | Bruksanvisning | Kasseringsanvisning                                                                                               |
|---|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                      | Använd         | <br>TagAlert drivs med batteri. Ta ur TagAlert från förpackningen och kassera den i enlighet med gällande regler. |
| B |                      | Använd inte    |                                                                                                                   |

2.0 LEVERANSFORM

**Steril** – Anordningen är steriliserad med elektronstrålning. Icke-pyrogen. Använd inte produkten om förpackningen är skadad eller öppnad.  
Denna engångsprodukt kan inte återanvändas på en annan patient, eftersom den inte är konstruerad att fungera som avsett efter den första användningen. Förändringar i de mekaniska, fysiska och/eller kemiska egenskaperna som blir följden av produktens återanvändning, rengöring och/eller omsterilisering, kan försämra konstruktionens och/eller materialets integritet, vilket leder till kontamination på grund av smala springor och/eller mellanrum och minskad produktsäkerhet och/eller -prestanda. Om originalmärkning saknas kan detta leda till felaktig användning och uttveklig spårbarhet. Om originalförpackning saknas kan detta leda till produktskada, förlust av sterilitet och risk för skador på patienten och/eller användaren.  
**Innehåll** – Ett (1) Absorb-system med bioresorberbar vaskulär scaffold; en (1) TagAlert-temperaturmonitor  
**Förvaring** – Förvaras vid eller under 25 °C (77 °F); avvikelser tillåtna till 30 °C (86 °F).

3.0 INDIKATIONER

Absorb BVS är en temporär scaffold som är indicerad för förbättring av kranskärlslumens diameter. Den kommer så småningom att resorberas och potentiellt underlätta normalisering av kärlfunktionen hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom på grund av *de novo*-lesioner i nativa kransartärer. Den behandlade lesionslängden ska vara mindre än den nominella scaffoldlängden (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) med referenskärlsdiametrar  $\geq 2,0$  mm och  $\leq 3,8$  mm.

4.0 KONTRAIINDIKATIONER

Absorb BVS-systemet är kontraindicerat för användning på:

- patienter för vilka trombocytaggregationshämmande behandling och/eller antikoagulationsbehandling är kontraindicerad

- patienter med konstaterad överkänslighet eller kontraindikation mot acetylsalicylsyra, både heparin och bivalirudin, kloridogrel, tiklodipin, prasugrel och tikagrelor, everolimus, poly (L-laktid), poly (D-, L-laktid) eller platina. Etlör känslighet för kontrastmedel, och som därför inte kan premedicineras adekvat.

5.0 VARNINGAR

- De potentiella långsiktiga fördelarna med Absorb-kranskärlsenheten i jämförelse med tillgängliga terapier ska bekräftas i ytterligare kliniska studier.
- Denna produkt bör inte användas på patienter som troligen inte kan följa den rekommenderade trombocytaggregationshämmande behandlingen.
- Eftersom användningen av denna produkt medför risk för scaffoldtrombos, vaskulära komplikationer och/eller blödningar, är det nödvändigt att välja ut patienter med stor omsorg.
- Oral administrering av everolimus i kombination med cyklosporin har associerats med förhöjda halter av serumkolesterol och triglycerider. Därför ska patienter övervakas beträffande förändringar i lipidprofilerna.
- Personer som är allergiska mot poly (L-laktid), poly (D-, L-laktid), everolimus eller platina kan få en allergisk reaktion mot detta implantat.
- Vi rekommenderar inte behandling av patienter med en lesion där kärlat slingrar sig kraftigt proximalt om eller inom området för lesionen.
- Enheter (dvs. guideskidor) som minskar innerdiametern på guidekatetern utöver Absorb BVS-systemets minsta guidekateterkompatibilitet (**tabell 2**) får inte användas med Absorb BVS-systemet. Undvik att föra in en 5-I-6- eller 6-I-7-guideskida i en guidekateter på 6F eller 7F, eftersom det leder till en innerdiameter som är för liten för användning med Absorb BVS-systemet.
- Ballongdilatation av celler i en placerad Absorb BVS kan skada scaffolden.
- Vi rekommenderar en noggrann selektion av mällesionens referenskärlsdiameter i förhållande till scaffoldens diameter samt adekvat lesionsförberedelse innan scaffolden implanteras för att minimera möjliga skador på scaffolden under placeringen. Vi avråder från behandling av patienter som har en lesion som förhindrar en fullständig tyllning av en angioplastiskballong (exempel: en kraftigt förkalkad lesion som inte har förberetts tillräckligt), eller en lesion med en residualstenos på mer än 40 % enligt visuell bedömning efter predilatation.

6.0 FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

6.1 Scaffoldhantering – försiktighetsåtgärder

- Endast för engångsbruk, endast en inläggning.** Får ej omsteriliseras eller återanvändas. Observera produktens utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Avlägsna inte scaffolden från dess bärarsystem**, eftersom avlägsnande kan skada den och/eller leda till att den emboliseras. Scaffoldsystemet är avsett att användas tillsammans som ett system.
- Bärarsystemet ska inte användas tillsammans med andra stentar.
- Var speciellt noga med att inte hantera eller på något sätt rubba scaffolden på ballongen. Detta är extra viktigt när katetern tas ut ur förpackningen, vid positioneringen över ledaren och vid införandet genom den roterande hemostasventiladaptorn och guidekateterns fäthning.
- Undvik att manipulera, vidröra eller hantera scaffolden** med fingrarna eftersom detta kan skada beläggningen, kontaminera scaffolden eller få den att lossna från bärarballongen.
- Använd endast lämpligt ballongfyllningsmedel. Använd inte luft eller något annat gasformigt medium för att fylla ballongen eftersom detta kan ge upphov till ojämn expansion och svårigheter vid placeringen av scaffolden.

- Insättning av scaffolden bör **endast** utföras av läkare som har genomgått adekvat utbildning.
- Scaffoldimplantation ska endast utföras vid sjukhus där det finns möjlighet att utföra en akut kranskärlsoperation (CABG).
- Efterföljande restenos kan kräva upprepad dilatation av artärsegmentet där scaffolden sitter. Det långsiktiga resultatet av upprepad dilatation av endoteltäckta scaffoldar är för närvarande okänt.

#### 6.2 Scaffoldplacering – försiktighetsåtgärder

- Förbered eller fyll inte bärarsystemet innan scaffolden placeras** på annat sätt än vad som beskrivs här. Använd den teknik för ballongtömning som beskrivs i avsnitt **10.4.4 Förberedelse av bärarsystem**.
- Bedöm referensmålesöns diameter på lämpligt sätt för att undvika överexpansion av scaffolden och säkerställa god scaffoldposition. Detta minskar risken för skador på scaffolden.
- Undvik att inducera undertryck på bärarsystemet medan det förs in i kärlet. Det kan få scaffolden att lossna från ballongen.
- Vrid inte katetern mer än ett (1) helt varv.
- Var försiktig när Absorb BVS förs in genom lesionen. Om flera försök att passera en lesion görs, kan det leda till att scaffolden skadas eller lossnar.
- Implantation av en scaffold kan leda till dissektion av kärlet distalt och/eller proximalt om scaffolden och kan ge upphov till akut avstängning av kärlet vilket kräver ytterligare ingrepp (CABG, ytterligare dilatation, implantation av fler scaffoldar eller annat).
- Expandra inte scaffolden om den inte är rätt positionerad i kärlet. (Se avsnitt **6.4 Avlägsnande av scaffold/system – försiktighetsåtgärder**).
- Vid behandling av flera lesioner inom samma kärl ska scaffoldinsättning/stentning först utföras i den distala lesionen, sedan i den proximala lesionen. Scaffoldinsättning/stentning i denna ordning gör att man slipper passera den proximala scaffolden vid inlaggnngen av den distala scaffolden/stenten, vilket minskar risken för att den proximala scaffolden skadas eller lossnar.
- Undvik scaffoldinsättning över sidogrenar med en diameter ≥ 2,0 mm.** Den fyllda ballongens diameter i det system som används för att placera scaffolden bör vara ungefär lika stor som kärlets diameter. För att säkerställa fullständig expansion av scaffolden bör ballongen fyllas till minst nominellt tryck.
- Överskrid inte det uppåtmått bristningstryck (RBP) som anges på produktetiketten.** Övervakad ballongtrycket under fyllning. Användning av tryck högre än vad som anges på produktetiketten kan resultera i att ballongen bryter, vilket kan medföra skador på intiman samt dissektion.
- Metoder för scaffoldfästerhämtning (användning av ytterligare ledare, slinga och/eller tång) kan resultera i ökat trauma i kranskärlen och/eller vid platsen för kärlaccesen. Komplikationer kan omfatta blödning, hematom eller pseudoaneurysm.
- När flera Absorb bioresorberbara vaskulära scaffoldar och läkemedelsavgivande stentar behövs, får endast Absorb bioresorberbara vaskulära scaffoldar eller läkemedelsavgivande stentar användas. Potentiell interaktion med andra läkemedelsavgivande stentar eller belagda stentar har inte utvärderats och ska undvikas. Om omfattningen av patientens exponering för läkemedel och polymer är direkt relaterad till antalet implanterade scaffoldar. En patient kan få upp till en total scaffoldlängd på 94 mm.
- Säkerheten och effektiviteten för Absorb BVS hos patienter med tidigare brakyterapi av målesönen eller användningen av brakyterapi för att behandla restenos i en Absorb BVS har inte fastställts. Både vaskulär brakyterapi och Absorb BVS förändrar arteriell remodelering. Kombinationen av dessa båda behandlingar har inte undersökts.
- Vid behov kan postdilatation med en icke-ettergivlig ballong utföras** enligt anvisningarna i avsnitt **10.7**, så länge det postdilaterade segmentet är inom scaffoldens tillåtna expensionsgränser.
- En ej expanderad scaffold kan endast dras tillbaka in i guidekatetern **en gång**. En ej expanderad scaffold ska inte förs in i artären igen när den väl dragits tillbaka in i guidekatetern. Upprepade rörelser ut och in genom den distala änden på guidekatetern måste undvikas, eftersom scaffolden kan skadas eller lossna under tillbakadragningen in i guidekatetern.
- Om du märker något motstånd någon gång under avlägsnandet av det ännu inte placerade Absorb BVS-systemet, följ stegen i avsnitt **6.4 Avlägsnande av scaffold/system – försiktighetsåtgärder**.
- I de sällsynta fall där en akut okklusion uppstår efter inlaggnngen av en scaffold, kan ett "balout"-implantat läggas in och placeras inne i scaffolden så att Absorb BVS är helt täckt av "balout"-implantatet. Alla plötsliga kärlavstängningar måste behandlas som akuttill i enlighet med sjukhusets protokoll.

**Obst** Vi rekommenderar att "balout"-ingrepp utförs med en everolimusavgivande metalstent av lämplig storlek.

#### 6.3 Användning i samband med andra förfaranden

- Medan förberedelse av kärl vid komplexa lesioner kan omfatta användning av olika mekaniska aterektomiinstrument, har säkerheten och effektiviteten inte fastställts i kliniska prövningar med användning av antingen mekaniska aterektomiinstrument (riktaade aterektomikatetrar, roterande aterektomikatetrar) eller laserangioplastiskatetrar i samband med Absorb BVS-implantation.

#### 6.4 Avlägsnande av scaffold/system – försiktighetsålgärder

- Avlägsnande av scaffoldbärarsystemet innan scaffolden placeras: Om scaffoldsystemet måste avlägsnas före placeringen ska du säkerställa att guidekatetern är koaxiellt positionerad relativt scaffoldbärarsystemet och försiktigt dra tillbaka scaffoldbärarsystemet in i guidekatetern. Om du märker **onormalt motstånd vid någon tidpunkt** när du drar tillbaka scaffolden in i guidekatetern måste scaffoldbärarsystemet och guidekatetern **tas bort som en enda enhet**. Detta ska utföras under direkt visualisering med fluoroskopi.
- Utdragning av scaffoldbärarsystemet/postdilatationsballongen från den placerade scaffolden:
  - Tom ballongen genom att anbringa negativt tryck på fyllningsinstrumentet. Större och längre ballonger behöver mer tid (upp till 30 sekunder) för att tömmas än mindre och kortare ballonger. Bekräfta ballongtömning under fluoroskopi.
  - Ställ in fyllningsinstrumentet på "negativt" eller "neutralt" tryck.
  - Stabilisera guidekateterns position till precis utanför koronarostom och säkra fastställningen. Bibehåll ledarens position över scaffoldsegmentet.
  - Ta försiktigt bort scaffoldbärarsystemet med ett långsamt och stadigt tryck.
  - Drå åt den roterande hemostasventilen.

#### Anmärkningar:

- Om du känner ett motstånd under utdragnigen av katetern från den placerade scaffolden, använd följande steg för att förbättra ballongåterlindningen:**
  - Fyll ballongen igen upp till nominellt tryck, tom och ändra trycket till neutralt.
  - Upprepa steg 1–5 ovan.
- När du har dragit ut ballongen från den placerade scaffolden ska du, om du **känner ett motstånd när som helst** under utdragnigen av scaffoldbärarsystemet eller postdilatationsballongen in i guidekatetern, **ta bort hela systemet som en enda enhet**.
- Underlåtenhet att följa dessa steg och/eller användning av överdriven kraft på bärarsystemet kan eventuellt leda till förlust av eller skador på scaffolden och/eller bärarsystemets komponenter.
- Om ledarens läge måste bibehållas för efterföljande åtkomst till artär eller lesion, lämnas ledaren kvar på plats medan övriga systemkomponenter avlägsnas.

#### 6.5 Efter implantation – försiktighetsåtgärder

- Om det är nödvändigt att föra ledare, ballonger, bärarsystem eller avbildningskatetrar genom en nyligen placerad scaffold** måste försiktighet iakttas så att scaffoldens geometri inte rubbas.
- Trombocytaggregationshämmande behandling bör administreras efter ingreppet (se avsnitt **9.1 Individualisering av behandling**).

#### 6.6 MRT-uppgifter

Jämförelser med XIENCE PRIME-metallstentar<sup>1</sup> visar att Absorb BVS är MR-säker under specifika betingelser och kan skannas säkert under följande villkor:

- statiskt magnetfält på 3 tesla eller mindre
- spatial gradient på 2 500 gauss/cm eller mindre
- maximal specifik absorptionsfrekvens (SAR) för helkropp på i genomsnitt 2,0 W/kg (normalt driftsätt) under 15 minuters skanning eller mindre.

Absorb BVS bör inte migrera i denna MR-miljö och det bör inte heller uppstå några säkerhetsproblem vad avser uppvärmning av scaffold eller markör. Inga problem förutses när det gäller effekterna av ovanstående MRT-miljö på läkemedelsinnehållet eller läkemedelsfrisättningshastigheten. På grund av materialegenskaperna måste samma begränsande MR-villkor som gäller för XIENCE PRIME-stenten tillämpas striktare för Absorb BVS. Det är okänt om MR-bildens kvalitet försämras om området som ska undersökas ligger i exakt samma område eller relativt nära Absorb BVS-positionen.

\*Bänktester har utförts på XIENCE PRIME-enheter som enstaka stent och som överlappande konfigurationer med en längd på upp till 71 mm. Uppgifterna finns hos Abbott Vascular.

#### 6.7 Läkemedelsinteraktioner

Everolimus metaboliseras i stor utsträckning av cytokrom P4503A4 (CYP3A4) i tarmväggen och levern och är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein. Everolimus har också visats reducera elimineringen av vissa receptbelagda läkemedel när det administrerades oralt tillsammans med cyklosporin (CsA). Därför kan everolimus, när det ordineras som ett oralt läkemedel, interagera med andra läkemedel som inkluderar (men ej begränsat till) hämmare och inducerare av CYP3A4-isozymer. Absorption och påföljande eliminering av everolimus kan påverkas av läkemedel som påverkar dessa vägar. Inga formella studier av läkemedelsinteraktion har utförts med Absorb BVS-systemet. Därför ska vederbörlig hänsyn tas till risken för både systemiska och lokala läkemedelsinteraktioner i kärnvägen vid beslut om implantering av Absorb BVS i en patient som tar ett läkemedel med konstaterad interaktion med everolimus. Everolimus kan, när det ordineras som ett oralt läkemedel, interagera med följande läkemedel eller livsmedel<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4/PgP-hämmare som kan öka everolimus blodkoncentrationer:
  - immunsuppressivt cyklosporin
  - antivampmedel (t.ex. flukonazol, ketokonazol, itraconazol ketokonazol)
  - makrolid antibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
  - kalciumkanalblockerare (t.ex. verapamil, nikardipin, diltiazem)
  - proteashämmare (t.ex. neflinavir, indinavir, amprevnavir)
  - andra substanser (t.ex. cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol).
- CYP3A4-inducerare som kan minska everolimus läkemedelskoncentrationer:
  - antibiotika (t.ex. rifampin, rifabutin)
  - antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
  - omvänt transkriptas-hämmare av icke-nukleosid-typ (t.ex. efavirenz, nevirapin)
  - glukokortikoider (t.ex. dexametason, prednison, prednisolon)
  - HMGCoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, lovastatin)
  - andra substanser (t.ex. johannesört).

#### 6.8 Graviditet

Denna produkt (Absorb BVS-systemet) och everolimus har inte testats på gravida eller ammande kvinnor eller på män som avser att avla barn. Effekter på det växande fostret har inte studerats. Det finns inga kontraindikationer, men riskerna och effekterna på reproduktionsförmågan är hittills okända.

#### 7.0 BIVERKNINGAR

##### 7.1 Observerade biverkningar

Biverkningar som observerats i de kliniska ABSORB-prövningarna och som är relaterade till de viktig kliniska utfallen i form av totalt, hjärtödt, hjärtinfarkt (MI) (Q-våg och icke-Q-våg), mälkärlsrevaskularisering (TLR) (med perkutan koronar intervention [PCI] eller kranskärlsartfrys), scaffoldtrombos och större hjärnkomplikationer (MACE) på grund av ischemi (surmapn av hjärtödt, MI, [ID-TLR] på grund av ischemi) presenteras i **tabell 4**. Alla andra biverkningar redovisas i avsnitt **7.2**.

##### 7.2 Möjliga biverkningar

Biverkningar som kan associeras med perkutan koronar intervention, behandlingsprocedurer och användningen av en koronar scaffold i natva kranskärtär inkluderar, men ej begränsat till, följande:

- plötslig kärlavstängning
- hjärtstillestånd
- komplikationer vid punktionsstället
- hjärt-, lung- eller njursvikt
- myokardinfarkt
- hjärtattampnad
- allergisk reaktion eller överkänslighet mot kontrastmedel, polymeren poly (L-laktid) (PLLA) eller polymeren poly (D- L-laktid) (PDLLA),
- kranskärtarspasm
- allergisk reaktion eller överkänslighet mot kontrastmedel, polymeren poly (L-laktid) (PLLA) eller polymeren poly (D- L-laktid) (PDLLA),
- koronar- eller scaffoldemboli
- koronar- eller scaffoldtrombos
- dödsfall
- dissektion av kranskärtären
- trombocytaggregationshämmande medel eller kontrastmedel

- aneurysm
- arteriell perforering
- arteriell ruptur
- arteriovenös fistel
- arytmier, inklusive förmaks- och kammararytmier
- blödningssamplikationer, som kan kräva transfusion
- myokardischemi
- illamående och kräkningar
- palpitationer
- perikardieell utgjutning
- perifer ischemi (på grund av kärlskada)
- perifer nervskada
- lungödem
- pseudoaneurysm
- njursufficiens/njursvikt
- restenos i segment med insatt scaffold
- distal emboli (luft-, vävnadsemboli eller trombos)
- akut eller ej akut operation
- feber
- hypotoni/hypertoni
- infektion och smärta
- skada på kranskärtären
- chock
- stroke/cerebrovaskulär händelse och TIA
- total okklusion av kranskärl
- instabil eller stabil angina pectoris
- kärlkomplikationer, inklusive ingångsstället, som kan kräva kärreparation
- kammararytmier, inklusive kammarfibrill och kammartakykardi
- kärldissektion.

Biverkningar relaterade till daglig oral administrering av everolimus redovisas i informationsbroschyren för läkemedlet<sup>3,4</sup> och innefattar, men är inte begränsade till, följande:

- buksmärt
- akne
- anemi
- angioneurotiskt ödem
- koagulopati
- diarré
- ödem
- embryofetal toxicitet
- hemolys
- hemolytiskt uremisyndrom
- leversjukdomar
- hepatit
- hyperkolesterolemi
- hyperlipidemi
- hypertoni
- hypertriglyceridemi
- hypogonadism, manlig
- infektion
- interstitiell lungsjukdom
- gulsot
- leukopeni
- förändringar av laboratorievärden (ökning av serumkreatinin, blodglukos och lipider; minskning av hemoglobin, neutrofiler och trombocyter)
- avvikande levervärden
- lymfoceli
- myalgi
- illamående
- oral sårblindning
- smärta
- pankreattit
- perikardieell utgjutning
- pleurautgjutning
- pneumoni
- smittfri pneumonit
- pulmonell alveolar proteinos
- plynefrit
- utslag
- njursvikt
- renal tubulär nekros
- sepsis
- komplikation i operationssår
- trombocytopeni
- trombotisk trombocytopen purpura
- urinvägsinfektion
- venös tromboemboli
- virala, bakteriella och mykotiska infektioner
- kräkning
- sårinfektion.

#### 8.0 KLINISKA STUDIER AV ABSORB BVS-SYSTEMET

##### 8.1 Klinisk prövning av ABSORB

Den kliniska ABSORB-prövningen är en prospektiv, enarmad, öppen, internationell, klinisk multicenterstudie för att utvärdera säkerhet och prestanda för Absorb BVS i kranskärtär. Studien utformades för rekrytering av upp till 30 patienter (kohort A) följt av cirka 80 patienter (kohort B) vid ungefär 10 kliniker i Europa och Asien/Stillahavsområdet.

**Lämplighetskriterier:** Patienterna skulle vara minst 18 år med evidens för angina, myokardischemi eller ett positivt funktionstest, kvinnliga fertila patienter skulle ha ett negativt graviditetstest inom 7 dagar före det primära ingreppet samt använda effektiva preventivmetoder under deltagandet i denna kliniska prövning; patienterna skulle också ha undertecknat ett informerat samtycke före rekryteringen. I de angiografiska inklusionskriterierna ingick: Nominell kärldiameter på 3,0 mm; lesionslängd ≤ 8 mm enligt visuell uppskattning, utvidgat till ≤ 14 mm för scaffolden på 3,0 x 18 mm; % diameterstenos (% DS) ≥ 50 % och < 100 %; TIMI-leve ≥1. I de viktiga angiografiska exklusionskriterierna ingick: aorto-ostialt läge; läge i vänster huvudstam inom 2 mm från ursprunget till LAO eller LCX; kraftig slingrighet proximalt om eller inom lesionen; extrem vinkling (> 90°); kraftig förkalkning; restenos från tidigare intervention; tromb i mälkärt; andra kliniskt signifikanta lesioner i mälkäret eller sidogrenen.

**Behandlingsstrategi:** Predilatation av målesönen var obligatorisk. Planerad överlappande Absorb BVS var inte tillåten. En eventuell "balout" måste göras med överlappning av en XIENCE V-stent av lämplig längd, och om någon sådan inte var tillgänglig, med en sirolimusavgivande CYPHER<sup>®</sup>-stent, men "balout" med Absorb BVS var inte tillåtet. Postdilatation utfördes enligt operationsens bedömning, men endast med användning av ballonger med en storlek som passade inom scaffoldens gränser.

**Regim med trombocytaggregationshämmande läkemedel:** Patienter som inte stod på kronisk terapi med trombocytaggregationshämmande läkemedel eller acetylsalicylsyra måste få en laddningsdos med klotidogrelibisulfat ≥ 300 mg och acetylsalicylsyra ≥ 300 mg om möjligt 6–72 timmar före det primära ingreppet, men högst 1 timme efter ingreppet. Alla patienter måste få antikoagulas och annan terapi under scaffoldimplantation enligt vårdstandarden på kliniken. Alla patienter skulle få underhållsbehandling med 75 mg klotidogrelibisulfat dagligen under minst 6 månader och ≥ 75 mg acetylsalicylsyra dagligen under hela den kliniska studien (5 år). Patienter som utveckade känslighet mot klotidogrelibisulfat fick byta till klotidinhydroklorid vid en dos som földe sjukhusets standardpraxis.

##### 8.2 ABSORB kohort A

##### 8.2.1 Metodologi och aktuell status

Totalt rekryterades 30 patienter i kohort A mellan 7 mars 2006 och 18 juli 2006 vid fyra kliniker i Europa och Nya Zeeland.

I ABSORB kohort A-prövningen implanterades Absorb kohort A-BVS i patienter med en enstaka de *novo*-nativ lesion i en koronarartär. Rekryteringen startade med storfekten 3,0 x 12 mm. Storleken 3,0 x 18 mm blev tillgänglig senare under rekryteringen och användes bara på 2 patienter.

<sup>1</sup> Förskrivningsinformation för Certican<sup>®</sup>, datum för senaste ändring 21 maj 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Produktresumé för Afinitor<sup>®</sup>, datum för godkännande november 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Förskrivningsinformation för Certican<sup>®</sup>, datum för senaste ändring 21 maj 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Produktresumé för Afinitor<sup>®</sup>, datum för godkännande november 2013. Novartis.

Klinisk uppföljning under 30, 180, 270 dagar, 1 år, 18 månader, 2 år, 3 år, 4 år och 5 år, och data från angiografi, IVUS, IVUS-VH, palpagraf och OCT vid 180 dagar och 2 år är tillgängliga. Även MSC2-data vid 18 månader och koronara vasomotoriska testdata vid 2 år finns tillgängliga. Inga ytterligare kliniska observationer kommer att utföras för ABSORB kohort A eftersom 5-årsuppföljningen var den sista besöksstidpunkten.

8.2.2 Kliniskt resultat vid 5 år

Vid 5 år var frekvensen för MACE (definierat som det sammansatta resultatmåttet för hjärtdöd, MI eller TLR på grund av ischemi) 3,4 % (tabell 4). Endast en icke-Q-vägs hjärtinfarkt (troponin-maxvärde 2,21 µg/l) inträffade i samband med behandlingen av en icke-flödesbegränsande stenosis (QCA-diameterstenos 42 %) i en Absorb BVS som implanterades 46 dagar tidigare hos en patient som haft en episod med viloangina utan elektrofgrafisk evidens för ischemi. På grund av en upplevd säkerhetsrisk täcktes polymer-scaffolden med en läkemedelsavgivande metallstent. Ingen ny MACE registrerades mellan 6 månader och 5 år. Inga fall av scaffolddrombos uppmök enligt protokollet eller definitionerna från konsortiet för akademisk forskning (ARC).

Tabell 4: Kliniskt resultat vid 5 år

| Hierarkiska uppmätningar                                                                                                                                                                                                                   | 6 månader (N = 30) | 12 månader (N = 29) † | 2 år (N = 29) † | 3 år (N = 29) † | 4 år (N = 29) † | 5 år (N = 29) † |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hjärtdöd, %                                                                                                                                                                                                                                | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| MI, % (n)                                                                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)         |
| Q-vägs-MI                                                                                                                                                                                                                                  | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Icke-Q-vägs MI                                                                                                                                                                                                                             | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| TLR på grund av ischemi, %                                                                                                                                                                                                                 | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| med PCI                                                                                                                                                                                                                                    | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| med CABG                                                                                                                                                                                                                                   | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| MACE p.g.a. ischemi (hjärtdöd, MI eller TLR p.g.a. ischemi, % (n))                                                                                                                                                                         | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Scaffoldtrombos, %                                                                                                                                                                                                                         | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| <b>Anmärkningar:</b>                                                                                                                                                                                                                       |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| • Närmare exkluderar patienter utan uppföljningsuppgifter och som inte upplevde någon av följande händelser: dödsfall, MI, någon revaskularisering (TLR, TVR, NTVR).                                                                       |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| † En patient drog sig officiellt ur studien efter 6 månader.                                                                                                                                                                               |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| * Denna patient genomgick även en TLR, som inte definierades som TLR p.g.a. ischemi (diameter stenosis = 42 %), följt av postoperativt troponin definierat som icke-Q-vägs-MI och avled av sin Hodgkins sjukdom 888 dagar efter ingreppet. |                    |                       |                 |                 |                 |                 |

8.2.3 Resultat med angiografi, IVUS och OCT vid 180 dagar och 2 år

OCA-resultat samlades in från baslinjen, efter ingreppet, vid 180 dagar och 2 år. Data vid 180 dagar visade en godtagbar sen minskning på 0,43 ± 0,37 mm i scaffolden som eventuellt berodde på biotaktiv remodellering eller mekanisk sen rekyefekt. Från 180 dagar till 2 år var förändringen i sen minskning i scaffolden mycket liten (0,48 ± 0,28 mm).

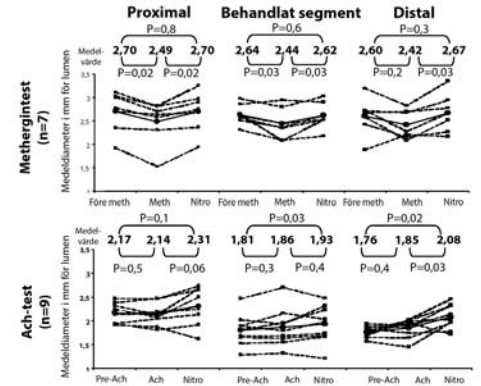
Analysen av det intravaskulära ultraljudet (IVUS) med gränskala vid 180 dagar visade en signifikant reduktion av den genomsnittliga lumenarean (6,04 ± 1,12 mm² efter ingreppet jämfört med 5,19 ± 1,33 mm² vid 180 dagar; p < 0,001). Kärlearen förblev konstant mellan baslinjen och uppföljningen vid 180 dagar (13,49 ± 3,74 mm² jämfört med 13,79 ± 3,84 mm²), vilket visar på frånvaron av signifikant expansiv eller konstruktiv remodellering. Vid 2 år var den huvudsakliga observationen med gränskala-IVUS, ökningen av minsta lumenarean och genomsnittlig lumenarea-volym, tillsammans med en signifikant minskning av plakcarda-/volym mellan 6 månader och 2 år.

OCT-gruppen vid 180 dagar (n = 13) tillhandahöll totalt 671 tydliga stag för visuell evaluering, varav 93 % låg väl an mot kärnväggen, och 99 % var täckta av vävnad. Gruppen med seriell OCT (n = 7) hade seriella data efter ingreppet vid 180 dagar och 2 år (ITT-population). Antalet tydliga stag minskade från 403 vid baslinjen till 368 vid 180 dagar och till 264 vid 2-årsuppföljningen (en reduktion med 34,5 % på två år), alla väl täckta och väl anlagande mot kärnväggen. Preklinisk analys med direkt jämförelse mellan OCT före explantering och histologi efter explantering indikerar att det inte finns något samband mellan närvaron eller frånvaron av strukturer som syns med OCT (tydliga stag) och närvaron eller frånvaron av polyaktidpolymer i kärlet. Härav följer att strukturer som syns med OCT (tydliga stag) inte alltid beror på bristande resorption, men frånvaron av tydliga stag med OCT bekräftar resorption. Lumenformen var regelbunden med små, väl avgränsade kanter i samtliga fall, och ingen intraluminal vävnad observerades. Viktigt var att den minsta och genomsnittliga lumenarean minskade signifikant mellan ingreppet och 180 dagar, men ökade numeriskt mellan 180 dagar och 2 år.

8.2.4 Vasomotoriska funktionsresultat vid 2 år

Den vasomotoriska funktionen proximalt, inom och distalt om de behandlade (där scaffold satts in) segmenten vid 2 år evaluerades med antingen endoteleberoende vasokonstriktiv metasytrogonvinnmaleat (Methergin, Novartis, Basel, Schweiz), eller endoteliumberoende acetylkolin (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), beroende på lokal praxis. I mäteringsgruppen (n = 7) observerades signifikant vasokonstriktion i proximala segment och segment med insatt scaffold (figur 1). I acetylkolingruppen (n = 9) observerades vasodilatation hos fem patienter, även om den totala förändringen i kärldimension inte var statistiskt signifikant. Efter 2 år hade nitrat inducerat en signifikant vasodilatation i segmenten med insatt scaffold och i de distala segmenten i förhållande till baslinjen (innan acetylkolin satts in). Dessa resultat tyder på att den vasomotoriska funktionen potentiellt återställdes i de behandlade segmenten när Absorb kohort A-BVS:en hade resorberats. Ytterligare data om vaskulära reaktioner samlas in från pågående kliniska provningar. Parvisa jämförelser mellan de olika tidpunkterna utfördes med ett Wilcoxons teckenranktest för kontinuerliga variabler.

Figur 1: Resultat av acetylkolin- och meterginsten i proximala, scaffoldförsedda och distala segment



8.2.5 Diskussion

I denna prospektiva, öppna singelgruppsstudie uppvissade Absorb BVS akut framgång och säkerhet efter de första 30 dagarna efter implantation: 100 % framgång för ingreppet, 94 % framgång för produkten samt framgångsrik revaskularisering av mållesionen enligt analyser av angiografi och IVUS efter ingreppet. Den utmärkta kliniska säkerheten kvarstår under 5 år utan någon registrering av kardiella dödsfall, mållesionsrevaskulariseringar på grund av ischemi eller scaffolddrombos, och endast en icke-Q-vägs hjärtinfarkt vid 5 år. Trots utsättande av tenopindylamidekmedl uppom ingen scaffolddrombos, och ingen ytterligare klinisk restenos i mållesionen på grund av ischemi var uppenbar vid 5 år.

Användningen av flera bildåtergivningsmodaliteter gav flera viktiga fynd. Vid 180 dagar sågs en godtagbar angiografisk sen minskning på 0,43 mm i scaffolden. Denna minskning var större än vad som tidigare observerats i XIENCE V vid 6 månader (SPIRIT FIRST), eventuellt på grund av biotaktiv remodellering eller mekanisk sen rekyefekt. IVUS-resultaten visade låg neointimal hyperplasi i scaffolden: 5,32 % volymobstruktion inne i scaffolden, 4,09 mm³ neointimal volym inne i scaffolden. Detta bekräftar en positiv läkemedelseffekt i fråga om att hämma restenos.

Vid 2 år visade angiografiska resultat en godtagbar sen minskning i scaffolden efter 2 år på 0,48 mm med minimala förändringar från 6 månader (0,43 mm) till 2 år. Som kontrast visade både IVUS- och OCT-data sena lumenala förändringar från 6 månader till 2 år. De kontrasterande fynden av sena förändringar av lumendimensionen mellan angiografi och intrakoronär avbildning väntar på att bekräftas i framtida kliniska studier.

Vid 2 år hade molekylvikt och massa minskat i sådan omfattning att ekogeniciteten hade gått förändrad och det inte längre gick att urskilja stag med intravaskulär ultraljud, vilket innebär att det fanns få strukturer som kunde ses med IVUS. Hos några patienter kunde strukturer relaterade till kärlläkning påvisas med OCT. Hos dessa patienter visade OCT en optiskt homogen kärnväggstruktur som, sammantaget med den potentiella återställningen av kärnrelser, tyder på läkning av artären.

8.3 ABSORB kohort B

8.3.1 Metodologi och aktuell status

Baserat på den starka säkerhetsprofilen som observerades för Absorb kohort A BVS-system i kohort A, inleddes kohort B i ABSORB-prövningen den 19 mars 2009 för att utvärdera Absorb BVS-systemet i en prospektiv, öppen multicenter-registerstudie. Patienter med upp till två de novo-lesioner i nativa kranstrarter i separata epikardiella kärn med visuellt upptäckta nominella kärldiameter på 3,0 mm och lesionslängd(er) ≤ 14 mm rekryterades, och fick en Absorb BVS på 3,0 x 18 mm per behandlad lesion. Tolv kliniker i Europa, Australien och Nya Zeeland deltog i studien.

Rekrytering av 101 patienter (45 patienter i grupp 1 med avbildningsuppföljning vid 180 dagar och 2 år, och 56 patienter i grupp 2 med avbildningsuppföljning vid 1 år och 3 år) i kohort B slutfördes den 6 november 2009. För tillfället finns kliniska data tillgängliga för efter ingrepp, 6 månader, 9 månader, 1 år, 2 år och 3 år. Dessutom är 2-års resultat med angiografi och IVUS tillgängliga för patienterna i grupp 1, och likartade data vid 1 år och 3 år för patienterna i grupp 2. Uppföljning pågår. Patienterna följs upp under 5 år.

8.3.2 Kliniska resultat för hela kohort B

I tabell 5 visas kliniska resultat t.o.m. 3 år för alla patienter i ABSORB-prövningens kohort B (101 patienter).

Tabell 5: Hierarkiska kliniska resultat för kohort B (ITT-population)

|                                                                    | 30 dagar | 6 månader | 9 månader | 1 år    | 2 år     | 3 år      |
|--------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                    | N = 101  | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Hjärtdöd, %                                                        | 0 (0)    | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)   | 0 (0)    | 0 (0)     |
| MI, % (n)                                                          | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-vägs-MI                                                          | 0 (0)    | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)   | 0 (0)    | 0 (0)     |
| Icke-Q-vägs MI                                                     | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR p.g.a. ischemi, % (n)                                          | 0 (0)    | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| med PCI                                                            | 0 (0)    | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| med CABG                                                           | 0 (0)    | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)   | 0 (0)    | 0 (0)     |
| MACE p.g.a. ischemi (hjärtdöd, MI eller TLR p.g.a. ischemi, % (n)) | 2,0 (2)  | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Scaffolddrombos (%)                                                | 0 (0)    | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)   | 0 (0)    | 0 (0)     |

Data anges i % (antal patienter), MACE = (hjärtdöd, MI eller TLR på grund av ischemi), \* En patient kunde inte följas upp efter 2-årsbesök.

För hela kohort B (101 patienter) inträffade tre icke-Q-vägs hjärtinfarkter, två under sjukhusvistelse, och en vid dag 43 efter ingreppet. Sju ID-TLR (mårkskrivskuläring p.g.a. ischemi) per PCI har rapporterats t.o.m. 3 år. Den totala MACE-frekvensen vid 3 år var 10,0 % och det fanns inga fall av hjärtdöd eller scaffolddrombos enligt protokollet eller ARC-definitionerna.

Resultaten vid 3 år för hela kohort B (101 patienter) stämmer med resultaten för kohort A (30 patienter) utfall vid 3 år. De kliniska resultaten vid 36 månader avslöjar en MACE-frekvens på 3,4 % och 10,0 % i ABSORB-kohort A respektive hela kohort B. Vidare fanns det inga fall av hjärtdöd eller scaffolddrombos i någon av grupperna. De kliniska kohort B-resultaten fortsätter att stödja prestanda och säkerhet som etablerades i kohort A-prövningarna.

8.3.3 Resultat med angiografi, IVUS och OCT vid 180 dagar och 1, 2 och 3 år

De angiografiska resultaten vid 180 dagar och kohort B grupp 1 (kohort B1) uppvissade en sen minskning på 0,19 mm (N = 42) vilket står sig väl jämfört med den sena minskning på 0,10 mm (N = 23) för 3,0 x 18 mm XIENCE V som observerades i prövningen SPIRIT FIRST. (XIENCE V ECSSS) som observerades i SPIRIT FIRST: första prövning på mänskliga och visar en gynnsam förbättring från 0,43 mm sen minskning (N = 26) från kohort A.

Vid 180 dagar visade IVUS-resultaten från kohort B1 begränsad neointimal hyperplasi i scaffolden, volymobstruktionen (VO) var 1,2 % (N = 40) och arean för den neointimala hyperplasi var 0,08 mm² (N = 40). Dessa resultat kan mäta sig med resultaten för XIENCE V ECSSS i SPIRIT FIRST (VO på 8,0 % [N = 21] och NIH-area på 0,56 mm² [N = 21]) och för kohort A (VO på 5,3 % [N = 25] och NIH-area på 0,29 mm² [N = 25]). Så som observerades i kohort A, visade IVUS-resultaten vid 6 månader en signifikant reduktion av den genomsnittliga lumenarean (6,60 ± 1,22 mm² [N = 37] efter ingreppet jämfört med 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] vid 180 dagar; p = 0,0048). Kärlearen förblev jämförbar mellan baslinjen och uppföljningen vid 180 dagar (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] jämfört med 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), vilket visar på frånvaron av signifikant expansiv eller konstruktiv remodellering.

De angiografiska 1-årsresultaten från kohort B grupp 2 (kohort B2) uppvissade en sen minskning på 0,27 mm (N = 56) vilket kan mäta sig med den sena minskningen på 0,23 mm (N = 22) för 3,0 x 18 mm XIENCE V som observerades i prövningen SPIRIT FIRST. Vid 1 år visade IVUS-resultaten från kohort B2 (N = 54) begränsad neointimal hyperplasi i scaffolden, procentandelen areabstruktion i scaffolden och arean för neointimal hyperplasi var minimala (1,43 % respektive 0,09 mm²). Med tiden skedde en statistiskt signifikant men inte kliniskt relevant ökning av total plakcarda med en samtidigt ökning av kärlearen. Vidare förblev genomsnittlig lumenarean stabil från strax efter ingreppet (6,31 ± 0,95 mm²) till efter 1 år (6,33 ± 1,17 mm²). Enligt OCT fanns ingen signifikant ändring i den genomsnittliga och minsta scaffoldarean mellan mätningarna strax efter ingreppet och vid 1 år (N = 21). Den minsta lumenarean minskade endast mycket lite medan den genomsnittliga lumenarean minskade signifikant till följd av genomsnittligt neointimal areatillväxt (1,34 ± 0,67 mm²), men denna minskning var inte kliniskt signifikant. Ökningen av stenosis i lumenarean var statistiskt signifikant från 20,2 % strax efter ingreppet till 26,9 % vid 1 år, men var inte kliniskt relevant. Dessa data ger ytterligare stöd för att det inte skedde någon reduktion i scaffoldarean.

Avbildningsresultat vid 2 år från kohort B grupp 1 (kohort B1) visade en angiografisk sen minskning på 0,27 mm (N = 38) i scaffolden, vilket är väl jämförbart med sen minskning observerad vid 1 år för kohort B2, men är lägre än 0,33 mm (N = 83) som rapporterats från XIENCE V i SPIRIT I. IVUS-uppgifterna vid 2 år (N = 33) avslöjade ett unikt fynd för Absorb BVS, nämligen en utvidgning i den genomsnittliga scaffoldarean mellan 6 månader och 2 år (6,42 mm² jämfört med 7,08 mm²; p < 0,0001). Denna utvidgning var större än den observerade ökningen av neointimal hyperplasi och följdes åt av en ökad genomsnittlig lumenarean (6,36 mm² jämfört med 6,85 mm²; p = 0,0105). IVUS-fynden rapporterades med jämförande parvis (seriell) analys, 6 månader, och 2 år efter ingreppet. Likaså rapporterades OCT-uppgifter (N = 23) med parvis (seriell) analys, och visade att efter 6 månader till 2 år minskade det genomsnittliga stagkärnområdet från 0,20 till 0,15 mm² (p < 0,0001), det genomsnittliga neointimala området ökade men förblev minimalt vid 2 år (1,43 mm² jämfört med 2,11 mm²; p < 0,0001) och genomsnittlig lumenarean var oförändrad. Dessutom ökade den genomsnittliga scaffoldarean från 7,47 till 8,24 mm² (p = 0,0155) från ingreppet till 2 år, vilket indikerar förstärkning av scaffoldens mekaniska integritet och potentiell expansion av kärlet. Scaffoldstagens täckning av neointima var nästan slutförd vid 6 månader (98 %) och 2 år (99 %).

Vid 3 år efter ingreppet avslöjade IVUS-resultat från kohort B grupp 2 (kohort B2, N = 44) scaffoldutvidgning (medelscaffoldarean på 6,35 ± 0,99 mm² vid 1 år jämfört med 7,08 ± 1,55 mm² vid 3 år, p < 0,0001) och ökad genomsnittlig lumenarean (6,35 ± 1,17 mm² vid 1 år jämfört med 6,81 ± 1,62 mm² vid 3 år, p = 0,0006). Den sena lumenala utvidgningen är särskilt intressant eftersom kärlearen bevarades (medelskärlearen på 14,43 ± 2,64 mm² vid 1 år jämfört med 14,58 ± 2,67 mm² vid 3 år; p = 0,407), trots en ökning av den neointimala arean (0,08 ± 0,13 mm² vid 1 år jämfört med 0,28 ± 0,41 mm² vid 3 år, p < 0,0001). OCT-resultaten vid 3 år (N = 18) avslöjade även scaffoldutvidgning mellan 1 och 3 år (medelscaffoldarean på 7,51 ± 0,95 mm² vid 1 år jämfört med 8,64 ± 2,15 mm² vid 3 år; p = 0,0008). Lumenarean förblev relativt konstant (6,01 ± 1,29 mm² vid 1 år jämfört med 6,09 ± 1,67 mm² vid 3 år; p = 0,679). Kärlearen mättes inte eftersom OCT inte kan avgränsa den externa elastiska plattan. Totalt sett förblev neointimal hyperplasi liten även om det fanns en ökning i neointimal hyperplasi mellan 1 och 3 år (neointimal medelarean på 1,41 ± 0,68 mm² vid 1 år jämfört med 2,35 ± 0,68 mm² vid 3 år; p < 0,0001).

8.3.4 Diskussion

Totalt rekryterades 101 patienter med kliniska data tillgängliga upp till 3 år för hela kohorten. Dessutom är avbildningsdata vid 180 dagar och 2 år tillgängliga för de 45 patienterna i kohort B1, och vid 1 och 3 år för de 56 patienterna i kohort B2. Totalt sett har Absorb BVS-systemet visat en akut framgång (98 % lyckade ingrepp och 100 % framgång för produkten) och säkerhet upp till 3 år efter implantation. Vid 3 år var MACE-frekvensen fortsatt låg på 3,4 % och 10,0 % i ABSORB kohort A-gruppen respektive kohort B-gruppen. Vidare fanns det inga fall av hjärtdöd eller scaffolddrombos i någon kohort. Baserat på dessa resultat, fortsätter fastställandet av prestanda och säkerhet i kohort A och kohort B-studierna.

Avbildningsresultaten för kohort B indikerar att angiografisk sen minskning tydligt stabiliserats mellan 1 och 3 år i grupp B1 och grupp B2 indikerar IVUS-resultaten en sen expansion av scaffold- och lumenmätt mellan 6 månader och 2 år, och mellan respektive 1 och 3 år, vilket var konsekvent med en scaffolddexpansion som observerades med OCT. Dessa resultat tyder på scaffoldbioreosorption tillsammans med förstärkning av strukturell integritet. Detta fenomen är unikt för bioreosorberbara vaskulära scaffolder och står i kontrast till seriell IVUS-avbildning av metall-DES, där sen lumenexpansion inte har observerats. Uppföljning pågår. Patienterna följs upp under 5 år.

8.4 ABSORB EXTEND

Det primära målet med ABSORB EXTEND-studien är att fortsätta bedöma säkerheten och prestanda för Absorb BVS-systemet i en större patientgrupp över flera globala geografier. Denna studie samlar kliniska data utan effekterna av omfattande behandling. Behandlade lesioner är lite mer komplexa än de som ingår i tidigare ABSORB-studier. Längre lesioner är tillåtna med planerad överlappning av Absorb BVS, eller genom att använda långa Absorb BVS-storlekar när de blir tillgängliga. I följande avsnitt sammanfattas studiens utformning och tillfälliga kliniska resultat från ABSORB EXTEND-studien.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzulyo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009; 24(4):339-47.

8.4.1 Metodologi och aktuell status

ABSORB EXTEND är en prospektiv, enarmad öppen klinisk studie som är planerad att registrera upp till 1 000 personer på upp till 100 globala platser. Varje patient får behandling av upp till maximalt två de *de novo*-lesioner i nativa kranskärl med varje lesion i olika epikardiella kärl. Patienter som har målsläensionslängd ≤ 28 mm och storlek på referenskärl som är lämplig att behandlas med Absorb BVS kan registreras i ABSORB EXTEND. 3,0 x 18 mm Absorb BVS har varit tillgänglig från och med studiens registrering. 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 och 3,5 x 28 mm har införivats i studien efterhand som de blev tillgängliga. Rekryteringen var färdig i ABSORB EXTEND med 807 patienter i oktober 2013. Patienterna kommer att följas i upp till 3 år.

8.4.2 Sammanfattning av kliniska resultat upp till 1 år (interimrt brytvärde)

Av de totalt 605 patienter som var registrerade i ABSORB EXTEND fanns 3 december 2012 kliniska uppföljningsdata från 37 dagar (30 dagar + 7 dagars fönstör), 194 dagar (180 dagar + 14 dagars fönstör) och 393 dagar (365 dagar + 28 dagars fönstör) tillgängliga för 591, 537 respektive 450 patienter (tabell 6). De sammansatta resultatmått presenteras med protokolldefinitioner för MI. Komponenttall baseras på icke-hierarkiska beräkningar om inget annat anges.

Tabell 6: ABSORB EXTEND – antal patienter med biverkningar på grund av ischemi under 393 dagar (samtliga patienter är registrerade population)

| Händelser              | ABSORB EXTEND<br>0–37 dagar<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0–194 dagar<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0–393 dagar<br>(N = 450) |
|------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hierarkisk MACE        | 2.4 % (14/591)                           | 3.0 % (16/537)                            | 4.2 % (19/450)                            |
| Hierarkiska TVF        | 2.4 % (14/591)                           | 3.4 % (18/537)                            | 4.7 % (21/450)                            |
| Icke-hierarkiska antal |                                          |                                           |                                           |
| Hjärtdöd               | 0.2 % (1/591)                            | 0.2 % (1/537)                             | 0.2 % (1/450)                             |
| MI                     | 2.4 % (14/591)                           | 2.8 % (15/537)                            | 2.9 % (13/450)                            |
| QMI                    | 0.7 % (4/591)                            | 0.6 % (3/537)                             | 0.9 % (4/450)                             |
| NQMI                   | 1.7 % (10/591)                           | 2.2 % (12/537)                            | 2.0 % (9/450)                             |
| ID-TLR                 | 0.3 % (2/591)                            | 0.6 % (3/537)                             | 1.8 % (8/450)                             |
| ID-icke-TL TVR         | 0.0 % (0/591)                            | 0.6 % (3/537)                             | 0.9 % (4/450)                             |
| Scaffoldtrombos        | 0–30 dagar                               | 0–194 dagar                               | 0–393 dagar                               |
| Definitiv              | 0.3 % (2/591)                            | 0.4 % (2/537)                             | 0.7 % (3/449)                             |
| Sannolik               | 0.2 % (1/591)                            | 0.2 % (1/536)                             | 0.2 % (1/449)                             |
| Definitiv/sannolik     | 0.5 % (3/591)                            | 0.6 % (3/536)                             | 0.9 % (4/449)                             |

Obs! Patienter räknas endast en gång för varje typ av händelse under varje tidsperiod.  
Obs! Alla tabellposter beräknades baserat på uppgifter från data med bryldatum den 3 december 2012.

37-dagars MACE- och TVF-talen på 2,4 % drevs av MI-händelser (10 NQMI och 3 QMI hierarkiskt) som alla var relaterade till målkärl. Det förekom en hjärtdöd enligt ARC-definitionen. Det övergripande icke-hierarkiska MI-resultatet på 37 dagar var 2,4 % (14/591) (10 NQMI och 4 QMI).

MACE-resultatets ökning till 3,0 % vid 6 månader, hänförs främst till 15 hierarkiska MI och 1 hjärtdöd. TVF-resultatet vid 6 månader var 3,4 % (18/537 [1 hjärtdöd, 15 MI och 2 ID-icke-TL TVR hierarkiskt]). En patient som dog dag 108 bedömdes som hjärtdöd enligt ARC-definitionen för hjärtdöd (0,2 % vid 194 dagar, 1/537). Inget Absorb BVS implanterades i mållesionen i denna patient eftersom det fanns svårigheter att korsa lesionen med Absorb BVS. Metallisk överlomsbehandling stent implanterades i stället. Under samma period var ID-TLR-resultatet 0,6 % (3/537) på grund av förekomsten av två ID-TLR-händelser med PCI och en ID-TLR-händelse med CABG. ID-icke-TL TVR-resultatet var 0,6 % (2/537) på grund av förekomsten av två ID-icke-TL TVR-händelser med CABG och en ID-icke-TL TVR-händelse med PCI.

Vid år 1 var MACE-resultatet 4,2 % (19/450 [1 hjärtdöd, 13 MI (per protokoll) och 5 ID-TLR hierarkiskt]). TVF-resultatet var 4,7 % (21/450 [1 hjärtdöd, 13 MI (per protokoll), 5 ID-TLR, och 2 ID-icke-TL TVR hierarkiskt]). Det övergripande icke-hierarkiska MI-resultatet (per protokoll) på 393 dagar var 2,9 % (13/450) (9 NQMI och 4 QMI).

8.4.3 Sammanfattning av kliniska resultat upp till 2 år (interimrt brytvärde)

I undergruppen med de första 250 patienterna som nådde 2 års uppföljning (758 dagar) (brytdatum 19 juli 2013), förekom ett fall av hjärtdöd och 758-dagars MACE och frekvens var låg (7,3 %). TLF- och TVF-frekvenserna var också låga vid respektive 6,9 % och 8,1 %. Den ARC-definerade definitiva + möjliga scaffoldtrombosfrekvensen under 758 dagar för denna population var 0,8 %.

Tabell 7: ABSORB EXTEND – antal patienter med biverkningar på grund av ischemi under 758 dagar (250 patienter är registrerad population)

| Händelser                                       | 30 dagar,<br>n = 250<br>(30 ±<br>7 dagar) | 6 månader,<br>n = 250<br>(180 ±<br>14 dagar) | 1 år,<br>n = 250<br>(365 ±<br>28 dagar) | 2 år,<br>n = 250<br>(730 ±<br>28 dagar) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Hierarkisk, per<br>protokoll                    |                                           |                                              |                                         |                                         |
| MACE                                            | 2.0 % (5/250)                             | 2.8 % (7/250)                                | 4.4 % (11/250)                          | 7.3 % (18/248)                          |
| TVF                                             | 2.0 % (5/250)                             | 3.2 % (8/250)                                | 4.8 % (12/250)                          | 8.1 % (20/248)                          |
| TLF                                             | 2.0 % (5/250)                             | 2.8 % (7/250)                                | 4.4 % (11/250)                          | 6.9 % (17/248)                          |
| Icke-hierarkiska antal                          |                                           |                                              |                                         |                                         |
| MI (per protokoll)                              | 2.0 % (5/250)                             | 2.4 % (6/250)                                | 2.8 % (7/250)                           | 4.0 % (10/248)                          |
| Hjärtdöd                                        | 0.0 % (0/250)                             | 0.4 % (1/250)                                | 0.4 % (1/250)                           | 0.4 % (1/248)                           |
| TLR p.g.a. ischemi                              | 0.4 % (1/250)                             | 0.4 % (1/250)                                | 2.0 % (5/250)                           | 4.0 % (10/248)                          |
| Icke-TL TLR<br>p.g.a. ischemi                   | 0.0 % (0/250)                             | 0.4 % (1/250)                                | 0.8 % (2/250)                           | 2.0 % (5/248)                           |
| Scaffoldtrombos<br>(ARC definitiv/<br>sannolik) | 0.4 % (1/250)                             | 0.4 % (1/249)                                | 0.8 % (2/249)                           | 0.8 % (2/246)                           |

1. Data är % (antal patienter med händelse/antal patienter).

- TLR = target lesion revascularization (målkärlsrevaskularisering) TV = target vessel (målkärl).
- MACE = major adverse cardiac events (större hjärtskomplikationer) (sammansatt resultatmått för hjärtdöd, MI, TLR på grund av ischemi).
- TLF = target lesion failure (målsläensionsmisslyckande) (sammansatt resultatmått för hjärtdöd, TVM, TVR på grund av ischemi).
- TVF = target lesion failure (målkärlsmisslyckande) (sammansatt resultatmått för hjärtdöd, MI, TLR på grund av ischemi, icke-TLR TVR på grund av ischemi).

Slutsats: De interimistiska resultaten från ABSORB EXTEND visar även 12 och 24 månaders säkerhet och prestanda med Absorb BVS i en större population av patienter där längre lesioner kan behandlas. Patienterna kommer att följas i upp till 3 år.

8.5 Propensity score-justerad analys av Absorb BVS-system och XIENCE V

Logisk grund och metod: Abbott Vascular använder sin stora volym av historiska kliniska data för XIENCE V-stenten som en kontrollgrupp för jämförelse med de två tillgängliga kliniska data för Absorb BVS med hjälp av propensity score-metoden. Propensity score-analys är en giltig statistisk metod som är allmänt erkänd och som ofta används vid såväl kliniska försök som i vetenskapliga och statistiska grupper för jämförelse av data från icke-randomiserade studier. Detta tillvägagångssätt justerar för obalansen i baslinjen mellan försöks- och kontrollgrupper och skapar en bättre matching mellan de båda grupperna, vilket därmed minskar verklighet och potentiell skewhet i den jämförande analysen. Efter propensity score-justering är baslinjedata mellan de två grupperna mer balanserade vilket ger mer tillförlitliga jämförelser av de kliniska resultaten. Nyckelresultaten från en 6-månaders och 1-års propensity-analys som jämför Absorb BVS mot XIENCE V-data presenteras med hjälp av den omvända och viktade propensity score-metoden (IPSW)<sup>6</sup>. Propensity-analys vid senare tidpunkter kommer att genomförs när kompletterande data från pågående studier blir tillgängliga. Resultaten av denna jämförelse bekräffas genom pågående kliniska prövningar.

8.5.1 6 månaders propensity-analys

Trettioåtta patienter från ABSORB kohort B grupp 1 och 73 XIENCE V-patienter som behandlades med 3,0 x 18 mm stentar från SPIRIT FIRST och SPIRIT II med 6-månaders QCA-data används för denna 6-månaders analys. Deras ojusterade 6-månaders MACE-resultat är respektive 2,63 % (1/38) och 4,11 % (3/73).

Resultat: Propensity score-justeringen gav justerade unvalstoriärer på 34 (Absorb BVS) respektive 66 (XIENCE V) från de 38 respektive 73 i de icke-justerade armarna. Justerade data var mer balanserade i baslinjepatientdemografi och angiografiska karakteristika mellan de båda armarna. Vid 6 månader var deras kliniska resultat och angiografiska resultat jämförbara. De justerade 6-månaders MACE-frekvenserna var 2,01 % (0,7/34) respektive 5,27 % (3,5/66) för Absorb BVS- och XIENCE V-armarna (tabell 8) med en lägre MACE observerad med Absorb BVS, en trend som stämmer överens med resultaten för de icke-justerade grupperna.

| Tabell 8: MACE vid 6 månader från IPSW-justerade data |                                  |                                 |         |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Kliniskt resultat vid 6 månader                       | Absorb BVS System<br>(N = 34)    | XIENCE V<br>(N = 66)            | P-värde |
| MACE<br>[95 % KI]                                     | 2.01 % (0,7)<br>[0,00 %, 6,73 %] | 5.27% (3,5)<br>[0,00 %, 10,66%] | 0,4398  |

Den sena minskningen i produkten vid 6 månader i de IPSW-justerade armarna var 0,14 ± 0,18 mm för Absorb BVS-systemet mot 0,12 ± 0,26 mm för XIENCE V-systemet, vilket utgör en icke-signifikant skillnad i resultaten mellan Absorb BVS-systemet och XIENCE V-EECSS (P = 0,68). På liknande sätt var skillnaderna i diameter stenosis i produkten, sen minskning i segment och i diameter stenosis i segment mellan de två produkterna inte signifikanta i denna propensity score-justerade analys (tabell 9).

| Tabell 9: Angiografiska resultat vid 6 månader från IPSW-justerade data |                               |                      |         |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|
| QCA-resultat vid 6 månader                                              | Absorb BVS System<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | P-värde |
| % diameter stenosis i produkten                                         | 17,59 ± 8,61                  | 15,27 ± 9,50         | 0,2347  |
| % diameter stenosis i segment                                           | 23,87 ± 9,48                  | 23,83 ± 12,23        | 0,987   |
| Sen minskning i produkten (mm)                                          | 0,14 ± 0,18                   | 0,12 ± 0,26          | 0,6849  |
| Sen minskning i segment (mm)                                            | 0,11 ± 0,29                   | 0,08 ± 0,28          | 0,7186  |

8.5.2 1 års propensity-analys

Före propensity-justeringen fanns totalt 314 Absorb BVS poolade från kohort B och ett interimistiskt dataset från ABSORB EXTEND, samt 90 XIENCE V-patienter poolade från SPIRIT FIRST, SPIRIT II och SPIRIT III med 1 års uppföljning tillgängliga, oberoende av den enhetstoriär som användes vid respektive behandling. Deras ojusterade 1-års MACE-resultat är 5,41 % (17/314) respektive 5,64 % (51/905).

Resultat: Efter propensity-justeringen kvarstod 282 Absorb BVS-patienter och 583 XIENCE V-patienter för den jämförande analysen. En förbättrad balans uppnåddes mellan de båda kohorterna varvid de mest framträdande förändringarna observerades i lesionsegenskaperna, som inte längre skulle sig statistiskt mellan kohort Absorb BVS och XIENCE V. Talen för MI, ID-TLR, MACE och TLF (målsläensionsmisslyckande definieras som hjärtdöd, målkärlsrelaterade MI och ID-TLR) var jämförbara mellan de båda justerade kohorterna vid 37, 193 och 393 dagar. En sammanfattning av viktiga 1-årsresultat visas i tabell 10. Efter justering förblev MACE-resultaten jämförbara, med ett numeriskt lägre resultat för Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) jämfört med XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Respektive scaffold-/stenttrombosresultat var inte statistiskt olika (0,40 % jämfört med 0,52 %, P=0,80).

| Tabell 10: Angiografiska resultat vid 1 år från IPSW-justerade data |                            |                            |         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Kliniskt resultat vid 1 år                                          | Absorb BVS<br>(N = 282)    | XIENCE V<br>(N = 583)      | P-värde |
| MACE<br>[95 % KI]                                                   | 4.15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5.63 %<br>[3,76 %, 7,50 %] | 0,35    |
| MI<br>[95 % KI]                                                     | 2.64 %<br>[0,77 %, 4,51 %] | 2.52 %<br>[1,25 %, 3,80 %] | 0,92    |
| ID-TLR<br>[95 % KI]                                                 | 1.95 %<br>[0,33 %, 3,56 %] | 3.10 %<br>[1,70 %, 4,51 %] | 0,33    |
| TLF<br>[95 % KI]                                                    | 4.15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5.09 %<br>[3,30 %, 6,87 %] | 0,54    |
| Definitiv/sannolik<br>scaffold-/stenttrombos<br>[95 % KI]           | 0.40 %<br>[0,0 %, 1,14 %]  | 0.52 %<br>[0,0 %, 1,11 %]  | 0,80    |

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394.

**Diskussion:** Den propensity score-justerade metoden uppnådde avsikten att balansera de grundläggande egenskaperna mellan både XIENCE V- och Absorb BVS-grupper från olika ABSORB- och SPIRIT-prövningar. De justerade resultaten visade att Absorb BVS är jämförbar med XIENCE V-stenten när det gäller sen minskning i stenten vid 6 månader samt för kliniska resultat vid 6 månader och 1 år efter implantation, och bekräftar ytterligare den jämförbarhet mellan Absorb BVS och XIENCE V i ovannämnda parametrar som man funnit i icke-justerade data.

8.5.3 2 års propensity-analys

Vid brytdatumet 19 juli 2013, före den propensity score-matchade analysen, var totalt 250 BVS- och 887 XV-patienter tillgängliga under 2 år. Efter matchningen kvarstod 178 Absorb BVS- och 293 XV-patienter för den jämförande analysen.

Resultat: Efter den propensity score-matchade justeringen var 2 års MACE- och TLF-frekvenser lika mellan Absorb BVS-kohorten och XIENCE V-kohorten (6,7 % jämfört med 8,9 % för MACE respektive 6,2 % jämfört med 8,2 % för TLF). BVS-kohorten uppvisade en trend med lägre ID-TLR- och hjärtdödsfrekvens i jämförelse med XIENCE V-kohorten, även om skillnaderna inte var signifikanta. Den 2-åriga TVF-frekvensen var också numeriskt lägre i BVS-gruppen (7,3 % jämfört med 12,3 %, p = 0,09). De justerade definitiva/sannolika scaffold-/stenttrombosfrekvenserna var likartade för Absorb BVS och XIENCE V vid 2 år (0,6 %; 95 % KI [0,01 %, 3,09 %] jämfört med 1,4 %; 95 % KI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). En sammanfattning av viktiga data visas nedan i tabell 11.

| Tabell 11: Angiografiska resultat vid 2 år från IPSW-justerade data |                            |                             |         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Kliniskt resultat vid 2 år                                          | Absorb BVS<br>(N = 178)    | XIENCE V<br>(N = 293)       | P-värde |
| Hjärtdöd<br>[95 % KI]                                               | 0,0 %<br>[0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,30    |
| MI<br>[95 % KI]                                                     | 4,5 %<br>[1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 %<br>[2,38 %, 7,47 %]   | 1,00    |
| ID-TLR<br>[95 % KI]                                                 | 3,4 %<br>[1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 %<br>[1,89 %, 6,62 %]   | 1,00    |
| TLF<br>[95 % KI]                                                    | 6,2 %<br>[3,12 %, 10,79 %] | 8,2 %<br>[5,32 %, 11,94 %]  | 0,47    |
| MACE<br>[95 % KI]                                                   | 6,7 %<br>[3,53 %, 11,48 %] | 8,9 %<br>[5,88 %, 12,73 %]  | 0,49    |
| TVF<br>[95 % KI]                                                    | 7,3 %<br>[3,95 %, 12,17 %] | 12,3 %<br>[8,76 %, 16,60 %] | 0,09    |
| Definitiv/sannolik<br>scaffold-/<br>stenttrombos<br>[95 % KI]       | 0,6 %<br>[0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,65    |

Obs! Komponenterna (hjärtdöd, MI och ID-TLR) presenteras som icke-hierarkiska.

**Diskussion:** Jämförbarheten mellan Absorb BVS och XIENCE V demonstrerades med sen minskning i scaffold/stent vid 6 månader (endast kohort B), och kliniska resultat vid 6 månader och 1 år biobehåll under 2 år efter implantation. Samlade data bekräftar jämförbarheten mellan Absorb BVS och XIENCE V baserat på propensity-analysen.

8.6 Fördel med Absorb bioresorberbar scaffold-teknik

I den kliniska undersökningen av ABSORB kohort A visade Absorb BVS utmärkta långsiktiga kliniska resultat med låga MACE-resultat upp till 5 år med avsaknad av hjärtdöd, ID-TLR, Q-våg MI och scaffoldtrombos. Den kliniska undersökningen av ABSORB kohort B bekräftar dessa fynd upp till 3 år, inklusive en öppenhet för jämförbarhet med XIENCE V. Likaså stödjer de kliniska resultaten från ABSORB EXTEND kohort A- och B-resultaten upp till 2 år. Absorb BVS har således alla funktioner hos en läkemedelsavgivande stent samtidigt som den erbjuder framtida potentiella fördelar tack vare avsaknaden av ett permanent metalliskt implantat. Den gradvisa nedbrytningen av scaffolden möjliggör kärlläkning och återställning av kärnfunktionen enligt resonemanget i avsnitten om vasomotoriska funktionsresultat vid 2 år (avsnitt 8.2.4–8.2.5). Frånvaron av ett permanent metallimplantat i kärvlådan kan underlätta eventuella nya ingrepp i målkärl/lesionen eller sidogangarna, antingen perkutana eller kirurgiska, vilket skulle möjliggöra ett bredare urval av behandlingsalternativ efter bioresorption av scaffolden. Till skillnad från metallimplantat ger implantat av polymer inte upphov till avbildningsartefakter vid bedömning med icke-invasiv DT eller MR. Detta ger den ytterligare fördelen att en bioresorberbar polymer-scaffold kan vara mer kompatibel med den ökande användningen av icke-invasiv uppföljande avbildning än vad som är fallet med metallstentar, vilket potentiellt underlättar patientvården och ger ekonomiska fördelar.

9.0 PATIENTVAL OCH BEHANDLING

9.1 Individualisering av behandling

Riskena och fördelarna som beskrivs ovan ska övervägas för varje patient innan Absorb BVS-systemet används. De patientvalsfaktorer som ska övervägas bör inkludera en bedömning av riskerna med trombcytaggregationshämmande behandling. Speciellt gäller detta patienter som nyligen haft aktiv gastrit eller peptiskt magsår.

Trombcytaggregationshämmande medel ska användas i kombination med Absorb BVS. Läkare ska använda informationen från de kliniska SPIRIT-prövningarna och ABSORB-prövningarna, tillsammans med den aktuella litteraturen om läkemedelsavgivande stentar/scaffold och den enskilda patientens specifika behov, för att fastställa vilken specifik trombcytaggregationshämmande/antikoaguleringsregim som ska användas för deras patienter i allmänhet. Minst sex månaders medicineringsrekommenderas.

Det är mycket viktigt att patienten följer rekommendationerna för trombcytaggregationshämmande läkemedel efter förfarandet. Om den ordinerade medicineringen med trombcytaggregationshämmande läkemedel avbryts i förtid kan det leda till en högre risk för trombos, myokardinfarkt eller dödsfall. Om man före det perkutana kranskärlsngreppet (PCI) förutser ett kirurgiskt eller dentalt förfarande som kräver att behandlingen med trombcytaggregationshämmande läkemedel avbryts i förtid eller temporärt, ska kirurgen och patienten noggrant överväga om en läkemedelsavgivande scaffold och dess associerade rekommenderade behandling med trombcytaggregationshämmande läkemedel är det lämpliga PCI-val. Om ett kirurgiskt eller dentalt förfarande skulle rekommenderas efter PCI, ska riskerna och nyttan med förfarandet vägas mot den möjliga risk som associeras med förtida eller temporärt avbrott av trombcytaggregationshämmande behandling.

Patienter som måste avbryta trombcytaggregationshämmande behandling i förtid till följd av signifikant aktiv blödning ska övervakas nog avseende hjärtcentrier, och så snart de är stabiliserade ska den trombcytaggregationshämmande behandlingen återupptas snarast möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning.

10.0 INFORMATION FÖR LÄKAREN

10.1 Besiktning före användning

Innan Absorb BVS-systemet används tar du försiktigt ut systemet ur förpackningen och undersöker att det inte är böjt, vikt eller har andra skador. Verifiera att scaffolden inte når utanför de röntgentäta ballongmarkörerna, och att den fortfarande är väl krimpad på ballongkatetern. Använd inte om du hittar defekter.

10.2 Erforderligt material

- En eller flera guidekatetrar med en minsta innerdiameter på 6F/0,070"/1,8 mm med lämplig form för mälkäret.
- 2–3 sprutor (10–20 ml).
- 1 000 e/500 ml hepariniserad fysiologisk koksaltlösning (HepNS).
- Ledare på 0,36 mm (0,014 tum) x 175 cm (minimilängd).
- Roterande hemostasventil med en minsta innerdiameter av 2,44 mm (0,096 tum).
- Kontrast utspädd 1:1 med fysiologisk koksaltlösning.
- Fyllningsinstrument.
- Trevägskran.
- Vridningsanordning.
- Ledarinförare.

10.3 Val av kärl och lesion

- Kvantitativ avbildning rekommenderas för bedömningen av mälkärsdiametern vid baslinjen för val av lämplig Absorb BVS-storlek.
- Intervallen för mälkärsdiameter som kan behandlas i det primära ingreppet anges i **tabell 12**, tillsammans med den Absorb BVS-diameter som ska användas.

Tabell 12: Intervall för mälkärsdiameter och Absorb BVS-diameter som ska användas

| Mälkärsdiameter distalt och proximalt | Absorb BVS-diameter som ska användas |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| $\geq 2,0$ mm och $\leq 3,0$ mm       | 2,5 mm                               |
| $\geq 2,5$ mm och $\leq 3,3$ mm       | 3,0 mm                               |
| $\geq 3,0$ mm och $\leq 3,8$ mm       | 3,5 mm                               |

- När det gäller fall där kombinationen av mälkärsdiameter och mälkärlslängd är lämplig att behandla med mer än en scaffoldstorlek, kan läkaren bedöma vilken scaffoldstorlek som ska väljas.

10.4 Förberedelse

10.4.1 Avlägsnande av förpackning

**Obs! Foliepåsen är den sterila barriären. Den sterila produkten är förpackad i denna enda påse – det finns ingen ytterligare påse.**

- Öppna påsen från det övre hörnet.
- Ta försiktigt bort bärarsystemet från dess skyddande rör för förberedelse av bärarsystemet.
- Böj eller vik inte kateterspetsen vid avlägsnandet.

10.4.2 Avlägsnande av dubbelskiktsskida

- När du håller den distala kateterns skaft med en hand, greppa endast den gula ytterskidan med den andra handen och skjut försiktigt skidan i distal riktning.
- En långsgående delning på innerskidan öppnas och blir synlig.
- Ta bort mandrinen och dubbelskiktsskidan samtidigt från bärarsystemet. Det gör du genom att fortsätta skjuta den gula skidan i distal riktning tills de inre och yttre lagren på dubbelskiktsskidan och mandrinen är fria från katetersystemet. Se avsnitt **6.1 Scaffoldhantering – försiktighetsåtgärder**. Använd inte produkten om skidan inte kan avlägsnas på angivet sätt.
- Verifiera att scaffolden inte når utanför de röntgentäta ballongmarkeringarna och att inga stag i scaffolden är upphöjda. **Använd inte produkten om några defekter iaktas.**

10.4.3 Spolning av ledarlumen

- Spola ledarlumen med HepNS tills vätska kommer ut ur ledarens utgångshack.  
**Obs!** Modifiera inte scaffolden när du spolar ledarlumen eftersom detta kan rubba scaffoldens placering på ballongen.

10.4.4 Förberedelse av bärarsystem

- Förbered fyllningsinstrument/spruta med utspädd kontrastmedel.
- Anslut ett fyllningsinstrument/en spruta till kranen. Anslut denna till produktens fyllningsport. Böj inte produktens kateterspets när du ansluter fyllningsinstrumentet/sprutan.
- Håll spetsen nedåt och rikta bärarsystemet vertikalt.
- Öppna kranen till bärarsystemet. Anbringa undertryck under 30 sekunder. Låt återgå till neutraläge för fyllnad av kontrastvätska.
- Stäng kranen till bärarsystemet. Töm ut all luft ur fyllningsinstrumentet/sprutan.
- Upprepa steg 3–5 tills all luft har avlägsnats. Om bubblor finns kvar ska du inte använda produkten.
- Om en spruta använts ska ett förberett fyllningsinstrument anslutas till kranen.
- Öppna kranen till bärarsystemet.
- Låt den stå i neutralt läge.

**Obs!** Den angivna scaffoldens diameter avser den expanderade scaffoldens inre diameter.

10.5 Insättning

- Förbered platsen för kärliaccessen enligt standardpraxis.
- Fördilatera lesionen med en perkutan transluminal kateter för koronar angioplastik.** Predilatation rekommenderas starkt och kan även användas till anpassning till kärlet.  
**Obs!** Begränsa längden på predilatationen till PTCA-ballongen för att undvika att skapa ett område av kärlskador som ligger utanför Absorb-scaffoldens gränser.
- Ge en standarddos med intrakoronart nitroglycerin innan du slutför RVD inom målområdet.
- Behåll neutralt tryck på fyllningsinstrumentet. Öppna den roterande hemostasventilen så mycket som möjligt.
- Ladda bärarsystemet bakifrån på ledarens proximala del samtidigt som ledarens position bibehålls över mållesionen.

- För in bärarsystemet över ledaren till mållesionen. Använd de röntgentäta ballongmarkörerna för att positionera scaffolden tvärs över lesionen. Utför angiografi för att bekräfta scaffoldens position.  
**Obs!** Om scaffoldsystemet måste avlägsnas före placeringen ska du säkerställa att guidekatetern är koaxial positionerad relativt scaffoldbärarsystemet och försiktigt dra tillbaka scaffoldbärarsystemet in i guidekatetern. Om du märker **onormalt motstånd vid någon tidpunkt** när du drar tillbaka scaffolden in i guidekatetern måste scaffoldbärarsystemet och guidekatetern **tas bort som en enda enhet**. Detta ska utföras under direkt visualisering med fluoroskopi.
- Drå ut den roterande hemostasventilen. Scaffolden är nu klar att placeras.

10.6 Placering

- SE UPP! Uppgifter om scaffoldens innerdiameter, nominellt tryck och RBP *in vitro* återfinns på produktetiketten.**
- Före placeringen ska du på nytt bekräfta scaffoldens rätta position relativt mållesionen med hjälp av de röntgentäta ballongmarkörerna.
- Placera scaffolden genom att sakta trycksätta bärarsystemet i steg om **2 atm var 5:e sekund** tills scaffolden är helt expanderad. Behåll trycket i 30 sekunder. Expandera scaffolden fullständigt genom att fylla till minst nominellt tryck. Vedertagen praxis anger vanligen ett initialt placeringstryck som skulle uppnå ett inre scaffoldförhållande på ungefär 1,1 gånger referenskärldiametern.  
**SE UPP! Överskrid inte det markerade nominella bristningstrycket RBP på 16 atm (1 621 kPa) eller den maximala placeringsdiameter för scaffolden.**
- Fluoroskopisk visualisering under scaffoldexpansionen bör användas för att korrekt bedöma den optimala scaffolddiameter jämfört med de proximala och distala natlva kransartärdiametrarna (referenskärldiametrar). Optimal scaffoldexpansion och korrekt apposition kräver att scaffolden har full kontakt med artärväggen.
- Vid behov kan bärarsystemet åter trycksättsas eller trycket förhöjas för att säkerställa att scaffolden ligger helt an mot artärväggen.  
Täck lesionen och den ballongbehandlade arean helt och hållet (inklusive dissektioner) med Absorb-scaffolden. Då kan scaffolden adekvat täcka frisk vävnad proximalt och distalt om lesionen.
- Töm ballongen genom att anbringa negativt tryck på fyllningsinstrumentet i 30 sekunder. Bekräfta att ballongen är helt tom innan du försöker flytta på bärarsystemet. Om ett onormalt motstånd märks av under utdragningen av scaffoldbärarsystemet, var extra uppmärksam på guidekateterns position.  
**Obs!** Se avsnitt **10.8 Avlägsnande** för instruktioner om utdragnav av scaffoldbärarsystemet.
- Bekräfta scaffoldpositionen och placeringen med hjälp av standardmässiga angiografiska tekniker. För optimala resultat ska hela det stenotiska artärsegmentet täckas av scaffolden. Fluoroskopisk visualisering under scaffoldexpansionen bör användas för att korrekt bedöma den optimala scaffolddiameter jämfört med de proximala och distala kransartärdiametrarna. Optimal expansion kräver att scaffolden har full kontakt med artärväggen. Detta underlättas med rutinmässig angiografi, intravaskulärt ultraljud (IVUS) eller optisk kohärenstomografi (OCT).
- Vid behov kan postdilatation med en icke-eftergivlig ballong utföras enligt anvisningarna i avsnitt 10.7, så länge det postdilaterade segmentet är inom scaffoldens tillåtna expansionsgränser.**

10.7 YTTERLIGARE EXPANSION AV DEN PLACERADE SCAFFOLDEN

- PLACERADE SCAFFOLDAR SKA INTE LÄMNAS UNDERDILATERADE.**  
Placerade scaffoldar ska ligga an ordentligt mot kärlvägen. För att uppnå optimal scaffoldapposition rekommenderas postdilatation med en icke-eftergivlig ballong med låg profil och högt tryck. Detta gäller så länge som det postdilaterade segmentet ligger inom de tillåtna expansionsgränserna för scaffolden. Scaffoldsegmentet ska varsamt åter genomkorsas med en utskjuten ledare för att undvika att rubba scaffoldens geometri. Efterdilatation får endast utföras med ballonger med en storlek som passar inom scaffoldens gränser. **Överensstämmelse Tabellen för den valda icke-eftergivliga ballongen måste granskas noggrant före dilatation och ett lämpligt maximalt tryck användas för att säkerställa att scaffolden inte är överdilaterad.** Dilationsgränsen för scaffolden är 0,5 mm över den nominella diametern för alla scaffoldstorlekar.  
**SE UPP! Dilatera inte scaffolden utöver dilationsgränsen som är 0,5 mm över den nominella diametern. Överdilatation kan resultera i scaffoldskador.**

| Nominell scaffolddiameter | Dilationsgräns                        |
|---------------------------|---------------------------------------|
| 2,5 mm                    | 3,00 mm<br>Max. postdilationsdiameter |
| 3,0 mm                    | 3,50 mm<br>Max. postdilationsdiameter |
| 3,5 mm                    | 4,00 mm<br>Max. postdilationsdiameter |
- Om det behövs mer än en Absorb BVS för att täcka lesionen och den ballongbehandlade arean bör scaffoldarna, för att man ska undvika eventuell restenos i mellanrummen, överlappa varandra med minst 1 mm och högst 4 mm. För att säkerställa att det inte finns några mellanrum mellan scaffoldarna ska ballongmarkörstrucken på den andra Absorb BVS positioneras innanför den placerade scaffolden före expansion. Högst två Absorb BVS bör användas för att behandla en lesion.
- Säkerställ att den slutliga scaffolddiametern motsvarar referenskärldiametern för att **SÄKERSTÄLLA GOD SCAFFOLDAPPOSITION**. Bekräfta scaffoldpositionen och de angiografiska resultaten på nytt. Upprepa fyllningen tills du uppnått resultat.

10.8 Avlägsnande

Utdragning av scaffoldbärarkateter/postdilatationsballong från den placerade scaffolden:

- Töm ballongen genom att anbringa negativt tryck på fyllningsinstrumentet. Större och längre ballonger behöver mer tid (upp till 30 sekunder) för att tömmas än mindre och kortare ballonger. Bekräfta ballongtömning under fluoroskopi.
- Ställ in fyllningsinstrumentet på "negativt" eller "neutralt" tryck.
- Öppna den roterande hemostasventilen helt.
- Stabilisera guidekateterns position till precis utanför koronarostium och säkra fästsättningen. Bibehåll ledarens position över scaffoldsegmentet.
- Ta försiktigt bort scaffoldbärarsystemet med ett långsamt och stadigt tryck.
- Drå åt den roterande hemostasventilen.

**Om motstånd påträffas under utdragnav av katetern från den placerade scaffolden, använd följande steg för att förbättra ballongåterlindningen:**

- Fyll ballongen igen upp till nominellt tryck, töm och ändra trycket till neutralt.
- Repetera steg 1–5 ovan.
- Utvärdera scaffoldområdet på nytt när ballongen är avlägsnad för att säkerställa optimal apposition.

**Obs!** När du har dragit ut ballongen från den placerade scaffolden ska du, **om du känner av motstånd vid någon tidpunkt** under utdragningen av scaffoldbärarsystemet eller postdilatationsballongen in i guidekatetern, **ta bort hela systemet som en enda enhet**. Se avsnitt **6.4 Avlägsnande av scaffold/system – försiktighetsåtgärder** för särskilda anvisningar om bärarsystemets avlägsnande.

# Absorb

## Bioresorbeerbaar vasculair steunsysteem

INFORMATIE VOOR DE VOORSCHRIJVEND ARTS

Inhoudsopgave

1.0

BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT

Tabel 1: Hoeveelheid geneesmiddel in Absorb BVS

Tabel 2: Specificaties *in vitro*-instrument

Tabel 3: Opties indicatorvenster TagAlert, gebruiksaanwijzing en afvoer

2.0

WIJZE VAN LEVERING

3.0

INDICATIES

4.0

CONTRA-INDICATIES

5.0

WAARSCHUWINGEN

6.0

VOORZORGSMAATREGELEN

6.1 De steun hanteren – Voorzorgsmaatregelen

6.2 De steun plaatsen – Voorzorgsmaatregelen

6.3 Gebruik in combinatie met andere procedures

6.4 De steun/het systeem verwijderen – Voorzorgsmaatregelen

6.5 Na implantatie – Voorzorgsmaatregelen

6.6 Verklaring omtrent MRI

6.7 Geneesmiddeleninteracties

6.8 Zwangerschap

7.0

COMPLICATIES

7.1 Waargenomen complicaties

7.2 Mogelijke complicaties

8.0

KLINISCHE ONDERZOEKEN VAN HET ABSORB BVS-SYSTEEM

8.1 ABSORB klinisch onderzoek

8.2 ABSORB cohort A

8.2.1 Methodologie en huidige status

8.2.2 Klinische resultaten na 5 jaar

Tabel 4: Klinische resultaten na 5 jaar

8.2.3 Resultaten angiografie, IVUS en OCT na 180 dagen en 2 jaar

8.2.4 Resultaten vasomotorische functie na 2 jaar

Abbeelding 1: Resultaten van de acetylcholine- en methergintest in proximale, gesteunde en distale segmenten

8.2.5 Bespreking

8.3 ABSORB cohort B

8.3.1 Methodologie en huidige status

8.3.2 Klinische resultaten voor volledig cohort B

Tabel 5: Hierarchische klinische resultaten voor cohort B (ITT-populatie)

8.3.3 Resultaten angiografie, IVUS en OCT na 180 dagen, 1, 2 en 3 jaar

8.3.4 Bespreking

8.4 ABSORB EXTEND

8.4.1 Methodologie en huidige status

8.4.2 Samenvatting van de klinische resultaten tot aan 1 jaar (afsluitdatum tussentijdse gegevens)

Tabel 6: Aantallen proefpersonen met door ischemie veroorzaakte complicaties tot en met 393 dagen (populatie bestaat uit alle geregistreerde proefpersonen) voor ABSORB EXTEND

8.4.3 Samenvatting van klinische resultaten tot 2 jaar (afsluitdatum tussentijdse gegevens)

Tabel 7: Aantallen proefpersonen met door ischemie veroorzaakte complicaties tot en met 758 dagen (populatie bestaat uit 250 geregistreerde proefpersonen) voor ABSORB EXTEND

8.5 Analyse van de gecorrigeerde propensity-score voor het Absorb BVS-systeem en de XIENCE V

8.5.1 Propensity-analyse na 6 maanden

Tabel 8: MACE na 6 maanden op basis van voor IPSW gecorrigeerde gegevens

Tabel 9: Angiografische resultaten na 6 maanden op basis van voor IPSW gecorrigeerde gegevens

8.5.2 Propensity-analyse na 1 jaar

Tabel 10: Klinische resultaten na 1 jaar van voor IPSW gecorrigeerde cohorten

8.5.3 Propensity-analyse na 2 jaar

Tabel 11: Klinische resultaten na 2 jaar van voor IPSW gecorrigeerde cohorten

8.6 Voordeel van de Absorb bioresorbeerbare steuntechnologie

9.0 SELECTIE EN BEHANDELING VAN PATIENTEN

9.1 Individualisering van de behandeling

10.0 INFORMATIE VOOR DE ARTS

10.1 Controle voorafgaand aan gebruik

10.2 Benodigde materialen

10.3 Vat- en laesieselectie

Tabel 12: Diameterbereik van het doelvat en diameter van het te gebruiken Absorb BVS

10.4 Voorbereiding

10.4.1 Verwijdering van de verpakking

10.4.2 Dubbellagige huls verwijderen

10.4.3 Voerdraadlumen spoelen

10.4.4 Plaatsingssysteem gereedmaken

10.5 Plaatsingsprocedure

10.6 Ontplooiprocedure

10.7 Verdere expansie van de ontplooid steun

10.8 Verwijderingsprocedure

1.0 BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT

Het Absorb bioresorbeerbaar vasculair steunsysteem (BVS) bestaat uit:

- Een voorgeïmprimeerde steun van het polymeer poly-(L-lactide) (PLLA) met een deklaag van een mengsel van het antiproliferatieve geneesmiddel everolimus en het polymeer poly-(D,L-lactide) (PDLLA) in een verhouding van 1:1. De beschikbare dosis everolimus op de steun wordt weergegeven in **tabel 1**.

Tabel 1: Hoeveelheid geneesmiddel in Absorb BVS

| Steundiameter (mm) | Steunlengte (mm) | Geneesmiddeldosis (µg) |
|--------------------|------------------|------------------------|
| 2,5, 3,0           | 8                | 76                     |
| 2,5, 3,0           | 12               | 114                    |
| 2,5, 3,0           | 18               | 181                    |
| 2,5, 3,0           | 23               | 228                    |
| 2,5, 3,0           | 28               | 276                    |
| 3,5                | 12               | 135                    |
| 3,5                | 18               | 197                    |
| 3,5                | 23               | 246                    |
| 3,5                | 28               | 308                    |

- Vier radiopake markeringen op de einden van de steun geven de steunlengte voorafgaand aan ontplooiing en na expansie in de arterie aan, omdat het Absorb BVS onder fluoroscopie niet zichtbaar is.
- Twee radiopake markeringen onder de ballon markeren fluoroscopisch de werklengte van de ballon en de locatie van de niet-ontplooide steun van het steunplaatsingssysteem.
- Het Absorb BVS-systeem heeft een plaatsingssysteem voor snelle verwisseling (RX) voor de steun.
- Twee proximale markeringen op de schacht van het plaatsingssysteem (95 cm en 105 cm proximaal van de distale tip) geven de relatieve positie van het plaatsingssysteem aan ten opzichte van het uiteinde van de brachiale of femorale geleidekatheter. De werklengte van de katheter is 143 cm.
- De kleurverandering van de schacht geeft de uitgangsinkeping voor de voerdraad aan.

Tabel 2: Specificaties *in vitro*-instrument

| Steundiameter (mm) | Steunlengte (mm) | * Minimum Compatibiliteit geleidekatheter (ID) | ** <i>In vitro</i> nominale steundruk |     | Nominale barstdruk – RBP |      | Vrij oppervlak steun (%) |
|--------------------|------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|--------------------------|------|--------------------------|
|                    |                  |                                                | atm                                   | kPa | atm                      | kPa  |                          |
| 2,5                | 8                | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 68                       |
| 2,5                | 12               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 68                       |
| 2,5                | 18               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 68                       |
| 2,5                | 23               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 68                       |
| 2,5                | 28               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 68                       |
| 3,0                | 8                | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 7                                     | 709 | 16                       | 1621 | 72                       |
| 3,0                | 12               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 7                                     | 709 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,0                | 18               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 7                                     | 709 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,0                | 23               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 7                                     | 709 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,0                | 28               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 7                                     | 709 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,5                | 12               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,5                | 18               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,5                | 23               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 73                       |
| 3,5                | 28               | 6F (0,070 in/1,8 mm)                           | 6                                     | 608 | 16                       | 1621 | 74                       |

- \* Zie de specificaties van de diverse fabrikanten voor equivalenten (in F).
- \*\* Zorg dat de steun volledig is ontplooid (zie paragraaf **10.6 Ontplooingsprocedure**). De ontplooiingsdruk moet op de kenmerken van de laesie zijn gebaseerd.

- De TagAlert is een niet-steriel temperatuurcontrole-instrument voor verzending en opslag van het Absorb BVS-systeem. Controleer de TagAlert-indicator via het venster in de achterkant van de productdoos voordat u dit product gebruikt. De indicator mag alleen een OK weergeven zoals aangegeven in de digitale display (**tabel 3A**). Als er een ander scherm te zien is (**tabel 3B**), mag het product niet worden gebruikt.

Tabel 3: Opties indicatorvenster TagAlert, gebruiksaanwijzing en afvoer

|   | Indicatorvenster | Gebruiks-aanwijzing | Afvoer-instructies                                                                                                                              |
|---|------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Gebruiken           |                                                                                                                                                 |
| B |                  | Niet gebruiken      | Het TagAlert-instrument werkt op batterijen. Haal de TagAlert uit de doos en voer deze af in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften. |

2.0 WIJZE VAN LEVERING

**Steriel** – Dit instrument is gesteriliseerd door middel van een elektronenstraal. Niet-pyrogeen. Gebruik het product niet als de verpakking geopend of beschadigd is.

Dit instrument is bestemd voor eenmalig gebruik en kan niet voor een andere patiënt worden hergebruikt, aangezien het na het eerste gebruik niet langer functioneert zoals bedoeld. Veranderingen in mechanische, fysische en/of chemische eigenschappen door herhaald gebruik, reiniging en/of hersterilisatie kunnen de integriteit van het ontwerp en/of de materialen aantasten waardoor via kleine openingen en/of ruimten contaminatie kan optreden en de veiligheid en/of werking van het instrument achteruit kan gaan. Door het ontbreken van de oorspronkelijke etikettering wordt onjuist gebruik in de hand gewerkt en kan het instrument niet worden getraceerd. Het ontbreken van de oorspronkelijke verpakking kan tot beschadiging van het instrument, verlies van steriliteit en risico van letsel bij de patiënt en/of gebruiker leiden.

**Inhoud** – Eén (1) Absorb bioresorbeerbaar vasculair steunsysteem; één (1) TagAlert-instrument voor temperatuurcontrole

**Opslag** – Bewaren bij een temperatuur van 25 °C (77 °F) of lager; temperatuur tot 30 °C (86 °F) kortdurend toegestaan.

3.0 INDICATIES

Het Absorb BVS is een tijdelijke steun die is geïndiceerd voor verwijding van de diameter van coronaire lumina; deze steun wordt op den duur geresorbeerd en kan de vaatfunctie van patiënten met ischemische hartziekte vanwege *de novo* laesies in de onbehandelde kransslagader mogelijk normaliseren. De behandelde lengte van de laesie moet kleiner zijn dan de nominale steunlengte (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) met referentievelddiameters  $\geq 2,0$  mm en  $\leq 3,8$  mm.

4.0 CONTRA-INDICATIES

Het Absorb BVS-systeem is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

- patiënten bij wie behandeling met trombocytenaggregatierepressoren en/of anticoagulantia is gecontra-indiceerd
- patiënten met een bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor aspirine, zowel reparatie als bivalirudine, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel en ticagrelor, everolimus, poly-(L-lactide), poly-(D,L-lactide) of platina, of met een gevoeligheid voor contrastmiddel die met premedicatie onvoldoende onder controle kan worden gehouden.

5.0 WAARSCHUWINGEN

- In aanvullende klinische onderzoeken dienen de mogelijke langetermijneffecten van het Absorb coronaire instrument in vergelijking met de beschikbare therapieën te worden bevestigd.
- Dit product mag niet worden gebruikt bij patiënten die de aanbevolen therapie met trombocytenaggregatierepressoren waarschijnlijk niet zullen volgen.
- Aangezien het gebruik van dit instrument het risico van trombose in de steun, vaatcomplicaties en/of bloedingen met zich meebrengt, is een zorgvuldige selectie van patiënten noodzakelijk.
- Orale toediening van everolimus in combinatie met ciclosporine is in verband gebracht met verhoogde cholesterol- en triglycerideconcentraties in serum. De patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op veranderingen in hun lipidenprofiel.
- Persoon die allergisch zijn voor poly-(L-lactide), poly-(D,L-lactide), everolimus of platina kunnen allergisch reageren op dit implantaat.
- Behandeling van patiënten met een laesie met overmatige tortuositeit proximaal van of in de laesie wordt afgeraden.
- Instrumenten (zoals geleidehulzen) die de binnendiameter van de geleidekatheter verkleinen tot minder dan de minimale afmetingen die vereist zijn voor compatibiliteit met de geleidekatheter van het Absorb BVS-systeem (**tabel 2**) mogen niet samen met het Absorb BVS-systeem worden gebruikt. Breng geen 5-in-6- of 6-in-7-geleidehuls in een geleidekatheter van 6F of 7F in; hierdoor wordt de binnendiameter te klein voor gebruik met het Absorb BVS-systeem.
- Ballondilatatie van cellen van een ontplooide Absorb BVS kan tot beschadiging van de steun leiden.

- Het verdient aanbeveling de diameter van het referentievat van de doellaesie zorgvuldig te selecteren ten opzichte van de diameter van de steun, en de laesie goed te prepareren voordat de steun wordt geïmplanterd, om mogelijke beschadiging van de steun tijdens de plaatsing te minimaliseren. Het wordt niet aanbevolen patiënten te behandelen met een laesie die het onmogelijk maakt een angioplastiekballoon volledig te vullen (bijvoorbeeld: ernstig verkalkte laesie die niet goed geprepareerd is), of met een laesie die volgens visuele schatting na predilatatie een restenose van meer dan 40% vertoont.

## 6.0 VOORZORGSMAATREGELEN

### 6.1 De steun hanteren – Voorzorgsmaatregelen

- **Uitsluitend voor eenmalig gebruik, eenmalig inbrengen.** Niet opnieuw steriliseren of hergebruiken. Let op de uiterste gebruiksdatum die op de verpakking staat vermeld.
- **Haal de steun niet los van het plaatsingssysteem,** omdat de steun hierdoor kan worden beschadigd en/of dit kan leiden tot embolisatie in de steun. Het plaatsingssysteem is bedoeld om als één systeem te functioneren.
- Dit plaatsingssysteem mag niet in combinatie met andere stents worden gebruikt.
- Let er goed op dat de steun op de ballon niet aangeraakt of op welke wijze dan ook verstoord wordt. Dit is vooral belangrijk als de katheter uit de verpakking wordt gehaald, over de voerdraad wordt geplaatst en door de adapter van de draaibare hemostaseklep en het aanzetstuk van de geleidekatheter wordt opgevoerd.
- **Vermijd manipuleren, aanraking of hantering van de steun met uw vingers;** gebeurt dat wel, dan kan de deklaag worden beschadigd en verontreinigd, of kan de steun losraken van de plaatsingsballoon.
- Gebruik uitsluitend de juiste ballonvulmedia. Gebruik voor het vullen van de ballon geen lucht of een ander gasvormig middel, omdat de ballon hierdoor ongelijkmatig kan expanderen waardoor de steun moeilijk te ontplooien is.
- Implantatie van de steun mag **alleen** worden uitgevoerd door artsen die hiervoor de benodigde opleiding hebben gevolgd.
- Plaatsing van de steun mag alleen worden uitgevoerd in ziekenhuizen waar snel een spoedeisende coronaire arteriële bypassoperatie (CABG) kan worden uitgevoerd.
- Wanneer er na het plaatsen van de steun restenose optreedt, moet het arteriële segment waarin de steun zich bevindt mogelijk opnieuw worden gedilateerd. De gevolgen op de lange termijn van herhaalde dilataties van met endotheel beklede steunen zijn op dit moment niet bekend.

### 6.2 De steun plaatsen – Voorzorgsmaatregelen

- **Voorafgaand aan ontplooiing van de steun mag het plaatsingssysteem** niet op een andere wijze dan staat aangegeven worden voorbereid of voorgeduld. Gebruik de methode voor ontlichting van de ballon die wordt beschreven in subparagraaf **10.4.4 Gereedmaken van het plaatsingssysteem.**
- Meet de referentiediameter van de doellaesie zorgvuldig op om te voorkomen dat de steun te ver wordt geëxpandeerd en om zeker te zijn van voldoende appositie van de steun tegen de vaatwand. Hierdoor wordt het risico van beschadiging van de steun beperkt.
- Oefen bij het inbrengen van het plaatsingssysteem in het vat geen negatieve druk uit op het plaatsingssysteem. Hierdoor zou de steun kunnen losraken van de ballon.
- Draai de katheter niet meer dan een (1) hele slag.
- Wees voorzichtig bij het opvoeren van het Absorb BVS door de laesie. Wanneer meerdere pogingen worden gedaan om een laesie te passeren, kan de steun beschadigd raken of losraken.
- Het implanteren van een steun kan leiden tot dissectie van het bloedvat distaal en/of proximaal van de steun en tot een acute afsluiting van het bloedvat, waarvoor een aanvullende ingreep nodig is (CABG, verdere dilatie, het plaatsen van extra steunen, of andere behandelingen).
- De steun mag niet worden ontplooid zolang deze nog niet correct in het bloedvat is gepositioneerd. (Zie paragraaf **6.4 De steun/het systeem verwijderen – Voorzorgsmaatregelen.**)
- Als er verscheidene laesies binnen hetzelfde vat worden behandeld, moet eerst in de distale laesie een steun/stent worden geplaatst, en vervolgens in de proximale laesie. Door deze volgorde wordt voorkomen dat de distale steun/stent moet worden opgevoerd door de proximale steun en wordt het risico van beschadiging of vernieling van de proximale steun verkleind.
- **Vermijd het plaatsen van een steun over zijtakken met een diameter  $\geq 2,0$  mm.** De diameter van de gevulde ballon van het systeem die gebruikt wordt om de steun te ontplooien, moet de diameter van het vat benaderen. Om volledige uitzetting van de steun te verzekeren, moet de ballon tot een minimum van de nominale druk worden gevuld.
- **De op het productlabel vermelde nominale barstdruk (RBP) mag niet worden overschreden.** Controleer tijdens het vullen de ballondruk. Het toepassen van een hogere druk dan de op het etiket vermelde druk kan leiden tot scheuren van de ballon, met mogelijk letsel van de intima en dissectie tot gevolg.
- De methodes voor het verwijderen van de steun (het gebruik van extra draden, snaren en/of forceps) kunnen verder letsel van het coronaire vaatstelsel en/of de vasculaire toegangplaats veroorzaken. Mogelijke complicaties zijn onder meer bloedingen, hematomen of pseudoaneurysma's.
- Wanneer er meerdere Absorb bioresorbabele vasculaire steunen en geneesmiddelen-eluerende stents nodig zijn, mogen hiervoor uitsluitend Absorb bioresorbabele vasculaire steunen of everolimus-eluerende stents worden gebruikt. Er is geen onderzoek verricht naar potentiële interacties met andere geneesmiddel-eluerende stents of met stents met deklaag; daarom moet het gebruik hiervan worden vermeden.
- De mate waarin de patiënt aan het geneesmiddel en aan polymeer wordt blootgesteld, houdt rechtstreeks verband met het aantal geïmplanterde steunen. Bij een patiënt kan tot een totale lengte van 94 mm aan steunen worden geplaatst.
- De veiligheid en werkzaamheid van het Absorb BVS bij patiënten die eerder brachytherapie van de doellaesie hebben ondergaan of wie bij brachytherapie is gebruikt voor de behandeling van restenose op een behandelde plek in een Absorb BVS zijn niet vastgesteld. Zowel vasculaire brachytherapie als het Absorb BVS veranderen de arteriële hermodelleren. De combinatie van deze twee behandelingen is niet bestudeerd.
- **Postdilatie met een niet-compliante ballon wordt aanbevolen** volgens de instructies in paragraaf **10.7**, zolang het postgedilateerde segment binnen de toegestane expansiegrenzen van de steun ligt.
- Een niet-geëxpandeerde steun kan slechts een keer in de geleidekatheter **worden teruggetrokken.** Een niet-geëxpandeerde steun mag niet opnieuw in de arterie worden ingebracht nadat hij in de geleidekatheter is teruggetrokken. Meerdere bewegingen in en uit het distale uiteinde van de geleidekatheter mogen niet worden uitgevoerd omdat de steun beschadigd of los kan raken als deze in de geleidekatheter wordt teruggetrokken.
- **Raadpleeg de stappen in paragraaf 6.4 De steun/het systeem verwijderen – Voorzorgsmaatregelen** indien u ooit tijdens de verwijdering van het niet-ontplooid Absorb BVS-systeem weerstand ondervindt.
- In het zeldzame geval dat er na plaatsing van de steun een acute occlusie optreedt, kan er een 'balout'-implantaat worden ingebracht dat zodanig in de steun wordt

ontplooid dat het Absorb BVS volledig door het 'balout'-implantaat wordt bedekt. Alle acute afsluitingen moeten volgens de zorgstandaard voor het ziekenhuis worden behandeld als noodgeval.

**Opmerking:** het verdient aanbeveling balouts uit te voeren met een metaalen everolimus-eluerende stent van de juiste maat.

### 6.3 Gebruik in combinatie met andere procedures

- Voor de vaatpreparatie bij complexe laesies kunnen diverse mechanische atherectomie-instrumenten vereist zijn; de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van mechanische atherectomie-instrumenten (directionele atherectomiekateters, draaibare atherectomiekateters) of laserangioplastiekkateters in combinatie met de implantatie van het Absorb BVS is echter niet formeel in klinische onderzoeken vastgesteld.

### 6.4 De steun/het systeem verwijderen – Voorzorgsmaatregelen

- Het steunplaatsingssysteem verwijderen voordat de steun wordt ontplooid: Als het nodig is een steunsysteem vóór de ontplooiing te verwijderen, controleer u of de geleidekatheter coaxiaal is gepositioneerd ten opzichte van het steunplaatsingssysteem en trek u het steunplaatsingssysteem voorzichtig terug in de geleidekatheter. Als u op **enig moment ongebruikelijke weerstand** voelt wanneer u de steun in de geleidekatheter terugtrekt, moeten het steunplaatsingssysteem en de geleidekatheter **als een geheel worden verwijderd.** Dit moet worden uitgevoerd onder directe visualisatie met fluoroscopie.
- Terugtrekken van het steunplaatsingssysteem/de postdilatieballoon uit de ontplooid steun:
  1. Leeg de ballon door negatieve druk uit te oefenen op het vulinstrument. Grotere en langere ballons hebben meer tijd nodig (tot 30 seconden) om leeg te lopen dan kleinere en kortere ballons. Controleer onder fluoroscopie of de ballon leeg is.
  2. Zet het vulinstrument op "negatieve" of "neutrale" druk.
  3. Stabiliseer de positie van de geleidekatheter net buiten het coronaire ostium en veranker hem op zijn plaats. Handhaaf de plaatsing van de voerdraad door het steunsegment.
  4. Verwijder het steunplaatsingssysteem voorzichtig langzaam met een constante druk.
  5. Draai de draaibare hemostaseklep dicht.

#### Opmerkingen:

- 1) **Als u tijdens het terugtrekken van de katheter uit de ontplooid steun weerstand ondervindt, gebruikt u de volgende stappen om de ballon beter op te vullen:**
  - Vul de ballon opnieuw tot nominale druk, laat hem leeglopen en verander de druk tot neutraal.
  - Herhaal stap 1–5 hierboven.
- 2) Als u, nadat de ballon uit de ontplooid steun is teruggetrokken, op **enig moment ook maar enige weerstand** voelt wanneer u het steunplaatsingssysteem of de postdilatieballoon in de geleidekatheter terugtrekt, **verwijdt u het hele systeem als een geheel.**
  - Wanneer deze stappen niet worden gevolgd en/of wanneer overmatige kracht op het plaatsingssysteem wordt uitgeoefend, kan dit leiden tot verlies of beschadiging van de steun en/of onderdelen van het plaatsingssysteem.
  - Als het noodzakelijk is de positie van de voerdraad te behouden omdat deze nog moet worden gebruikt voor een volgende benadering van een arterie of een laesie, laat u de voerdraad op zijn plaats zitten en verwijdt u alle andere onderdelen van het systeem.

### 6.5 Na implantatie – Voorzorgsmaatregelen

- **Zorg dat de configuratie van de steun niet wordt verstoord als het nodig is om met een voerdraad, ballon, plaatsingssysteem of beeldvormingskatheter een recent ontplooid steun te passeren.**
- Na de procedure dient de patiënt te worden behandeld met trombocytenaggregatieremmers (zie paragraaf **9.1 Individualisering van de behandeling**).

### 6.6 Verklaring omtrent MRI

Een vergelijking met de metaalen XIENCE PRIME-stents\* toont aan dat het Absorb BVS onder bepaalde voorwaarden MR-veilig is en veilig kan worden gescand onder de volgende condities:

- Statisch magnetisch veld van 3 tesla of minder
- Ruimtelijke gradiënt van 2500 gauss/cm of minder
- Maximale gemiddelde specifieke absorptiesnelheid (SAR) over het gehele lichaam van 2,0 W/kg (nominale bedrijfsmodus) voor scannen gedurende maximaal 15 minuten voor iedere sequentie

Het Absorb BVS behoort in deze MRI-omgeving niet te migreren en er behoren evenmin veiligheidsproblemen te zijn met opwarming van de steun of marker. Er worden geen problemen verwacht van het effect van de hierboven vermelde MRI-omgeving op de hoeveelheid geneesmiddel of op de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt afgegeven. Vanwege de materiaaleigenschappen zijn dezelfde MR-beperkingen als voor de XIENCE PRIME-stent in conservatieve mate van toepassing op het Absorb BVS. Het is onbekend of de kwaliteit van de MR-beelden achteruitgaat als het doeleigebied op precies dezelfde plaats of relatief dicht bij de positie van het Absorb BVS bevindt.

\*Er zijn niet-klinische tests uitgevoerd op XIENCE PRIME-eenheden in configuraties met één enkele stent en met elkaar overlappende stents tot een maximale lengte van 71 mm; de resultaten hiervan zijn bij Abbott Vascular geregistreerd.

### 6.7 Geneesmiddelinteracties

Everolimus wordt uitgescheiden in de darmwand en de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P4503A4 (CYP3A4) en is een substraat voor het transporteiwit P-glycoproteïne. Everolimus blijkt ook de klaring van sommige receptieplichtige geneesmiddelen te verminderen als het middel oraal wordt toegediend in combinatie met ciclosporine (CsA). Derhalve kan everolimus, indien voorgeschreven als oraal geneesmiddel, interageren met andere geneesmiddelen zoals (maar niet beperkt tot) remmers en inductoren van CYP3A4-iso-enzymen; de absorptie en daaropvolgende eliminatie van everolimus kunnen daarom worden beïnvloed door geneesmiddelen die deze routes beïnvloeden. Met het Absorb BVS-systeem zijn geen formele geneesmiddelinteractie-onderzoeken verricht. Daarom dient teroegere rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van zowel systemische als lokale geneesmiddelinteracties in de vaatwand wanneer wordt besloten om het Absorb BVS bij een patiënt te implanteren die een geneesmiddel gebruikt waarvan bekend is dat het met everolimus interageert.

Everolimus kan, indien voorgeschreven als orale medicatie, interageren met de volgende geneesmiddelen of voedingsmiddelen<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4-/PgP-remmers die de bloedconcentraties everolimus kunnen verhogen:
  - Immunosuppressieve ciclosporine
  - Antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, ketoconazol)

- Macrolide antibiotica (bijv. clarithromycine, erythromycine)
- Calciumblokkers (bijv. verapamil, nifedipine, diltiazem)
- Proteaseremmers (bijv. nelfinavir, indinavir, amprenavir)
- Overige stoffen (bijv. cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, danazol)
- CYP3A4-inductoren die de geneesmiddelconcentraties van everolimus kunnen verminderen:
  - Antibiotica (bijv. rifampine, rifabutine)
  - Anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)
  - Niet-nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, nevirapine)
  - Glucocorticoiden (bijv. dexamethason, prednison, prednisolon)
  - HMGCoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, lovastatine)
  - Overige (bijv. sint-janskruid)

### 6.8 Zwangerschap

Dit product (het Absorb BVS-systeem) en everolimus zijn niet getest bij zwangere vrouwen die borstvoeding geven, of bij mannen die voornemens zijn een kind te verwekken. De gevolgen voor de zich ontwikkelende foetus zijn niet onderzocht. Hoewel er geen contra-indicatie is, zijn de risico's en gevolgen voor de voortplanting op dit moment niet bekend.

## 7.0 COMPLICATIES

### 7.1 Waargenomen complicaties

De complicaties zoals waargenomen in de ABSORB klinische onderzoeken die verband houden met de belangrijke klinische resultaten van overlijden, hartdood, myocardinfarct (MI) (Q-golf en non-Q-golf), doellaesierevascularisatie (target lesion revascularization, TLR) (d.m.v. percutane coronaire interventie [PCI] of coronaire arteriële bypassoperatie), stentrombose, en door ischemie veroorzaakt ernstig ongewenst cardiaal voorval (major adverse cardiac event, MACE) (samenstelsel van hartdood, MI, ischemische TLR [ID-TLR]) staan vermeld in **tabel 4**. Alle andere complicaties staan vermeld in paragraaf **7.2**.

### 7.2 Mogelijke complicaties

Mogelijke complicaties in verband met PCI, behandelingsprocedures en het gebruik van een coronaire steun in native kransslagaders omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de volgende:

- |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Acute afsluiting                                                                                                                                                                                                  | • Koorts                                                                                       |
| • Complicaties op de aanprikplaats                                                                                                                                                                                  | • Hypotensie/hypertensie                                                                       |
| • Myocardinfarct                                                                                                                                                                                                    | • Infectie en pijn                                                                             |
| • Allergische reactie op of overgevoeligheid voor contrastmiddel of polymer poly-(L-lactide) (PLLA), polymer poly-(D,L-lactide) (PDLLA) en geneesmiddelenreacties op trombocytenaggregatieremmers of contrastmiddel | • Letsel van de kransslagader                                                                  |
| • Aneurysma                                                                                                                                                                                                         | • Myocardiale ischemie                                                                         |
| • Arteriële perforatie                                                                                                                                                                                              | • Misselijkheid en braken                                                                      |
| • Arteriële ruptuur                                                                                                                                                                                                 | • Hartkloppingen                                                                               |
| • Arterioveneuze fistel                                                                                                                                                                                             | • Pericardieffusie                                                                             |
| • Aritmie, zowel atriale als ventriculaire                                                                                                                                                                          | • Perifeire ischemie (door vaatletsel)                                                         |
| • Bloedingscomplicaties, waarbij mogelijk transfusie nodig is                                                                                                                                                       | • Perifeer zenuwletsel                                                                         |
| • Hartstilstand                                                                                                                                                                                                     | • Longoedeem                                                                                   |
| • Hart-, long- of nierfalen                                                                                                                                                                                         | • Pseudoaneurysma                                                                              |
| • Harttamponnade                                                                                                                                                                                                    | • Nierinsufficiëntie/nierfalen                                                                 |
| • Spasme van een kransslagader                                                                                                                                                                                      | • Nierstenen of een segment met steun                                                          |
| • Embolie in kransslagader of steun                                                                                                                                                                                 | • Shock                                                                                        |
| • Trombose in kransslagader of steun                                                                                                                                                                                | • Benoorte/cerebrovasculair accident (CVA) en TIA                                              |
| • Overlijden                                                                                                                                                                                                        | • Totale occlusie van de kransslagader                                                         |
| • Dissectie van de kransslagader                                                                                                                                                                                    | • Instabiele of stabiele angina pectoris                                                       |
| • Distale embolie (lucht-, weefsel- of trombo-embolie)                                                                                                                                                              | • Vasculaire complicaties, onder meer bij de inbrengplaats, waarbij vaatherstel nodig kan zijn |
| • Urgente of niet-urgente operatie                                                                                                                                                                                  | • Ventriculaire aritmie, waaronder ventrikelfibrilleren en ventrikeltachycardie                |
|                                                                                                                                                                                                                     | • Vaatdissectie                                                                                |

Complicaties die in verband worden gebracht met de dagelijkse orale toediening van everolimus vindt u in de informatiebroschure voor het geneesmiddel<sup>1,4</sup>. Deze omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de volgende:

- |                                                                                                                                                             |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| • Buikpijn                                                                                                                                                  | • Lymfokle                                |
| • Acne                                                                                                                                                      | • Spierpijn                               |
| • Anemie                                                                                                                                                    | • Misselijkheid                           |
| • Angioneurotisch oedeem                                                                                                                                    | • Orale zweren                            |
| • Coagulopathie                                                                                                                                             | • Pijn                                    |
| • Diarree                                                                                                                                                   | • Pancreatitis                            |
| • Oedeem                                                                                                                                                    | • Pericardieffusie                        |
| • Embryo-foetale toxiciteit                                                                                                                                 | • Pleurale effusie                        |
| • Hemolyse                                                                                                                                                  | • Longontsteking                          |
| • Hemolytisch-uremisch syndroom                                                                                                                             | • Niet-infectueuze pneumonitis            |
| • Hepatische aandoeningen                                                                                                                                   | • Pulmonale alveolaire proteinose         |
| • Hepatitis                                                                                                                                                 | • Pyelonefritis                           |
| • Hypercholesterolemie                                                                                                                                      | • Huiduitslag                             |
| • Hyperlipidemie                                                                                                                                            | • Nierfunctieverlies                      |
| • Hypertensie                                                                                                                                               | • Nierultrastructurenecrose               |
| • Hypertriglyceridemie                                                                                                                                      | • Sepsis                                  |
| • Hypogonadisme (man)                                                                                                                                       | • Complicatie van operatiewond            |
| • Infectie                                                                                                                                                  | • Trombocytopenie                         |
| • Interstitiële longaandoening                                                                                                                              | • Trombotische trombocytopenische purpura |
| • Geelzucht                                                                                                                                                 | • Urinewegs infectie                      |
| • Leukopenie                                                                                                                                                | • Venueze trombo-embolie                  |
| • Veranderingen in laboratoriumtestresultaten (verhoging van serumcreatinine, bloedsuiker en -vetten; verminderde hemoglobine, neutrofielen en trombocyten) | • Virale, bacteriële en schimmelinfecties |

<sup>1</sup> Certican® voorschrijfblad geneesmiddelen, datum meest recente wijziging 21 mei 2013. Novartis.  
<sup>2</sup> Afinitor® samenvatting van productkenmerken, autorisatiedatum november 2013. Novartis.  
<sup>3</sup> Certican® voorschrijfblad geneesmiddelen, datum meest recente wijziging 21 mei 2013. Novartis.  
<sup>4</sup> Afinitor® samenvatting van productkenmerken, autorisatiedatum november 2013. Novartis.

- Afwijkende uitslag bij leverfunctieonderzoek
- Braken
- Wondinfectie

8.0 KLINISCHE ONDERZOEKEN VAN HET ABSORB BVS-SYSTEEM

8.1 ABSORB klinisch onderzoek

Het ABSORB klinisch onderzoek is een prospectief, open-label, multicenter, internationaal klinisch onderzoek met één onderzoeksgroep waarin de veiligheid en werking van het Absorb BVS in kransslagaderen werd geëvalueerd. Volgens de onderzoeksopzet werden maximaal 30 patiënten (cohort A) ingeschreven, gevolgd door ongeveer 80 patiënten (cohort B), verdeeld over ongeveer 10 klinische centra in Europa en Pacifisch Azië.

**Deelnamercriteria:** De patiënten moesten ten minste 18 jaar oud zijn en er moet zijn aangetoond dat ze liden aan angina of myocardische infarct of een positieve functietest hebben; bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet binnen 7 dagen voorafgaand aan de indexprocedure een zwangerschapstest hebben plaatsgevonden waarvan de uitslag negatief is en ze moeten bereid zijn tijdens deelname aan dit klinisch onderzoek een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken; daarnaast moeten patiënten voorafgaand aan inschrijving een toestemmingsformulier hebben ondertekend. Angiografische inclusiecriteria: nominale vaatdiameter van 3,0 mm; laesielengte ≤ 8 mm bij visuele schatting, uitgebreid tot ≤ 14 mm voor de 3,0 x 18 mm-steun; %-diastolische stenose (%DS) ≥ 50% en < 100%; TIMI-flow ≥ 1. De belangrijkste angiografische exclusiecriteria omvatten: aorta-ostiale locatie; locatie linkerhoofdtak binnen 2 mm van oorsprong van LAD of LCX; overmatige tortuositeit proximaal van of in de laesie; extreme hoek (≥ 90°); ernstige verkalking; restenose van eerdere interventie; doelvat bevat trombus; andere klinisch significante laesies in het doelvat of een zijtak.

**Behandelstrategie:** Predilatatie van de doellaesie was verplicht. Geplande overlapping van het Absorb BVS was niet toegestaan. Bailouts moesten plaatsvinden door overlapping met een XIENCE V-stent van de juiste lengte, en indien niet beschikbaar, een CYPHER® sirolimus-eluerende stent; bailout met het Absorb BVS was niet toegestaan. Postdilatie werd van inzicht van de operateur verrijkt, maar alleen met een ballonmaat die binnen de grenzen van de steun past.

**Behandeling met trombocytenergereguleremmers:** Patiënten die niet chronisch met trombocytenergereguleremmers werden behandeld, kregen indien mogelijk bij tot 72 uur voorafgaande aan de indexprocedure, doch niet later dan 1 uur na de procedure, een oploaddosis clopidogreliisulfaat van ≥ 300 mg en aspirine ≥ 300 mg. Alle patiënten moesten tijdens implantatie van de steun worden behandeld met anticoagulantia en andere middelen, in overeenstemming met de zorgstandaard van de klinische instelling. Alle patiënten kregen gedurende ten minste 6 maanden dagelijks een onderhoudsdosis clopidogreliisulfaat van 75 mg en gedurende de duur van het klinische onderzoek (5 jaar) ≥ 75 mg aspirine per dag. Patiënten die een gevoeligheid ontwikkelden voor clopidogreliisulfaat werden overgeschakeld op ticlopidinedihydrochloride in een dosis in overeenstemming met de standaard ziekenhuispraktijk.

8.2 ABSORB cohort A

8.2.1 Methodologie en huidige status

Tussen 7 maart 2006 en 18 juli 2006 werden bij vier klinische centra in Europa en Nieuw-Zeeland in totaal 30 patiënten ingeschreven in cohort A.

In het ABSORB cohort A-onderzoek werd bij patiënten met één de novo laesie in een native kransslagader het Absorb cohort A BVS geïmplantierd. Inschrijving begon met de steun van 3,0 x 12 mm. De steun van 3,0 x 18 mm kwam pas later tijdens de inschrijving beschikbaar en werd bij slechts 2 patiënten gebruikt.

Er zijn klinische follow-upgegevens beschikbaar tot aan 30, 180 en 270 dagen, 1 jaar, 18 maanden, 2 jaar, 3 jaar, 4 jaar en 5 jaar na de procedure en er zijn gegevens van angiografie, IVUS-, IVUS-VH, palpografie en OCT beschikbaar tot aan 180 dagen en 2 jaar na de procedure. Ook zijn er MISC-gegevens na 18 maanden en coronaire vasomotorische testgegevens van 2 jaar beschikbaar. Er worden geen verdere klinische observaties uitgevoerd voor ABSORB cohort A aangezien het follow-upbezoek na 5 jaar het laatste bezoektijdsp is was.

8.2.2 Klinische resultaten na 5 jaar

Na 5 jaar bedroeg het percentage door ischemie veroorzaakte MACE (gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van hartdood, myocardinfarct (MI) of ID-TLR) 3,4% (tabel 4). Er deed zich slechts één non-Q-golfmyocardinfarct voor (piektroopne 2,21 µg/l) in het kader van de behandeling van een niet-flow beperkende stenose (diameterstenose van 42%, bepaald met QCA) van een Absorb BVS dat 46 dagen eerder was geïmplantierd bij een patiënt met één episode van angina in rust zonder elektrografisch bewijs van ischemie. Wegens een subjectieve veiligheidsreden werd de polymere steun bedekt met een geneesmiddel-eluerende metalen stent. Tussen 6 maanden en 5 jaar na implantatie werd geen nieuwe MACE gerapporteerd. Volgens de definities in het protocol of van het Academic Research Consortium (ARC) hebben zich geen gevallen van steuntrombose voorgedaan.

Tabel 4: Klinische resultaten na 5 jaar

| Hierarchische cijfers             | 6 maanden (N=30) | 12 maanden (N=29) † | 2 jaar (N=29) † | 3 jaar (N=29) † | 4 jaar (N=29) † | 5 jaar (N=29) † |
|-----------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hartdood, %                       | 0                | 0                   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| MI, % (n)                         | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Q-golf-MI                         | 0                | 0                   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Non-Q-golf MI                     | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Door ischemie veroorzaakte TLR, % | 0                | 0                   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| door PCI                          | 0                | 0                   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| door CABG                         | 0                | 0                   | 0               | 0               | 0               | 0               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |          |          |          |          |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Door ischemie veroorzaakte MACE, (hartdood, MI of door ischemie veroorzaakte TLR), % (n)                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* | 3,4 (1)* |
| Steuntrombose, %                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Opmerkingen:</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |          |          |          |          |          |          |
| • De noemer sluit proefpersonen zonder follow-upgegevens en proefpersonen die geen van de volgende incidenten hebben ervaren uit: overlijden, MI, revascularisatie (TLR, TVR, NTVR).                                                                                      |          |          |          |          |          |          |
| † Een proefpersoon heeft zich na 6 maanden officieel uit het onderzoek teruggetrokken.                                                                                                                                                                                    |          |          |          |          |          |          |
| * Deze patiënt heeft tevens TLR ondergaan, die niet werd gekwalificeerd als ID-TLR (diameter stenose = 42%), gevolgd door een postprocedurele trompenstijging, gekwalificeerd als niet-Q-myocardinfarct, en overleed 888 dagen na de procedure aan de ziekte van Hodgkin. |          |          |          |          |          |          |

8.2.3 Resultaten angiografie, IVUS en OCT na 180 dagen en 2 jaar

QCA-resultaten werden verzameld bij aanvang, na de procedure, na 180 dagen en 2 jaar. De gegevens na 180 dagen vertoonden op de lange termijn een aanvaardbaar verlies van 0,43 ± 0,37 mm in de steun dat mogelijk werd veroorzaakt door bioactieve hermodellering of een late mechanische reactie. Van 180 dagen tot 2 jaar was de verandering in diameterverlies in de steun op lange termijn zeer klein (0,48 ± 0,28 mm). De intravasculaire echografie (IVUS)-analyse met grijswaarden na 180 dagen gaf een significante afname in het gemiddelde lumenoppervlak te zien (6,04 ± 1,12 mm² na de procedure vs. 5,19 ± 1,33 mm² na 180 dagen, p < 0,001). Het vaatoppervlak bleef constant tussen baseline en follow-up na 180 dagen (13,49 ± 3,74 mm² vs. 13,79 ± 3,84 mm²), hetgeen duidt op de afwezigheid van significante expansie of restrictieve hermodellering. Na 2 jaar was de voornaamste observatie, verkregen aan de hand van grijschaal-IVUS, de toename van het minimale lumenale oppervlak en het gemiddelde lumenale oppervlak/volume alsmede een significante afname van het plaqueoppervlak-volume tussen 6 maanden en 2 jaar.

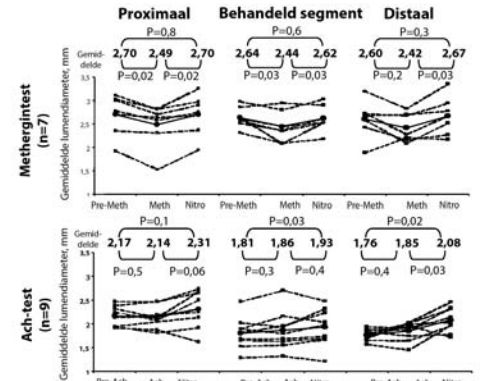
Na 180 dagen had de OCT-groep (N = 13) in totaal 671 duidelijk zichtbare steunbeentjes voor visuele evaluatie; 93% van de geëvalueerde steunbeentjes vertoonden een goede appositie tegen de vaatwand en 99% van de steunbeentjes werd door weersal bedekt. De seriële OCT-groep (N = 7) had seriële gegevens na de procedure, na 180 dagen en 2 jaar (intention-to-treat-populatie). Het aantal duidelijk zichtbare steunbeentjes nam af van 403 bij de baseline tot 368 na 180 dagen en tot 264 bij de follow-up na 2 jaar (34,5% afname over twee jaar), alle goed bedekt en met een goede appositie tegen de vaatwand. Preklinische analyse waarin de OCT voorafgaand aan een explantatie direct werd vergeleken met histologische gegevens na explantatie geeft aan dat er geen correlatie is tussen de aanwezigheid van afwezigheid van op OCT zichtbare kenmerken (zichtbare steunbeentjes) en de aanwezigheid van afwezigheid van polyactiel-polymer in het vat. Dit betekent dat visuele OCT-kenmerken (zichtbare steunbeentjes) niet altijd kenmerkend zijn voor een gebrek aan resorptie, maar dat afwezigheid van zichtbare steunbeentjes volgens OCT resorptie bevestigt. De vorm van het lumen was in alle gevallen regelmatig met gladde, goed afgebakende grenzen en er werd geen intraluminaal weetsel waargenomen. Belangrijk is dat het minimale en gemiddelde lumenale oppervlak significant afnam in de periode direct na de procedure tot 180 dagen, maar tussen 180 dagen en 2 jaar numeriek toernam.

8.2.4 Resultaten vasomotorische functie na 2 jaar

De vasomotorische functie proximaal, binnen en distaal van de behandelde (gesteunde) segmenten na 2 jaar werd geëvalueerd met ofwel de afbeelding-onafhankelijke vasoconstrictor methylpropionoviniemaleaat (Methel, Novartis, Bas, Zwitserland) of het endotheel-afhankelijke vasoactieve middel acetylcholine (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japan), afhankelijk van de plaatselijke praktijk.

In de methergingroep (N = 7) werd significante vasoconstrictie waargenomen in proximale en gesteunde segmenten (afbeelding 1). In de acetylcholinegroep (N = 9) werd bij vijf patiënten vaatdilatatie geconstateerd, hoewel de totale verandering in de afmetingen van het bloedvat niet statistisch significant was. Na 2 jaar veroorzaakten nitraten significante vasodilatatie in de gesteunde en distale segmenten ten opzichte van de baselinewaarden (pre-acetylcholine). Deze resultaten suggereren dat de vasomotorische functie in de behandelde segmenten mogelijk was hersteld na resorptie van het Absorb BVS in cohort A. Verdere gegevens over de vaatrespons worden in lopende klinische onderzoeken verzameld. Met behulp van de Wilcoxon-rangtekentests voor continue variabelen werden gepaarde vergelijkingen gemaakt tussen de verschillende tijdstippen.

Afbeelding 1: Resultaten van de acetylcholine- en methergintest in proximale, gesteunde en distale segmenten



8.2.5 Bespreking

In dit prospectieve, open-label-onderzoek met één groep werden het acute succes en de veiligheid van het Absorb BVS in de eerste 30 dagen na implantatie aangetoond: uit de postprocedurele analyses van angiografische en IVUS-beelden blijkt dat 100% van de procedures en 94% van de instrumenten is geslaagd en dat revascularisatie van de doellaesie met succes heeft plaatsgevonden. De uitstekende klinische veiligheid houdt 5 jaar stand waarin zich geen gevallen van hartdood, ID-TLR of trombose in de steun hebben voorgedaan, terwijl zich in de 5 jaar slechts één non-Q-golfmyocardinfarct heeft voorgedaan. Ondanks de stopzetting van het gebruik van thienopyridinegeneesmiddelen deden zich geen gevallen van trombose in de steun voor en waren er na 5 jaar geen bewijzen voor extra door ischemie veroorzaakte restenose van de doellaesie.

Het gebruik van meerdere beeldvormingsmodaliteiten leverde verschillende belangrijke bevindingen op. Na 180 dagen werd in de steun een aanvaardbaar angiografisch vastgesteld diameterverlies van 0,43 mm op de lange termijn gezien; dit was meer dan eerder werd waargenomen bij de XIENCE V na 6 maanden (SPIRIT FIRST), en werd mogelijk veroorzaakt door bioactieve hermodellering of door een late mechanische reactie. De IVUS-resultaten gaven geringe neo-intimale hyperplasie in de steun te zien: 5,32% volumeobstructie in steun, 4,09 mm³ neo-intimaal volume in steun. Dit is een bevestiging van het positieve effect van het geneesmiddel, dat restenose remt.

Na 2 jaar gaven angiografische resultaten een aanvaardbaar 2-jaars laat verlies van 0,48 mm in de steun te zien, met minimale veranderingen van 6 maanden (0,43 mm) tot 2 jaar. Daarentegen lieten zowel de IVUS- als de OCT-gegevens tussen 6 maanden tot 2 jaar een late lumenvergroting zien. De contrasterende resultaten met betrekking tot de late veranderingen in de afmetingen van het lumen die met angiografie dan wel intracoronaire beeldvorming werden verkregen, moeten in toekomstige klinische onderzoeken worden bevestigd.

Na 2 jaar waren het moleculaire gewicht en de massa zowel afgenomen dat de echogeniciteit verloren was gegaan en de steunbeentjes niet langer met behulp van intravasculaire echografie herkenbaar waren, waardoor weinig met IVUS zichtbare kenmerken waren overgebleven. Bij sommige patiënten waren met OCT zichtbare kenmerken van genazing van het vat aanwezig. Bij deze patiënten gaf OCT een optisch homogene vaatwandstructuur te zien die, in combinatie met het mogelijke herstel van de vaatbeweging, duidt op genazing van de arterie.

8.3 ABSORB cohort B

8.3.1 Methodologie en huidige status

Op basis van het sterke veiligheidsprofiel dat was waargenomen voor het Absorb cohort A BVS-systeem in cohort A werd op 19 maart 2009 cohort B in het ABSORB-onderzoek gestart om het Absorb BVS-systeem te evalueren in een prospectief, open-label, multicenter register. Bij dit onderzoek werden patiënten ingeschreven met maximaal twee de novo laesies in native kransslagaders in afzonderlijke epicardiale vaten met een visueel geschatte nominale vaatdiameter van 3,0 mm en een laesielengte van ≤ 14 mm; bij deze patiënten werd één Absorb BVS van 3,0 x 18 mm per behandelde laesie geplaatst. Aan dit onderzoek namen twaalf klinische centra in Europa, Australië en Nieuw-Zeeland deel.

Op 6 november 2009 waren in totaal 101 patiënten (45 patiënten in groep 1 met follow-upbeeldvorming na 180 dagen en 2 jaar, en 56 patiënten in groep 2 met follow-upbeeldvorming na 1 jaar en 3 jaar) ingeschreven in cohort B. Momenteel zijn klinische gegevens van onmiddellijk na de procedure, na 6 maanden, na 9 maanden, na 1 jaar, na 2 jaar en na 3 jaar beschikbaar. Bovendien zijn er 2-jaars angiografische en IVUS-resultaten beschikbaar voor proefpersonen van groep 2, en zijn gelijktijdige gegevens na 1 jaar en 3 jaar beschikbaar voor proefpersonen van groep 2. De follow-up loopt nog steeds. De patiënten worden tot aan 5 jaar na implantatie gevolgd.

8.3.2 Klinische resultaten voor volledig cohort B

Tabel 5 toont de klinische resultaten tot aan 3 jaar voor alle proefpersonen in het ABSORB cohort B-onderzoek (101 proefpersonen).

Tabel 5: Hierarchische klinische resultaten voor cohort B (ITT-populatie)

|                                                                                         | 30 dagen | 6 maanden | 9 maanden | 1 jaar  | 2 jaar   | 3 jaar    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                                         | N = 101  | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Hartdood, %                                                                             | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                                               | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-golf-MI                                                                               | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Non-Q-golf MI                                                                           | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Door ischemie veroorzaakte TLR, % (n)                                                   | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| door PCI                                                                                | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| door CABG                                                                               | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Door ischemie veroorzaakte MACE (hartdood, MI of door ischemie veroorzaakte TLR), % (n) | 2,0 (2)  | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Steuntrombose (%)                                                                       | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |

De gegevens zijn percentages (aantal patiënten); MACE = (hartdood, MI of door ischemie veroorzaakte TLR)

\* Een proefpersoon ging verloren voor follow-up na het bezoek na 3 jaar

In de volledige cohort B (101 patiënten) deden zich drie non-Q-golfmyocardinfarcten voor, twee terwijl de patiënt in het ziekenhuis was opgenomen en één 43 dagen na de procedure. Er zijn over 3 jaar zeven gevallen van ID-TLR door PCI gerapporteerd. Het totale MACE-percentage na 3 jaar was 10,0% en er hebben zich geen gevallen van hartdood of trombose in de steun volgens de definities van het protocol of het ARC voorgedaan.

De resultaten na 3 jaar van het volledige cohort B (101 patiënten) zijn numeriek hoger dan de resultaten na 3 jaar van cohort A (30 patiënten). De klinische resultaten na 3 maanden geven een MACE-percentage van 3,4% in de ABSORB cohort A-groep en 10,0% in de hele cohort B-groep te zien. Bovendien deden zich in geen van beide groepen gevallen van hartdood of trombose in de steun voor. De klinische resultaten van cohort B ondersteunen de resultaten op het gebied van prestaties en veiligheid die al werden vastgesteld in het cohort A-onderzoek.

8.3.3 Resultaten van angiografie, IVUS en OCT na 180 dagen, 1, 2 en 3 jaar

De angiografische resultaten van cohort B groep 1 (cohort B1) na 180 dagen gaven een laat verlies van 0,19 mm (N = 42) te zien dat goed vergelijkbaar is met het late verlies van 0, 10 mm (N = 23) van het 3,0 x 18 mm XIENCE V everolimus-eluerend coronair stentsysteem (XIENCE V EECS) dat werd waargenomen in het SPIRIT FIRST In-Inf-Inf-onderzoek, en vertonen een gunstige verbetering t.o.v. het late verlies van 0,43 mm (N = 26) in cohort A.

Na 180 dagen gaven de IVUS-resultaten van cohort B1 een beperkte neo-intimale hyperplasie binnen de steun te zien, de volume-obstructie (VO) was 1,2% (N = 40) en het neo-intimale hyperplasie-opervlak was 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Deze resultaten zijn gunstig in vergelijking met XIENCE V ECSS in SPIRIT FIRST (VO van 8,0% [N = 21] en NIH-opervlak van 0,56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) en met cohort A (VO van 5,3% [N = 25] en NIH-opervlak van 0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). Zoals bij cohort A werd waargenomen, lieten de IVUS-resultaten na 6 maanden een significante afname (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] na de procedure vs. 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] op dag 180, p = 0,0048) in het gemiddelde lumenopervlak zien. Het vaatopervlak bleef vergelijkbaar tussen baseline en follow-up na 180 dagen (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] vs. 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), hetgeen duidt op de afwezigheid van significante expansie of obstructieve hermodellering.

De angiografische resultaten na 1 jaar van cohort B groep 2 (cohort B2) gaven een laat verlies van 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 56) te zien, hetgeen goed vergelijkbaar is met het late verlies van 0,23 mm<sup>2</sup> (N = 22) van de 3,0 x 18 mm XIENCE V, waargenomen in het SPIRIT FIRST-onderzoek. Na 1 jaar gaven de IVUS-resultaten van cohort B2 (N = 54) een beperkte neo-intimale hyperplasie binnen de steun te zien; het percentage obstructie in de steun en het neo-intimale hyperplasieopervlak waren minimaal (1,43%, respectievelijk 0,09 mm<sup>2</sup>). Na verloop van tijd was er een statistisch significante, maar klinisch niet relevante toename van het totale plaqueopervlak met een gelijktijdig optredende toename van het vaatopervlak. Bovendien bleef het gemiddelde lumenopervlak vanaf de procedure (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) tot aan 1 jaar (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>) stabiel. Op OCT-beelden was geen significante verandering in het gemiddelde en minimale steunopervlak in de periode tussen direct na de procedure en 1 jaar (N = 21) te zien. Er was een afname van het minimale lumenopervlak en het gemiddelde lumenopervlak nam significant af als gevolg van de gemiddelde groei van het neo-intimale opervlak (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), maar deze afname was klinisch niet significant. De toename van de stenose van het lumenopervlak was statistisch significant, van 20,2% na de procedure tot 26,9% na 1 jaar, maar niet klinisch relevant. Deze gegevens geven verder ondersteuning aan het feit dat het steunopervlak niet is verminderd.

De beeldvormingsresultaten na 2 jaar van cohort B groep 1 (cohort B1) gaven angiografisch een laat verlies van 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 38) in de steun te zien, hetgeen overeenkomt met het late verlies dat na 1 jaar voor cohort B groep B2 werd waargenomen, maar kleiner is dan de 0,33 mm<sup>2</sup> (N = 83) die voor XIENCE V in SPIRIT II werd gemeld. De IVUS-gegevens na 2 jaar (N = 33) leverden een bevinding op die uniek was voor het Absorb BVS, namelijk een gemiddelde vergroting van het steunopervlak tussen 6 maanden en 2 jaar (6,42 versus 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Deze vergroting was groter dan de waargenomen toename in neo-intimale hyperplasie en ging gepaard met een laat toegenomen gemiddeld lumenopervlak (6,36 versus 6,85 mm<sup>2</sup>; p = 0,0105). De IVUS-bevindingen werden gemeld in een comparatieve gepaarde (serieële) analyse die postprocedure, na 6 maanden en na 2 jaar plaatsvond. Evenzo werden OCT-gegevens (N = 23) gemeld met gepaarde (serieële) analyse, waaruit bleek dat na 6 maanden tot 2 jaar het gemiddelde kernopervlak van de steunbeentjes verminderde van 0,20 tot 0,15 mm<sup>2</sup> (p < 0,0001), dat het gemiddelde neo-intimale opervlak toenam maar minimaal bleef na 2 jaar (1,43 versus 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001) en dat het gemiddelde lumenopervlak ongewijzigd bleef. Tevens was het gemiddelde steunopervlak na postprocedure tot na 2 jaar toegenomen van 7,47 tot 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155), hetgeen duidt op verlies van mechanische integriteit van de steun en mogelijke expansie van het bloedvat. Bedekking van de steunbeentjes door neo-intima was na 6 maanden (98%) en 2 jaar (99%) vrijwel voltooid.

Na 3 jaar postprocedure gaven de IVUS-resultaten van cohort B groep 2 (cohort B2, N=44) een vergroting te zien van de steun (gemiddeld steunopervlak van 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p<0,0001) en een toegenomen gemiddeld lumenopervlak (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> na 1 jaar, 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p=0,0006). De late lumenvergroting is van bijzonder belang omdat het vaatopervlak behouden bleef (gemiddeld vaatopervlak van 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 14,50 ± 2,67 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p=0,407) ondanks een toename van het neo-intimale opervlak (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p<0,0001). De OCT-resultaten na 3 jaar (N=18) gaven tevens een vergroting van de steun tussen 1 en 3 jaar te zien (gemiddeld steunopervlak van 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p=0,0008). Het lumenopervlak bleef relatief constant (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p=0,679). Het vaatopervlak werd niet gemeten omdat bij OCT de externe elastische lamina niet kunnen worden afgelezen. Over het geheel genomen bleef de neo-intimale hyperplasie gering, hoewel er een toename was van de neo-intimale hyperplasie tussen 1 jaar en 3 jaar (gemiddeld neo-intimaal opervlak van 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> na 1 jaar vs. 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> na 3 jaar, p<0,0001).

### 8.3.4 Bespreking

In totaal werden 101 patiënten ingeschreven, en voor de volledige cohort zijn klinische gegevens tot aan 3 jaar beschikbaar. Bovendien zijn er beeldvormingsgegevens van na 180 dagen en 2 jaar beschikbaar voor de 45 patiënten in cohort B1, en van na 1 jaar en 3 jaar voor de 56 patiënten in cohort B2. Over het geheel genomen werden het acute succes (slagingspercentage procedure 98% en slagingspercentage instrument 100%) en de veiligheid tot 3 jaar na implantatie van het Absorb BVS-systeem aangehouden. Na 3 jaar was het MACE-percentage nog steeds laag met 3,4% in de ABSORB cohort A-groep en 10,0% in de cohort B-groep. Bovendien deden zich in geen van de cohorten gevallen van hartdood of trombose in de steun voor. Op basis van deze resultaten worden de werking en de veiligheid in de cohort A- en cohort B-onderzoeken steeds verder onderbouwd.

Uit beeldvorming van cohort B bleek dat angiografisch zichtbaar diameterverlies op lange termijn zich tussen 1 en 3 jaar lijkt te stabiliseren. In groep B1 en groep B2 duiden de IVUS-resultaten op een late expansie van de afmetingen van de steun en het lumen tussen 6 maanden en 2 jaar, respectievelijk tussen 1 en 3 jaar, hetgeen overeenstemt met de steunexpansie die werd waargenomen met OCT. Deze resultaten lijken te wijzen op bioresorbte van de steun die gepaard gaat met een verlies van structurele integriteit. Dit verschijnsel is uniek voor bioresorberebare vasculaire stenten en vormt een tegenstelling met de resultaten van serieële IVUS-beeldvorming voor metalen DES, waarop geen late lumenexpansie is waargenomen<sup>5</sup>. De follow-up loopt nog steeds. De patiënten worden tot aan 5 jaar na implantatie gevolgd.

### 8.4 ABSORB EXTEND

Het primaire doel van het ABSORB EXTEND-onderzoek is verdere beoordeling van de veiligheid en de prestaties van het Absorb BVS-systeem in een grotere patiëntenpopulatie in meerdere landen. In dit onderzoek worden klinische gegevens verzameld zonder de effecten van uitgebreide beeldvorming. De behandelde laesies zijn iets complexer dan de laesies die deel uitmaken van eerdere ABSORB-onderzoeken. Langere laesies zijn toegestaan door gebruik te maken van een geplande overlapping van het Absorb BVS, of door gebruik te maken van langere maten Absorb BVS wanneer deze beschikbaar komen. In de volgende paragraaf worden de onderzoeksopecten en de tussentijdse klinische resultaten van het ABSORB EXTEND-onderzoek samengevat.

### 8.4.1 Methodologie en huidige status

ABSORB EXTEND is een prospectief, open-label klinisch onderzoek met één onderzoeksgroep dat volgens plan tot 1000 proefpersonen zal registreren in maximaal 100 centra wereldwijd. Elke proefpersoon ontvangt een behandeling voor maximaal twee de *novu* native coronaire laesies waarbij elk van de laesies zich in een ander epicardiaal bloedvat moet bevinden. Proefpersonen met een doellaesie van ≤ 28 mm lang en een groote van het referentiebloedvat die geschikt is voor behandeling met een Absorb BVS kunnen in ABSORB EXTEND worden geregistreerd. Het Absorb BVS van 3,0 x 18 mm is vanaf de start van de onderzoekregistratie beschikbaar. De systemen met de afmetingen 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 en 3,5 x 28 mm zijn in het onderzoek opgenomen zodra ze beschikbaar kwamen. De inschrijving in ABSORB EXTEND werd in oktober 2013 voltooid met 807 patiënten. De patiënten zullen tot 3 jaar worden gevolgd.

### 8.4.2 Samenvatting van de klinische resultaten tot aan 1 jaar (afsluitdatum tussentijdse gegevens)

Van de in totaal 605 patiënten die vanaf 3 december 2012 waren ingeschreven bij ABSORB EXTEND waren van respectievelijk 591, 537 en 450 proefpersonen klinische follow-opgegevens beschikbaar na 37 dagen (30 dagen ± 7 dagen), na 194 dagen (180 dagen ± 14 dagen) en na 393 dagen (365 dagen ± 28 dagen), (**tabel 6**). De samengestelde eindpunten worden gepresenteerd volgens de protocoldefinities voor MI. De componentendpunten zijn gebaseerd op niet-hiërarchische tellingen, tenzij anders vermeld.

**Tabel 6: Aantallen proefpersonen met door ischemie veroorzaakte complicaties tot en met 393 dagen (populatie bestaat uit alle geregistreerde proefpersonen) voor ABSORB EXTEND**

| Voorvallen                          | ABSORB EXTEND<br>0-37 dagen<br>(N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 dagen<br>(N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 dagen<br>(N=450) |
|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Hiërarchische MACE</b>           | 2,4% (14/591)                          | 3,0% (16/537)                           | 4,2% (19/450)                           |
| <b>Hiërarchisch TVF</b>             | 2,4% (14/591)                          | 3,4% (18/537)                           | 4,7% (21/450)                           |
| <b>Niet-hiërarchische aantallen</b> |                                        |                                         |                                         |
| Hartdood                            | 0,2% (1/591)                           | 0,2% (1/537)                            | 0,2% (1/450)                            |
| MI                                  | 2,4% (14/591)                          | 2,8% (15/537)                           | 2,9% (13/450)                           |
| QMI                                 | 0,7% (4/591)                           | 0,6% (3/537)                            | 0,9% (4/450)                            |
| NDMI                                | 1,7% (10/591)                          | 2,2% (12/537)                           | 2,0% (9/450)                            |
| ID-TLR                              | 0,3% (2/591)                           | 0,6% (3/537)                            | 1,8% (8/450)                            |
| ID-niet-TL TVR                      | 0,0% (0/591)                           | 0,6% (3/537)                            | 0,9% (4/450)                            |
| <b>Trombose in de steun</b>         | 0-30 dagen                             | 0-194 dagen                             | 0-393 dagen                             |
| Zeker                               | 0,3% (2/591)                           | 0,4% (2/536)                            | 0,7% (3/449)                            |
| Waarschijnlijk                      | 0,2% (1/591)                           | 0,2% (1/536)                            | 0,2% (1/449)                            |
| <b>Zeker/<br/>waarschijnlijk</b>    | 0,5% (3/591)                           | 0,6% (3/536)                            | 0,9% (4/449)                            |

**Opmerking:** In elke periode wordt elke patiënt voor elk soort voorval slechts één keer meegedeld.  
**Opmerking:** Alle tabellen worden berekend op basis van de gegevens van de gegevensafsluitingsdatum van 3 december 2012.

Het percentage voor MACE en falen van het doelvat (TVF) na 37 dagen van 2,4% bestaat uit voorvallen waarin zich myocardinfarcten voordeden (hiërarchisch 10 NDMI en 3 QMI), alle gerelateerd aan het doelvat. Volgens de ARC-definitie was er sprake van één geval van hartdood. Het totale percentage niet-hiërarchisch MI na 37 dagen was 2,4% (14/591) (10 NDMI en 4 QMI).

Het MACE-percentage steeg tot 3,0% na 6 maanden, wat voornamelijk het resultaat was van de 15 hiërarchische voorvallen van MI en 1 van hartdood. Het TVF-percentage na 6 maanden was 3,4% (18/537) (hiërarchisch gezien 1 hartdood, 15 MI en 2 ID-non-TL TVR). Een patiënt die op dag 108 overleed voldeed aan de ARC-definitie voor hartdood en werd daarom als hartdood geregistreerd (0,2% na 194 dagen, 1/537). Bij deze patiënt was geen Absorb BVS in de doellaesie geplanteerd omdat er problemen waren bij het passeren van de laesie met het Absorb BVS-systeem. In plaats daarvan werd een metalen everolimus-eluerende stent geplanteerd. In dezelfde periode bedroeg het ID-TLR-percentage 0,6% (3/537) vanwege 2 voorvallen van ID-TLR door PCI en 1 voorval van ID-TLR door CABG. Het ID-non-TL TVR-percentage bedroeg 0,6% (3/537) vanwege het optreden van 2 voorvallen van ID-non-TL TVR door CABG en 1 voorval van ID-non-TL TVR door PCI.

Na 1 jaar was het MACE-percentage 4,2% (19/450 [hiërarchisch gezien 1 hartdood, 13 MI (volgens protocol) en 5 ID-TLR]). Het percentage TVF was 4,7% (21/450 [hiërarchisch gezien 1 hartdood, 13 MI (volgens protocol), 5 ID-TLR en 2 ID-non-TL TVR]). Het totale percentage niet-hiërarchisch MI (volgens protocol) was na 393 dagen 2,9% (13/450) (9 NDMI en 4 QMI).

### 8.4.3 Samenvatting van klinische resultaten tot 2 jaar (afsluitdatum tussentijdse gegevens)

In de ondergroep van de eerste 250 patiënten die de 2-jaars follow-up (758 dagen) (19 juli 2013 gegevensgrens) bereikten, was er één geval van hartdood en waren de 758-daags MACE en het percentage laag (7,3%). De TLF- en TVF-percentages waren eveneens laag met 6,9%, respectievelijk 8,1%. Daarnaast bedroeg het percentage zeker + waarschijnlijk trombose in de steun tot aan 758 dagen volgens de ARC-definitie 0,8%.

**Tabel 7: Aantallen proefpersonen met door ischemie veroorzaakte complicaties tot en met 758 dagen (populatie bestaat uit 250 geregistreerde proefpersonen) voor ABSORB EXTEND**

| Voorvallen                                | 30 dagen,<br>n=250<br>(30 ±<br>7 dagen) | 6 maanden,<br>n=250<br>(180 ±<br>14 dagen) | 1 jaar,<br>n=250<br>(365 ±<br>28 dagen) | 2 jaar,<br>n=250<br>(730 ±<br>28 dagen) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Hiërarchisch,<br/>volgens protocol</b> |                                         |                                            |                                         |                                         |
| MACE                                      | 2,0% (5/250)                            | 2,8% (7/250)                               | 4,4% (11/250)                           | 7,3% (18/248)                           |
| TVF                                       | 2,0% (5/250)                            | 3,2% (8/250)                               | 4,8% (12/250)                           | 8,1% (20/248)                           |
| TLF                                       | 2,0% (5/250)                            | 2,8% (7/250)                               | 4,4% (11/250)                           | 6,9% (17/248)                           |
| <b>Niet-hiërarchische<br/>aantallen</b>   |                                         |                                            |                                         |                                         |
| MI (volgens<br>protocol)                  | 2,0% (5/250)                            | 2,4% (6/250)                               | 2,8% (7/250)                            | 4,0% (10/248)                           |
| Hartdood                                  | 0,0% (0/250)                            | 0,4% (1/250)                               | 0,4% (1/250)                            | 0,4% (1/248)                            |

|                                                     |              |              |              |               |
|-----------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Door ischemie<br>veroorzaakte TLR                   | 0,4% (1/250) | 0,4% (1/250) | 2,0% (5/250) | 4,0% (10/248) |
| Door ischemie<br>veroorzaakte<br>non-TL TVR         | 0,0% (0/250) | 0,4% (1/250) | 0,8% (2/250) | 2,0% (5/248)  |
| Trombose in de<br>steun<br>(ARC zeker/<br>waarsch.) | 0,4% (1/250) | 0,4% (1/249) | 0,8% (2/249) | 0,8% (2/246)  |

- Gegevens zijn % (aantal proefpersonen met voorval/aantal proefpersonen)
- TLR=revascularisatie doellaesie TV=doelvat
- MACE=major adverse cardiac events (ernstige ongewenste cardiale voorvallen) (samengesteld eindpunt van hartdood, MI, door ischemie veroorzaakte TLR)
- TLF=falen doellaesie (samengesteld eindpunt van hartdood, TVM, door ischemie veroorzaakte TVR)
- TVF=falen doelvat (samengesteld eindpunt van hartdood, MI, door ischemie veroorzaakte TLR, door ischemie veroorzaakte Non-TLR TVR)

**Conclusie:** De tussentijdse resultaten van ABSORB EXTEND tonen verder de veiligheid en werking na 12 en 24 maanden aan van het gebruik van het Absorb BVS in een grotere populatie proefpersonen bij wie langere laesies werden behandeld. De patiënten zullen maximaal 3 jaar worden gevolgd.

### 8.5 Analyse van de gecorrigeerde propensity-score voor het Absorb BVS-systeem en de XIENCE V

**Grondgedachte en methode:** Abbott Vascular gebruikt de grote hoeveelheid historische klinische gegevens die beschikbaar zijn over het gebruik van XIENCE V als controlegroep voor een vergelijking met de momenteel beschikbare klinische gegevens van het Absorb BVS, en gebruikt als methode de propensity-score. De analyse van de propensity-score is een geldige en geaccepteerde statistische methode die vaak in klinisch onderzoek wordt gebruikt, alsmede in de wetenschap en statistiek, voor het vergelijken van gegevens van niet-gerandomiseerde onderzoeken. Deze benadering vereffent de disbalans in de baseline tussen de test- en controlegroepen, zorgt voor een betere overeenkomst tussen beide groepen en reduceert als gevolg daarvan, daadwerkelijke en mogelijke vertekeningen ("bias") in de comparatieve analyse. Na correctie van de propensity-score zijn de kenmerken tussen de twee groepen bij de baseline meer in balans, waardoor de vergelijking tussen de klinische resultaten betrouwbaarder wordt. Er worden belangrijke resultaten gepresenteerd die voortkomen uit een propensity-analyse na 6 maanden en na 1 jaar, waarbij gegevens van het Absorb BVS worden vergeleken met die van de XIENCE V. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de IPSW-methode (inverse propensity score weighted<sup>6</sup>). Zodra er aanvullende gegevens uit doorlopende onderzoeken beschikbaar komen, worden er propensity-analyses op latere tijdstippen uitgevoerd. De resultaten van deze vergelijking worden bevestigd door lopende klinische onderzoeken.

#### 8.5.1 Propensity-analyse na 6 maanden

Voor deze analyse na 6 maanden worden achttien patiënten gebruikt uit de ABSORB cohort B-groep 1 en 73 patiënten uit XIENCE V die met 3,0 x 18 mm-stents van SPIRIT FIRST en SPIRIT II werden behandeld, waarbij QCA-gegevens van 6 maanden worden gebruikt. De ongecorrigeerde MACE-percentages na 6 maanden bedragen respectievelijk 2,63% (1/38) en 4,11% (3/73).

**Resultaten:** De correctie van de propensity-score leidde tot gecorrigeerde steekproefgrootten van 34 (Absorb BVS) en 66 (XIENCE V), terwijl dit respectievelijk 38 en 73 was in de ongecorrigeerde groepen. In beide groepen boden de gecorrigeerde gegevens een betere balans voor wat betreft de demografische patiëntgegevens en de angiografische kenmerken bij de baseline. Na 6 maanden waren de klinische resultaten en angiografische resultaten vergelijkbaar. De gecorrigeerde MACE-percentages na 6 maanden bedroegen respectievelijk 2,01% (0,7/34) en 5,27% (3,5/66) voor de Absorb BVS- en XIENCE V-groep (**tabel 8**) met een lagere MACE voor Absorb BVS, een trend die consistent is met de resultaten van de ongecorrigeerde groepen.

**Tabel 8: MACE na 6 maanden op basis van voor IPSW gecorrigeerde gegevens**

| Klinische resultaten na 6 maanden | Absorb BVS-systeem (N = 34) | XIENCE V (N = 66)           | P-waarde |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| MACE [95% BI]                     | 2,01% (0,7) [0,00%, 6,73%]  | 5,27% (3,5) [0,00%, 10,66%] | 0,4398   |

Na 6 maanden bedroeg het diameterverlies op lange termijn in het instrument in de voor IPSW gecorrigeerde groepen 0,14 ± 0,18 mm voor het Absorb BVS-systeem vs. 0,12 ± 0,26 mm voor de XIENCE V ECSS, hetgeen een niet-significant verschil vertegenwoordigt in de resultaten tussen het Absorb BVS-systeem en de XIENCE V ECSS (P = 0,68). In deze analyse op basis van de gecorrigeerde propensity-score verschiden de twee instrumenten niet significant wat betreft het percentage diameterstenose in het instrument, het diameterverlies in het segment op lange termijn en het percentage diameterstenose in het segment (**tabel 9**).

**Tabel 9: Angiografische resultaten na 6 maanden op basis van voor IPSW gecorrigeerde gegevens**

| QCA-resultaten na 6 maanden            | Absorb BVS-systeem (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-waarde |
|----------------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------|
| % diameterstenose in het instrument    | 17,59 ± 8,61                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347   |
| % diameterstenose in segment           | 23,87 ± 9,48                | 23,83 ± 12,23     | 0,987    |
| Langetermijnverlies in instrument (mm) | 0,14 ± 0,18                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849   |
| Langetermijnverlies in segment (mm)    | 0,11 ± 0,29                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186   |

#### 8.5.2 Propensity-analyse na 1 jaar

Voorafgaand aan de correctie van de propensity-score waren in totaal 314 patiënten met Absorb BVS, samengevoegd uit cohort B en een tussentijdse gegevensset van ABSORB EXTEND, en 905 patiënten met XIENCE V, samengevoegd uit SPIRIT FIRST, SPIRIT II en SPIRIT III met 1 jaar follow-up, beschikbaar, ongeacht de maat van het voor de behandeling gebruikte instrument. De ongecorrigeerde MACE-percentages na 1 jaar zijn respectievelijk 5,41% (17/314) en 5,64% (51/905).

**Resultaten:** Na propensity-correctie bleven er voor de comparatieve analyse 282 patiënten met Absorb BVS en 583 patiënten met XIENCE V over. Tussen beide cohorten werd een betere balans bereikt, als gevolg waarvan de meest opvallende wijzigingen die in de laesiekenmerken werden waargenomen niet langer een statistisch verschil te zien gaven

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387-394

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruzillo W, Manari A, Varenne C, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JF, Serruys PW, Piek JJ. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de *novu* native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

tussen de Absorb BVS- en de XIENCE V-cohort. De percentages voor MI, ID-TLR, MACE en TLF (alen doelaesie, gedefinieerd als hardtoud, aan het doelvat gerelateerd MI en ID-TLR) waren na 37, 193 en 393 dagen voor beide gecorrigeerde cohorten vergelijkbaar. **Tabel 10** bevat een overzicht van de belangrijkste resultaten na 1 jaar. Na correctie bleven de MACE-percentages vergelijkbaar met een numeriek lager percentage voor Absorb BVS (4,15%, 11,7/282) versus XIENCE V (5,63%, 32,8/583). De respectieve percentages voor trombose in de steun/stent waren statistisch niet verschillend (0,40% vs. 0,52%, P = 0,80).

Tabel 10: Klinische resultaten na 1 jaar van voor IPSW gecorrigeerde cohorten

| Klinische resultaten na 1 jaar                            | Absorb BVS (N=282)      | XIENCE V (N = 583)   | P-waarde |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| MACE [95% BI]                                             | 4,15% [1,82%, 6,47%]    | 5,63% [3,76%, 7,50%] | 0,35     |
| MI [95% BI]                                               | MI 2,64% [0,77%, 4,51%] | 2,52% [1,25%, 3,80%] | 0,92     |
| ID-TLR [95% CI]                                           | 1,95% [0,33%, 3,56%]    | 3,10% [1,70%, 4,51%] | 0,33     |
| TLF [95% CI]                                              | 4,15% [1,82%, 6,47%]    | 5,09% [3,30%, 6,87%] | 0,54     |
| Zekere/ waarschijnlijke trombose in steun/ stent [95% BI] | 0,40% [0,0%, 1,14%]     | 0,52% [0,0%, 1,11%]  | 0,80     |

**Bespreking:** De gecorrigeerde propensity-scoremethode bereikte de beoogde balans tussen de baselinkenmerken tussen beide XIENCE V- en Absorb BVS-groepen uit verschillende ABSORB- en SPIRIT-onderzoeken. De gecorrigeerde resultaten lieten zien dat het Absorb BVS na 6 maanden vergelijkbaar is met de XIENCE V-stent voor wat betreft diameterverlies op lange termijn en voor wat betreft de klinische resultaten 6 maanden en 1 jaar na implantatie. Ook wordt de vergelijkbaarheid tussen het Absorb BVS en de XIENCE V voor wat betreft de bovengenoemde parameters in de ongecorrigeerde gegevens bevestigd.

8.5.3 Propensity-analyse na 2 jaar

Vanaf de datumgrens van 19 juli 2013, vóór de met de propensity-score gepaarde analyse, waren in totaal 250 BVS- en 887 XV-patiënten gedurende 2 jaar beschikbaar. Na de paring bleven 178 BVS- en 293 XV-patiënten over voor de vergelijkende analyse.

**Resultaten:** Na de gepaarde correctie van de propensity-score bleven de 2-jaars MACE- en TLF-percentages vergelijkbaar voor het Absorb BVS-cohort en het XIENCE V-cohort (6,7% vs. 8,9% voor MACE, en 6,2%, respectievelijk 8,2% voor TLF). De BVS-cohort gaf een trend van een lager ID-TLR- en hardtoudpercentage te zien in vergelijking met de XIENCE V-cohort, hoewel de verschillen niet significant waren. Het 2-jaars TVF-percentage was ook numeriek lager in de BVS-groep (7,3% vs. 12,3%, p = 0,08). De gecorrigeerde zekere/verschijnlijke percentages voor trombose in steun/stent waren vergelijkbaar tussen Absorb BVS en XIENCE V na 2 jaar (0,6%; 95% BI [0,01%, 3,09%] vs. 1,4%; 95% BI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). Een samenvatting van de belangrijkste gegevens wordt hieronder weergegeven in **Tabel 11**.

Tabel 11: Klinische resultaten na 2 jaar van voor IPSW gecorrigeerde cohorten

| Klinische resultaten na 2 jaar                   | Absorb BVS (N=178)   | XIENCE V (N = 293)    | P-waarde |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| Hardtoud [95% BI]                                | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30     |
| MI [95% BI]                                      | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00     |
| ID-TLR [95% BI]                                  | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00     |
| TLF [95% BI]                                     | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47     |
| MACE [95% BI]                                    | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49     |
| TVF [95% BI]                                     | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09     |
| Zekere/verschijnlijke trombose in steun [95% BI] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65     |

**Opmerking:** De componenten (hardtoud, MI en ID-TLR) worden niet-hiërarchisch gepresenteerd

**Bespreking:** De vergelijkbaarheid van Absorb BVS met XIENCE V, aangetoond met laat verlies in de steun/stent na 6 maanden (alleen cohort B), en klinische resultaten na 6 maanden en 1 jaar, bleef behouden gedurende 2 jaar na de implantatie. De collectieve gegevens bevestigen de vergelijkbaarheid van Absorb BVS en XIENCE V op basis van de propensity-analyses.

8.6 Voordeel van de Absorb bioresorbereabe steuntechnologie

In het klinische onderzoek ABSORB cohort A, gaf het Absorb BVS uitstekende langdurige klinische resultaten te zien met lage MACE-percentages tot 5 jaar en afwezigheid van eventuele hardtoud, ID-TLR, Q-golf-MI, en trombose in de steun. Het klinische onderzoek ABSORB cohort B bevestigt deze bevindingen tot 3 jaar, inclusief een doorgankelijkheid die vergelijkbaar is met XIENCE V. Zo ondersteunen de klinische resultaten van ABSORB EXTEND tot 2 jaar eveneens de resultaten van de cohorten A en B. Het Absorb BVS vervult dus alle functies van een geneesmiddel-eluerende stent terwijl hij toekomstige mogelijke voordelen biedt die voortvloeien uit de afwezigheid van een permanent metaal implantaat. Het geleidelijk verdwijnen van de steun maakt genezing en herstel van de functies van het bloedvat mogelijk, zoals besproken in het gedeelte 'Resultaten vasomotorische functie na 2 jaar' (paragraaf 8.2.4 – 8.2.5). Het ontbreken van een permanent metaal implantaat in het vaatstelsel kan eventueel noodzakelijke herinterventies aan het doelvat/de doelaesie of zijtakken met behulp van percutane of chirurgische methoden vergemakkelijken waardoor na bioresorptie van de steun een breder scala aan behandelopties mogelijk is. Ten slotte veroorzaken polymerimplantaten, in tegenstelling tot permanente metalen implantaten, geen beeldvormingsartefacten tijdens niet-invasief CT- of MRI-onderzoek. Dit heeft als extra voordeel dat een bioresorbereabe steun van polymer mogelijk compatibeler is met het toenemende gebruik van niet-invasieve follow-upbeeldvorming dan metalen stents, waardoor de behandeling van de patiënt mogelijk gemakkelijker is en dit ook een economisch voordeel biedt.

9.0 SELECTIE EN BEHANDELING VAN PATIENTEN

9.1 Individualisering van de behandeling

Voordat het Absorb BVS-systeem wordt gebruikt, moeten de hierboven beschreven risico's en voordelen per patiënt worden overwogen. Een factor die bij het selecteren van patiënten moet worden overwogen is onder meer het beoordelen van het risico dat een behandeling met trombocytenaggregatiemmers met zich meebrengt. Bij deze afweging moet speciale aandacht worden besteed aan patiënten die recent een actieve gastritis of ulcus pepticus hebben doorgemaakt.

Het gebruik van het Absorb BVS moet worden gecombineerd met het gebruik van trombocytenaggregatiemmers. Artsen moeten gebruikmaken van de informatie uit de klinische SPIRIT-onderzoeken en de ABSORB-onderzoeken in combinatie met de actuele literatuur over geneesmiddel-eluerende stents/steunen en de specifieke behoeften van de individuele patiënt om aan de hand hiervan in hun algemene praktijk te bepalen welke specifieke dosis trombocytenaggregatiemmers/anticoagulantia een patiënt nodig heeft en hoelang deze behandeling moet duren. Een behandeling met een duur van ten minste zes maanden wordt aangeraden.

Het is heel belangrijk dat de patiënt zich na de behandeling houdt aan de postprocedurele aanbevelingen met betrekking tot de trombocytenaggregatiemmers. Voorgelijk stoppen met het gebruik van voorgeschreven trombocytenaggregatiemmers zou een hoger risico op trombose, myocardiinfarct of overlijden tot gevolg kunnen hebben. Voorafgaand aan de percutane coronaire interventie moet worden gekeken of er een chirurgische of tandheelkundige ingreep wordt verwacht waardoor vroegtijdig stoppen met de trombocytenaggregatiemmers of tijdelijke onderbreking van de behandeling vereist is. In dat geval moet de behandelde arts samen met de patiënt zorgvuldig overwogen of het plaatsen van een everolimus-eluerende steun en de daarbij horende aanbevolen behandeling met trombocytenaggregatiemmers wel de juiste PCI is. Indien na de PCI een chirurgische of tandheelkundige ingreep wordt aangeraden, moeten de risico's en de voordelen van de ingreep worden afgewogen tegen het mogelijke risico dat vroegtijdig of tijdelijk stoppen van de behandeling met trombocytenaggregatiemmers met zich meebrengt.

Patiënten bij wie de behandeling met trombocytenaggregatiemmers vroegtijdig moet worden gestopt wegens aanzienlijke actieve bloedingen, moeten zorgvuldig op cardiale voorvallen worden bewaakt; na stabilisatie moet de behandeling met trombocytenaggregatiemmers zo spoedig mogelijk worden hervat, zodra dit naar het oordeel van de behandelende artsen mogelijk is.

10.0 INFORMATIE VOOR DE ARTS

10.1 Controle voorafgaand aan gebruik

Voordat u het Absorb BVS-systeem gebruikt, haalt u het systeem voorzichtig uit de verpakking en inspecteert u het op verbuigingen, knikken en ander schade. Verifieer of de steun niet uitsteekt buiten de radiopake ballonmarkeringen en of deze nog steeds goed op de ballonkatheter is geplaid. Gebruik de steun niet als er defecten worden geconstateerd.

10.2 Benodigde materialen

- Geleidelekkather (s) met een minimale binnendiameter van 6F/0,070 inch/1,8 mm met de juiste lussen voor het doelvat
- 2–3 spuitjes (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc gehepariniseerde fysiologische zoutoplossing (HepNS)
- Voerdraad van 0,36 mm (0,014 inch) x 175 cm (minimumlengte)
- Draaibare hemostaseklep met een minimale binnendiameter van 2,44 mm (0,096 inch)
- Contrastmiddel, 1:1 verdund met fysiologisch zoutoplossing
- Vulnstrument
- Driewegstopkraan
- Torsiehuipmiddel
- Voerdraadindringer

10.3 Vat- en laesieselectie

- Ter beoordeling van de diameter van het doelvat bij de baseline wordt kwantitatieve beeldvorming aanbevolen zodat een Absorb BVS van de juiste maat kan worden geselecteerd.
- De doelvatdiameters die met deze procedure kunnen worden behandeld, staan vermeld in **Tabel 12**, samen met de diameter van het te gebruiken Absorb BVS.

Tabel 12: Diameterbereik van het doelvat en diameter van het te gebruiken Absorb BVS

| Distale en proximale diameter van het doelvat | Te gebruiken diameter Absorb BVS |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| ≥ 2,0 mm en ≤ 3,0 mm                          | 2,5 mm                           |
| ≥ 2,5 mm en ≤ 3,3 mm                          | 3,0 mm                           |
| ≥ 3,0 mm en ≤ 3,8 mm                          | 3,5 mm                           |

- In gevallen waarin de combinatie van de diameter van het doelvat en de lengte van de doelaesie geschikt is voor behandeling met meer dan één steunmaat, kan de steunmaat door de arts op grond van diens oordeel worden geselecteerd.

10.4 Voorbereiding

10.4.1 Verwijdering van de verpakking

**Opmerking:** Het foliezakje is de steriele barrière. Het steriele product zit in dit ene zakje-er is geen tweede zakje.

1. Trek het zakje vanaf de bovenhoek open.
2. Haal het plaatsingssysteem voorzichtig uit de beschermhuis om het plaatsingssysteem voor te bereiden.
3. Buig of knik de hypotube niet tijdens het uitnemen.

10.4.2 Dubbellagige huls verwijderen

1. Terwijl u de distale katheterschacht met een hand vasthoudt, pakt u met de andere hand **alleen** de gele buitenhuls en schuift u deze huls voorzichtig distaal.
2. Er gaat een overlangse spleet op de binnenhuls open die zichtbaar wordt.
3. Verwijder het stillet en de dubbellagige huls gelijktijdig van het plaatsingssysteem door de gele huls distaal te schuiven totdat de binnen- en buitenhuls van de dubbellagige huls en ook het stillet vrij zijn van het kathetersysteem. Zie paragraaf 6.1 **De steun hanteren – Voorzorgsmaatregelen**. Gebruik het instrument niet als de huls niet kan worden verwijderd zoals aangegeven.
4. Controleer of de steun niet voorbij de radiopake ballonmarkeringen uitsteekt en er geen steunbeentjes omhoog steken. **Gebruik de steun niet als er defecten worden geconstateerd.**

10.4.3 Voerdraadlumen spoelen

1. Spoel het voerdraatlumen door met een gehepariniseerde fysiologische zoutoplossing totdat er vloeistof uit de uitgangsinkeping van de voerdraad komt.  
**Opmerking:** Vermijd manipulatie van de steun terwijl het voerdraatlumen wordt gespoeld, omdat dit de plaatsing van de steun op de ballon kan verstoren.

10.4.4 Plaatsingssysteem gereedmaken

1. Maak een vulnstrument/spuit gereed met verdund contrastmiddel.
2. Bevestig een vulnstrument/spuit aan de stopkraan; bevestig deze aan de vulpoort van het product. Buig de hypotube van het product niet wanneer u het aansluit op het vulnstrument/de spuit.
3. Breng het plaatsingssysteem in een verticale positie waarbij de tip naar beneden wijst.
4. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem; oefen gedurende 30 seconden negatieve druk uit; breng de druk tot neutraal terug totdat het plaatsingssysteem zich met contrastmiddel vult.
5. Sluit de stopkraan naar het plaatsingssysteem; verwijder alle lucht uit het vulnstrument/de spuit.
6. Herhaal stap 3 t/m 5 totdat alle lucht is verwijderd. Gebruik het product niet als er belLEN aanwezig blijven.
7. Als er een spuit werd gebruikt, dient een gereedgemaakt vulnstrument aan de stopkraan te worden bevestigd.
8. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem.
9. Houd de druk neutraal.

**Opmerking:** De steundiometer die op het etiket wordt vermeld is de binnendiameter van een steun in geëxpandeerde toestand.

10.5 Plaatsingsprocedure

1. Prepareer de vasculaire toegangplaats volgens de gebruikelijke methode.
2. **Predilatator de laesie met een katheter voor percutane transminimale coronaire angioplastie.** Predilatatie wordt ten sterkste aanbevolen en kan ook worden gebruikt om de maat van het vat goed te bepalen.  
**Opmerking:** Beperk de lengte van de predilatatie met de PTCA-balloon om te voorkomen dat er een gebied met vaatstelsel wordt gecreëerd buiten de grenzen van de Absorb-steun.
3. Dien een standaarddosis intrac coronaire nitroglycerine toe voordat u de RVD in de doelzone beëindigt.
4. Handhaaf neutrale druk op het vulnstrument. Draai de draaibare hemostaseklep zo ver mogelijk open.
5. Plaats het plaatsingssysteem op het proximale deel van de voerdraad; zorg dat de voerdraad in de te behandelen laesie op zijn plaats blijft.
6. Voer het plaatsingssysteem over de voerdraad aan naar de doelaesie. Gebruik de radiopake ballonmarkeringen om de steun in de laesie te positioneren; maak een angiogram om de steunpositie te bevestigen.  
**Opmerking:** Als het nodig is een steunsysteem vóór de ontplooiing te verwijderen, controleert u of de geleidelekkather coaxiaal is gepositioneerd ten opzichte van het steunplaatsingssysteem en trekt u het steunplaatsingssysteem voorzichtig terug in de geleidelekkather. Als u op **enig moment ongebruikelijke weerstand** voelt wanneer u de steun in de geleidelekkather terugtrekt, moeten het steunplaatsingssysteem en de geleidelekkather **als een geheel worden verwijderd**. Dit moet worden uitgevoerd onder directe visualisatie met fluoroscopie.
7. Draai de draaibare hemostaseklep dicht. De steun is nu klaar om te worden ontplooid.

10.6 Ontplooiingsprocedure

1. **VOORZICHTIG: Raadpleeg hetproductetiket voor de binnendiameter, nominale druk en RBP van de in-vitro-steun.**
2. Controleer voor het ontplooiën nogmaals correcte positie van de steun ten opzichte van de doelaesie met behulp van de radiopake ballonmarkeringen.
3. Ontplooi de steun langzaam door de druk in het plaatsingssysteem **elke 5 seconden te verhoogen met stappen van 2 atm** totdat de steun helemaal is uitgevouwen. Handhaaf de druk gedurende 30 seconden. Expander de steun volledig door te vullen tot minimaal de nominale druk. Doorgaans wordt gestreefd naar een aanvankelijke ontplooiingsdruk waarmee een inwendige verhouding van ongeveer 1,1 keer de referentievatdiameter wordt verkregen.  
**VOORZICHTIG: De nominale harddruk (RBP) van 16 atm (1621 kPa) op het etiket of de maximale ontplooiingsdiameter van de steun mag niet worden overschreden.**
4. Tijdens de expansie van de steun moet fluoroscopische visualisatie worden gebruikt om de optimale steundiometer ten opzichte van de diameter van de proximale en distale native coronaire arterie (referentievatdiameters) goed te kunnen beoordelen. Voor optimale steunexpansie en juiste appositie moet de steun overal contact maken met de arteriewand.
5. Het plaatsingssysteem kan zo nodig opnieuw onder druk worden gebracht of de druk kan worden verhoogd om volledige appositie van de steun tegen de vaatwand te verkrijgen.  
Bedenk de gehele laesie en het met de ballon behandelde gedeelte (inclusief dissecties) volledig met de Absorb-steun en zorg er hierbij voor dat de steun proximaal en distaal van de laesie voldoende gezond weefsel afdekt.
6. Leeg de ballon door gedurende 30 seconden negatieve druk uit te oefenen op het vulnstrument. Overtuig u ervan dat de ballon helemaal leeg is voordat u probeert het plaatsingssysteem te bewegen. Als u ongebruikelijke weerstand voelt terwijl het steunplaatsingssysteem wordt teruggetrokken, moet u met name letten op de positie van de geleidelekkather.  
**Opmerking:** Zie paragraaf 10.8 **Verwijderingsprocedure** voor instructies voor het terugtrekken van het steunplaatsingssysteem.
7. Bevestig de positie en ontplooiing van de steun met behulp van standaard angiografische technieken. Voor optimale resultaten moet het hele stenotische arteriële segment worden bedekt door de steun. Tijdens de expansie van de steun moet fluoroscopische visualisatie worden gebruikt om de optimaal geëxpandeerde steundiometer goed te kunnen beoordelen in vergelijking met de proximale en distale coronaire arteriediameter(s). Voor optimale steunexpansie moet de steun overal contact maken met de arteriewand; dit kan worden vergemakkelijkt met behulp van routine-angiografie, intravasculaire echografie (IVUS) of optische coherentietomografie (OCT).
8. **Postdilatatie met een niet-compliance ballon wordt aanbevolen** volgens de instructies in paragraaf 10.7, zo lang het postdilatatiere segment binnen de toegestane expansiegrenzen van de steun ligt.

1.

**ONTPLOOIDE STEUNEN MOGEN NIET ONVOLDENDE GEDILATEERD BLIJVEN.**

Ontplooide steunen moeten een goede appositie tegen de vaatwand hebben. Voor optimale appositie van de steun wordt postdilatie met een niet-compliantie hogedrukballon met laag profiel aanbevolen, mits het segment na dilatie binnen de toegestane expansiegrenzen van de steun blijft. Het met een steun behandelde segment moet voorzichtig opnieuw worden gepasseerd met een geperlabeerde voerdraad om de configuratie van de steun niet te verstoren. Postdilatie mag alleen worden uitgevoerd met ballonnen die binnen de grenzen van de steun passen. **De compliantietabel van de geselecteerde niet-compliantie ballon moet voor dilatie zorgvuldig worden geraadpleegd en de juiste maximumdruk moet worden gebruikt om te verzekeren dat de steun niet te ver wordt gedilateerd.** De dilatiegrens van de steun ligt 0,5 mm boven de nominale diameter voor alle steunmaten.

**VOORZICHTIG: Dilateer de steun niet voorbij de dilatiegrens die 0,5 mm boven de nominale diameter ligt. Overdilatie kan leiden tot beschadiging van de steun.**

| Nominale steundiameter | Dilatiegrens                 |
|------------------------|------------------------------|
| 2,5 mm                 | 3,00 mm                      |
|                        | Maximale diameter na dilatie |
| 3,0 mm                 | 3,50 mm                      |
|                        | Maximale diameter na dilatie |
| 3,5 mm                 | 4,00 mm                      |
|                        | Maximale diameter na dilatie |
2.

Als voor het bedekken van de laesie en het met de ballon te behandelen gebied meer dan één Absorb BVS nodig is, raden we u aan ervoor te zorgen dat de steunen minimaal 1 mm en maximaal 4 mm overlappen om het risico van restenose in de ruimte tussen de steunen te voorkomen. Om te verzekeren dat er geen ruimte tussen de steunen zit, moeten de ballonmarkeerbanden van het tweede Absorb BVS vóór expansie binnen de ontplooid steun liggen. Aangeraden wordt om voor de behandeling van één laesie niet meer dan twee Absorb BVS-systemen te gebruiken.
3.

Zorg dat de uiteindelijke steundiameter passend is voor de referentievatdiameter om **EEN GOEDE STEUNAPPOSITIE TE VERZEKEREN**. Controleer de steunpositie en angiografische resultaten nogmaals. Herhaal het vullen totdat het doel is bereikt.

10.8 Verwijderingsprocedure

Terugtrekken van de steunplaatsingskatheter/postdilatieballon uit de ontplooid steun:

1.

Leeg de ballon door negatieve druk uit te oefenen op het vulinstrument. Grotere en langere ballons hebben meer tijd nodig (tot 30 seconden) om leeg te lopen dan kleinere en kortere ballons. Controleer onder fluoroscopie of de ballon leeg is.
2.

Zet het vulinstrument op "negatieve" of "neutrale" druk.
3.

Open de draalbare hemostaseklep volledig.
4.

Stabiliseer de positie van de geleidekatheter net buiten het coronaire ostium en veranker hem op zijn plaats. Handhaaf de plaatsing van de voerdraad door het behandelde segment.
5.

Verwijder het steunplaatsingssysteem voorzichtig langzaam met een constante druk.
6.

Draai de draalbare hemostaseklep dicht.
- Als u tijdens het terugtrekken van de katheter uit de ontplooid steun weerstand ondervindt, gebruikt u de volgende stappen om de ballon beter op te vouwen.

•

Vul de ballon opnieuw tot nominale druk, laat hem leeglopen en verander de druk tot neutraal.

•

Herhaal stap 1–5 hierboven.

•

Beoordeel het met een steun behandelde gebied nadat de ballon is verwijderd om zeker te zijn van optimale appositie.

Opmerking:

Als u, nadat de ballon uit de ontplooid steun is teruggetrokken, **op enig moment weerstand** ondervindt wanneer het steunplaatsingssysteem of de postdilatieballon in de geleidekatheter wordt teruggetrokken, **verwijdert u het hele systeem als een geheel**. Zie paragraaf 6.4 De steun/het systeem verwijderen – Voorzorgsmaatregelen voor specifieke aanwijzingen voor verwijdering van het plaatsingssysteem.
- Dansk / Danish
- # Absorb

## Bioresorberbart vaskulært stilladssystem
- VEJLEDNING FOR ORDINERENDE LÆGER  
Indholdsfortegnelse
- 1.0

BESKRIVELSE AF UDYSTYRET

Tabel 1:

Lægemiddelindhold i Absorb BVS

Tabel 2:

In vitro specifikationer for anordningen

Tabel 3:

TagAlert - mulige vinduesindikatorer, anvisning vedrørende brug og bortskaffelse

2.0

LEVERING

3.0

INDIKATIONER

4.0

KONTRAINDIKATIONER

5.0

ADVARSLER

6.0

FORSIGTIGHEDSREGLER

6.1

Håndtering af stilladset – Forsigtighedsregler

6.2

Anlæggelse af stilladset – Forsigtighedsregler

6.3

Brug i forbindelse med andre indgreb

6.4

Fjernelse af stilladset/systemet – Forsigtighedsregler

6.5

Efter implantation – Forsigtighedsregler

6.6

Erklæring om MR-scanning

6.7

Lægemiddelinteraktioner

6.8

Graviditet

7.0

KOMPLIKATIONER

7.1

Observerede komplikationer

7.2

Mulige komplikationer

8.0

KLINISKE UNDERSØGELSER AF ABSORB BVS-SYSTEMET

8.1

Klinisk undersøgelse af ABSORB

8.2

ABSORB kohorte A

8.2.1

Metodologi og nuværende status

8.2.2

Kliniske resultater efter 5 år

Tabel 4:

Kliniske resultater efter 5 år

8.2.3

Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater efter 180 dage og 2 år

8.2.4

Resultater for vasomotorisk funktion efter 2 år

Figur 1:

Resultater af acetylcholin- og methergin-test i proksimale, behandlede og distale segmenter

8.2.5

Diskussion

8.3

ABSORB kohorte B

8.3.1

Metodologi og nuværende status

8.3.2

Kliniske resultater for den fulde kohorte B

Tabel 5:

Hierarkiske, kliniske resultater for kohorte B (ITT-population)

8.3.3

Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater efter 180 dage, 1, 2 og 3 år

8.3.4

Diskussion

8.4

ABSORB EXTEND

8.4.1

Metodologi og nuværende status

8.4.2

Oversigt over kliniske resultater op til 2 år (skæring for interimdata)

Tabel 6:

Antal ABSORB EXTEND-forsøgspersoner med komplikationer, der skyldes iskæmi, gennem 393 dage (alle registrerede forsøgspersoner)

8.4.3

Oversigt over kliniske resultater op til 2 år (skæring for interimdata)

Tabel 7:

Antal ABSORB EXTEND-forsøgspersoner med komplikationer, der skyldes iskæmi, gennem 758 dage (population på 250 registrerede forsøgspersoner)

8.5

Propensity score-justeret analyse af Absorb BVS-systemet og XIENCE V

8.5.1

Propensity-analyse efter 6 måneder

Tabel 8:

MACE efter 6 måneder fra de IPSW-justerede data

Tabel 9:

Angiografiske resultater efter 6 måneder fra de IPSW-justerede data

8.5.2

Propensity-analyse efter 1 år

Tabel 10:

Kliniske resultater efter 1 år fra de IPSW-justerede kohorter

8.5.3

Propensity-analyse efter 2 år

Tabel 11:

Kliniske resultater efter 2 år fra de IPSW-justerede kohorter

8.6

Fordele ved Absorb bioresorberbar stilladsteknologi

9.0

PATIENTUDVÆLGELSE OG -BEHANDLING

9.1

Individualisering af behandling

10.0

INFORMATION TIL KLINIKEREN

10.1

Kontrol før brug

10.2

Nødvendige materialer

10.3

Valg af kar og læsion

Tabel 12:

Diameterområder for det kar, der skal behandles, og Absorb BVS-diameter, der skal anvendes

10.4

Klargøring

10.4.1

Fjernelse af emballagen

10.4.2

Fjernelse af sheathen i to lag

10.4.3

Gennemskyning af guidewirelumen

10.4.4

Klargøring af fremføringssystemet

10.5

Fremføring

10.6

Anlæggelse

10.7

Yderligere udvidelse af det anlagte stillads

10.8

Fjernelse

EL2103787 (2/12/15)  
Page 47 of 140

Printed on : 02/13/2015

 Abbott

1.0 BESKRIVELSE AF UDSTYRET

Absorb biioresorberbart vaskulært stilladssystem (BVS) omfatter:

- Et formontert polymer poly (L-laktid) (PLLA) stillads belagt med en blanding af det antiproliferative lægemiddel everolimus og polymer poly (D, L-laktid) (PDLLA) i forholdet 1:1. Den disponible dosis af everolimus på stilladset er angivet i Tabel 1.

Tabel 1: Lægemiddelinhold i Absorb BVS

| Stilladsets diameter (mm) | Stilladsets længde (mm) | Lægemiddeldosis (µg) |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| 2,5, 3,0                  | 8                       | 76                   |
| 2,5, 3,0                  | 12                      | 114                  |
| 2,5, 3,0                  | 18                      | 181                  |
| 2,5, 3,0                  | 23                      | 228                  |
| 2,5, 3,0                  | 28                      | 276                  |
| 3,5                       | 12                      | 135                  |
| 3,5                       | 18                      | 197                  |
| 3,5                       | 23                      | 246                  |
| 3,5                       | 28                      | 308                  |

- Fire røntgenfaste markører placeret på stilladsets enderinge markerer stilladslængden forud for anlæggelse og efter udvidelse i arterien, fordi Absorb BVS ikke er synlig under fluoroskopi.
- To røntgenfaste markører, placeret under ballonen, markerer ballonens arbejdslængde fluoroskopisk samt placeringen af det ikke-anlagte stillads i stilladsets fremføringssystem.
- Absorb BVS-systemet har et stilladsfremføringssystem til hurtig udskiftning (rapid exchange - RX).
- To proksimale skaftmarkører på fremføringssystemet (95 cm og 105 cm proksimalt fra den distale spids) angiver fremføringssystemets relative position i forhold til enden af et guidingkateret til a. brachialis eller a. femoralis. Kateretets arbejdslængde er 143 cm.
- Et farveskift på skaftet angiver guidewirens udgangsfure.

Tabel 2: *In vitro* specifikationer for anordningen

| Stilladsets diameter (mm) | Stilladsets længde (mm) | * Mindste guidingkaterekompatibilitet (ID) | ** Nominelt stilladstryk <i>in vitro</i> |     | Nominelt sprængningstryk – RBP |      | Stilladsfrit område (%) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----|--------------------------------|------|-------------------------|
|                           |                         |                                            | atm                                      | kPa | atm                            | kPa  |                         |
| 2,5                       | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 68                      |
| 2,5                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 68                      |
| 2,5                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 68                      |
| 2,5                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 68                      |
| 2,5                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 68                      |
| 3,0                       | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 7                                        | 709 | 16                             | 1621 | 72                      |
| 3,0                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 7                                        | 709 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,0                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 7                                        | 709 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,0                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 7                                        | 709 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,0                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 7                                        | 709 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,5                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,5                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,5                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 73                      |
| 3,5                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                         | 6                                        | 608 | 16                             | 1621 | 74                      |

\* Se den enkelte producents specifikationer for tilsvarende French-mål.

\*\* Fuld anlæggelse af stilladset skal sikres (se afsnit 10.6 Anlæggelse). Anlæggelsestrykkene skal baseres på læsionens karakteristika.

- TagAlert er en ikke-steril temperaturmonitor til brug ved forsendelse og opbevaring af Absorb BVS-systemet. Inden dette produkt anvendes, skal TagAlert-indikatoren, der findes i vinduet på bagsiden af produktæskens, kontrolleres. Indikatoren må kun vise et OK som vist på den digitale skærm (Tabel 3A). Hvis en anden skærm vises (Tabel 3B), må produktet ikke anvendes.

Tabel 3: TagAlert - mulige vinduesindikatorer, anvisning vedrørende brug og bortskaffelse

|   | Vinduesindikator | Anvisning vedrørende brug | Anvisninger vedrørende bortskaffelse                                                                                          |
|---|------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Må anvendes               | <br>TagAlert er en batteridrevet anordning. Fjern TagAlert fra æsken, og bortskaf den i overensstemmelse med gældende regler. |
| B |                  | Må ikke anvendes          |                                                                                                                               |
|   |                  |                           |                                                                                                                               |
|   |                  |                           |                                                                                                                               |

2.0 LEVERING

**Steril** – Denne anordning er steriliseret med elektronisk bestråling. Non-pyrogen. Produktet må ikke anvendes, hvis pakningen er åben eller beskadiget.

Denne enhed til engangsbrug må ikke genbruges på en anden patient, da den ikke er beregnet til at fungere efter hensigten efter den første anvendelse. Ændringer i mekaniske, fysiske og/eller kemiske karakteristika introduceret under forhold, der opstår ved gentagen anvendelse, rengøring og/eller resterilisering, kan kompromittere designets og/eller materialernes integritet, hvilket kan føre til kontaminering grundet smalle tomrum og/eller mellemrum og nedsat sikkerhed og/eller ydeevne af enheden. Fravær af den oprindelige mærkning kan føre til forkert brug og eliminerer sporbarhed. Fravær af den originale emballage kan føre til beskadigelse af enheden, tab af sterilitet og risiko for patient- og/eller brugerskade.

- Ballondilatation af celler i et anlagt Absorb BVS kan beskadige stilladset.
- Omhyggelig udvælgelse af behandlingslæsionens referencekardiameter i forhold til stilladsetsdiameteren samt passende klargøring af læsionen forud for implantation af stilladset anbefales for at minimere mulige beskadigelser af stilladset under anlæggelsen. Det frarådes at behandle patienter, der har en læsion, der forhindrer fuldstændig udvidelse af en angioplastikballon (eksempel: en stærkt forkalket læsion med utilstrækkelig klargøring af læsionen), eller en læsion med mere end 40 % reststenose efter prædilatation ved visuel estimering.

6.0 FORSIGTIGHEDSREGLER

6.1 Håndtering af stilladset – Forsigtighedsregler

- Kun til engangsbrug, må kun anlægges én gang. Må ikke resteriliseres eller genbruges. Bemærk produktets dato for seneste anvendelse, der er angivet på emballagen.
- Stilladset må ikke tapes af fremføringssystemet, da dette kan beskadige stilladset og/eller føre til embolisering af stilladset. Stilladssystemet er beregnet til at fungere som et system.
- Fremføringssystemet må ikke anvendes sammen med andre stents.
- Der skal udvises stor forsigtighed, så stilladset ikke berøres, og så stilladset ikke løsnes fra ballonen. Dette er især vigtigt under udpakning af katetret, placering over guidewiren samt ved indføring gennem den roterende hæmostatiske ventildapter og guidingkaterets mufte.
- Stilladset må ikke manipuleres, berøres eller håndteres med fingrene, da dette kan beskadige belægningen, føre til kontamination eller medføre, at stilladset løsnes fra fremføringsballonen.
- Der må kun anvendes velegnede midler til udvidelse af ballonen. Luft og gasser må ikke anvendes til at udvide ballonen, da dette kan medføre uensartet udvidelse og vanskeligheder ved anlæggelse af stilladset.
- Implantation af stilladset må kun foretages af læger, der er behørigt uddannet i dette.
- Anlæggelse af stilladset må kun foretages på hospitaler, hvor akut koronar bypasskirurgi (CABG) er mulig.
- Efterfølgende restenose kan nødvendiggøre redilatation af arteriesegmentet, hvori stilladset er anlagt. Langtidseffekten efter redilatation af et stillads, der er bekendt med endotel, kendes ikke på nuværende tidspunkt.

6.2 Anlæggelse af stilladset – Forsigtighedsregler

- Fremføringssystemet må ikke klargøres eller prædilateres for anlæggelse af stilladset udover, hvad der er angivet. Brug ballontørningssteknikken beskrevet i afsnit 10.4.4 Klargøring af fremføringssystemet.
- Mål referencekardiameteren på den læsion, der skal behandles, korrekt for at undgå overekspansion af stilladset, så passende apposition af stilladset sikres. Dette vil nedsætte risikoen for beskadigelse af stilladset.
- Når fremføringssystemet indføres i karret, må negativt tryk ikke induceres på fremføringssystemet. Dette kan medføre, at stilladset løsnes fra ballonen.
- Drej ikke katetret mere end én (1) hel omgang.
- Vær omhyggelig, når Absorb BVS føres frem over læsionen. Flere forsøg på at krydse en læsion kan beskadige stilladset eller føre til løsrivelse.
- Implantation af et stillads kan medføre dissektion af karret distalt og/eller proksimalt for stilladset og kan forårsage akut tillukning af karret med deraf følgende behov for yderligere indgreb (CABG, yderligere dilatation, anlæggelse af flere stilladser eller andet).
- Stilladset må ikke udvides, hvis det ikke er korrekt anlagt i karret. (Se afsnit 6.4 Fjernelse af stilladset/systemet – Forsigtighedsregler).
- Ved behandling af flere læsioner i samme kar skal der anlægges stillads/stent i den distale læsion, før der anlægges stillads i den proksimale læsion. Anlæggelse af stillads/stent i denne rækkefølge fjerner behovet for at krydse det proksimale stillads ved anlæggelse af det distale stillads/den distale stent og reducerer risikoen for beskadigelse eller løsrivelse af det proksimale stillads sl.
- Anlæg ikke stilladser på tværs af sideforgreninger, der er  $\geq 2,0$  mm i diameter.
- Den udvidede ballondiameter for det system, der anvendes til at anlægge stilladset, skal være af omtrent samme diameter som karrets. For at sikre fuld udvidelse af stilladset skal ballonen udvides til et minimum af det nominelle tryk.
- Overskrid ikke det nominelle sprængningstryk (RBP), der er angivet på produktmærkaten. Monitorer ballontryk under udvidelse. Brug af højere tryk end de på mærkaten anførte kan medføre sprængning af ballonen med risiko for beskadigelse og dissektion af intima.
- Stilladseksktraheringsmetoder (brug af yderligere wirer, slynger og/eller tænger) kan medføre yderligere traume i koronarvaskulaturen og/eller det vaskulære adgangssted. Komplikationer kan omfatte blødning, hæmatom eller pseudoaneurisme.
- Når flere Absorb biioresorberbare vaskulære stilladser og lægemiddelbelegende stents er påkrævet, må der kun anvendes Absorb biioresorberbare vaskulære stilladser eller everolimus-belegende stents. Potentielt interaktion med andre lægemiddelbelegende stents eller belagte stents er ikke blevet evalueret og bør undgås.
- Omfanget af patientens eksponering for lægemiddel og polymer er direkte relateret til antallet af implanterede stilladser. En patient kan få implanteret en samlet stilladslængde på op til 94 mm.
- Sikkerheden og effektiviteten af Absorb BVS hos patienter med tidligere brachyterapi af den læsion, der skal behandles, eller brug af brachyterapi til behandling af restenose i et Absorb BVS er ikke fastslået. Både vaskulær brachyterapi og Absorb BVS ændrer arteriel remodelering. Synergien mellem disse to behandlinger er ikke blevet fastslået.
- Postdilatation med en ikke-kompliant ballon anbefales ved at følge anvisningerne i afsnit 10.7, forudsat at det postdilaterede segment er inden for de tilladte udvidelsesgrænser for stilladset.
- Et ikke-udvidet stillads må kun trækkes tilbage i guidingkateret én gang. Et ikke-udvidet stillads bør ikke genindføres i arterien, efter at det er blevet trukket tilbage i guidingkateret. Efterfølgende bevægelse ind og ud gennem guidingkaterets distale ende må ikke foretages, da stilladset kan blive beskadiget eller løsrivet, når det trækkes tilbage i guidingkateret.
- Hvis der på noget tidspunkt under fjernelsen af et ikke-anlagt Absorb BVS-system mærkes modstand, henvises der til trinene i afsnit 6.4 Fjernelse af stilladset/systemet – Forsigtighedsregler.
- I sjældne tilfælde af akut okklusion efter stilladsanlæggelse kan et nødimplantat indføres og anlægges i stilladset, således at Absorb BVS er helt dækket af nødimplantatet. Alle pludselige tillukninger skal behandles som et nødtilfælde i overensstemmelse med hospitalets standardbehandling.
- **Bemærk:** Det anbefales, at nød-anlæggelser udføres med en everolimus-belegende metalstent af passende størrelse.

6.3 Brug i forbindelse med andre indgreb

- Mens klargøring af kar i komplekse læsioner kan omfatte brug af forskellige mekaniske aterosktonenheder, er sikkerheden og effektiviteten ikke blevet formelt fastslået i Kliniske undersøgelser med brug af enten mekaniske aterosktonenheder

(retningsbestemte atrektomikatre, roterende atrektomikatre) eller laserkatetre til angioplastik sammen med Absorb BVS-implantation.

#### 6.4 Fjernelse af stilladset/systemet – Forsigtighedsregler

- Fjernelse af stilladsets fremføringssystem, for anlæggelse af stilladset: Hvis det er nødvendigt at fjerne et stilladssystem før anlæggelse, skal det sikres, at guidingkatetre er koaksialt placeret i forhold til stilladsets fremføringssystem, og stilladsets fremføringssystem skal trækkes forsigtigt tilbage ind i guidingkatetre. Hvis der mærkes **usædvanlig modstand på noget tidspunkt** under tilbagetrækning af stilladset i guidingkatetre, skal stilladsets fremføringssystem og guidingkatetre **fjernes som en samlet enhed**. Dette skal udføres under direkte visualisering med fluoroskopi.
- Tilbagetrækning af stilladsets fremføringssystem/postilatationsballonen fra det anlagte stillads:
  - Tøm ballonen ved at skabe undertryk i inddeflatoren. Det vil tage længere tid at tømme større og længere balloner (op til 30 sekunder) end mindre og kortere balloner. Bekræft, at ballonen er tømt vha. fluoroskopi.
  - Sæt inddeflatoren på "undertryk" eller "neutralt tryk".
  - Stabiliser guidingkatetrets position lige under det koronare ostium, og fastgør det. Opbehold guidewirens placering på tværs af stilladssegmentet.
  - Fjern forsigtigt stilladsets fremføringssystem med langsomt og stabilt tryk.
  - Tilspænd den roterende hæmostatiske ventil.

##### Bemærkninger:

- Hvis der mærker modstand under tilbagetrækning af katetre fra det anlagte stillads, anvendes følgende trin til at forbedre balløns genfindning:
  - Udvid ballonen igen til det nominelle tryk, tøm den, og indstil trykket til neutralt.
  - Gentag trin 1 to 5 ovenfor.
- Hvis der, når ballonen er blevet trukket tilbage fra det anlagte stillads, mærkes **noget form for modstand på noget tidspunkt**, når stilladsets fremføringssystem eller postilatationsballonen trækkes tilbage i guidingkatetre, **skal hele systemet fjernes som en samlet enhed**.
- Hvis disse trin ikke følges, og/eller hvis der påføres for stor kraft på fremføringssystemet, kan det potentielt medføre tab eller beskadigelse af stilladsets og/eller fremføringssystemets komponenter.
- Hvis det er nødvendigt at fastholde guidewirens position med henblik på efterfølgende adgang til arterien/læsionen, skal guidewiren forblive på plads, mens de øvrige systemkomponenter fjernes.

#### 6.5 Efter implantation – Forsigtighedsregler

- Hvis det er nødvendigt at krydse et nyligt anlagt stillads med en guidewire, ballon eller et fremføringssystem, skal der udvises forsigtighed for at undgå at beskadige stilladsets form.
- Der skal administreres antitromboticbehandling efter proceduren (se afsnit **9.1 Individualisering af behandling**).

#### 6.6 Erklæring om MR-scanning

Sammenligning med XIENCE PRIME metalstens\* angiver, at Absorb BVS er MR-betinget og kan scannes sikkert under følgende forhold:

- Statisk magnetfelt på 3 tesla eller mindre
- Rumligt gradient på 2500 gauss/cm eller mindre
- Maksimal gennemsnitlig hekrops-SAR (SAR = specifikt absorptionsstæthed) på 2,0 W/kg (normal drittsfunktion) i op til 15 minutter scanning pr. sekvens.

Absorb BVS bør ikke flytte sig i dette MR-miljø, og der skulle heller ikke være grund til bekymring om sikkerheden relateret til stillads- eller markøropvarmning. Der forventes ingen problemer med hensyn til virkningen af det ovennævnte MR-miljø på lægemiddelinhold eller lægemidlets frigivelseshastighed. Grundet dets materialeegenskaber gælder de samme restriktioner for MR-forhold, som er passende for XIENCE PRIME-stenten, mere konservativt for Absorb BVS. Det vides ikke, om MR-billedkvaliteten vil blive kompromitteret, hvis interesseområdet er på nægtigt det samme område eller relativt tæt på placeringen af Absorb BVS.

\*Ikke-klinisk testing blev udført med XIENCE PRIME-enheder i enkelte og overlappende konfigurationer på op til 71 mm i længde og er i arkiv hos Abbott Vascular.

#### 6.7 Lægemiddelinteraktioner

Everolimus bliver omfattende metaboliseret af cytochrom P4503A4 (CYP3A4) i tarmvæggen og leveren og er et substrat for modtransporteren P-glycoprotein. Everolimus har også vist sig at nedsætte clearance af nogle receptiblege lægemidler, når det gives peroralt sammen med cyclosporin (CsA). Når everolimus ordineres som peroral medicin, kan det således interagere med andre lægemidler, som omfatter (men ikke er begrænset til) hæmmere og induktorer af CYP3A4 isoenzymer. Absorption og efterfølgende eliminering af everolimus kan påvirkes af lægemidler, der påvirker disse pathways. Der er ikke blevet udført formelle interaktionsundersøgelser med Absorb BVS-systemet. Derfor bør muligheden for både systemiske og lokale lægemiddelinteraktioner i karvægen overvejes, når der tages en beslutning om at anlægge Absorb BVS hos en patient, der tager et lægemiddel med kendt interaktion med everolimus.

Når everolimus ordineres som peroral medicin, kan det interagere med følgende lægemidler eller fødevarer<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4/PgP-hæmmere, der kan øge koncentrationen af everolimus i blodet:
  - Det immunsuppressive stof ciclosporin
  - Antimykotika (f.eks. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, ketoconazol)
  - Makrolidantibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
  - Calciumantagonister (f.eks. verapamil, nifedipin, diltiazem)
  - Proteasehæmmere (f.eks. neflavinir, indinavir, amprevnir)
  - Andre stoffer (f.eks. cisaprid, metoclopramid, bromocriptin, cimetidin, danazol)
- CYP3A4-induktører, der kan mindske koncentrationen af everolimus:
  - Antibiotika (f.eks. rifampin, rifabutin)
  - Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)
  - Non-nukleosid-RT-hæmmere (f.eks. efavirenz, nevirapin)
  - Glukokortikoider (f.eks. dexamethason, prednison, prednisolon)
  - HMGCoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, lovastatin)
  - Andet (f.eks. perikum)

#### 6.8 Graviditet

Dette produkt (Absorb BVS-systemet) og everolimus er ikke blevet testet på gravide eller ammende kvinder eller mænd, der har til hensigt at få børn. Virkninger på det udviklende foster er ikke blevet undersøgt. Skønt der ikke er nogen kontraindikation, er risici og reproduktive virkninger ukendte på nuværende tidspunkt.

#### 7.0 KOMPLIKATIONER

##### 7.1 Observerede komplikationer

Komplikationer observeret i de kliniske undersøgelser med ABSORB, som er relateret til de centrale kliniske resultater med død, hjertedød, myokardieinfarkt (MI) (Q-tak og non-Q-tak), revaskularisering af den behandlede læsion (target lesion revascularization = TLR) (med perkutan koronar intervention [PCI] eller bypassoperation), stilladstrombose og MACE (Major Adverse Cardiac Event) som følge af iskæmi (beskrivelse af hjertedød, MI, TLR [ID-TLR]) forårsaget iskæmi er vist i **Tabel 4**. Alle andre komplikationer er inkluderet i afsnit **7.2**.

##### 7.2 Mulige komplikationer

Komplikationer, der kan være forbundet med PCI, behandlingsprocedurer og brug af et stillads i native koronararterier kan omfatte, men er ikke begrænset til:

- Abrupt lukning
- Komplikationer på adgangsstedet
- Myokardieinfarkt
- Allergisk reaktion eller overfølsomhed over for kontraststoffer eller polymer poly (L-laktid) (PLLA), polymer poly (D,L-laktid) (PDLA), og reaktioner over for antitrombocytmidler eller kontraststof
- Aneurisme
- Arteriofektion
- Arterieruptur
- Arteriovenøs fistel
- Arytmi, inklusive atrieel og ventrikulær
- Blådningskomplikationer, der kan kræve transfusion
- Hjertestop
- Hjerter-, lunge- eller nyreinsufficiens
- Hjertekatæp
- Koronararteriespasme
- Koronar- eller stilladsemboli
- Koronar- eller stilladstrombose
- Dødsfald
- Dissektion af koronararterier
- Distal emboli (luft, væv eller trombose)
- Akut eller ikke-akut operation
- Feber
- Hypotension/hypertension
- Infektion og smerte
- Beskadigelse af koronararterier
- Iskæmi, myokardie
- Kvalme og opkastning
- Palpitationer
- Perikardieekssudat
- Perifer iskæmi (grundet karbeskadigelse)
- Beskadigelse af perifer nerve
- Lungeødem
- Pseudoaneurisme
- Nyreinsufficiens/-svigt
- Restenose af det behandlede segment
- Shock
- Stagtifælde/hjerneblødning og TIA
- Total okklusion af koronararterie
- Ustabil eller stabil angina pectoris
- Vaskulære komplikationer, inklusive indgangsstedet, der kan nødvendiggøre karreparation
- Ventrikulære arytmier, inklusive ventrikelflimren og ventrikulær takykardi
- Kardissektion

Der findes en liste over komplikationer forbundet med daglig peroral administration af everolimus i informationsbrochuren for lægemidlet<sup>4</sup>. Disse omfatter, men er ikke begrænset til, følgende:

- Abdominalsmerte
- Acne
- Anæmi
- Angioneurotisk ødem
- Koagulopati
- Diarré
- Ødem
- Embryo-føtal toksicitet
- Hæmolyse
- Hæmolytisk uræmisk syndrom
- Hepatite forstyrrelser
- Hepatitis
- Hyperkolesterolemie
- Hyperlipidæmi
- Hypertension
- Hyperglycæridæmi
- Hypogonadisme hos mænd
- Infektion
- Interstitiel lungesygdom
- Gulsot
- Leukopeni
- Ændrede laboratorietestresultater (øgede niveauer af serumkreatinin, blodsukker og lipider; nedsatte niveauer af hæmoglobin, neutrofiler og trombocytter)
- Unormal leverfunktionstest
- Lymfocele
- Myalgi
- Kvalme
- Orale ulcerationer
- Smerte
- Pancreatitis
- Perikardieekssudat
- Pleuraekssudat
- Pneumoni
- Ikke-infektiøs pneumoni
- Pulmonær alveolar proteinose
- Pyelonefritis
- Udslæt
- Nyrsvigt
- Renal tubulær nekrose
- Sepsis
- Kirurgisk sårkomplikation
- Trombocytopeni
- Trombotisk trombocytopenisk purpura
- Urinvejsinfektion
- Venøs tromboembolisme
- Infektioner, der skyldes vira, bakterier og svampe
- Opkastning
- Sårinfektion

#### 8.0 KLINISKE UNDERSØGELSER AF ABSORB BVS-SYSTEMET

##### 8.1 Klinisk undersøgelse af ABSORB

Den kliniske ABSORB-undersøgelse er en international, prospektiv, enstrengt, open-label, multicenter, klinisk undersøgelse til evaluering af sikkerheden og funktionen af Absorb BVS i koronararterier. Undersøgelsen havde til formål at rekruttere op til 30 patienter (kohorte A) efterfulgt af ca. 80 patienter (kohorte B) på cirka 10 klinikker i Europa og Asien/Stillehavsområdet.

**Egnehedskriterier:** Patienter på mindst 18 år med tegn på angina, myokardieiskæmi eller en positiv funktionstest, kvindelige patienter i den fødedygtige alder med en negativ graviditetstest maks. 7 dage før indkørselsproceduren og med effektiv prævention i løbet af deltagelsen i denne kliniske undersøgelse samt patienter, der havde underkrevet en erklæring om informeret samtykke inden rekrutteringen. Angiografiske inklusionskriterier omfattede: Nominel kardiameter på 3,0 mm; læsionslængde ≤ 8 mm ved visuel vurdering udvidet til ≤ 14 mm til stilladset på 3,0 x 18 mm; % diameter stenose (% DS) på ≥ 50 % og < 100 %, TIMI flow på ≥ 1. De primære angiografiske eksklusionskriterier omfattede: aorto-ostial placering, venstre primære placering inden for 2 mm fra oprindelsen af LAD eller LCX, overdreven trosslet proksimalt for eller inden i læsionen, ekstrem vinkling (≥ 90°), svær forkalkning, restenose fra tidligere intervention, behandlingskar med trombe, andre klinisk signifikante læsioner i behandlingskarret eller sideforgrening.

**Behandlingsstrategi:** Prædilataion af den læsion, der blev behandlet, var obligatorisk. Planlagt overløpning af Absorb BVS var ikke tilladt. Eventuel nedanlægelse skal ske ved at overløpe en XIENCE V-stent af passende længde, og hvis denne ikke er tilgængelig, en CYPHER® sirolimus-eluerende stent. Nedanlægelse med Absorb BVS var ikke tilladt. Postilatation blev udført efter operatørens skøn, men kun ved brug af balloner dimensioneret til at passe inden for stilladsets grænser.

**Antitrombocytregimen:** Forsøgspersoner, der ikke fik kronisk antitromboticmedicin, skulle modtage en støddosis clopidogrel bisulfat ≥ 300 mg og acetylsalicylsyre ≥ 300 mg kul til 72 timer før indkørselsproceduren hvis muligt, men ikke senere end 1 time efter indgrebet. Alle patienter skulle modtage antikoagulations- og anden behandling under implantation af stilladset i overensstemmelse med centerets standardbehandlinger. Alle patienter skulle modtage 75 mg clopidogrel bisulfat dagligt i mindst 6 måneder og ≥ 75 mg acetylsalicylsyre dagligt under hele den kliniske undersøgelse (5 år). Patienter, som udviklede overfølsomhed over for clopidogrel bisulfat, skulle skifte til ticlopidinhydrochlorid i en dosis, der var i overensstemmelse med gængs hospitalspraksis.

#### 8.2 ABSORB kohorte A

##### 8.2.1 Metodologi og nuværende status

I alt 30 patienter i kohorte A blev rekrutteret mellem 7. marts 2006 og 18. juli 2006 på fire kliniske centre i Europa og New Zealand.

ABSORB kohorte A-undersøgelsen implanterede Absorb kohorte A BVS i patienter med en enkelt de novo native koronararterielelusion. Rekrutteringen startede med størrelsen på 3,0 x 12 mm. Størrelsen på 3,0 x 18 mm var først til rådighed senere under rekrutteringen og blev kun anvendt på 2 patienter.

Data fra den kliniske opfølgning efter 30, 180, 270 dage, 1 år, 18 måneder, 2 år, 3 år, 4 år og 5 år samt angiografisk, IVUS-, IVUS-VH-, palpagraf-, OCT-data efter 180 dage og 2 år er tilgængelige. MSCD-data efter 18 måneder og koronare vasomotoriske prøvedata efter 2 år er også tilgængelige. Der bliver ikke udført yderligere kliniske observationer for ABSORB kohorte A, eftersom opfølgningen efter 5 år var det sidste kontroltidspunkt.

##### 8.2.2 Kliniske resultater efter 5 år

Efter 5 år var MACE forårsaget af iskæmi (defineret som det kompositte endepunkt for hjertedød, MI eller ID TLR) 3,4 % (Tabel 4). Der var kun et non-Q-tak MI (topværdi for troponin 2,21 µg/l) i forbindelse med behandlingen af en ikke-flowbegrænset stenose (OCA-diameter stenose 42 %) ved en Absorb BVS, der blev implanteret 46 dage tidligere, hos en patient, som oplevede en anginahanælsende i hvile uden elektrografiske tegn på iskæmi. Af sikkerhedshensyn blev det polymyriske stillads dækket af en lægemiddelleluerende metalstent. Ingen ny MACE blev registreret mellem 6 måneder og 5 år. Der forekom ingen tilfælde af stilladstrombose i henhold til protokollen eller definitionerne fra Academic Research Consortium (ARC).

Tabel 4: Kliniske resultater efter 5 år

| Hierarkiske rater                                                               | 6 måneder (N=30) | 12 måneder (N=29) † | 2 år (N=29) † | 3 år (N=29) † | 4 år (N=29) † | 5 år (N=29) † |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Hjertedød, %                                                                    | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |
| MI, % (n)                                                                       | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Q-tak MI                                                                        | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Non-Q-tak MI                                                                    | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| TLR forårsaget af iskæmi, %                                                     | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |
| efter PCI                                                                       | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |
| efter CABG                                                                      | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |
| MACE forårsaget af iskæmi (hjertedød, MI eller TLR forårsaget af iskæmi), % (n) | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Stillads-trombose, %                                                            | 0                | 0                   | 0             | 0             | 0             | 0             |

##### Bemærkninger:

- Nævner ekskluderer forsøgspersoner uden opfølgingsdata og forsøgspersoner, som ikke oplevede nogen af følgende hændelser: Dødsfald, MI, revaskularisering (TLR, TVR, NTVR).
- † En forsøgsperson trak sig officielt ud af undersøgelsen efter 6 måneder.
- \* Denne forsøgsperson gennemgik også en TLR, ikke kvalificeret som ID-TLR (DS = 42 %), efterfulgt af troponinstigning efter indgrebet, kvalificeret som non-Q MI, og døde af Hodgkin's sygdom 888 dage efter indgrebet.

##### 8.2.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater efter 180 dage og 2 år

OCA-resultater blev indsamlet ved baseline, efter indgreb, efter 180 dage og 2 år. Dataene efter 180 dage viste et acceptabelt sent tab (ata loss) i stillads på 0,43 ± 0,37 mm, hvilket muligvis er forårsaget af bioaktiv remodellering eller sent mekanisk recoil. Fra 180 dage til 2 år var ændringen i sent tab i stillads meget lav (0,48 ± 0,28 mm).

Den intravaskulære ultralyd (IVUS) i gråtoneskala efter 180 dage viste en signifikant reduktion i det gennemsnitlige lumenareal (6,04 ± 1,12 mm² efter indgreb vs. 5,19 ± 1,33 mm² efter 180 dage, p < 0,001). Karaælaet forblev konstant mellem baseline og opfølgningen efter 180 dage (13,49 ± 3,74 mm² vs. 13,79 ± 3,84 mm²) og dokumenterede fraværet af signifikant ekspansiv eller restriktiv remodellering. Efter 2 år var den vigtigste observation med IVUS i gråtoneskala stigningen i det minimale lumenareal og gennemsnitligt lumenareal/-volumen sammen med en signifikant reduktion i plaqueområdet/-volumen mellem 6 måneder og 2 år. 180 dages OCT-gruppen (n = 13) indeholdte i alt 671 observerede struts til visuel evaluering, hvilket viste, at 93 % af de evaluerede struts var godt positioneret til karvæggen, og 99 % var dækket af væv. Den serielle OCT-gruppe (n = 7) fik taget serielle data efter indgrebet efter 180 dage og efter 2 år (intention-to-treat-population). Antallet af observerede struts faldt fra 403 ved baseline til 368 ved opfølgningen efter 180 dage og til 264 efter 2 år (34,5 % reduktion over to år) – alle var godt dækket og appositioneret til karvæggen. Præklinisk analyse, der sammenligner præ-eksplantations-OCT direkte med post-eksplantationshistologi, viser, at der ikke er nogen forbindelse mellem tilstedeværelse eller fravær af OCT-synlige træk (observerede struts) og tilstedeværelse eller fravær af poly(alkyldikopolymer) i karret. Visuelle OCT-træk (observerede struts) er således ikke altid udtryk for manglende resorption, men fraværet af observerede struts fra OCT bekræfter resorption. Lumenformen var i alle tilfælde regelmæssig med glatte, veldefinerede grænser

<sup>1</sup> Certican® lægemiddeldordinationsark, dato for seneste ændring 21. maj 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® produktresumé, dato for markedsføringstilladelse november 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® lægemiddeldordinationsark, dato for seneste ændring 21. maj 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® produktresumé, dato for markedsføringstilladelse november 2013. Novartis.

og intet intraluminal væv blev observeret. Hvad der er nok så vigtigt er, at det minimale og gennemsnitlige lumenareal blev reduceret betydeligt mellem indgrebet og 180 dage, men numerisk uddvidet mellem 180 dage og 2 år.

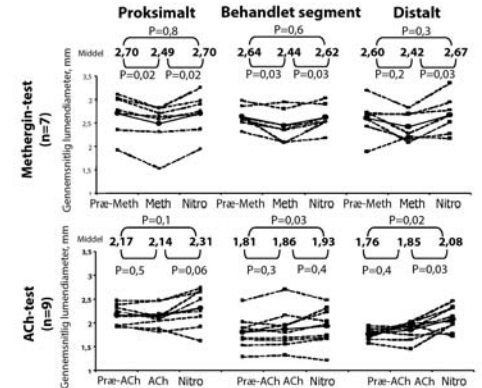
8.2.4 Resultater for vasomotorisk funktion efter 2 år

Vasomotorisk funktion påkøbt, inden for og distalt for (de stillads) behandlede segmenter efter 2 år blev evalueret med enten det endotel-afhængige vasokonstriktive methylergonovimmaleat (Methergin, Novartis, Basel, Schweiz) eller det endotel-afhængige vasoaktive middelet, acetylcholin (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), afhængigt af lokal praksis.

I Methergin-gruppen (n = 7) blev betydelig vasokonstriktion observeret i proksimale og med stillads behandlede segmenter (Figur 1). I acetylcholin-gruppen (n = 9) blev der observeret vasodilatation hos fem patienter, selvom den generelle ændring i kardiemension ikke var statistisk signifikant. Nitratre inducerede en signifikant vasodilatation i de med stillads behandlede og distale segmenter i forhold til baseline (præ-acetylcholin) efter 2 år. Disse resultater antyder potentiel genoprettede af vasomotorisk funktion i de behandlede segmenter efter resorption af Absorb kohorte A BVS. Yderligere data om vaskulært respons vil blive indsamlet fra igangværende kliniske undersøgelser.

Parvisse sammenligninger mellem de forskellige tidspunkter blev udført med en Wilcoxons signeret rank-test for kontinuertlige variable.

Figur 1: Resultater af acetylcholin- og methergin-test i proksimale, behandlede og distale segmenter



8.2.5 Diskussion

I denne prospektive, open-label-undersøgelse med en enkelt gruppe påviste Absorb BVS akut succes og sikkerhed efter de første 30 dage postimplantation: 100 % indgrebssucces, 94 % anordningssucces og vellykket revaskularisering af den behandlede læsion, hvilket fremgår af angiografiske analyser og IVUS-analyser efter indgrebet. Den fremragende kliniske sikkerhed fortsætter gennem 5 år uden registreret forekomst af hjertedød, ID-TLR'er eller stilladstrombose og kun et non-Q-tak myokardieinfarkt inden for de 5 år. På trods af senepningen af thienopyridin-lægemidlet opstod der ingen stilladstrombose, og der var ikke tegn på yderligere iskæmi-drevne restenoser af behandlede læsioner efter 5 år.

Brugen af fire billediagnostiske metoder gav adskillige vigtige fund. Efter 180 dage blev der observeret et acceptabelt angiografisk sent tab i stillads på 0,43 mm, hvilket var højere end tidligere observationer i XIENCE V-undersøgelser efter 6 måneder (SPIRIT FIRST). Dette skyldtes muligvis bioaktiv remodellering eller sent mekanisk restenose. IVUS-resultaterne viste lav neointimal hyperplasi i stilladser: 5,32 % volumentrækning i stilladser, 4,09 mm<sup>3</sup> neointimal volumen i stilladser. Dette bekræftede, at lægemidlet havde en positiv virkning i forbindelse med hæmning af restenose.

Efter 2 år viste de angiografiske resultater et acceptabelt sent tab i stillads efter 2 år på 0,48 mm med minimale ændringer fra 6 måneder (0,43 mm) til 2 år. Derimod viste både IVUS- og OCT-data sen lumenforstørrelse fra 6 måneder til 2 år. De modstridende fund mellem angiografi og intrakoronar billediagnostik vedrørende sene dimensionelle lumenændringer skal bekræftes i fremtidige kliniske undersøgelser.

Efter 2 år havde reduktionen i molekylvægt og masse nået et sådant omfang, at ektogeniciteten var tabt og strutsene ikke længere kunne identificeres ved intravaskulær ultralyd og kun efterlod få IVUS-synlige elementer. Der kunne identificeres synlige OCT-træk i forbindelse med kærlighed hos nogle patienter. Hos disse patienter viste OCT en optisk homogen struktur af karvæggen, som, i kombination med den potentielle genoprettede af karbevægelse, antyder heling af arterien.

8.3 ABSORB kohorte B

8.3.1 Metodologi og nuværende status

Baseret på den stærke sikkerhedsprofil, der blev set for Absorb kohorte A BVS-systemet i kohorte A, blev kohorte B af ABSORB-undersøgelsen indledt den 19. marts 2009 for at evaluere Absorb BVS-systemet i en prospektiv, open-label, multicenterregistreret undersøgelse. Forsøgspersoner med op til to *de novo* native koronararterielæsioner i separate epikardiale kor med visuelt skønnet nominal kardiameter på 3,0 mm og læsionslængde(r) ≤ 14 mm blev rekrutteret og fik en enkelt 3,0 x 18 mm Absorb BVS pr. behandlet læsion. Tolv kliniske centre i Europa, Australien og New Zealand deltog i denne undersøgelse.

Rekrutteret til 101 patienter (45 patienter i gruppe 1 med billediagnostisk opfølgning efter 180 dage og 2 år og 56 patienter i gruppe 2 med billediagnostisk opfølgning efter 1 år og 3 år) i kohorte B blev udført den 6. november 2009. Kliniske data er for nærværende tilgængelige for post-indgreb, 6 måneder, 9 måneder, 1 år, 2 år og 3 år. Derudover er angiografiske og IVUS-resultater efter 2 år tilgængelige for forsøgspersoner i gruppe 1, og tilsvarende data efter 1 år og 3 år er tilgængelige for forsøgspersoner i gruppe 2. Opfølgningen er igangværende. Patienterne vil blive fulgt i 5 år.

8.3.2 Kliniske resultater for den fulde kohorte B

Tablet 5 viser resultaterne gennem 3 år for alle forsøgspersoner i ABSORB kohorte B-undersøgelsen (101 forsøgspersoner).

Tablet 5: Hierarkiske, kliniske resultater for kohorte B (ITT-population)

|                                                                                 | 30 dage | 6 måneder | 9 måneder | 1 år    | 2 år     | 3 år      |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                                 | N = 101 | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Hjertedød, %                                                                    | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                                       | 2,0 (2) | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-tak MI                                                                        | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Non-Q-tak MI                                                                    | 2,0 (2) | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR forårsaget af iskæmi, % (n)                                                 | 0       | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| efter PCI                                                                       | 0       | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| efter CABG                                                                      | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MACE forårsaget af iskæmi (hjertedød, MI eller TLR forårsaget af iskæmi), % (n) | 2,0 (2) | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Stilladstrombose (%)                                                            | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |

Data er % (antal patienter); MACE = (hjertedød, MI eller TLR forårsaget af iskæmi)

\* 2-årsopfølgningen blev ikke gennemført for en forsøgsperson

For den fulde kohorte B (101 patienter) fandt tre non-Q-tak-myokardieinfarkter sted, to under indlæggelse og et 43 dage efter indgrebet. Syv ID-TLR ved PCI er blevet rapporteret over 3 år. Den samlede MACE-rate efter 3 år var 10,0 %, og der har ikke været nogen tilfælde af hjertedød eller stilladstrombose iht. protokol- eller ARC-definitioner.

Resultaterne efter 3 år for den fulde kohorte B (101 patienter) er numerisk højere end resultaterne for kohorte A (30 patienter) efter 3 år. De kliniske resultater efter 36 måneder viser en lav MACE-rate på 3,4 % og 10,0 % i henholdsvis ABSORB kohorte A og den fulde kohorte B. Yderligere var der ikke nogen tilfælde af hjertedød eller stilladstrombose i nogen af grupperne. De kliniske resultater af kohorte B understøtter fortsat den ydeevne og sikkerhed, der blev fastlagt i kohorte A-undersøgelsen.

8.3.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater efter 180 dage, 1, 2 og 3 år

De angiografiske resultater efter 180 dage fra kohorte B, gruppe 1 (kohorte B1) påviste et sent tab på 0,19 mm (N = 42), hvilket passer godt med det 0,10 mm sene tab (N = 23) for 3,0 x 18 mm XIENCE V everolimus-eluerende koronarstentsystem (XIENCE V EECSS), der blev observeret i SPIRIT FIRST First-In-Man-forsøget, og viser en gunstig forbedring fra det 0,43 mm sene tab (N = 26) fra kohorte A-undersøgelsen.

Efter 180 dage viste IVUS-resultaterne fra kohorte B1 begrænset intrastillads neointimal hyperplasi, volumentrækningen (VO) var 1,2 % (N = 40), og arealet med neointimal hyperplasi var 0,08 mm<sup>3</sup> (N = 40). Disse resultater følger sammenligninger med XIENCE V EECSS i SPIRIT FIRST (VO på 8,0 % [N = 21] og NIH-areal på 0,56 mm<sup>3</sup> [N = 21]) og med kohorte A (VO på 5,3 % [N = 25] og NIH-areal på 0,29 mm<sup>3</sup> [N = 25]). Som observeret i kohorte A viste IVUS-resultaterne efter 6 måneder en signifikant reduktion i det gennemsnitlige lumenareal (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] efter indgreb vs. 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] efter 180 dage, p = 0,0048). Karområdet forblev sammenligneligt mellem baseline og opfølgningen efter 180 dage (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] vs. 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]) og påviste fraværet af væsentlig ekspansiv eller restriktiv remodellering.

De angiografiske resultater fra kohorte B, gruppe 2 (kohorte B2) efter 1 år påviste et sent tab på 0,27 mm (N = 56), hvilket er godt i sammenligning med det 0,23 mm sene tab (N = 22) af 3,0 x 18 mm XIENCE V, der er observeret i SPIRIT FIRST-undersøgelsen. Efter 1 år viste IVUS-resultaterne fra kohorte B2 (N = 54) begrænset intrastillads, neointimal hyperplasi. Procentdelen af områdebetændelse i stillads og området med neointimal hyperplasi var minimal (henholdsvis 1,43 % og 0,09 mm<sup>3</sup>). Med tiden var der en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, stigning i totalt plaqueareal med en samtidig stigning i kareal. Yderligere forblev det gennemsnitlige lumenareal stabilt efter indgrebet (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup> til 1 år (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). Efter OCT var der ingen signifikant ændring i middel- og minimalt stilladsareal mellem tidspunkter for indgrebet og 1 år (N = 21). Der var en reduktion i minimalt lumenareal, og middellumenareal faldt signifikant som følge af den neointimal middelearelvækst (1,94 ± 0,67 mm<sup>3</sup>), men var ikke klinisk signifikant. Stigningen i stenosis lumenareal var statistisk signifikant fra 20,2 % efter indgrebet til 26,9 % efter 1 år, men ikke klinisk relevant. Disse data understøtter yderligere, at der ikke var nogen reduktion i stilladsareal.

Billediagnostiske resultater efter 2 år fra kohorte B, gruppe 1 (kohorte B1) påviste angiografisk sent tab i stillads på 0,27 mm (N = 38), hvilket stemmer overens med det sene tab, der blev observeret efter 1 år for kohorte B, gruppe B2, men er lavere end de 0,33 mm (N = 83), der blev rapporteret fra XIENCE V i SPIRIT II. IVUS-dataene efter 2 år (N = 33) viste et fund, der var unikt for Absorb BVS, som er forstørrelse af middestilladsareal mellem 6 måneder og 2 år (6,42 versus 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Denne forstørrelse var større end den observerede stigning i neointimal hyperplasi og var ledsaget af en sen forøgelse af middellumenareal (6,36 versus 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). IVUS-fund blev rapporteret med komparativ parvis (seriel) analyse efter indgreb, 6 måneder og 2 år. OCT-data (N = 23) blev ligeledes rapporteret med parvis (seriel) analyse og viste, at fra 6 måneder til 2 år faldt strukturens middellareal fra 0,20 til 0,15 mm<sup>3</sup> (p < 0,0001), det neointimale middeleareal steg, men forblev minimalt efter 2 år (1,43 vs. 2,11 mm<sup>3</sup>, p < 0,0001) og middellumenareal var uændret. Desuden steg middestilladsareal fra 7,47 til 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) fra efter indgrebet til 2 år, hvilket indikerede tab i stilladsets mekaniske integritet og potentiel uddvidelse af karret. Stilladsstrækning af neointima var næsten færdig efter 6 måneder (98 %) og 2 år (99 %).

3 år efter indgrebet viste IVUS-resultaterne fra kohorte B, gruppe 2 (kohorte B2, N = 44) stilladsforstørrelse (gennemsnitligt stilladsareal på 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> efter 1 år vs. 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> efter 3 år, p < 0,0001) og en stigning i det gennemsnitlige lumenareal (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> efter 1 år vs. 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> efter 3 år, p = 0,0006). Den seneste forstørrelse af lumen er særlig interessant, da kararealet var bevarer (gennemsnitligt kareal på 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> efter 1 år vs. 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> efter 3 år, p = 0,407) på trods af en stigning i det neointimale areal (0,08 ± 0,13 mm<sup>3</sup> efter 1 år vs. 0,28 ± 0,41 mm<sup>3</sup> efter 3 år, p < 0,0001). OCT-resultaterne efter 3 år (N = 18) viste også en forstørrelse af stilladset mellem 1 og 3 år (et middestilladsareal på 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> efter 1 år vs. 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> efter 3 år, p = 0,0008). Lumenareal forblev relativt konstant (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> efter 1 år vs. 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> efter 3 år, p = 0,679). Kararealet blev ikke målt, da OCT ikke kan afgrænse lamina elastica externa. Den neointimale hyperplasi forblev samlet set lille, selvom der var en stigning i neointimal hyperplasi mellem 1 år og 3 år (neointimal middeleareal på 1,41 ± 0,68 mm<sup>3</sup> efter 1 år vs. 2,35 ± 0,68 mm<sup>3</sup> efter 3 år, p < 0,0001).

8.3.4 Diskussion

I alt 101 patienter blev rekrutteret med tilgængelige kliniske data frem til 3 år for alle patienter. Derudover er billediagnostiske data efter 180 dage og 2 år tilgængelige for de 45 patienter i kohorte B1 og efter 1 år og 3 år for de 56 patienter i kohorte B2. Absorb BVS-systemet har generelt påvist akut succes (98 % indgrebssucces og 100 % endbrugsucces) og sikkerhed op

til 3 år efter implantation. Efter 3 år forblev MACE-raten lav på 3,4 % og 10,0 % i henholdsvis ABSORB kohorte A- og kohorte B-grupperne. Yderligere var der ikke nogen tilfælde af hjertedød eller stilladstrombose i nogen af kohorterne. Baseret på disse resultater er ydeevnen og sikkerheden fortsat fastlagt for kohorte A og kohorte B-undersøgelsen.

Billediagnostik af kohorte B indikerede, at angiografisk sent tab synes at stabilisere sig mellem 1 og 3 år. I gruppe B1 og gruppe B2 indikerer IVUS-resultaterne en sen uddvidelse af stillads- og lumenudmensionen henholdsvis mellem 6 måneder og 2 år samt mellem 1 og 3 år, hvilket var i overensstemmelse med den stilladsuddvidelse, der sås med OCT. Disse resultater tyder på bioresorption af stilladset sammen med et tab af strukturel integritet. Dette fænomen er unikt for biosorbberbare vaskulære stilladser og står i modsætning til seriel IVUS-billeddannelse af metallisk DES, hvor sen lumenudvidelse ikke er blevet observeret<sup>5</sup>. Opfølgningen er igangværende. Patienterne vil blive fulgt i 5 år.

8.4 ABSORB EXTEND

Det primære formål med ABSORB EXTEND-undersøgelsen er at fortsætte vurderingen af Absorb BVS-systemets sikkerhed og funktion i en større patientpopulation på tværs af mere globale geografier. Denne undersøgelse indsamler kliniske data uden effekterne af omfattende billediagnostik. De behandlede læsioner er lidt mere komplekse end dem, der var inkluderet i tidligere ABSORB-undersøgelser. Længere læsioner er tilladt ved at anvende planlagt overtagning af Absorb BVS eller ved at anvende længere Absorb BVS-strenger, efterhånden som de bliver tilgængelige. Det følgende afsnit opsummerer undersøgelsens udformning og kliniske interimresultater fra ABSORB EXTEND-undersøgelsen.

8.4.1 Metodologi og nuværende status

ABSORB EXTEND er en prospektiv, enstrengt, open-label, klinisk undersøgelse, der er planlagt til at registrere op til 1.000 forsøgspersoner op til 100 globale centre. Hver forsøgsperson skal modtage behandling i op til maksimalt to *de novo* native koronarlesioner med hver læsion i forskellige epikardiale kor. Forsøgspersoner, der har læsionslængder ≤ 28 mm og referencekarstørrelser, der er velegnede til at blive behandlet med en Absorb BVS, kan blive registreret i ABSORB EXTEND. 3,0 x 18 mm Absorb BVS har været tilgængelig fra starten af undersøgelsesregistreringen. 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 og 3,5 x 28 mm er blevet medtaget i undersøgelsen, efterhånden som de blev tilgængelige. Rekrutteringen til ABSORB EXTEND blev afsluttet med 807 patienter i oktober 2013. Patienterne følges i op til 3 år.

8.4.2 Oversigt over kliniske resultater op til 1 år (skæring for interimdata)

Alt det samlede antal på 605 patienter, der var registreret i ABSORB EXTEND den 3. december 2012, var kliniske opfølgningsdata tilgængelige i 37 dage (30 dage ± 7 dages vindue), 194 dage (180 dage ± 14 dages vindue) og 393 dage (365 dage ± 28 dages vindue) for henholdsvis 591, 537 og 450 forsøgspersoner (Tablet 6). De kompositte endepunkter præsenteres ved hjælp af protokoldefinitionerne for MI. De kompositte endepunkter er baseret på non-hierarkiske antal, medmindre andet er angivet.

Tablet 6: Antal ABSORB EXTEND-forsøgspersoner med komplikationer, der skyldes iskæmi, gennem 393 dage (alle registrerede forsøgspersoner)

| Hændelser             | ABSORB EXTEND 0-37 dage (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 dage (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 dage (N = 450) |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Hierarkisk MACE       | 2,4 % (14/591)                    | 3,0 % (16/537)                     | 4,2 % (19/450)                     |
| Hierarkisk TVF        | 2,4 % (14/591)                    | 3,4 % (18/537)                     | 4,7 % (21/450)                     |
| Non-hierarkiske antal |                                   |                                    |                                    |
| Hjertedød             | 0,2 % (1/591)                     | 0,2 % (1/537)                      | 0,2 % (1/450)                      |
| MI                    | 2,4 % (14/591)                    | 2,8 % (15/537)                     | 2,9 % (13/450)                     |
| QMI                   | 0,7 % (4/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 0,9 % (4/450)                      |
| NQMI                  | 1,7 % (10/591)                    | 2,2 % (12/537)                     | 2,0 % (9/450)                      |
| ID-TLR                | 0,3 % (2/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 1,8 % (8/450)                      |
| ID-non-TLR TVR        | 0,0 % (0/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 0,9 % (4/450)                      |
| Stilladstrombose      | 0-30 dage                         | 0-194 dage                         | 0-393 dage                         |
| Sikker                | 0,3 % (2/591)                     | 0,4 % (2/536)                      | 0,7 % (3/449)                      |
| Sandsynlig            | 0,2 % (1/591)                     | 0,2 % (1/536)                      | 0,2 % (1/449)                      |
| Sikker/sandsynlig     | 0,5 % (3/591)                     | 0,6 % (3/536)                      | 0,9 % (4/449)                      |

Bemærk: Forsøgspersonerne er kun talt én gang for hver hændelsestype i hver tidsperiode.

Bemærk: Alle tabeltallene blev beregnet på basis af dataene fra dataskæringsdatoen den 3. december, 2012.

De 37 dages MACE- og TVF-rater på 2,4 % var forårsaget af MI-hændelser (10 NQMI og 3 QMI hierarkisk), der alle var relateret til det behandlede kar. Der var et hjertedødsfald ifølge ARC-definitionen. Den generelle non-hierarkiske MI-rate efter 37 dage var 2,4 % (14/591) (10 NQMI og 4 QMI).

MACE-raten steg til 3,0 % efter 6 måneder, hvilket mest tilskrives de 15 hierarkiske MI og 1 hierarkisk TVF-rater, der var efter 6 måneder (3,4 % (18/537) i hjertedødsfald, 15 MI og 2 ID-non-TLR hierarkisk). En patient, som døde dag 108, blev bedømt som hjertedødsfald ifølge ARC-definitionen for hjertedødsfald (0,2 % efter 194 dage, 1/537). Absorb BVS blev ikke implanteret i læsionen hos denne patient, fordi det var vanskeligt at krydse læsionen med Absorb BVS. Der blev i stedet implanteret en everolimus-eluerende metalstent. Over den samme periode var ID-TLR-raten 0,6 % (3/537) på grund af forekomsten af 2 ID-TLR-hændelser efter PCI og 1 ID-TLR-hændelse efter CABG. ID-non-TLR TVR-raten var 0,6 % (3/537) på grund af forekomsten af 2 ID-non-TLR TVR-hændelser efter CABG og 1 ID-non-TLR TVR-hændelse efter PCI.

Efter 1 år var MACE-raten 4,2 % (19/450) i hjertedødsfald, 13 MI (følge protokol) og 5 ID-TLR hierarkisk). TVF-raten var 4,7 % (21/450) i hjertedødsfald, 13 MI (følge protokol), 5 ID-TLR, og 2 ID-non-TLR TVR hierarkisk). Den generelle non-hierarkiske MI-rate (følge protokol) efter 393 dage var 2,9 % (13/450) (9 NQMI og 4 QMI).

8.4.3 Oversigt over kliniske resultater op til 2 år (skæring for interimdata)

I den del af de første 250 patienter, der nåede opfølgningen efter 2 år (758 dage) (dataskæring 19. juli 2013), var det et enkelt tilfælde af hjertedød, og MACE og rate efter 758 dage var lav (7,3 %). TLF- og TVF-raterne var også lave med henholdsvis 6,9 % og 8,1 %. Endvidere var den ARC-definerede sikre + sandsynlige stilladstrombose i løbet af de 758 dage den samme population 0,8 %.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Sutrop MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JC. 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 Aug;2(4):339-47.

Tabel 7: Antal ABSORB EXTEND-forsøgspersoner med komplikationer, der skyldes iskæmi, gennem 758 dage (population på 250 registrerede forsøgspersoner)

| Hændelser                               | 30 dage,<br>n=250<br>(30 ± 7 dage) | 6 måneder,<br>n=250<br>(180 ± 14 dage) | 1 år,<br>n=250<br>(365 ± 28 dage) | 2 år, n=250<br>(730 ± 28 dage) |
|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Hierarkisk, ifølge protokol             |                                    |                                        |                                   |                                |
| MACE                                    | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                          | 4,4 % (11/250)                    | 7,3 % (18/248)                 |
| TVF                                     | 2,0 % (5/250)                      | 3,2 % (8/250)                          | 4,8 % (12/250)                    | 8,1 % (20/248)                 |
| TLF                                     | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                          | 4,4 % (11/250)                    | 6,9 % (17/248)                 |
| Non-hierarkiske antal                   |                                    |                                        |                                   |                                |
| MI (ifølge protokol)                    | 2,0 % (5/250)                      | 2,4 % (6/250)                          | 2,8 % (7/250)                     | 4,0 % (10/248)                 |
| Hjertedød                               | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                          | 0,4 % (1/250)                     | 0,4 % (1/248)                  |
| TLR forårsaget af iskæmi                | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/250)                          | 2,0 % (5/250)                     | 4,0 % (10/248)                 |
| Non-TLr TVR forårsaget af iskæmi        | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                          | 0,8 % (2/250)                     | 2,0 % (5/248)                  |
| Stiladstrombose (ARC sikker/sandsynlig) | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/249)                          | 0,8 % (2/249)                     | 0,8 % (2/246)                  |

- Data er i % (antal forsøgspersoner med hændelse/antal forsøgspersoner)
- TLR = target lesion revascularization (revaskularisering af den behandlede læsion), TV = target vessel (det behandlede kar)
- MACE = major adverse cardiac events (store hjerthændelser) (komposit endepunkt bestående af hjertedød, MI, TLR forårsaget af iskæmi)
- TLF = target lesion failure (svigt af den behandlede læsion) (komposit endepunkt bestående af hjertedød, TVMI, TVR forårsaget af iskæmi)
- TVF = target vessel failure (svigt af det behandlede kar) (komposit endepunkt bestående af hjertedød, MI, TLR forårsaget af iskæmi, non-TLr TVR forårsaget af iskæmi)

**Konklusion:** Interimresultaterne fra ABSORB EXTEND påviser yderligere de 12 og 24 måneders sikkerhed og ydeevne for Absorb BVS i en større population af forsøgspersoner, hvor der kan behandles længere læsioner. Patienterne vil blive fulgt i op til 3 år.

#### 8.5 Propensity score-justeret analyse af Absorb BVS-systemet og XIENCE V

**Rationale og metode:** Abbott Vascular anvender sin store database med historiske kliniske data for XIENCE V-stents som en kontrolgruppe til sammenligning med de aktuelt tilgængelige kliniske Absorb BVS-data ved hjælp af propensity score-metoden. Propensity score-analyse er en gyldig statistisk metode, der er velaccepteret og hyppigt anvendt i kliniske forsøg og i videnskabelige og statistiske grupper til sammenligning af data fra ikke-randomiserede undersøgelser. Denne fremgangsmåde justerer baseline-ulabalancen mellem test- og kontrolgrupperne, danner et bedre match mellem begge grupper og reducerer følgelig reel og potentiel bias i den komparative analyse. Efter propensity score-justeringen er der mere balance i baseline-karakteristika mellem de to grupper, og derfor bliver sammenligningerne af de kliniske resultater mere pålidelige. Nøgleresultaterne for en 6 måneders og 1 års propensity-analyse, der sammenligner Absorb BVS-data med XIENCE V-data, præsenteres ved anvendelse af IPSW-metoden (IPSW = inverse propensity score weighted<sup>®</sup>). Propensity-analyse på senere tidspunkter vil blive foretaget, efterhånden som yderligere data fra igangværende undersøgelser bliver tilgængelige. Resultaterne af denne sammenligning bekræftes via igangværende kliniske undersøgelser.

##### 8.5.1 Propensity-analyse efter 6 måneder

Otteogtredive patienter fra ABSORB kohorte B, gruppe 1 og 73 XIENCE V-patienter, der er behandlet med 3,0 x 18 mm stents fra SPIRIT FIRST og SPIRIT II med 6 måneders QCA-data, benyttes til denne 6 måneders analyse. Deres justerede 6 måneders MACE-rater er henholdsvis 2,63 % (1/38) og 4,11 % (3/73).

**Resultater:** Propensity score-justeringen gav justerede prøvestørrelser på 34 (Absorb BVS) og 66 (XIENCE V) fra henholdsvis 38 og 73 i de justerede data. De justerede data var mere afbalancerede ved baseline-patientdemografi og angiografiske karakteristika mellem begge arme. Efter 6 måneder var deres kliniske resultater og angiografiske resultater sammenlignelige. De justerede 6 måneders MACE-rater var henholdsvis 2,01 % (0,7/34) og 5,27 % (3,5/66) for Absorb BVS og XIENCE V-armene (Tabel 8) med en lavere MACE observeret med Absorb BVS, en tendens, der stemmer overens med resultaterne fra de justerede grupper.

Tabel 8: MACE efter 6 måneder fra de IPSW-justerede data

| Klinisk resultat efter 6 måneder | Absorb BVS-system<br>(N = 34)    | XIENCE V<br>(N = 66)              | P-værdi |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| MACE<br>[95 % CI]                | 2,01 % (0,7)<br>[0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5)<br>[0,00 %, 10,66 %] | 0,4398  |

Det sene tab i enheden efter 6 måneder i de IPSW-justerede arme var 0,14 ± 0,18 mm for Absorb BVS-systemet vs. 0,12 ± 0,26 mm for XIENCE V EECSs, hvilket repræsenterer en ikke-signifikant forskel i resultaterne mellem Absorb BVS-systemet og XIENCE V EECSs (P = 0,68). Ugeledes var forskelle i diameterstenose i enheden, sent tab i segment og % diameterstenose i segment ikke signifikante mellem de to enheder i denne propensity score-justerede analyse (Tabel 9).

Tabel 9: Angiografiske resultater efter 6 måneder fra de IPSW-justerede data

| QCA-resultater efter 6 måneder | Absorb BVS-system<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | P-værdi |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|
| % diameterstenose i enhed      | 17,59 ± 8,61                  | 15,27 ± 9,50         | 0,2347  |
| % diameterstenose i segment    | 23,87 ± 9,48                  | 23,83 ± 12,23        | 0,987   |
| Sent tab i enhed (mm)          | 0,14 ± 0,18                   | 0,12 ± 0,26          | 0,6849  |
| Sent tab i segment (mm)        | 0,11 ± 0,29                   | 0,08 ± 0,28          | 0,7186  |

##### 8.5.2 Propensity-analyse efter 1 år

I den propensity-justeringen var der i alt 314 Absorb BVS samlet fra kohorte B og et interimdatast fra ABSORB EXTEND og 905 XIENCE V-patienter samlet fra SPIRIT FIRST, SPIRIT II og SPIRIT III med 1 års opfølgning tilgængelige uden hensyntagen til de implantatstørrelser, der blev anvendt til behandlingen. Deres justerede 1 års MACE-rater er henholdsvis 5,41 % (17/314) og 5,64 % (51/905).

**Resultater:** Efter propensity-justeringen var der 282 Absorb BVS- og 583 XIENCE V-patienter tilbage til den komparative analyse. Der blev opnået en forbedret balance mellem begge kohorter med observation af de mest pålidelige ændringer i læsionskarakteristika, som ikke længere var statistisk forskellige mellem Absorb BVS- og XIENCE V-kohorterne. Rame for MI, ID-TLR, MACE og TLF (Target Lesion Failure defineret som hjertedødsfald, MI og ID-TLR relateret til det behandlede kar) var sammenlignelige mellem begge justerede kohorter efter 37, 193 og 393 dage. En oversigt over nøgleresultaterne efter 1 år vises i Tabel 10. Efter justeringen forblev MACE-raterne sammenlignelige med en numerisk lavere rate opnået for Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) versus XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). De respektive stillads-/stenttromboser var ikke statistisk forskellige (0,40 % vs. 0,52 %, P = 0,80).

Tabel 10: Kliniske resultater efter 1 år fra de IPSW-justerede kohorter

| Kliniske resultater efter 1 år                         | Absorb BVS<br>(N=282)      | XIENCE V<br>(N=583)        | P-værdi |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| MACE<br>[95 % CI]                                      | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5,63 %<br>[3,76 %, 7,50 %] | 0,35    |
| MI<br>[95 % CI]                                        | 2,64 %<br>[0,77 %, 4,51 %] | 2,52 %<br>[1,25 %, 3,80 %] | 0,92    |
| ID-TLR<br>[95 % CI]                                    | 1,95 %<br>[0,33 %, 3,56 %] | 3,10 %<br>[1,70 %, 4,51 %] | 0,33    |
| TLF<br>[95 % CI]                                       | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5,09 %<br>[3,30 %, 6,87 %] | 0,54    |
| Sikker/sandsynlig stillads-/stenttrombose<br>[95 % CI] | 0,40 %<br>[0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 %<br>[0,0 %, 1,11 %]  | 0,80    |

**Diskussion:** Den propensity score-justerede metode opnåede hensigten med at afbalancere baseline-karakteristika mellem både XIENCE V- og Absorb BVS-grupperne fra forskellige ABSORB- og SPIRIT-forsøg. De justerede resultater viste, at Absorb BVS er sammenlignelig med XIENCE V-stenten for sent tab i stent efter 6 måneder og for kliniske resultater 6 måneder op til 1 år efter implantation og bekræfter yderligere sammenligneligheden mellem Absorb BVS og XIENCE V i parametrene ovenfor, der blev fundet i de justerede data.

##### 8.5.3 Propensity-analyse efter 2 år

Pr. dataskæningsdatoen 19. juli 2013, før den propensity score-matchede analyse, var der i alt 250 BVS- og 887 XV-patienter tilgængelige gennem 2 år. Efter matching var der 178 BVS- og 293 XV-patienter tilbage til den komparative analyse.

**Resultater:** Efter propensity score-match justering var 2-års MACE- og TLF-rater tilsvarende mellem Absorb BVS-kohorten og XIENCE V-kohorten (henholdsvis 6,7 % vs. 8,9 % for MACE og 6,2 % vs. 8,2 % for TLF). BVS-kohorten udviste en tendens til lavere rater for ID-TLR og hjertedød i forhold til XIENCE V-kohorten, selvom forskellene ikke var signifikante. 2-års TVF-raten var også numerisk lavere i BVS-gruppen (7,3 % vs. 12,3 %, p = 0,09). De justerede rater for sikker/sandsynlig stillads-/stenttrombose var tilsvarende mellem Absorb BVS og XIENCE V efter 2 år (0,6 %; 95 % CI [0,01 %, 3,09 %] vs. 1,4 %; 95 % CI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). En oversigt over de centrale data vises nedenfor i Tabel 11.

Tabel 11: Kliniske resultater efter 2 år fra de IPSW-justerede kohorter

| Kliniske resultater efter 2 år                  | Absorb BVS<br>(N=178)      | XIENCE V<br>(N = 293)       | P-værdi |
|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Hjertedød<br>[95 % CI]                          | 0,0 %<br>[0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,30    |
| MI<br>[95 % CI]                                 | 4,5 %<br>[1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 %<br>[2,38 %, 7,47 %]   | 1,00    |
| ID-TLR<br>[95 % CI]                             | 3,4 %<br>[1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 %<br>[1,89 %, 6,62 %]   | 1,00    |
| TLF<br>[95 % CI]                                | 6,2 %<br>[3,12 %, 10,79 %] | 8,2 %<br>[5,32 %, 11,94 %]  | 0,47    |
| MACE<br>[95 % CI]                               | 6,7 %<br>[3,53 %, 11,48 %] | 8,9 %<br>[5,88 %, 12,73 %]  | 0,49    |
| TVF<br>[95 % CI]                                | 7,3 %<br>[3,95 %, 12,17 %] | 12,3 %<br>[8,76 %, 16,60 %] | 0,09    |
| Sikker/sandsynlig stilladstrombose<br>[95 % CI] | 0,6 %<br>[0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,65    |

**Bemærk:** Komponenter (hjertedød, MI og ID-TLR) præsenteres som non-hierarkiske

**Diskussion:** Sammenligneligheden af Absorb BVS og XIENCE V påviste sent tab i stillads/i stent efter 6 måneder (kun kohorte B), og de kliniske resultater efter 6 måneder op til 1 år var opretholdt 2 år efter implantationen. De samlede data bekræfter sammenligneligheden mellem Absorb BVS og XIENCE V baseret på propensity-analyser.

#### 8.6 Fordele ved Absorb bioresorberbar stilladsteknologi

I den kliniske ABSORB kohorte A-undersøgelse udviste Absorb BVS fremragende kliniske resultater i det lange løb med lave MACE-rater frem til 5 år uden nogen tilfælde af hjertedød, ID-TLR, O-tak MI og stilladstrombose. Den kliniske ABSORB kohorte B-undersøgelse bekræfter disse fund frem til 3 år, inklusive åbenhed sammenlignelig med XIENCE V. På samme måde understøtter de kliniske resultater for ABSORB EXTEND frem til 2 år resultaterne fra kohorte A og B. Absorb BVS udøver dermed alle de samme funktioner som en lægemiddelleverende stent og tilbyder samtidig fremtidige potentielle fordele, f.eks. fraværet af et permanent metalimplantat. Stilladsets gradvise forsvinden giver mulighed for vaskulær heling og genoprettelse af karfunktion som diskutert under Resultater for vaskulær funktion efter 2 år (afsnit 8.2.4-8.2.5). Fraværet af et permanent metalimplantat i det vaskulære væv kan lindre eventuelle påkrævede re-interventioner på det/den behandlede kar/ læsion eller sidegrenene enten perkutant eller kirurgisk og dermed give et større spektrum af behandlingsmuligheder efter bioresorption af stilladset. Endelig medfører polymeriske implantater, til forskel fra permanente metalimplantater, ingen billediagnostiske artefakter

under non-invasiv CT- eller MR-evaluering. Dette giver den yderligere fordel, at et polymerisk, bioresorberbart stillad kan være mere kompatibelt med den stigende anvendelse af non-invasiv, opfølgende billediagnostik, end det er tilfældet med metalstens, og potentielt gøre patientbehandlingen lettere og give økonomiske fordele.

#### 9.0 PATIENTUDVÆLGELSE OG -BEHANDLING

##### 9.1 Individualisering af behandling

Risiciene og fordelene beskrevet ovenfor bør tages i betragtning for hver patient inden anvendelsen af Absorb BVS-systemet. De faktorer, der skal overvejes i forbindelse med patientudvælgelsen, skal omfatte en vurdering af risikoen ved antitrombotybehandling. Der skal udvises særlig opmærksomhed i forbindelse med patienter, der for nylig har haft aktiv gastritis eller mavesår.

Der bør anvendes antitrombotytlægemidler i kombination med Absorb BVS. Lægemåder bør anvende oplysningerne fra de kliniske SPIRIT-undersøgelser og ABSORB-undersøgelserne sammen med den nuværende litteratur om lægemiddelleverende stents/stillads eller den enkelte patients specifikke behov for at bestemme det specifikke antitromboty-/antikoagulationsregimen, der skal anvendes til patienten i almen praksis. Der anbefales en varighed på mindst seks måneder.

Det er meget vigtigt, at patienten overholder de post-proceduremæssige antitromboty anbefalinger. Præmaturn seponering af ordineret antitromboty medicinering kan resultere i højere risiko for trombose, MI eller dødsfald. Hvis der forud for PCI forudses et kirurgisk eller dental indgreb, der kræver tidlig eller midlertidig seponering af antitrombotybehandlingen, bør den, der foretager indgrebet, og patienten omhyggeligt overveje, om et lægemiddelleverende stillads og den dermed forbundne anbefalede antitrombotybehandling er det passende PCI-valg. Hvis et kirurgisk eller dental indgreb anbefales efter PCI, skal risici og fordelene ved indgrebet overvejes med den mulige risiko, der er forbundet med præmatr eller midlertidig seponering af antitrombotybehandlingen.

Patienter, der kræver præmatr seponering af antitrombotybehandlingen sekundært til signifikant aktiv blødning, skal overvåges omhyggeligt for hjertetilfælde og, når de er stabiliseret, genstarte deres antitrombotybehandling hurtigst muligt efter den behandlede læges skøn.

#### 10.0 INFORMATION TIL KLINIKEREN

##### 10.1 Kontrol før brug

Forud for anvendelsen af Absorb BVS-systemet fjernes systemet forsigtigt fra emballagen og inspiceres for bøjninger, kinker og andre beskadigelser. Kontroller, at stilladset ikke rækker ud over de røntgenfaste ballonmarkører, og at det stadig er krypteret godt på ballonkateteret. Produktet må ikke anvendes, hvis der konstateres defekter.

##### 10.2 Nødvendige materialer

- Et eller flere guidingkatetre med en minimal indvendig diameter på 6F (0,070"/1,8 mm), med passende form til det kar, der skal behandles.
- 2-3 sprøjter (10-20 ml)
- 1.000 u/500 ml hepariniseret saltvandsopløsning (HepNS)
- 0,36 mm (0,014") x 175 cm (minimumslængde) guidewire
- Roterende hæmostatisk ventil med en min. indvendig diameter på 2,44 mm (0,096")
- Kontrastmiddel fortyndet 1:1 med fysiologisk saltvand
- Infudator
- Treveststophane
- Torque device
- Guidewireintroducer

##### 10.3 Valg af kar og læsion

- Kvantitativ billediagnostik anbefales til vurdering af det behandlede kars diameter ved baseline med henblik på valg af den passende størrelse Absorb BVS.
- Intervalterne for diameteren af de kar, der skal behandles ved indgrebet, er angivet i Tabel 12 nedenfor sammen med den Absorb BVS-diameter, der skal anvendes.

Tabel 12: Diameterområder for det kar, der skal behandles, og Absorb BVS-diameter, der skal anvendes

| Karrets diameter distalt og proksimalt | ABSORB BVS-diameter, der skal anvendes |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm og ≤ 3,0 mm                   | 2,5 mm                                 |
| ≥ 2,5 mm og ≤ 3,3 mm                   | 3,0 mm                                 |
| ≥ 3,0 mm og ≤ 3,8 mm                   | 3,5 mm                                 |

- I tilfælde hvor kombinationen af kardiameter og læsionslængde er egnet til at blive behandlet med mere end én stilladstørrelse, skal valget af stilladstørrelse foretages efter lægens skøn.

#### 10.4 Klargøring

##### 10.4.1 Fjernelse af emballagen

**Bemærk: Poliopesten er den sterile barriere. Det sterile produkt ligger i denne ene pose - der er ingen sekundær pose.**

- Åbn posen fra det øverste hjørne.
- Fjern forsigtigt fremføringssystemet fra beskyttelsesslangen for at klargøre fremføringssystemet.
- Slangen må ikke bøjes eller kinkes under fjernelsen.

##### 10.4.2 Fjernelse af sheathen i to lag

- Hold i det distale kateterskæft med den ene hånd, og tag fat i den gule ydervendige sheath med den anden hånd. Skub forsigtigt sheathen distalt.
- En spalte åbner og er synlig på langs i den indvendige sheath.
- Stilletten og sheathen i to lag fjernes samtidigt fra fremføringssystemet ved at fortsætte med at skubbe den gule sheath distalt, indtil det indvendige og ydervendige lag af sheathen med to lag samt stilletten er frigjort fra katetersystemet. Se afsnit 6.1 **Håndtering af stilladset – Forsigtighedsregler**. Anordningen må ikke anvendes, hvis sheathen ikke kan fjernes som angivet.
- Kontroller, at stilladset ikke rækker ud over de røntgenfaste ballonmarkører, og at ingen stilladstruts stikker ud. **Produktet må ikke anvendes, hvis der konstateres defekter.**

##### 10.4.3 Gennemskyling af guidewirelumen

- Skyld guidewirelumen med hepariniseret saltvandsopløsning, indtil der kommer væske ud af guidewirens udgangslumen.  
**Bemærk:** Undgå at håndtere stilladset, mens guidewirelumen skylles, da dette kan rive stilladset løst, der hvor det er placeret på ballonen.

<sup>®</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

1. Klargør en indeflator/sprøjte med forlyndet kontrastmiddel.
2. Sæt en indeflator/sprøjte på stophanen, og fastgør den på indeflatorporten på produktet. Bøj ikke produktets slang ved tilslutning til indeflatoren/sprøjten.
3. Med spidsen nedad vendes fremføringsssystemet lodret.
4. Åbn stophanen til fremføringssystemet. Skab undertryk i 30 sekunder, og sæt på neutral position for at fylde med kontrastmiddel.
5. Luk stophanen til fremføringssystemet, og tøm indeflatoren/sprøjten for al luft.
6. Gentag trin 3 til og med 5, indtil al luft er fjernet. Hvis der stadig er bobler, må produktet ikke anvendes.
7. Hvis der blev anvendt en sprøjte, sættes en klargjort indeflator fast på stophanen.
8. Åbn stophanen til fremføringssystemet.
9. Efterlad i neutral position.

**Bemærk:** Den angivne stilladisdiameter henviser til den indvendige diameter på det udvidede stillads.

10.5 Fremføring

1. Det vaskulære adgangssted klargøres i henhold til standardpraksis.
2. **Læsionen prædilateres med et kateter til perkutan transluminal koronarangioplastik.** Prædilatation anbefales kraftigt og kan også anvendes til at sikre, at karret har den rette størrelse.  
**Bemærk:** Længden på prædilatationen er PTCA-ballonens skal begrænses for at undgå at beskadige en del af karret, der er uden for grænserne for Absorb-stilladset.
3. Administrer en standarddosis af intrakoronar nitroglycerin, før RVD fuldføres i den zone, der skal behandles.
4. Oprethold neutralt tryk på indeflatoren. Åbn den roterende hæmostatiske ventil så meget som muligt.
5. Fremføringsssystemet sættes bagfra på guidewirens proksimale del, mens guidewirens placering opretholdes henover den læsion, der skal behandles.
6. Før fremføringsssystemet frem over guidewiren til den læsion, der skal behandles. Benyt de røntgenfaste ballonmarkører som reference til at bringe stilladset over læsionen, og foretag angiografi for at bekræfte stilladsets position.  
**Bemærk:** Hvis det er nødvendigt at fjerne et stilladssystem for anlæggelse, skal det sikres, at guidingkatetret er koaksialt placeret i forhold til stilladsets fremføringsystem, og stilladsets fremføringsystem skal trækkes forsigtigt tilbage ind i guidingkatetret. Hvis der mærkes **usædvanlig modstand på noget tidspunkt** under tilbagetrækning af stilladset i guidingkatetret, skal stilladsets fremføringsystem og guidingkatetret **fjernes som en samlet enhed**. Dette skal udføres under direkte visualisering med fluoroskopi.
7. Tilspænd den roterende hæmostatiske ventil. Stilladset er nu klart til anlæggelse.

10.6 Anlæggelse

1. **FORSIGTIG: Se produktmærkten angående *in vitro* indvendig stilladisdiameter, nominelt tryk og det nominelle sprængningstryk.**
2. Før anlæggelse skal det bekræftes igen, at stilladset er placeret korrekt i forhold til den læsion, der skal behandles, ved hjælp af de røntgenfaste ballonmarkører.
3. Anlæg stilladset ved langsomt at sætte fremføringsssystemet under tryk ved intervaller på **2 atm hvert 5. sekund**, indtil stilladset er fuldstændigt udvidet. Oprethold trykket i 30 sekunder. Udvid stilladset helt ved at pumpe op til det nominelle tryk ved et minimum. Gængs praksis sigter generelt mod et indledende anlæggelsestryk, der vil medføre et indvendigt forhold for stilladset på ca. 1,1 gange diameteren på referencekarret.  
**FORSIGTIG: Det anførte nominelle sprængningstryk på 16 atm (1621 kPa) eller stilladsets maksimale anlæggelsesdiameter må ikke overskrides.**
4. Der skal foretages fluoroskopisk visualisering under udvidelsen af stilladset for at kunne bedømme den optimale stilladisdiameter korrekt i forhold til de naturlige diameter for den proksimale og distale koronararterie (referencekardiemetrene). Optimal udvidelse af stilladset og korrekt adaptation kræver, at stilladset er i fuld kontakt med arterievæggen.
5. Hvis det er nødvendigt, kan fremføringsssystemet sættes under tryk igen eller under yderligere tryk for at sikre fuldstændig apposition af stilladset til arterievæggen. Dæk hele læsionen og det område, der behandles med ballonen (inklusive dissektioner) med Absorb-stilladset. Sørg for, at stilladset dækker et passende område med raske væv proksimalt og distalt for læsionen.
6. Tøm ballonen ved at skabe undertryk i indeflatoren i 30 sekunder. Kontrollér, at ballonen er helt tømt, før der gøres forsøg på at flytte fremføringsssystemet. Hvis der mærkes usædvanlig modstand under tilbagetrækningen af stilladsets fremføringsystem, skal især guidingkatetrets position bemærkes.  
**Bemærk:** Se afsnit 10.8 Fjernelse for at få anvisninger om tilbagetrækning af stilladsets fremføringsystem.
7. Kontrollér stilladsets placering og anlæggelse ved hjælp af angiografiske standardteknikker.  
For optimale resultater skal hele det stenoserede arteriesegment være dækket af stilladset. Der skal foretages fluoroskopisk visualisering under udvidelse af stilladset for at kunne bedømme den optimalt udvidede stilladisdiameter korrekt i forhold til diameterne for den proksimale og distale koronararterie. Optimal udvidelse kræver, at stilladset er i fuld kontakt med arterievæggen, hvilket kan lattes ved at bruge rutineangiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk kohærenstomografi (OCT).
8. **Postdilatation med en ikke-kompliant ballon anbefales** ved at følge anvisningerne i afsnit 10.7, forudsat at det postdilaterede segment er inden for de tilladte udvidelsesgrænser for stilladset.

10.7 YDERLIGERE UDVIDELSE AF DET ANLAGTE STILLADS

1. **ANLAGTE STILLADSER MÅ IKKE UNDERDILATERES.**  
Anlagte stilladser skal være appositioneret til karvæggen. For at opnå optimal stilladsapposition anbefales postdilatation med en ikke-kompliant højtryksballon med lav profil, så længe det postdilaterede segment er inden for de tilladte udvidelsesgrænser for stilladset. Segmentet med stillads skal omhyggeligt krydses igen med en fremfalden guidewire for at undgå at beskadige stilladsets form. Postdilatation må kun foretages med balloner, der har en størrelse, der passer inden for stilladsets grænser. **Toleranceskemaet over den valgte ikke-kompliance ballon skal gennemgås nøje inden dilatation, og der skal anvendes et passende maksimalt tryk for at sikre, at stilladset ikke overdilateres.** Stilladsdilationsgrænsen er 0,5 mm over den nominelle diameter for alle stilladsstørrelser.

| FORSIGTIG: Dilater ikke stilladset ud over dilationsgrænsen, som er 0,5 mm over den nominelle diameter. Overdilatation kan resultere i beskadigelse af stilladset. |  |                                    |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| Nominel stilladisdiameter                                                                                                                                          |  | Dilationsgrænse                    |  |
| 2,5 mm                                                                                                                                                             |  | 3,00 mm                            |  |
|                                                                                                                                                                    |  | Maksimal diameter efter dilatation |  |
| 3,0 mm                                                                                                                                                             |  | 3,50 mm                            |  |
|                                                                                                                                                                    |  | Maksimal diameter efter dilatation |  |
| 3,5 mm                                                                                                                                                             |  | 4,00 mm                            |  |
|                                                                                                                                                                    |  | Maksimal diameter efter dilatation |  |

2. Hvis mere end én Absorb BVS er nødvendig for at dække læsionen og det ballonbehandlede område, foreslås det for at undgå risikoen for hulstenose, at stilladsene overlapper med mindst 1 mm og højst 4 mm. For at sikre at der ikke er huller mellem stilladser, skal ballonens markørbånd på det andet Absorb BVS være placeret inden i det anlagte stillads forud for udvidelsen. Det frarådes at bruge mere end to Absorb BVS til behandling af én læsion.
3. Sørg for, at den endelige stilladisdiameter matcher diameteren på referencekarret for at sikre **GOD STILLADSSAPPOSITION**. Bekræft stilladsets placering og resultaterne af angiografien. Gentag udvidelsen, indtil det ønskede resultat er opnået.

10.8 Fjernelse

Tilbagetrækning af stilladsets fremføringskateter/postdilatationsballonen fra det anlagte stillads:

1. Tøm ballonen ved at skabe undertryk i indeflatoren. Det vil tage længere tid at tømme større og længere balloner (op til 30 sekunder) end mindre og kortere balloner. Bekræft, at ballonen er tømt vha. fluoroskopi.
  2. Sæt indeflatoren på "undertryk" eller "neutral tryk".
  3. Åbn den roterende hæmostatiske ventil helt.
  4. Stabiliser guidingkatetrets position lige uden for det koronare ostium, og fastgør det. Oprethold guidewirens placering på tværs af stilladssegmentet.
  5. Fjern forsigtigt stilladsets fremføringsystem med langsomt og stabilt tryk.
  6. Tilspænd den roterende hæmostatiske ventil.
- Hvis der mærkes modstand under tilbagetrækning af katetret fra det anlagte stillads, anvendes de følgende trin til at forbedre ballonens genfindeling:
- Udvid ballonen igen til det nominelle tryk, tøm den, og indstil trykket til neutralt.
  - Gentag trin 1 til 5 ovenfor.
  - Vurder området med stilladset igen, når ballonen er fjernet, for at sikre optimal apposition.
- Bemærk:** Hvis der, når ballonen er blevet trukket tilbage fra det anlagte stillads, mærkes **nogen form for modstand på noget tidspunkt**, når stilladsets fremføringsystem eller postdilatationsballonen trækkes tilbage i guidingkatetret, **skal hele systemet fjernes som en samlet enhed**. Se afsnit 6.4 Fjernelse af stilladset/system – Forsigtighedsregler angående detaljerede anvisninger i fjernelse af fremføringsssystemet.

# Absorb

## Σύστημα βιοαπορροφήσιμου αγγειακού ικρίωματος

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΝΤΕΣ  
Πίνακας περιχομένων

- 1.0 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ  
Πίνακας 1: Περιεχόμενο φαρμάκου στο Absorb BVS  
Πίνακας 2: *In vitro* προδιαγραφές της συσκευής  
Πίνακας 3: Επιλογές δείκτη παραθύρου TagAlert, οδηγίες χρήσης και απόρριψη
- 2.0 ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
- 3.0 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
- 4.0 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
- 5.0 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ
- 6.0 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ  
6.1 Χειρισμός ικρίωματος – Προφυλάξεις  
6.2 Τοποθέτηση ικρίωματος – Προφυλάξεις  
6.3 Χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαδικασίες  
6.4 Αφαίρεση ικρίωματος/συστήματος – Προφυλάξεις  
6.5 Μετά την εμφύτευση – Προφυλάξεις  
6.6 Δήλωση MRI  
6.7 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων  
6.8 Εγκυμοσύνη
- 7.0 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ  
7.1 Παρατηρήσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες  
7.2 Δυστηκτές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 8.0 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ABSORB BVS  
8.1 Κλινική δοκιμή ABSORB  
8.2 ABSORB Κοόρτη Α  
8.2.1 Μεθοδολογία και τρέχουσα κατάσταση  
8.2.2 Κλινικά αποτελέσματα στα 5 έτη  
Πίνακας 4: Κλινικά αποτελέσματα στα 5 έτη  
8.2.3 Αγγειογραφικά, IVUS, και OCT αποτελέσματα στις 180 ημέρες και 2 έτη  
8.2.4 Αποτελέσματα αγγειοκινητικής λειτουργίας στα 2 έτη  
Εικόνα 1: Αποτελέσματα δοκιμασίας ακετυλαχολίνης και μεθερίνγης σε εγχεί, με κρίωμα και περιφερικά τμήματα  
8.2.5 Συζήτηση  
ABSORB Κοόρτη Β  
8.3.1 Μεθοδολογία και τρέχουσα κατάσταση  
8.3.2 Κλινικά αποτελέσματα για πλήρη Κοόρτη Β  
Πίνακας 5: Ιεραρχικά κλινικά αποτελέσματα για Κοόρτη Β (πληθυσμός ITT)  
8.3.3 Αγγειογραφικά, IVUS και OCT αποτελέσματα στις 180 ημέρες, 1 έτος, 2 έτη και 3 έτη  
8.3.4 Συζήτηση  
ABSORB EXTEND  
8.4 ABSORB EXTEND  
8.4.1 Μεθοδολογία και τρέχουσα κατάσταση  
8.4.2 Περίληψη κλινικών αποτελεσμάτων έως 1 έτους (οριακή τιμή ενδιάμεσων δεδομένων)  
Πίνακας 6: Καταμετρήσεις ασθενών μελέτης ABSORB EXTEND για ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω ισχαιμίας έως 393 ημερών (καταγεγραμμένος πληθυσμός όλων των ασθενών)  
8.4.3 Περίληψη κλινικών αποτελεσμάτων έως 2 ετών (οριακή τιμή ενδιάμεσων δεδομένων)  
Πίνακας 7: Καταμετρήσεις ασθενών μελέτης ABSORB EXTEND για ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω ισχαιμίας έως 758 ημερών (καταγεγραμμένος πληθυσμός 250 ασθενών)  
8.5 Προσαρμοσμένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης του Συστήματος Absorb BVS και XIENCE V  
8.5.1 Ανάλυση δίμηνης τάσης  
Πίνακας 8: MACE στους 6 μήνες από τα προσαρμοσμένα δεδομένα IPSW  
Πίνακας 9: Αγγειογραφικά αποτελέσματα στους 6 μήνες από τα ρυθμιζόμενα δεδομένα IPSW  
8.5.2 Ανάλυση τάσης 1 ετών  
Πίνακας 10: Κλινικά αποτελέσματα στο 1 έτος από τις προσαρμοσμένες κοόρτες με το IPSW  
8.5.3 Ανάλυση τάσης 2 ετών  
Πίνακας 11: Κλινικά αποτελέσματα στα 2 έτη από τις προσαρμοσμένες κοόρτες με το IPSW
- 9.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
9.1 Εξαστοχία της θεραπείας
- 10.0 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ  
10.1 Έλεγχος πριν από τη χρήση  
10.2 Απατούμενα υλικά  
10.3 Επιλογή αγγείου και βλάβης  
Πίνακας 12: Εύρη διαμέτρου αγγείου-στόχου και διάμετρος του Absorb BVS που πρέπει να χρησιμοποιηθούν  
10.4 Προετοιμασία  
10.4.1 Αφαίρεση συσκευασίας  
10.4.2 Αφαίρεση του θηκαρίου διπλής στρώσης  
10.4.3 Έκπλυση αυλού συρμάτινου οδηγού  
10.4.4 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης  
10.5 Διαδικασία χορήγησης  
10.6 Διαδικασία εκπτώσης  
10.7 Περαιτέρω εκπτώση του εκπτυγμένου ικρίωματος  
10.8 Διαδικασία αφαίρεσης
- 1.0 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Το σύστημα βιοαπορροφήσιμου αγγειακού ικρίωματος Absorb (BVS) περιλαμβάνει:

- Ένα προποτισμένο πολυμερές πολυ (L-γαλακτικό) (PLLA) ικρίωμα με επικάλυψη μείγματος αντιπεπταλυστικού φαρμάκου eneralolimus και πολυμερούς πολυ (D,L-γαλακτικού) (PDLLA) σε αναλογία 1:1. Η διαθέσιμη δόση του eneralolimus στο ικρίωμα δίνεται λεπτομερώς στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1: Περιεχόμενο φαρμάκου στο Absorb BVS

| Διάμετρος ικρίωματος (mm) | Μήκος ικρίωματος (mm) | Δόση φαρμάκου (µg) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| 2,5, 3,0                  | 8                     | 76                 |
| 2,5, 3,0                  | 12                    | 114                |
| 2,5, 3,0                  | 18                    | 181                |
| 2,5, 3,0                  | 23                    | 228                |
| 2,5, 3,0                  | 28                    | 276                |
| 3,5                       | 12                    | 135                |
| 3,5                       | 18                    | 197                |
| 3,5                       | 23                    | 246                |
| 3,5                       | 28                    | 308                |

- Τέσσερις ακτινοσκοπικοί δείκτες τοποθετημένοι στους δακτυλίους λήξης του ικρίωματος υποδεικνύουν το μήκος του ικρίωματος πριν την έκπτυξη και μετά την επέκτασή στην αρτηρία επειδή το Absorb BVS δεν είναι ορατό υπό ακτινοσκόπηση.
- Δύο ακτινοσκοπικοί δείκτες, τοποθετημένοι κάτω από το μπαλόνι, υποδεικνύουν ακτινοσκοπικά το μήκος εργασίας του μπαλονιού και τη θέση του μη εκπτυγμένου ικρίωματος στο σύστημα χορήγησης του ικρίωματος.
- Το Σύστημα Absorb BVS έχει ένα σύστημα χορήγησης ικρίωματος ταχείας ανταλλαγής (RX).
- Δύο εγγύς αξονικοί δείκτες του συστήματος χορήγησης (95 cm και 105 cm εγγύς προς το περιφερικό άκρο) υποδεικνύουν τη σχετική θέση του συστήματος χορήγησης στο τέλος του βραχιονίου ή ημιαίου οδηγού καθεήτρα. Το λειτουργικό μήκος του καθεήτρα είναι 143 cm.
- Η αλλαγή χρωμάτων στον άξονα υποδεικνύει την εγχοπή εξόδου του συρματινού οδηγού.

Πίνακας 2: *In vitro* προδιαγραφές της συσκευής

| Διάμετρος ικρίωματος (mm) | Μήκος ικρίωματος (mm) | * Ελάχιστη συμπατότητα οδηγού καθεήτρα (Εα.Δ.) | ** <i>In vitro</i> ονομαστική πίεση ικρίωματος |     | Μέγιστη πίεση ρήξης – RBP |      | Περιοχή χωρίς ικρίωμα (%) |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----|---------------------------|------|---------------------------|
|                           |                       |                                                | atm                                            | kPa | atm                       | kPa  |                           |
| 2,5                       | 8                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 12                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 18                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 23                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 68                        |
| 2,5                       | 28                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 68                        |
| 3,0                       | 8                     | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 7                                              | 709 | 16                        | 1621 | 72                        |
| 3,0                       | 12                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 7                                              | 709 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 18                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 7                                              | 709 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 23                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 7                                              | 709 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,0                       | 28                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 7                                              | 709 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 12                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 18                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 23                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 73                        |
| 3,5                       | 28                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                             | 6                                              | 608 | 16                        | 1621 | 74                        |

\* Δείτε τις προδιαγραφές του συγκεκριμένου κατασκευαστή για την αντιστοιχία σε (F).

\*\* Βεβαιωθείτε ότι το ικρίωμα έχει εκπτυχθεί πλήρως (δείτε την ενότητα **10.6 Διαδικασία έκπτυξης**). Οι πιέσεις έκπτυξης πρέπει να βασίζονται στα χαρακτηριστικά της βλάβης.

- Το TagAlert είναι ένα μη στείρο όργανο μέτρησης θερμοκρασίας για την αποστολή και την αποθήκευση του συστήματος Absorb BVS. Προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το προϊόν, ελέγξτε το δείκτη TagAlert που βρίσκεται μέσα από το παράθυρο στο πίσω μέρος του κουτιού προϊόντος. Ο δείκτης πρέπει να δείχνει μόνο OK όπως υποδεικνύεται στην ψηφιακή απεικόνιση (**Πίνακας 3Α**). Εάν φαίνεται οποιαδήποτε άλλη οθόνη (**Πίνακας 3Β**), μη χρησιμοποιείτε το προϊόν.

Πίνακας 3: Επιλογές δείκτη παραθύρου TagAlert, οδηγίες χρήσης και απόρριψη

| Δείκτης παραθύρου |  | Οδηγίες χρήσης        | Οδηγίες απόρριψης |
|-------------------|--|-----------------------|-------------------|
| Α                 |  | Χρησιμοποιήστε το     |                   |
|                   |  | Μην το χρησιμοποιείτε |                   |

## 2.0 ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

**Στείρο** – Η παρούσα συσκευή είναι αποστειρωμένη με ακτινοβολία δόσης ηλεκτρονίων. Μη χρησιμοποιήστε. Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν, εάν η συσκευασία είναι ανοιχτή ή κατεστραμμένη. Αυτή η συσκευή μιας χρήσης δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί σε άλλο ασθενή, διότι δεν έχει σχεδιαστεί για να λειτουργεί όπως ενδείκνυται μετά την πρώτη χρήση. Οι αλλαγές στα μηχανικά, φυσικά ή/και χημικά χαρακτηριστικά που συμβαίνουν υπό συνθήκες επαναλαμβανόμενης χρήσης, καθιστούν ή/και επαναποστείρωσης ενδεδειγμένη να διακυβεύουν την ακεραιότητα του σχεδίου ή/και των υλικών, οδηγώντας σε λωίμωξη λόγω των στενών διακένων ή/και διαστημάτων και να μειώσουν την ασφάλεια ή/και την απόδοση της συσκευής. Η απουσία της αρχικής εντύπξης ενδεδειγμένη να οδηγεί σε κακή χρήση και να απειλήσει την ακεραιότητα. Η απουσία της αρχικής συσκευασίας ενδεδειγμένη να οδηγεί σε βλάβη της συσκευής, απώλεια στεριότητας και κίνδυνο τραυματισμού του ασθενή ή/και του χρήστη.

πέραν της ελάχιστης συμβατότητας οδηγού καθεήτρα του συστήματος Absorb BVS (**Πίνακας 2**). Μην εισαγάγετε ένα οδηγό θηκάρη «5 σε 6» ή «6 σε 7» εντός ενός οδηγού καθεήτρα 6F ή 7F, διότι κάτι τέτοιο θα έχει ως αποτέλεσμα μια εσωτερική διάμετρο που είναι πολύ μικρή για χρήση με το Σύστημα Absorb BVS.

- Η διάταση μπαλονιού οποιασδήποτε κελιού ενός εκπτυγμένου Absorb BVS μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ικρίωμα.
- Η προσεκτική επιλογή της διαμέτρου αγγείου αναφοράς της βλάβης-στόχου ως προς τη διάμετρο ικρίωματος, καθώς και η επαρκής προετοιμασία της βλάβης πριν την εμφύτευση του ικρίωματος συνιστάται για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας ζημιών του ικρίωματος πριν την τοποθέτηση. Δεν συνιστάται η θεραπεία σε ασθενείς που έχουν βλάβη η οποία εμποδίζει την πλήρη διαστολή του μπαλονιού αγγειοπλαστικής (παράδειγμα: μια υπερβολικά αποπυκνωμένη βλάβη που δεν υποβλήθηκε σε επαρκή προετοιμασία βλάβης), ή μια βλάβη με μεγαλύτερη από 40% ανατομικού στενώσεως μετά την προδιασταλτική αίσωφωνα με οπτική αξιολόγηση.

## 6.0 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

### 6.1 Χειρισμός ικρίωματος – Προφυλάξεις

- Για μία μόνο χρήση, μία μόνο εισαγωγή.** Μην το επαναποστεριώνετε και μην το επαναχρησιμοποιείτε. Σημειώστε την ημερομηνία «Χρήση έως» που αναγράφεται στη συσκευασία.
- Μην αφαιρέτε το ικρίωμα από το σύστημα χορήγησης,** διότι η αφαίρεση μπορεί να καταστρέψει το ικρίωμα ή/και να οδηγήσει σε εμβολισμό του ικρίωματος. Το σύστημα ικρίωματος προορίζεται να λειτουργεί ολόμαζι ως σύστημα.
- Αυτό το σύστημα χορήγησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα στεντ.
- Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην ακουμπήσετε ή να διαταράξετε καθ' ουσιοδήποτε τρόπο το ικρίωμα επάνω στο μπαλόνι. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την αφαίρεση του καθεήτρα από τη συσκευασία, την τοποθέτηση επάνω από το συρματινό οδηγό και την προώθηση μέσω του προσημορμωγής της περιστρεφόμενης αμαστικής βλάβης και του αμφαλού του οδηγού καθεήτρα.
- Μην χειρίζεστε, εγγίζετε ή πινέετε το ικρίωμα** με τα δαχτύλα σας διότι κάτι τέτοιο πιθανόν να προκαλέσει ζημία στην επικάλυψη, μόνωση ή έκπτωση του ικρίωματος από το μπαλόνι χορήγησης.
- Χρησιμοποιείτε μόνο το κατάλληλο μέσο φυσικού ικρίωματος του μπαλονιού. Μη χρησιμοποιείτε ποτέ αέρα ή άλλο αερίωδες μέσο για το φυσικό ικρίωμα του μπαλονιού. Κάτι τέτοιο μπορεί να διατελεί ανομοιόμορφο το μπαλόνι και να διασπείρει την έκπτυξη του ικρίωματος.
- Η εμφύτευση του ικρίωματος πρέπει να εκτελείται **μόνον** από κατάλληλα εκπαιδευμένους ιατρούς.
- Η τοποθέτηση ικρίωματος πρέπει να εκτελείται μόνο σε νοσοκομεία όπου είναι διαθέσιμη πρόσβαση σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση παρακάμψης στεφανιαίας αρτηρίας με μόσχευμα (CABG).
- Επακόλουθη επαναστένωση ίσως απαιτεί την εκ νέου διάταση του τμήματος της αρτηρίας που περρέχει το ικρίωμα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστό τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της επανάληψης της διάτασης ενδοθηλιοποιημένων ικρίωματος.

### 6.2 Τοποθέτηση ικρίωματος – Προφυλάξεις

- Μην προετοιμάζετε ή φυσικό ικρίωμα το σύστημα χορήγησης πριν από την έκπτυξη του ικρίωματος,** πέραν όσων περιγράφονται στις οδηγίες. Χρησιμοποιήστε την τεχνική εκκένωσης του μπαλονιού που περιγράφεται στην παράγραφο **10.4.4 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης**.
- Μετρήστε με κατάλληλο τρόπο τη διάμετρο της βλάβης-στόχου ώστε να αποφύγετε την υπερβολική επέκταση του ικρίωματος ώστε να εξασφαλιστεί καλή τοποθέτηση του ικρίωματος. Αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο πρόκλησης βλάβης στο ικρίωμα.
- Όταν εισάγετε το σύστημα χορήγησης στο αγγείο, μην εισάγετε αρνητική πίεση στο σύστημα χορήγησης. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει την έκπτωση του ικρίωματος από το μπαλόνι.
- Μην περιστρέφετε τον καθεήτρα περισσότερο από μία (1) πλήρη στροφή.
- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την προώθηση του Absorb BVS διαμέσου της βλάβης. Πολυάριθμες προσπάθειες διέλευσης μιας βλάβης μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη ή έκπτωση του ικρίωματος.
- Η εμφύτευση ικρίωματος μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό του αγγείου περιφερικά ή/και εγγύς του ικρίωματος και μπορεί να προκαλέσει οξεία σύγκλειση του αγγείου, που θα απαιτήσει πρόβλεψη επέμβαση (CABG, επιπλέον διαστολή, τοποθέτηση πρόσδετων ικρίωματος ή άλλο).
- Το ικρίωμα δεν πρέπει να εκπνέσσεται εάν δεν έχει τοποθετηθεί σωστά στο αγγείο. (Δείτε την ενότητα **6.4 Αφαίρεση ικρίωματος/συστήματος – Προφυλάξεις**.)
- Κατά τη θεραπεία πολλών βλαβών μέσα στο ίδιο αγγείο, τοποθετήστε πρώτα το ικρίωμα/στεντ στην περιφερική βλάβη πριν τοποθετήσετε το ικρίωμα στην εγγύς βλάβη. Όταν τα στεντ/ικρίωματα τοποθετούνται με αυτή τη σειρά απορρίπτεται η ανάγκη διέλευσης του εγγύστερου ικρίωματος κατά την τοποθέτηση του περιφερικού στεντ/ικρίωματος και μειώνονται οι πιθανότητες πρόκλησης βλάβης ή έκπτωσης του εγγύς ικρίωματος.
- Αποφύγετε την τοποθέτηση ικρίωματος διαμέσου όποιων πλευρικών κλάδων με διάμετρο  $\geq 0,7$  mm.**
- Το φυσικό ικρίωμα μπαλόνι του συστήματος που χρησιμοποιείται για την έκπτυξη του ικρίωματος θα πρέπει να έχει κατά προσέγγιση τη διάμετρο του αγγείου. Για να διασφαλιστεί η πλήρης επέκταση του ικρίωματος, το μπαλόνι θα πρέπει να φυσικόναται στην ελάχιστη ονομαστική πίεση.
- Μην υπερβαίνετε την μέγιστη πίεση ρήξης (RBP) που υποδεικνύεται στην ετικέτα του προϊόντος.** Παρακολουθείτε τις πιέσεις μπαλονιού κατά τη διάταση. Η χρήση υψηλότερων πιέσεων από τις υποδεικνυόμενες στην ετικέτα του προϊόντος μπορεί να προκαλέσει τη ρήξη του μπαλονιού με πιθανή βλάβη του έσω χιτώνα και διαχωρισμό.
- Οι μέθοδοι ανάκτησης του ικρίωματος (χρήση πρόσδετων συρματινών οδηγών, βρόχων ή/και λυγισμών) μπορεί να οδηγήσουν σε πρόβλετο τραυματισμό στο στεφανιαίο αγγείο σύστημα ή/και στο σημείο εισόδου στο αγγειακό σύστημα. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία, αιμάτωμα ή ψευδοανεύρυσμα.
- Όταν απαιτούνται πολλαπλά bioαπορροφήσιμα αγγειακά ικρίωματα Absorb και στεντ που απελευθερώνουν φάρμακο, πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο τα bioαπορροφήσιμα αγγειακά ικρίωματα Absorb ή τα στεντ με απελευθερωσή ενδοσπινίου. Η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα στεντ που απελευθερώνουν φάρμακο ή επικαλυμμένα στεντ δεν έχει αξιολογηθεί και πρέπει να αποφεύγονται.
- Η έκταση έκθεσης του ασθενούς σε φάρμακα και πολυμερή έχει άμεση σχέση με τον αριθμό των εμφυτευμένων ικρίωμάτων. Ένας ασθενής μπορεί να δεχτεί συνολικό μήκος ικρίωματος έως 94 mm.
- Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Absorb BVS σε ασθενείς με προηγμένη βραχυθεραπεία της βλάβης-στόχου ή η χρήση βραχυθεραπείας για την επαναστένωση τοποθεσίας σε Absorb BVS δεν έχουν τεκμηριωθεί. Όσο

η αγγειακή βραχυθεραπεία όσο και το Absorb BVS τροποποιούν την αρτηριακή αναδιαμόρφωση. Ο συνδυασμός μεταξύ αυτών των δύο θεραπειών δεν έχει επιβεβαιωθεί.

- **Συνιστάται η μεταδιαστολή με ένα μη ενδοκτικό μπαλόνι** σύμφωνα με τις οδηγίες στην ενότητα 10.7, εφόσον το τμήμα στο οποίο εκτελείται η μεταδιαστολή βρίσκεται εντός των επιτρεπόμενων ορίων επέκτασης του κριμάτιος.
- **Εάν μη εκπτυγμένο κριμάτιο μπορεί να αποσυρθεί** εντός του οδηγού καθετήρα **μία φορά μόνο**. Εάν μη εκπτυγμένο κριμάτιο δεν πρέπει να εισαχθεί εκ νέου εντός της αρτηρίας εφόσον έχει τραβηχτεί προς τα πίσω εντός του οδηγού καθετήρα. Δεν πρέπει να γίνουν διαδοχικές κινήσεις μέσα και έξω διαμέσου του περιφερικού άκρου του οδηγού καθετήρα, διότι κατά την απόσυρση εντός του οδηγού καθετήρα μπορεί να προκληθεί ζημία ή εκτόπιση κατά την κριμάτιος.
- **Αν συναντήσετε αντίσταση** οποιαδήποτε στιγμή κατά την αφαίρεση του μη εκπτυγμένου συστήματος Absorb BVS, ανατρέξτε στα βήματα της ενότητας **6.4 Αφαίρεση κριμάτιος/συστήματος – Προφυλάξεις**.
- Στην περίπτωση οξείας απόφραξης μετά την τοποθέτηση του κριμάτιος, μπορεί να εισαχθεί και να αναπτυχθεί μέσα στο κριμάτιο ένα εμφύτευμα διάσωσης έτσι ώστε το Absorb BVS να καλύπτεται πλήρως από το εμφύτευμα διάσωσης. Όλες οι απόπειρες συγκλίσεως πρέπει να αντιμετωπίζονται ως επείγουσες κατά τα πρότυπα φροντίδας ανά νοσοκομείο.
- **Σημείωση:** Συνιστάται οι διασώσεις να γίνονται με μεταλλικό στεντ με απελευθέρωση everolimus κατάλληλου μεγέθους.

#### 6.3 Χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαδικασίες

- Ενώ η προετοιμασία του αγγείου σε σύνθετες βλάβες μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση διαφόρων συσκευών αθηροκτομής, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί επίσημα σε κλινικές δοκιμές με τη χρήση είτε μηχανικών συσκευών αθηροκτομής (κατευθυντικό καθετήρα αθηροκτομής, περιστροφικό καθετήρα αθηροκτομής) είτε *λειτουργικών* καθετήρων αγγειοπλαστικής σε συνδυασμό με την εμφύτευση του Absorb BVS.

#### 6.4 Αφαίρεση κριμάτιος/συστήματος – Προφυλάξεις

- Αφαίρεση του συστήματος χορήγησης κριμάτιος πριν από την έκπτυξη του κριμάτιος:  
Αν απαιτείται αφαίρεση του συστήματος κριμάτιος πριν από την έκπτυξη, βεβαιωθείτε ότι ο οδηγός καθετήρας είναι τοποθετημένος ομοιόμορφα σε σχέση με το σύστημα χορήγησης κριμάτιος και αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης κριμάτιος μέσα στον οδηγό καθετήρα. Εάν ανακύψει **συνήθιστη αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή** κατά την απόσυρση του κριμάτιος μέσα στον οδηγό καθετήρα, το σύστημα χορήγησης κριμάτιος και ο οδηγός καθετήρας θα πρέπει να **αφαιρεθούν ως ενιαία μονάδα**. Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό άμεση οπτικοποίηση με ακτινοσκόπηση.
- Απόσυρση του συστήματος χορήγησης κριμάτιος/μπαλονιού μεταδιαστολής από το εκπτυγμένο κριμάτιο:
  1. Ξεφουσκώστε το μπαλόνι ακώνων αρνητική πίεση στη συσκευή φουσκώματος. Το ξεφουσκώμα μεγαλύτερων και μακρύτερων μπαλονιών θα διαρκέσει περισσότερο χρόνο (έως και 30 δευτερόλεπτα) σε σχέση με τα μικρότερα και κοντύτερα μπαλόνια. Επιβεβαιώστε το ξεφουσκώμα του μπαλονιού υπό ακτινοσκόπηση.
  2. Θέστε τη συσκευή φουσκώματος σε «αρνητική» ή «ουδέτερη» πίεση.
  3. Σταθεροποιήστε τη θέση του οδηγού καθετήρα ακριβώς έξω από το στεφανιαίο στόμιο και αγκυρώστε τον στη θέση του. Διατηρήστε τη θέση του συμπίεστού οδηγού κατά μήκος του τμήματος που φέρει κριμάτιο.
  4. Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης κριμάτιος με αργή και σταθερή πίεση.
  5. Κλείστε ερμητικά την περιτρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.

#### Σημειώσεις:

- 1) **Αν, κατά την αφαίρεση του καθετήρα ή από το εκπτυγμένο κριμάτιο, υπάρξει αντίσταση, ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα για να βελτιώσετε την επανανότιξη του μπαλονιού:**
  - Φουσκώστε και πάλι το μπαλόνι μέχρι την ονομαστική πίεση, ξεφουσκώστε και αλαδξτε σε ουδέτερη πίεση.
  - Επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα 1 έως 5.
- 2) Μετά την επιτυχή απόσυρση του μπαλονιού από το εκπτυγμένο κριμάτιο, εάν συναντήσετε **κάποια αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή** κατά την απόσυρση του συστήματος χορήγησης κριμάτιος ή του μπαλονιού μεταδιαστολής μέσα στον οδηγό καθετήρα, **αφαιρέστε ολόκληρο το σύστημα ως ενιαία μονάδα**.
- Εάν δεν ακολουθήσετε αυτά τα βήματα ή/και εφαρμόσετε υπερβολική δύναμη στο σύστημα χορήγησης μπορεί να προκληθεί απώλεια ή ζημία στα εξαρτήματα του κριμάτιος ή/και του συστήματος χορήγησης.
- Εάν είναι απαραίτητο να διατηρήσετε το συμπίεστο οδηγό στη θέση του για επόμενη πρόσβαση στην αρτηρία/βλάβη, σφίξτε το συμπίεστο οδηγό στη θέση του και αφαιρέστε όλα τα άλλα εξαρτήματα του συστήματος.

#### 6.5 Μετά την εμφύτευση – Προφυλάξεις

- **Εάν χρειαστεί να διαπεράσετε ένα μόλις εκπτυγμένο κριμάτιο** με συμπίεστο οδηγό, μπορεί, σύστημα χορήγησης ή καθετήρες απεκκίνησης, δώστε προσοχή ώστε να αποφευχθεί η διατάραξη της γεωμετρίας του κριμάτιος.
- Μετά τη διαδικασία θα πρέπει να χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (βείτε την ενότητα 9.1 **Εξατομικευμένης της θεραπείας**).

#### 6.6 Δήλωση MRI

Η σύγκριση με τα μεταλλικά στεντ XIENCE PRIME® υποδεικνύει ότι το Absorb BVS είναι συμβατό με μαγνητική τομογραφία υπό προϋποθέσεις (MR Conditional) και δύναται να ασφαλεί με ασφάλεια υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

- Στατικό μαγνητικό πεδίο 3 Tesla ή λιγότερο
- Χωρική διαβάθμιση 2500 gauss/cm ή μικρότερη
- Μέγιστος μεσοστιμύσιμος ρυθμός εκπομπής (SAR) όλου του σώματος 2,0 W/kg (κανονικός τρόπος λειτουργίας) επί 15 λεπτά άρρασης για κάθε αλληλούχια

Το Absorb BVS δεν θα έπρεπε να μετακινήσει σε αυτό το περιβάλλον μαγνητικής τομογραφίας ούτε θα πρέπει να υπάρχουν προβλήματα ασφάλειας που σχετίζονται με το κριμάτιο ή τη θερμότητα του δείκτη. Δεν αναμένονται προβλήματα σχετικά με την επίδραση του ανωτέρω περιβάλλοντος μαγνητικής τομογραφίας στο περιεχόμενο φαρμάκου ή στο ρυθμό απελευθέρωσης φαρμάκου. Λόγω των ιδιοτήτων των υλικών του, οι ίδιοι περιορισμοί συνθήκων μαγνητικής τομογραφίας που είναι κατάλληλοι για το στεντ XIENCE PRIME ισχύουν ακόμη περισσότερο για το Absorb BVS. Δεν είναι γνωστό εάν η ποιότητα απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας θα διακυβευθεί εάν η περιοχή ενδιαφέροντος βρίσκεται στην ίδια ακριβώς περιοχή ή σχετικά πλησίον της θέσης του Absorb BVS.

\*Οαλληκλρρώθηκαν μη κλινικές δοκιμές στις μονάδες XIENCE PRIME σε μονές και αλληλεπικαλύπτοντες διαμορφώσεις με μέγιστο μήκος 71 mm και υπάρχουν στα αρχεία της Abbott Vascular.

#### 6.7 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Το everolimus μεταβολίζεται εκτεταμένως από το κυτόχρωμα P4503A4 (CYP3A4) στο εντερικό τοίχωμα και στο ήπαρ και αποτελεί υπόστρωμα για τον αντιμεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη. Το everolimus έχει επίσης αποδειχτεί ότι μειώνει την κάθαρση ορισμένων συνταγογραφούμενων φαρμάκων όταν χορηγείται από το στόμα σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (CsA). Επομένως, το everolimus, όταν συνταγογραφείται ως φάρμακο χορήγησης από το στόμα μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που περιλαμβάνουν (αλλά όχι περιορίζονται) αναστολείς και επαγωγείς των ισοενζύμων CYP3A4. Η απορρόφηση και μετέπειτα αποβολή του everolimus μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που επηρεάζουν αυτές τις οδούς. Επίσης, μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων δεν έχουν πραγματοποιηθεί με το σύστημα Absorb BVS. Συνεπώς, θα πρέπει να δοθεί δέουσα προσοχή για πιθανές συστηματικές και τοπικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στο τοίχωμα του αγγείου όταν αποφασίζεται η τοποθέτηση του Absorb BVS σε ασθενή στον οποίο χορηγείται φάρμακο το οποίο είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με το everolimus.

- Το everolimus, όταν συνταγογραφείται ως φάρμακο χορήγησης από το στόμα μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα παρακάτω φάρμακα ή τροφές<sup>1,2</sup>:
  - Αναστολείς CYP3A4/Pgp που ενδέχεται να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα:
    - Αντοασκοσταλτική κυκλοσπορίνη
    - Αντικλημιασικοί παράγοντες (π.χ. φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη)
    - Μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
    - Αναστολείς διυάλων ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίδη, νικαρδιπίνη, διλταζέμη)
    - Αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. νελφναβίρη, νινδιναβίρη, αμπρεναβίρη)
    - Άλλες ουσίες (π.χ. σισαπρίνη, μετοκλοπραμίδη, βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη)
  - Επαγωγείς CYP3A4 που ενδέχεται να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου everolimus:
    - Αντιβιοτικά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη)
    - Αντασπασμωδικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φανοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη)
    - Μη γλυκοστεροειδή αναστολείς αναστροφής τρανσκριπτάσης (π.χ. εδοφινίλη, νεφαναΐνη)
    - Γλυκοκορτικοειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη)
    - Αναστολείς αναγωγής HMGCoA (π.χ. σιμ바στατίνη, λοβαστατίνη)
    - Άλλο [π.χ. St. John's Wort (υπερικώνη)]

#### 6.8 Εγκυμοσύνη

Το προϊόν αυτό (σύστημα Absorb BVS) και το everolimus δεν έχουν δοκιμαστεί σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες ή σε άνδρες που πρόκειται να γίνουν πατέρες. Ω επιπρόσθετο στο αναποσώσιμο έμβρυο δεν έχουν μελετηθεί. Παρόν δεν υπάρχει καμία αντένδειξη, οι κίνδυνοι και οι επιπλοκές στην αναπαραγωγή είναι άγνωστες στη τη στιγμή.

#### 7.0 ΑΝΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

##### 7.1 Παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές Absorb BVS που σχετίζονται με τις βασικές κλινικές εκβάσεις θανάτου, καρδιακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) (με ή χωρίς κύμα Q), επαναγγείωσης της βλάβης-στόχου (TLR) (με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση [PCI] ή μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας), θρόμβωσης κριμάτιος και μείζονος ανεπιθύμητου καρδιακού συμβάντος (MACE) λόγω ισχαιμίας (συνδυασμός καρδιακού θανάτου, EM, TLR λόγω ισχαιμίας [ID-TLR]) παρουσιάζονται στην **Πίνακα 4**. Όλες οι υπολειπόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται στην ενότητα 7.2.

##### 7.2 Δινητικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με PCI, διαδικασίες θεραπείας και χρήση στεφανιαίου κριμάτιος σε αυτόχθονες στεφανιαίες αρτηρίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα, αλλά όχι περιοριστικά:

- Ατόπιση στέντ/κλίση
- Επιπλοκές στην περιοχή πρόσβασης
- Εμφραγμα του μυοκαρδίου
- Αλλεργική αντίδραση ή υπερεαυξησθία στο αναγραφικό μέσο ή πολυμερές πολυ (L-γαλακτικό) (PLLA), ή πολυμερές πολυ (D,L-γαλακτικό) (PDLLA) και φαρμακευτικές αντιδράσεις στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή στο αναγραφικό μέσο
- Ανεύρωμα
- Αρτηριακή διατήρηση
- Αρτηριακή ρήξη
- Αρτηροβλεβδωτικές ουρίονη
- Αρτηροφίβρωση, υπερπεριλαμβανόμενης της κοιλιακής και της κοιλιακής
- Αμωρακτικές επιπλοκές που μπορεί να χρειαστούν μετάντιξη
- Καρδιακή ανακοπή
- Καρδιακή, πνευμονική ή νεφρική ανεπάρκεια
- Καρδιακές επιπλομάτισμα
- Σπασμοί στεφανιαίας αρτηρίας
- Εμβολή στεφανιαίας αρτηρίας ή κριμάτιος
- Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας ή κριμάτιος
- Θάνατος
- Διαχωρισμός της στεφανιαίας αρτηρίας
- Πυρετός
- Υπόταση/Υπέρταση
- Μόλυνση και πόνος
- Τραυματισμός της στεφανιαίας αρτηρίας
- Ισχυμία, μυοκαρδιακή
- Ναυτία και έμετος
- Αίσθημα παλμών
- Περικαρδιακή συλλογή
- Περιφερική ισχυμία (λόγω αγγειακής βλάβης)
- Περιφερική νευρική βλάβη
- Πνευμονικό οίδημα
- Ψευδοανεύρωμα
- Νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία
- Επανένταση του τμήματος που φέρει κριμάτιο
- Καταπληξία
- Εγκεφαλικό/αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και TIA
- Ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας
- Ασταθής ή σταθερή στήθαγχη
- Αγγειακές επιπλοκές, υπερπεριλαμβανόμενης και της περιφερικής εισαγωγής, που μπορεί να απαιτούν την αποκατάσταση του αγγείου
- Κοιλιακές αρρυθμίες, υπερπεριλαμβανόμενης και της κοιλιακής μαρμαρυγής και κοιλιακής ταχυκαρδίας

- Περιφερικά έμβολα (αέρας, ιστός ή θρόμβος)
- Επείγουσα ή μη επείγουσα χειρουργική επέμβαση

- Διαχωρισμός αγγείου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την καθημερινή από στόματος χορήγηση everolimus αναγράφονται στο φυλλάδιο πληροφοριών του φαρμάκου<sup>3,4</sup> και περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, τις ακόλουθες:

- Κοιλιακό άλγος
- Ακμή
- Αναμία
- Αγγειοευρωτικό οίδημα
- Διαταραχή πήξης του αίματος
- Διάρροια
- Οίδημα
- Εμβρική τοξικότητα
- Αιμολύση
- Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
- Ηπατικές διαταραχές
- Ηπατίτιδα
- Υπερχοληστερολαιμία
- Υπερλιπιδαιμία
- Υπέρταση
- Υπερτριγλυκεριδαμία
- Ανδρικός υπογοναδισμός
- Λοίμωξη
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Ίκτερος
- Λευκοπενία
- Διαφοροποιήσεις εργαστηριακών εξετάσεων (αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού, στα επίπεδα γλυκόζης αίματος και στα λιπίδια, μείωσης στην αμοσφαιρίνη, στα ουδετερόφιλα και στα αιμοπετάλια)
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- Λεμφοκίλη
- Μυαλγία
- Ναυτία
- Στασιακά έλκη
- Άλγος
- Παικρεατίτιδα
- Περιφερική συλλογή
- Υπεζωστική συλλογή
- Πνευμονία
- Μη λοιμωδία πνευμονοπάθεια
- Πνευμονική κυμελιδική πρωτεϊνώση
- Πυελονεφρίτιδα
- Εξάνθημα
- Νεφρική βλάβη
- Νέκρωση νεφρικών σπληνιγίων
- Σηψαιμία
- Επιπλοκές χειρουργικού τραύματος
- θρομβοπενία
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Φλεβική θρομβοεμβολή
- Ιογενείς, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις
- Έμετος
- Μόλυνση τραύματος

#### 8.0 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ABSORB BVS

##### 8.1 Κλινική δοκιμή ABSORB

Η κλινική έρευνα AbsORB είναι μια προοπτική, μονού σκέλους, ανοικτής επισημότητας, πολυκεντρική, διεθνής κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποδοτικότητας του Absorb BVS στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η μελέτη σχεδιάστηκε για την ένταξη 30 ασθενών (Κοόρτη Α) ακολουθούμενη από περίπου 80 ασθενείς (Κοόρτη Β) σε περίπου 10 κλινικά κέντρα στην περιοχή της Ευρώπης και της Ασίας-Ειρηνικού.

**Κριτήρια επιλεξιμότητας:** Ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών με ενδείξεις στήθαγχης, μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή θετικής λειτουργικής εξέτασης, νυναικές με δυνατότητα τεκνοποίησης με αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης 7 ημέρες πριν την αρχική επέμβαση και αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της συμμετοχής σε αυτήν την κλινική έρευνα, καθώς και ασθενείς που υπεγράψαν έντυπο πληροφορημένης συναίνεσης πριν την ένταξη. Τα αγγειογραφικά κριτήρια συμπεριληφθέντων περιλάμβαναν: Ονομαστική διάμετρο αγγείου 3,0 mm, μήκος βλάβης ≤3 mm με οπτική αξιολόγηση εκτεινόμενη σε ≤14 mm για το κριμάτιο 3,0 x 18 mm, διάμετρο στενώσεως (% (Δd)<sup>2</sup> ≥50% και <100%, ροή TIMI ≥1. Τα βασικά αγγειογραφικά κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν: θέση στο στόμιο της αρτηρίας, αρτηρία κύρια θέση εντός 2 mm από την αρχή της LAD ή LCX, υπερβολική ελαστική στήριξη ή εντός της βλάβης, υπερβολική γωνία (≥90°), υπερβολική απόπτωση, επαναστένωση από προηγούμενη επέμβαση, το αγγείο-στόχος περιέχει θρόμβο, άλλες κλινικά σημαντικές βλάβες στο αγγείο-στόχο ή σε πλησιόκολλο λάδω.

**Στηριακή θεραπεία:** Η προδιαστολή της βλάβης-στόχου ήταν υποχρεωτική. Η προγραμματισμένη αλληλοεπικάλυψη του Absorb BVS δεν ήταν επιτρεπτή. Όποια διάσωση πρέπει να γίνει με αλληλοεπικάλυψη ενός στεντ XIENCE V κατάλληλου μήκους και, εάν δεν είναι διαθέσιμο, ένα εάν στεντ με έκλυση sirolimus CYPHER®. Διάσωση με Absorb BVS δεν ήταν επιτρεπτή. Η μεταδιαστολή εκτελεστέα ήταν στην εκτύπωση του χειριστή, αλλά μόνο χρησιμοποιώντας μπαλόνια μεγέθους τέτοιου ώστε να ταιριάζουν στα όρια του κριμάτιος. **Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή:** Ατομα που δεν λάμβαναν χρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έπρεπε να λάβουν μια δόση εφόσον ορίστηκε βέλτιστα χρόνο/αριθμό βλάβης ≥300 mg και ασπιρίνης ≥300 mg, 6 έως 72 ώρες πριν την αρχική επέμβαση, εάν ήταν δυνατόν, αλλά όχι αργότερα από 1 ώρα μετά τη διαστολή. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν αντιπηκτική και άλλη αγωγή κατά την εμφύτευση κριμάτιος σύμφωνα με τα πρότυπα φροντίδας στην κλινική τοποθεσία. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να συντηρούνται με 75 mg ορίνης βελικής κλοπιδογρέλης καθημερινά για τουλάχιστον 6 μήνες και ≥75 mg ασπιρίνης καθημερινά για τη διάρκεια της κλινικής έρευνας (5 ετη). Ασθενείς που ανέπτυξαν ευαισθησία στην ορίνη βελική κλοπιδογρέλη θα άλλαζαν σε υδροχλωρική τικλοπιδίνη σε δόση σύμφωνα με τη συνήθη νοσοκομειακή πρακτική.

##### 8.2 ABSORB Κοόρτη Α

###### 8.2.1 Μεθοδολογία και τρέχουσα κατάσταση

Ένα σύνολο 30 ασθενών εντάχθηκαν στην Κοόρτη Α μεταξύ 7 Μαρτίου 2006 και 18 Ιουλίου 2006 σε τέσσερα κλινικά κέντρα στην Ευρώπη και τη Νέα Ζηλανδία.

Στα πλαίσια της δοκιμής ABSORB Κοόρτη Α εμφυτεύθηκαν Absorb BVS Κοόρτη Α σε ασθενείς με μεμονωμένη *de novo* βλάβη σε αυτόχθονη στεφανιαία αρτηρία. Η ένταξη ξεκίνησε με μέγεθος 3,0 x 12 mm. Το μέγεθος 3,0 x 18 mm έγινε διαθέσιμο αργότερα κατά τη διάρκεια της ένταξης και χρησιμοποιήθηκε μόνο σε 2 ασθενείς. Τα κλινικά στοιχεία αποκλειστικής παρακολούθησης στις 30, 180, 270 ημέρες, 1 έτος, 18 μήνες, 2 έτη, 3 έτη, 4 έτη και 5 έτη, καθώς και τα στοιχεία αγγειογραφικών εξετάσεων, ενδοαγγειακών υπερήχων (IVUS), IVUS-VH, ελαστογραφίας, οπτικών τομογραφικών συνηχίας (OCT) στις 180 ημέρες και τα 2 έτη είναι επί του παρόντος διαθέσιμα. Τα δεδομένα πολυτομικής ελαστικής τομογραφίας (MST) στους 18 μήνες και τα δεδομένα στεφανιαίου αγγειοκινητικού ελέγχου στα 2 έτη είναι επίσης διαθέσιμα. Δεν θα πραγματοποιηθούν περαιτέρω παρατηρήσεις για την ABSORB Κοόρτη Α καθώς η 5ετής παρακολούθηση ήταν το χρονικό σημείο τελευταίας επίσκεψης.

<sup>1</sup> Φύλλο για τη συνταγογράφηση του φαρμάκου Certican®, ημερομηνία που πρόσφατης τροποποίησης 21 Μαΐου 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Περιλήψη των χαρακτηριστικών προϊόντος του Afinitor®, ημερομηνία έγκρισης Νοέμβριος 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Φύλλο για τη συνταγογράφηση του φαρμάκου Certican®, ημερομηνία που πρόσφατης τροποποίησης 21 Μαΐου 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Περιλήψη των χαρακτηριστικών προϊόντος του Afinitor®, ημερομηνία έγκρισης Νοέμβριος 2013. Novartis.



#### 8.3.4 Συζήτηση

Συνολικά 101 ασθενείς εντάχθηκαν με κλινικά δεδομένα διαθέσιμα μέχρι τα 3 έτη για την πλήρη κοόρτη. Συμπληρωματικά, είναι διαθέσιμα τα δεδομένα απεικόνισης στις 180 ημέρες και στα 2 έτη για 45 ασθενείς στην Κοόρτη Β1, και στο 1 έτος και 3 έτη για τους 56 ασθενείς στην Κοόρτη Β2. Σε γενικές γραμμές το Σύστημα Absorb BVS έδειξε μεγάλη επιτυχία (98% επιτυχία διαθεσιμότητας και 100% επιτυχία συσκευής) και ασφάλεια έως 3 έτη μετά την εμφύτευση. Στα 3 έτη, το ποσοστό MACE παρέμεινε χαμηλό στο 3,4% και 10,0% στις ομάδες Κοόρτης Α και Κοόρτης Β ABSORB, αντίστοιχα. Επιπλέον, δεν υπάρχουν περιπτώσεις καρδιακού θανάτου ή θρόμβωσης κριμάτων σε καμία κοόρτη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η αποδοτικότητα και η ασφάλεια συνεχίζουν να τεκμηριώνονται στις μελέτες Κοόρτης Α και Κοόρτης Β.

Η απεικόνιση στην Κοόρτη Β υπέδειξε ότι η αγγειοπλαστική όψιμη απόλυση φαίνεται ότι σταθεροποιείται μεταξύ 1 και 3 ετών. Στην Ομάδα Β1 και την Ομάδα Β2, τα αποτελέσματα των ενδοαγγειακών υπερήχων (IVUS) υποδεικνύουν μια όψιμη επέκταση των διαστάσεων του κριματίου και του αυλού ανάμεσα στους 6 μήνες και τα 2 έτη και ανάμεσα στο 1 έτος και τα 3 έτη αντίστοιχα, η οποία ήταν σύμφωνη με την επέκταση του κριματίου που παρατηρήθηκε από τον OCT. Αυτό τα αποτελέσματα υποδεικνύουν βιοαπορρόφηση του κριματίου που συνοδεύεται από απώλεια της δομικής ακεραιότητας. Αυτό το φαινόμενο είναι μοναδικό στα βιοαπορροφώσιμα αγγειακά κριματία και βρίσκεται σε αντίθεση με τη σειριακή απεικόνιση IVUS του μεταλλικού DES, όπου δεν παρατηρήθηκε όψιμη επέκταση του αυλού<sup>5</sup>. Κάθε άλλη επεξεργασία παρακολούθησης συνεχίζεται ακόμα. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για 5 έτη.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ABSORB EXTEND ήταν να συνεχιστεί την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποδοτικότητας του Συστήματος Absorb BVS σε ένα μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών σε περισσότερες γεωγραφικές περιοχές ανά τον κόσμο. Οι δύο δοκιμή συλλέγει κλινικά δεδομένα χωρίς τα αποτελέσματα εκτεταμένης απεικόνισης. Η βλάβη από θεραπεία είναι ελάχιστη που συνδέεται από εκείνες που συμπεριλαμβάνονται στις προηγούμενες δοκιμές ABSORB. Βλάβες μεγαλύτερου μήκους είναι επιπρόσθετα χρησιμοποιούνται προγραμματισμένη αλληλοεπικάλυψη του Absorb BVS ή χρησιμοποιούνται μεγάλη Absorb BVS μεγαλύτερου μήκους όπως γίνονται διαθέσιμα. Η ακόλουθη ανάλυση συνοψίζει το σχεδιασμό της μελέτης και τα ενδιάμεσα κλινικά αποτελέσματα από τη μελέτη ABSORB EXTEND.

##### 8.4.1 Μεθοδολογία και τρέχουσα κατάσταση

Η ABSORB EXTEND είναι μια προοπτική, μονού σκέλους, ανοικτή επιστημονικά κλινική μελέτη που έχει σχεδιαστεί για να συμπεριλάβει έως 1.000 άτομα σε έως 100 κέντρα ανά τον κόσμο. Κάθε άτομο πρόκειται να λάβει θεραπεία σε ένα ή το πολύ δύο *de novo* βλάβες αυτόχθονης αθηρωτής, με κάθε βλάβη σε διαφορετικό επικαρδιακό αγγείο. Άτομα που έχουν μικρή βλάβη-στόχου <28 mm και μεγάλη άγνωστη αναφοράς που είναι κατάλληλα για να υποβληθούν σε θεραπεία με Absorb BVS μπορεί να εγγραφθούν στην ABSORB EXTEND. Το Absorb BVS 3,0 x 18 mm είναι διαθέσιμο από την έναρξη της εγγραφής στη δοκιμή. Τα μεγέθη 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 και 3,5 x 28 mm έχουν ενσωματωθεί στη δοκιμή όπως γίνονται διαθέσιμα. Η εγγραφή ολοκληρώθηκε στην ABSORB EXTEND με 807 ασθενείς τον Οκτώβριο 2013. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για έως 3 έτη.

##### 8.4.2 Περιλήψη κλινικών αποτελεσμάτων έως 1 έτους (οριακή τιμή ενδιάμεσων δεδομένων)

Από το σύνολο των 605 ασθενών που εγγράφηκαν στην ABSORB EXTEND από τις 03 Δεκεμβρίου 2012, κλινικά δεδομένα παρακολούθησης 37 ημερών (30 ημέρες ± παράθυρο 17 ημερών), 194 ημερών (180 ημέρες ± παράθυρο 14 ημερών) και 393 ημερών (395 ημέρες ± παράθυρο 28 ημερών) είναι διαθέσιμα για 591, 537 και 450 άτομα, αντίστοιχα (Πίνακας 6). Τα σύνθετα τελικά σημεία παρουσιάζονται με χρήση των ορίσμων πρωτοκόλλου για EM. Τα τελικά σημεία των συστημάτων βασίζονται σε μη ιεραρχικές καταμετρήσεις, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

Πίνακας 6: Καταμετρήσεις ασθενών μελέτης ABSORB EXTEND για ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω ισχαιμίας έως 393 ημερών (καταγεγραμμένοι πληθυσμοί όλων των ασθενών)

| Συμβάντα                    | ABSORB EXTEND<br>0-37 ημέρες<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 ημέρες<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 ημέρες<br>(N = 450) |
|-----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Ιεραρχικές MACE             | 2,4% (14/591)                             | 3,0% (16/537)                              | 4,2% (19/450)                              |
| Ιεραρχικές TVF              | 2,4% (14/591)                             | 3,4% (18/537)                              | 4,7% (21/450)                              |
| Μη ιεραρχικές καταμετρήσεις |                                           |                                            |                                            |
| Καρδιακό θάνατος            | 0,2% (1/591)                              | 0,2% (1/537)                               | 0,2% (1/450)                               |
| EM                          | 2,4% (14/591)                             | 2,8% (15/537)                              | 2,9% (13/450)                              |
| QMI                         | 0,7% (4/591)                              | 0,6% (3/537)                               | 0,9% (4/450)                               |
| NQMI                        | 1,7% (10/591)                             | 2,2% (12/537)                              | 2,0% (9/450)                               |
| ID-TLR                      | 0,3% (2/591)                              | 0,6% (3/537)                               | 1,8% (8/450)                               |
| ID-non-TL TVR               | 0,0% (0/591)                              | 0,6% (3/537)                               | 0,9% (4/450)                               |
| Θρόμβωση κριματίου          | 0-30 ημέρες                               | 0-194 ημέρες                               | 0-393 ημέρες                               |
| Οριατική                    | 0,3% (2/591)                              | 0,4% (2/536)                               | 0,7% (3/449)                               |
| Πιθανή                      | 0,2% (1/591)                              | 0,2% (1/536)                               | 0,2% (1/449)                               |
| Οριατική/Πιθανή             | 0,5% (3/591)                              | 0,6% (3/536)                               | 0,9% (4/449)                               |

**Σημείωση:** Οι ασθενείς απεικονίζονται μόνο μία φορά για κάθε τύπο συμβάντος για κάθε χρονική περίοδο.

**Σημείωση:** Όλες οι καταχωρήσεις του πίνακα υπολογίστηκαν με βάση τα δεδομένα από την καταληκτική ημερομηνία 3 Δεκεμβρίου 2012.

Τα ποσοστά 2,4% για MACE και TVF 37 ημερών έχουν εξεχθεί από συμβάντα EM (10 NQMI και 3 QMI, ιεραρχικά) που σχετίζονται όλα με το αγγείο-στόχο. Υπήρξε ένας καρδιακός θάνατος κατά τον ορισμό ARC. Το συνολικό μη ιεραρχικό ποσοστό EM στις 37 ημέρες ήταν 2,4% (14/591) (10 NQMI και 4 QMI).

Το ποσοστό MACE αυξήθηκε σε 3,0% στους 6 μήνες, το οποίο αποδίδεται κυρίως στα 15 ιεραρχικά EM και στον 1 καρδιακό θάνατο. Το ποσοστό TVF στους 6 μήνες ήταν 3,4% (18/537 [1 καρδιακός θάνατος, 15 EM, και 2 ID-non-TL TVR, ιεραρχικά]). Ένας ασθενής που απειρίστηκε κατά την ημέρα 108 κρίθηκε ως καρδιακός θάνατος κατά τον ορισμό

ARC για καρδιακό θάνατο (0,2% στις 194 ημέρες, 1/537). Σε αυτόν τον ασθενή, δεν εμφυτεύθηκε Absorb BVS στη βλάβη-στόχο διότι υπήρχε διακλίση διέλευσης της βλάβης με το Absorb BVS. Αντί του εμφυτεύθηκε ένα μεταλλικό στεντ με απελευθέρωση everolimus. Κατά την ίδια περίοδο, το ποσοστό ID-TLR ήταν 0,6% (3/537) λόγω της εμφάνισης 2 συμβάντων ID-TLR από PCI και 1 συμβάντος ID-TLR από CABG. Το ποσοστό ID-non-TL TVR ήταν 0,6% (3/537) λόγω της εμφάνισης 2 συμβάντων ID-non-TL TVR από CABG και 1 συμβάντος ID-non-TL TVR από PCI.

Στο 1 έτος, το ποσοστό MACE ήταν 4,2% (19/450 [1 καρδιακός θάνατος, 13 EM (κατά το πρωτόκολλο), και 5 ID-TLR, ιεραρχικά]). Το ποσοστό TVF ήταν 4,7% (21/450 [1 καρδιακός θάνατος, 13 EM (κατά το πρωτόκολλο), 5 ID-TLR, και 2 ID-non-TL TVR, ιεραρχικά]). Το συνολικό μη ιεραρχικό ποσοστό EM (κατά το πρωτόκολλο) στις 393 ημέρες ήταν 2,9% (13/450) (9 NQMI και 4 QMI).

##### 8.4.3 Περιλήψη κλινικών αποτελεσμάτων έως 2 ετών (οριακή τιμή ενδιάμεσων δεδομένων)

Στην υποομάδα των πρώτων 250 ασθενών που έφθασαν στην παρακολούθηση 2 ετών (758 ημέρες) (καταληκτική ημερομηνία 19 Ιουλίου 2013), υπήρξε ένα περίπτωση καρδιακού θανάτου και το MACE 758 ημερών και το ποσοστό ήταν χαμηλό (7,3%). Τα ποσοστά TLF και TVF ήταν επίσης χαμηλά με τιμές 6,9% και 8,1%, αντίστοιχα. Επίσης, το ποσοστό οριατικής + πιθανής θρόμβωσης κριματίου όπως ορίζεται από το ARC στις 758 ημέρες για αυτόν τον πληθυσμό ήταν 0,8%.

Πίνακας 7: Καταμετρήσεις ασθενών μελέτης ABSORB EXTEND για ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω ισχαιμίας έως 758 ημερών (καταγεγραμμένοι πληθυσμοί 250 ασθενών)

| Συμβάντα                             | 30 ημέρες,<br>n=250<br>(30 ± 7 ημέρες) | 6 μήνες,<br>n=250<br>(180 ± 14 ημέρες) | 1 έτος,<br>n=250<br>(365 ± 28 ημέρες) | 2 έτη,<br>n=250<br>(730 ± 28 ημέρες) |
|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ιεραρχικά, ανά πρωτόκολλο            |                                        |                                        |                                       |                                      |
| MACE                                 | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                           | 4,4% (11/250)                         | 7,3% (18/248)                        |
| TVF                                  | 2,0% (5/250)                           | 3,2% (8/250)                           | 4,8% (12/250)                         | 8,1% (20/248)                        |
| TLF                                  | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                           | 4,4% (11/250)                         | 6,9% (17/248)                        |
| Μη ιεραρχικές καταμετρήσεις          |                                        |                                        |                                       |                                      |
| EM (ανά πρωτόκολλο)                  | 2,0% (5/250)                           | 2,4% (6/250)                           | 2,8% (7/250)                          | 4,0% (10/248)                        |
| Καρδιακός θάνατος                    | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/250)                          | 0,4% (1/248)                         |
| TLF λόγω ισχαιμίας                   | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/250)                           | 2,0% (5/250)                          | 4,0% (10/248)                        |
| Non-TL TVR λόγω ισχαιμίας            | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                           | 0,8% (2/250)                          | 2,0% (5/248)                         |
| Θρόμβωση κριματίου (Καθ'Ηθ' από ARC) | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/249)                           | 0,8% (2/249)                          | 0,8% (2/246)                         |

1. Τα δεδομένα είναι ποσοστιαία (αριθμός ατόμων με συμβάν/αριθμό ατόμων)
2. TLR=επανεγγραφή της βλάβης-στόχου TV=αγγείο-στόχος
3. MACE=μεγάλη ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα (συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιακού θανάτου, EM, TLF λόγω ισχαιμίας)
4. TLF=αποτυχία βλάβης-στόχου (συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιακού θανάτου, TVMI, TVR λόγω ισχαιμίας)
5. TVF=αποτυχία αγγείου-στόχου (συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιακού θανάτου, EM, TLR λόγω ισχαιμίας, Non-TLR TVR λόγω ισχαιμίας)

**Συμπεράσματα:** Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα από την ABSORB EXTEND καταδεικνύουν περαιτέρω τη 12μηνη και 24μηνη ασφάλεια και αποδοτικότητα του Absorb BVS σε ένα μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών όπου ήταν δυνατή η θεραπεία βλάβων μεγαλύτερου μήκους. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για έως 3 έτη.

#### 8.5 Προσαρμοσμένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης του Συστήματος Absorb BVS και XIENCE V

**Λογική και μέθοδος:** Η Abbott Vascular χρησιμοποιεί το μεγάλο όγκο κλινικών δεδομένων ιστορικού που διαθέτει για τα στεντ XIENCE V ως ομάδα μάρτυρα για τη σύγκριση έναντι των τρεχόντων διαθέσιμων κλινικών δεδομένων για το Absorb BVS χρησιμοποιώντας τη μέθοδο βαθμολογίας τάσης. Η ανάλυση βαθμολογίας τάσης είναι μια έγκυρη στατιστική μέθοδος που είναι καλά αποδεκτή και χρησιμοποιείται ευρέως στο περιβάλλον των κλινικών δοκιμών καθώς και στις επιστημονικές και στατιστικές κοινότητες για τη σύγκριση δεδομένων από μη τυχοποιούμενες μελέτες. Αυτή η προσέγγιση πραγματοποιεί προσαρμογή για την προδραστική ανισορροπία μεταξύ των ομάδων δοκιμασίας και μάρτυρα, δημιουργεί καλύτερη αντίστοιχη μεταξύ των δύο ομάδων και μειώνει έτσι την προμετριά και πιθανή μεροληψία στη συγκριτική ανάλυση. Μετά την προσαρμογή βαθμολογίας τάσης, τα προσαρμοσμένα χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων είναι πιο ισορροπημένα, επομένως και οι συγκρίσεις των κλινικών αποτελεσμάτων γίνονται πιο αξιόπιστες. Τα κύρια αποτελέσματα για μια ανάλυση τάσης 6 μηνών και 1 έτους που συγκρίνει τα δεδομένα Absorb BVS με τα δεδομένα XIENCE V παρουσιάζονται με χρήση της μεθόδου αντίστροφης σταθμισμένης βαθμολογίας τάσης (inverse propensity score weighted, IPSW)<sup>6</sup>. Ανάλυση τάσης σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία θα διεξαχθεί καθώς γίνεται διαθέσιμα πρόσθετα δεδομένα από συνεχιζόμενες δοκιμές. Τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης επιβεβαιώνονται μέσω κλινικών δοκιμών που βρίσκονται σε εξέλιξη.

##### 8.5.1 Ανάλυση 6μηνης τάσης

Τρίдτα οκτώ ασθενείς από την Κοόρτη Β Ομάδα 1 ABSORB και 73 ασθενείς με XIENCE V που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στεντ 3,0 x 18 mm από την SPIRIT FIRST και SPIRIT II με δεδομένα QCA 6 μηνών χρησιμοποιούνται για αυτήν την 6μηνη ανάλυση. Τα μη προσαρμοσμένα ποσοστά MACE 6 μηνών είναι 2,63% (1/38) και 4,11% (3/73), αντίστοιχα.

**Αποτελέσματα:** Η προσαρμογή βαθμολογίας τάσης απέδωσε προσαρμοσμένα μεγέθη δείγματος από 34 (Absorb BVS) και 66 (XIENCE V) από τους 38 και 73 ασθενείς, αντίστοιχα, στα μη ρυθμιζόμενα σκελή. Τα προσαρμοσμένα δεδομένα ήταν πιο ισορροπημένα στα προδραστικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και στα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο σκελών. Στους 6 μήνες, τα κλινικά αποτελέσματα και τα αγγειογραφικά τους αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα. Τα ρυθμιζόμενα ποσοστά MACE στους 6 μήνες ήταν 2,01% (0,734) και 5,27% (3,5/66), αντίστοιχα, για τα σκελή Absorb BVS και XIENCE V (Πίνακας 8) με χαμηλότερο παρατηρούμενο MACE με το Absorb BVS, μια τάση που είναι συνεπής με τα αποτελέσματα από τις μη προσαρμοσμένες ομάδες.

Πίνακας 8: MACE στους 6 μήνες από τα προσαρμοσμένα δεδομένα IPSW

| Κλινικά αποτελέσματα στους 6 μήνες | Σύστημα Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)           | Τιμή P |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| MACE<br>[95% CI]                   | 2,01% (0,7)<br>[0,00%, 6,73%]  | 5,27% (3,5)<br>[0,00%, 10,66%] | 0,4398 |

Η όψιμη απώλεια εντός συσκευής στους 6 μήνες στα ρυθμιζόμενα σκελή IPSW ήταν 0,14 ± 0,18 mm για το Σύστημα Absorb BVS έναντι 0,12 ± 0,26 mm για το XIENCE V EECSS, αντιπροσωπεύοντας μια μη σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ του Συστήματος Absorb BVS και του XIENCE V EECSS (P = 0,68). Παραμοιάζει, διαφορές στο % διαμέτρου στενώσεως εντός της συσκευής, στην όψιμη απώλεια εντός τμήματος και στο % διαμέτρου στενώσεως εντός τμήματος δεν ήταν σημαντικές μεταξύ των δύο συσκευών σε αυτήν την προσαρμοσμένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Αγγειογραφικά αποτελέσματα στους 6 μήνες από τα ρυθμιζόμενα δεδομένα IPSW

| Αποτελέσματα QCA στους 6 μήνες           | Σύστημα Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Τιμή P |
|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------|
| % διαμέτρου στενώσεως εντός συσκευής     | 17,59 ± 8,61                   | 15,27 ± 9,50         | 0,2347 |
| % στενώσεως διαμέτρου εντός του τμήματος | 23,87 ± 9,48                   | 23,83 ± 12,23        | 0,987  |
| Όψιμη απώλεια εντός συσκευής (mm)        | 0,14 ± 0,18                    | 0,12 ± 0,26          | 0,6849 |
| Όψιμη απώλεια εντός του τμήματος(mm)     | 0,11 ± 0,29                    | 0,08 ± 0,28          | 0,7186 |

##### 8.5.2 Ανάλυση τάσης 1 έτους

Πριν την προσαρμογή τάσης, ήταν διαθέσιμα ένα σύνολο 314 Absorb BVS συγκρινωμένων από την Κοόρτη Β και ένα ενδιάμεσο σύνολο δεδομένων από την ABSORB EXTEND, καθώς και 905 ασθενείς με XIENCE V συγκρινωμένων από τις SPIRIT FIRST, SPIRIT II και SPIRIT III με παρακολούθηση 1 έτους, ανεξαρτήτως των μεγέδων συσκευής που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία τους. Τα μη προσαρμοσμένα ποσοστά MACE 1 έτους είναι 5,41% (17/314) και 5,64% (51/905), αντίστοιχα.

**Αποτελέσματα:** Μετά την προσαρμογή τάσης, 288 ασθενείς με Absorb BVS και 583 ασθενείς με XIENCE V παρέμειναν για συγκριτική ανάλυση. Επιπρόσθετα βελτιωμένη ισορροπία μεταξύ των δύο κοόρτων, με τις πιο εντυπωσιακές αλλαγές να παρατηρούνται στα χαρακτηριστικά των βλαβών, τα οποία δεν διέφεραν πλέον στατιστικά μεταξύ των κοόρτων Absorb BVS και XIENCE V. Τα ποσοστά EM, ID-TLR, MACE και TLF (αποτυχία βλάβης-στόχου πρόδημη ως καρδιακός θάνατος, EM σχετιζόμενο με το αγγείο-στόχο και ID-TLR) ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο προσαρμοσμένων κοόρτων στις 37, 193 και 393 ημέρες. Μια σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων 1 έτους παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Μετά την προσαρμογή, τα ποσοστά MACE παρέμειναν συγκρίσιμα, με ένα αριθμητικά χαμηλότερο ποσοστό να λαμβάνεται για το Absorb BVS (4,15%, 11,7/282) έναντι του XIENCE V (5,63%, 32,8/583). Τα αντίστοιχα ποσοστά θρόμβωσης κριματίου/ στεντ δεν διέφεραν στατιστικά (0,40% έναντι 0,52%, P = 0,80).

Πίνακας 10: Κλινικά αποτελέσματα στο 1 έτος από τις προσαρμοσμένες κοόρτες με το IPSW

| Κλινικά αποτελέσματα στο 1 έτος                   | Absorb BVS<br>(N=282)   | XIENCE V<br>(N=583)     | Τιμή P |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| MACE<br>[95% CI]                                  | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,63%<br>[3,76%, 7,50%] | 0,35   |
| EM<br>[95% CI]                                    | 2,64%<br>[0,77%, 4,51%] | 2,52%<br>[1,25%, 3,80%] | 0,92   |
| ID-TLR<br>[95% CI]                                | 1,95%<br>[0,33%, 3,56%] | 3,10%<br>[1,70%, 4,51%] | 0,33   |
| TLF<br>[95% CI]                                   | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,09%<br>[3,30%, 6,87%] | 0,54   |
| Οριατική/πιθανή θρόμβωση κριματίου/στεντ [95% CI] | 0,40%<br>[0,00%, 1,14%] | 0,52%<br>[0,00%, 1,11%] | 0,80   |

**Συζήτηση:** Η μέθοδος ρυθμισμένης βαθμολογίας τάσης πέτυχε το σκοπό εξισορρόπησης των προδραστικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων XIENCE V και Absorb BVS από τις διαφορετικές δοκιμές ABSORB και SPIRIT. Τα προσαρμοσμένα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Absorb BVS είναι συγκρίσιμο με το στεντ XIENCE V για όψιμη απώλεια εντός του στεντ στους 6 μήνες και για κλινικά αποτελέσματα στους 6 μήνες και 1 έτος μετά την εμφύτευση και επιβεβαιώνουν περαιτέρω τη συγκρισιμότητα μεταξύ του Absorb BVS και του XIENCE V στις παραπάνω παραμέτρους που βρίσκονται στα μη προσαρμοσμένα δεδομένα.

##### 8.5.3 Ανάλυση τάσης 2 ετών

Από την καταληκτική ημερομηνία 19 Ιουλίου 2013, πριν από την ανάλυση αντίστοιχης βαθμολογίας τάσης, ένα σύνολο 250 BVS και 887 XV ασθενών ήταν διαθέσιμοι στα 2 έτη. Μετά την αντιστοίχιση, 178 BVS και 293 XV ασθενείς παρέμειναν για τη συγκριτική ανάλυση.

**Αποτελέσματα:** Μετά την ανάλυση αντιστοίχισης βαθμολογίας τάσης, τα ποσοστά MACE και TLF των 2 ετών παρέμειναν παρόμοια μεταξύ της κοόρτης Absorb BVS και της κοόρτης XIENCE V (6,7% έναντι 8,9% για MACE και 6,2% έναντι 8,2% για TLF αντίστοιχα). Η κοόρτη BVS παρουσίασε μια τάση χαμηλότερου ID-TLR και ποσοστού καρδιακού θανάτου σε σύγκριση με την κοόρτη XIENCE V, αν και οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές. Το ποσοστό TVF για τα 2 έτη ήταν επίσης αριθμητικά χαμηλότερο στην ομάδα BVS (7,3% έναντι 12,3%, P = 0,09). Τα προσαρμοσμένα ποσοστά οριατικής/πιθανής θρόμβωσης κριματίου/στεντ ήταν παρόμοια μεταξύ Absorb BVS και XIENCE V στα 2 έτη (0,6%, 95% CI [0,01%, 3,09%] έναντι 1,4%, 95% CI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). Μια σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruziyylo W, Manari A, Varenne O, Sultorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hobert K, Velders S, Henriques JP, Samyts PW, Riek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387-394

Πίνακας 11: Κλινικά αποτελέσματα στα 2 έτη από τις προσαρμοσμένες κοαρτίες με το IPSW

| Κλινικά αποτελέσματα στα 2 έτη               | Absorb BVS (N=178)   | XIENCE V (N=293)      | Τιμή P |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| Καρδιακός θάνατος [95% CI]                   | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30   |
| EM [95% CI]                                  | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00   |
| ID-TLR [95% CI]                              | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00   |
| TLF [95% CI]                                 | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47   |
| MACE [95% CI]                                | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49   |
| TVF [95% CI]                                 | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09   |
| Οριστική/πιθανή θρόμβωση ισκρίματος [95% CI] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65   |

**Σημείωση:** Οι συνιστώσες (Καρδιακός θάνατος, EM και ID-TLR) παρουσιάζονται ως η μερική

**Συζήτηση:** Η συγκριτικότητα Absorb BVS με XIENCE V παρουσιάζει με όψιμη απόλαση εντός του ισκρίματος/στέντ στους 6 μήνες (μόνο Κοάρτη B) και τα κλινικά αποτελέσματα στους 6 μήνες και το 1 έτος διατηρήθηκαν έως τα 2 έτη μετά την εμφύτευση. Τα συνολικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη συγκρισιμότητα μεταξύ Absorb BVS και XIENCE V με βάση τις αναλύσεις τάσης.

8.6 Όφελος της τεχνολογίας βιοαπορροφήσιμου ισκρίματος Absorb

Στην κλινική έρευνα ABSORB Κοάρτη A, το Absorb BVS έδειξε εξαιρετικά μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα με υψηλά ποσοστά MACE έως 5 έτη με απουσία καρδιακού θανάτου, ID-TLR, EM με κύμα Q, και θρόμβωσης ισκρίματος. Η κλινική έρευνα ABSORB Κοάρτη B επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα έως 3 έτη, συμπεριλαμβανομένων βατότητας συγκρίσιμης με το XIENCE V. Όμοια, τα κλινικά αποτελέσματα του ABSORB EXTEND έως 2 έτη υποστηρίζουν τα αποτελέσματα για την Κοάρτη A και την Κοάρτη B. Το Absorb BVS εκτέλεσε επιτυχώς όλες τις λειτουργίες ενός στέντ με απελευθέρωση φαρμάκου ενώ προέβλεπε μελλοντικά δυναμικά όφελι που προκύπτουν από την απουσία μόνιμου μεταλλικού εμφυτεύματος. Η σταδιακή ελάφυνση του ισκρίματος επιτρέπει την πιθανότητα αγωγικής ίασης και αποκατάστασης της λειτουργίας του αγγείου όπως συζητήθηκε στα Αποτελέσματα αγγειοκινητικής λειτουργίας στα 2 έτη (ενότητες 8.2.4-8.2.5). Η απουσία ενός μόνιμου μεταλλικού εμφυτεύματος σε αγγείο ιστό ενδεχεται να διευκολύνει τυχόν απαιτούμενες επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις στο αγγείο-στόχο/βλάβη ή πλευρικούς κλάδους είτε με διαδερμικά είτε με χειρουργικά μέσα, καθιστώντας έτσι εφικτό ένα μεγαλύτερο εύρος θεραπευτικών επιλογών μετά την βιοαπορρόφηση του ισκρίματος. Τέλος, αντίθετα με τα μόνιμα μεταλλικά εμφυτεύματα, τα πολυμερή εμφυτεύματα δεν προκαλούν τεχνουργήματα απεικόνισης κατά τη διάρκεια μη επεμβατικής αξιολόγησης με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Αυτό παρέχει το επιπρόσθετο όφελος ότι ένα πολυμερές βιοαπορροφήσιμο ισκρίμα ίσως είναι πιο συμβατό με την αυξανόμενη χρήση μη επεμβατικής απεικόνισης για συνέχιση της παρακολούθησης σε σύγκριση με μεταλλικά στέντ, διευκολύνοντας πιθανώς τη διαχείριση ασθενών και παρέχοντας οικονομικά όφελι.

9.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

9.1 Εξατομίκευση της θεραπείας

Οι κίνδυνοι και τα όφελι που περιγραφθηκαν παραπάνω θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για κάθε ασθενή πριν τη χρήση του συστήματος Absorb BVS. Ένας από τους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή του ασθενούς είναι ο κίνδυνος που ενέχει η χρήση της θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν πρόσφατα ενεργή γαστρίτιδα ή έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε συνδυασμό με το Absorb BVS. Οι ιατροί πρέπει να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες από τις κλινικές δοκιμές SPIRIT και τις κλινικές δοκιμές ABSORB, σε συνδυασμό με την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με στεντική/θρόμβωση που απελευθερώνουν φάρμακα και τις ειδικές ανάγκες κάθε ασθενούς για να προσδιορίσουν τη συγκεκριμένη αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική δόση και διάρκεια που θα χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς τους σε γενική πρακτική. Συνιστάται μια ελάχιστη διάρκεια έξι μηνών.

Είναι πολύ σημαντικό να τηρήσει ο ασθενής τις αντιαιμοπεταλικές συνστάσεις μετά την επέμβαση. Η πρόωγη διακοπή του συνταγογραφούμενου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης, EM ή θάνατο. Πριν από PCI, εάν πρόκειται να πραγματοποιηθεί χειρουργική ή οδοντιατρική διαδικασία που απαιτεί πρόωγη διακοπή ή προσωρινή διακοπή της αντιαιμοπεταλικής θεραπείας, ο γιατρός και ο ασθενής πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν ένα ισκρίμα που εκκείει φάρμακο ενσωματωμένο και η σχετική με αυτό συνιστώμενη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελούν την κατάλληλη επιλογή PCI. Μετά το PCI, εάν συστηθεί χειρουργική ή οδοντιατρική διαδικασία, πρέπει να αξιολογηθούν οι κίνδυνοι και τα όφελι της διαδικασίας έναντι του πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με την πρόωγη ή προσωρινή διακοπή της αντιαιμοπεταλικής θεραπείας.

Ασθενείς στους οποίους πρέπει να διακοπεί πρόωγη ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έπειτα από σημαντική ενεργή αμωραργία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για καρδιακά συμβάντα και αψύς σταθεροποίηση, να ξαναρχίσουν την αντιαιμοπεταλιακή τους θεραπεία όσο το δυνατόν συντομότερα σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού τους.

10.0 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ

10.1 Έλεγχοι πριν από τη χρήση

Πριν χρησιμοποιήσετε το σύστημα Absorb BVS, αφαιρέστε το σύστημα προστακτικά από τη συσκευασία και ελέγξτε το για τυχόν κάμψεις, στρεβλώσεις και άλλες βλάβες. Επιληθεύστε ότι το ισκρίμα δεν εκτείνεται πέραν των ακτινωμένων δεικτών μπαλονιού και ότι είναι ακόμα καλά πτυγματομένο στον καθετήρα μπαλονιού. Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ελαττώματα.

10.2 Αποτούμενο υλικό

- Οδηγός(οι) καθετήρας(ες) ελάχιστης εσωτερικής διαμέτρου 6F/0,070"/1,8 mm κατάλληλου σχήματος για το αγγείο-στόχο
- 2 – 3 σύριγγες (10 – 20 cc)
- 1.000 u/500 cc ηπαρανισμένος φυσιολογικός ορός (HepNS)

- Συρμάντιος οδηγός 0,36 mm (0,014 ιντσες) x 175 cm (ελάχιστο μήκος)
- Περιστρεφόμενη αμωστατική βελβίδα με ελάχιστη εσωτερική διάμετρο 2,44 mm (0,096 ιντσες)
- Σκιαγραφικό αραιωμένο σε αναλογία 1:1 με φυσιολογικό ορό
- Συσκευή φυσικού αέρα
- Τρίοδη σπρόγγυλος
- Συσκευή ροής σπρέι
- Εισαγωγέας συρμάντιου οδηγού

10.3 Επιλογή αγγείου και βλάβης

- Συνιστάται ποσοτική απεικόνιση για την αξιολόγηση της διαμέτρου του αγγείου-στόχου προθεραπευτικά για κατάλληλη επιλογή μεγέθους Absorb BVS.
- Το εύρη διαμέτρου αγγείου-στόχου που θα υποβληθούν στη διαδικασία παρουσιάζονται στον Πίνακα 12, μαζί με τη διάμετρο Absorb BVS προς χρήση.

Πίνακας 12: Εύρη διαμέτρου αγγείου-στόχου και διαμέτρου του Absorb BVS που πρέπει να χρησιμοποιηθούν

| Περιφερική και εγγύς διάμετρος αγγείου-στόχου | Διάμετρος Absorb BVS προς χρήση |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| ≥ 2,0 mm και ≤ 3,0 mm                         | 2,5 mm                          |
| ≥ 2,5 mm και ≤ 3,3 mm                         | 3,0 mm                          |
| ≥ 3,0 mm και ≤ 3,8 mm                         | 3,5 mm                          |

- Για περιπτώσεις όπου ο συνδυασμός της διαμέτρου του αγγείου-στόχου και του μήκους της βλάβης-στόχου είναι κατάλληλος για θεραπεία με περισσότερα από ένα μεγέθη ισκρίματος, η επιλογή ισκρίματος μπορεί να γίνει σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

10.4 Προετοιμασία

10.4.1 Αφαίρεση συσκευασίας

**Σημείωση:** Η θήκη αλυσινόφυλλου αποτελεί στείρο φραγμό. Το στείρο προϊόν περιέχεται εντός της μίας θήκης και δεν υπάρχει δεύτερη θήκη.

1. Σχίστε την επάνω γωνία για να ανοίξει η θήκη.
2. Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης από τον προστατευτικό σάλωνα για προστασία του συστήματος χορήγησης.
3. Μη λυγίσετε ή συστρέψετε τον υποσάλωνα κατά την αφαίρεση.

10.4.2 Αφαίρεση του θηκαριού διπλής στρώσης

1. Εάν κρατάτε το περιφερικό στέλεχος του καθετήρα με το ένα χέρι, πιέστε μόνο το κίτρινο εξωτερικό θηκάρι με το άλλο χέρι και σύρετε προσεκτικά το θηκάρι περιφερικά.
2. Θα ανοίξει και θα φανεί ένα διαμήκη σκίσιμο στο εσωτερικό θηκάρι.
3. Ο σπάλειος και το θηκάρι διπλής στρώσης αφαιρούνται ταυτόχρονα από το σύστημα χορήγησης εάν συνεχίσετε να σύρετε περιφερικά το κίτρινο θηκάρι μέχρι η εσωτερική και η εξωτερική στρώση του θηκαριού διπλής στρώσης, μέγας και ο σπάλειος να αποσπαστούν από το σύστημα καθετήρα. Δείτε την ενότητα 6.1 Χειρισμός ισκρίματος – Προαβλέψιμο. Μη χρησιμοποιείτε τη συσκευή εάν τον θηκάρι δεν μπορεί να απομακρυνθεί ως ενδεδειγμένο.
4. Επιληθεύστε ότι το ισκρίμα δεν εκτείνεται πέραν των ακτινωμένων δεικτών μπαλονιού και ότι δεν είναι ανεβασμένο τα υποστηρίγματα ελαττώματα. **Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ελαττώματα.**

10.4.3 Εκκάλυψη αυλού συρμάντιου οδηγού

1. Εκκάλυψτε τον αυλό του συρμάντιου οδηγού με HepNS έως ότου βγει υγρό από την εγκοπή εξόδου του συρμάντιου οδηγού.
- Σημείωση:** Αποφύγετε τον χειρισμό του ισκρίματος κατά την εκκάλυψη του αυλού συρμάντιου οδηγού καθώς αυτό μπορεί να διασπαστεί την τοποθέτησή του ισκρίματος επάνω στο μπαλόνι.

10.4.4 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης

1. Προετοιμάστε τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα με αραιωμένο σκιαγραφικό μέσο.
2. Προσραμώστε μια συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα στη σπρόγγυλο και συνδέστε την με τη θύρα φυσικού αέρα του προϊόντος. Μη λυγίστε τον υποσάλωνα του προϊόντος κατά τη σύνδεση της συσκευής φυσικού αέρα/σύριγγας.
3. Με το άκρο προς τα κάτω, προσανατολίστε το σύστημα χορήγησης κάθετα.
4. Ανοίξτε τη σπρόγγυλο προς το σύστημα χορήγησης. Ασκήστε αρνητική πίεση επί 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε στο ουδέτερο για να γεμίσει το σύστημα με σκιαγραφικό.
5. Κλείστε τη σπρόγγυλο προς το σύστημα χορήγησης, εκκενώστε τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα από όλον τον αέρα.
6. Επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 5, μέχρι να αφαιρεθεί όλος ο αέρας. Αν οι φυσαλίδες παραμείνουν, μην χρησιμοποιείτε το προϊόν.
7. Εάν χρησιμοποιήθηκε σύριγγα, προσραμώστε μια προετοιμασμένη συσκευή φυσικού αέρα στη σπρόγγυλο.
8. Ανοίξτε τη σπρόγγυλο στο σύστημα χορήγησης.
9. Αφήστε στο ουδέτερο.

**Σημείωση:** Η αναθερμότητα στην επικέτα διαμέτρου του ισκρίματος αναφέρεται στην εσωτερική διάμετρο του εκπτυγμένου ισκρίματος.

10.5 Διαικσκίαση χορήγησης

1. Προετοιμάστε το σημείο πρόσβασης στο αγγείο/στόχο με την κλασική τεχνική.
2. **Προδιαστήλτε τη βλάβη με διαδερμικό διαστολικά στεφανιαία καθετήρα αγγειοπλαστικής.** Η προδιαστολή συνιστάται ιδιαίτερα και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη σωστή ρύθμιση μεγέθους του αγγείου. **Σημείωση:** Περιορίστε το μήκος της προδιαστολής με το μπαλόνι PTCA προκειμένου να αποφευχθεί η δημιουργία μιας περιοχής αγγειακής βλάβης που είναι εκτός των ορίων του ισκρίματος Absorb.
3. Χορήγηστε μια τυπική δόση ενδοσφαιναίας νιτρογλυκερίνης πριν από την οριστικοποίηση του RVD εντός της ζώνης-στόχου.
4. Διατηρήστε την ουδέτερη πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα. Ανοίξτε την περιστρεφόμενη αμωστατική βελβίδα όσο είναι δυνατόν.
5. Εισάγετε ανάδομο το σύστημα χορήγησης στο εγγύς τμήμα του συρμάντιου οδηγού ενώ διατηρείτε τη θέση του συρμάντιου οδηγού εγκάρσια στην βλάβη-στόχο.

6. Προωθήστε το σύστημα χορήγησης επάνω από το συρμάντιο οδηγό προς τη βλάβη-στόχο. Χρησιμοποιήστε τους ακτινωμένους δεικτές του μπαλονιού, για να τοποθετήσετε το ισκρίμα κατά μήκος της βλάβης. Διακτερίστε αγγειογραφία, για να επιβεβαιώσετε τη θέση του ισκρίματος. **Σημείωση:** Αν απαιτείται αφαίρεση του συστήματος ισκρίματος πριν από την έκπτυξη, βεβαιωθείτε ότι ο οδηγός καθετήρας είναι τοποθετημένος ομοαξονικά σε σχέση με το σύστημα χορήγησης ισκρίματος και αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης ισκρίματος μέσα στον οδηγό καθετήρα. Εάν αναγνωριστεί **συνθήκη αντίστασης οποιαδήποτε στιγμή** κατά την απόσυρση του ισκρίματος μέσα στον οδηγό καθετήρα, το σύστημα χορήγησης ισκρίματος και ο οδηγός καθετήρα θα πρέπει να **αφαιρεθούν ως ενιαία μονάδα**. Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό άμεση οπτικοποίηση με ακτινοσκόπηση.
7. Κλείστε ερμητικά την περιστρεφόμενη αμωστατική βελβίδα. Το ισκρίμα είναι τώρα έτοιμο για έκπτυξη.

10.6 Διαικσκίαση έκπτυξης

1. **ΠΡΟΣΟΧΗ:** Ανατρέξτε στην επικέτα του προϊόντος σχετικά με την *in vitro* εσωτερική διάμετρο του ισκρίματος, την ονομαστική πίεση ρήξης και τη μέγιστη πίεση ρήξης (RBP).
2. Πριν από την έκπτυξη, επιβεβαιώστε ξανά τη σωστή θέση του ισκρίματος σε σχέση με τη βλάβη-στόχο χρησιμοποιώντας τους ακτινωμένους δεικτές του μπαλονιού.
3. Αναπνέστε το ισκρίμα αργά, διακτερίνοντας πίεση αγγ-αγγ στο σύστημα χορήγησης με αύξηση **2 atm κάθε 5 δευτερόλεπτα**, μέχρις ότου το ισκρίμα να εκπτυχθεί πλήρως. Διατηρήστε την πίεση επί 30 δευτερόλεπτα. Επεκτείνετε πλήρως το ισκρίμα φυσικωνώντας έως την ελάχιστη ονομαστική πίεση. Η αποδοτική πρακτική έχει γενικά ως στόχο μια αρχική πίεση έκπτυξης που θα επιτύχει μια εσωτερική αναλογία ισκρίματος περίπου 1,1 φορές τη διάμετρο αγγείου αναφοράς. **ΠΡΟΣΟΧΗ:** Μην υπερβείτε την **μέγιστη πίεση ρήξης (RBP) των 16 atm (1621 kPa)** που αναγράφεται στην επικέτα ή τη μέγιστη διαμέτρο ανάπτυξης του ισκρίματος.
4. Η φθοροσκοπική οπτικοποίηση κατά την διάταση του ισκρίματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη σωστή αξιολόγηση της βέλτιστης διαμέτρου του ισκρίματος σε σύγκριση με την εγγύς και περιφερική διάμετρο της αυτόχθονης στεφανιαίας αρτηρίας (διαμέτροι αγγείου αναφοράς). Η βέλτιστη διάταση του ισκρίματος και η σωστή τοποθέτηση απαιτούν το ισκρίμα να βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα.
5. Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να ασκήσετε ξανά πίεση ή να ασκήσετε πίεση για περισσότερη ώρα στο σύστημα χορήγησης, για να εξοφολίσετε την πλήρη επαφή του ισκρίματος στο τοίχωμα της αρτηρίας. Καλύψτε πλήρως ολόκληρη τη βλάβη και την περιοχή προς θεραπεία με μπαλόνι (περιλαμβανομένων των διαχωρισμών) με το ισκρίμα Absorb, επιτρέποντας επαρκή κάλυψη του ισκρίματος με υγιείς ιστούς εγγύς και περιφερικά της βλάβης.
6. Εξοφολίστε το μπαλόνι ασκώντας αρνητική πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα για 30 δευτερόλεπτα. Βεβαιωθείτε για το πλήρες εξοφολίσιμο του μπαλονιού πριν επιχειρήσετε την μετακίνηση του συστήματος χορήγησης. Αν αισθανθείτε συνθήκη αντίστασης κατά την απόσυρση του συστήματος χορήγησης, δώστε ιδιαίτερη προσοχή στη θέση του οδηγού καθετήρα. **Σημείωση:** Δείτε την ενότητα 10.8 Διαικσκίαση αφαίρεσης για οδηγίες σχετικά με την απόσυρση του συστήματος χορήγησης ισκρίματος.
7. Επιβεβαιώστε τη θέση και την έκπτυξη του ισκρίματος με τυπικές αγγειογραφικές τεχνικές. Για βλάβη αποτελεσματική, ολόκληρο το τμήμα της αρτηρίας στενώσεως θα πρέπει να καλυφθεί με το ισκρίμα. Η φθοροσκοπική οπτικοποίηση κατά την διάταση του ισκρίματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη σωστή αξιολόγηση της βέλτιστης διαμέτρου του εκπτυγμένου ισκρίματος σε σύγκριση με την εγγύς και περιφερική διάμετρο της στεφανιαίας αρτηρίας. Η βέλτιστη έκπτυξη απαιτεί η αρτηρία να βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα, το οποίο μπορεί να διευκολυνθεί με τη χρήση τυπικής αγγειογραφίας, ενδοαγγειακού υπερήχου (IVUS) ή οπτική τομογραφία συνυχής (OCT).
8. **Συνιστάται η μεταδιστολή με ένα μη ενδοτικό μπαλόνι** σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο 10.7, εφόσον το τμήμα στο οποίο εκτελείται η μεταδιστολή βρίσκεται εντός των επιτρεπόμενων ορίων επέκτασης του ισκρίματος.

10.7 ΠΕΡΑΙΤΕΡ ΕΚΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΚΠΤΥΓΜΕΝΟΥ ΙΣΚΡΙΜΑΤΟΣ

1. **ΤΑ ΕΚΠΤΥΓΜΕΝΑ ΙΣΚΡΙΜΑΤΑ ΔΕΝ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΣΕ ΥΠΟΔΙΣΤΑΣΗ.** Τα εκπτυγμένα ισκρίματα θα πρέπει να είναι καλά τοποθετημένα στο τοίχωμα του αγγείου. Για την επίτευξη βέλτιστης τοποθέτησης ισκρίματος, συνιστάται η μεταδιστολή με ένα χαμηλού προφίλ, υψηλής πίεσης, μη ενδοτικό μπαλόνι, εφόσον το τμήμα στο οποίο εκτελείται η μεταδιστολή βρίσκεται εντός των επιτρεπόμενων ορίων επέκτασης του ισκρίματος. Το τμήμα με ισκρίμα πρέπει να επαναδιασταθεί προσεκτικά με έναν υπό πρότυπη συρμάντιο οδηγό να να αποφευχθεί η μεταβολή της γεωμετρίας του ισκρίματος. Η μεταδιστολή μπορεί να γίνεται μόνο με μπαλόνια με μέγεθος που εφαιρμεί εντός των ορίων του ισκρίματος. **Το διάγραμμα ενδοτικότητα του επιλεγμένου μη ενδοτικού μπαλονιού πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά προ της διαστολής και να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη μέγιστη πίεση ώστε να διασφαλιστεί ότι το ισκρίμα δεν θα διασταθεί υπερβολικά.** Το όριο διαστολής του ισκρίματος είναι 0,5 mm πάνω από την ονομαστική διάμετρο για όλα τα μεγέθη ισκρίματος. **ΠΡΟΣΟΧΗ:** Μη διαστέλετε το ισκρίμα πέρα από το όριο διαστολής, το οποίο είναι 0,5 mm πάνω από την ονομαστική διάμετρο. Η υπερβολική διαστολή μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή του ισκρίματος.

| Ονομαστική διάμετρος ισκρίματος | Όριο διαστολής                               |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| 2,5 mm                          | 3,00 mm<br>Μέγιστη διάμετρος μετά τη διάταση |
| 3,0 mm                          | 3,50 mm<br>Μέγιστη διάμετρος μετά τη διάταση |
| 3,5 mm                          | 4,00 mm<br>Μέγιστη διάμετρος μετά τη διάταση |

2.

Εάν χρειάζονται περισσότερα από ένα Absorb BVS για την κάλυψη της βλάβης και της περιοχής προς θεραπεία με μπαλόνι, για να αποφύγετε την πιθανότητα επαναστένωσης του κενού, συνιστάται να αλληλοκαλυφθούν τα ικρίωματα κατά τουλάχιστον 1 mm και έως 4 mm. Για να εξασφαλίσετε ότι δεν υπάρχουν κενά μεταξύ των ικριωμάτων, οι ταινίες δεικτών μπαλονιού του δεύτερου Absorb BVS πρέπει να τοποθετηθούν μέσα στο εκπτυγμένο ικρίωμα πριν την έκπτυξη. Συνιστάται να μην χρησιμοποιήσετε περισσότερα από δύο Absorb BVS για τη θεραπεία μίας βλάβης.
3.

Βεβαιωθείτε ότι η τελική διάμετρος ικριώματος συμφωνεί με τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς για να **ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΤΕ ΚΑΛΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ**. Επιβεβαιώστε ξανά τη θέση του ικριώματος και τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Επαναλάβετε τα φουσκώματα μέχρι να επιτευχθεί.

**10.8 Διαδικασία αφαίρεσης**  
**Αφαίρεση του καθετήρα χορήγησης ικριώματος/μπαλονιού μεταδιαστολής από το εκπτυγμένο ικρίωμα:**

1.

Ξεφουσκώστε το μπαλόνι ασκώντας αρνητική πίεση στη συσκευή φουσκώματος. Το ξεφουσκώμα μεγαλύτερων και μακρύτερων μπαλονιών θα διαρκέσει περισσότερο χρόνο (έως και 30 δευτερόλεπτα) σε σχέση με τα μικρότερα και κοντύτερα μπαλόνια. Επιβεβαιώστε το ξεφουσκώμα του μπαλονιού υπό ακτινοσκόπηση.
2.

Θέστε τη συσκευή φουσκώματος σε «αρνητική» ή «ουδέτερη» πίεση.
3.

Ανοίξτε πλήρως την περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.
4.

Σταθεροποιήστε τη θέση του οδηγού καθετήρα ακριβώς έξω από το στεφανιαίο στόμιο και αγκυρώστε τον στη θέση του. Διατηρήστε τη θέση του συρμάτινου οδηγού κατά μήκος του τμήματος που φέρει ικρίωμα.
5.

Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης ικριώματος με αργή και σταθερή πίεση.
6.

Κλείστε ερμητικά την περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.
- Αν, κατά την αφαίρεση του καθετήρα από το εκπτυγμένο ικρίωμα, υπάρξει αντίσταση, ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα για να βελτιώσετε την επανατύλιξη του μπαλονιού:**

•

Φουσκώστε και πάλι το μπαλόνι μέχρι την ονομαστική πίεση, ξεφουσκώστε και αλλάξτε σε ουδέτερη πίεση.

•

Επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα 1 – 5.

•

Αξιολογήστε ξανά την περιοχή που φέρει ικρίωμα μόλις αφαιρεθεί το μπαλόνι για να εξασφαλίσετε τη βέλτιστη τοποθέτηση.
- Σημείωση:** Μετά την επιτυχή αφαίρεση του μπαλονιού από το εκπτυγμένο ικρίωμα, εάν συναντήσετε **κάποια αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή** κατά την απόσυρση του συστήματος χορήγησης ικριώματος ή του μπαλονιού μεταδιαστολής μέσα στον οδηγό καθετήρα, **αφαιρέστε ολόκληρο το σύστημα ως ενιαία μονάδα**. Δείτε την ενότητα **6.4 Αφαίρεση ικριώματος/συστήματος – Προφυλάξεις** για ειδικές οδηγίες αφαίρεσης του συστήματος χορήγησης.

# Absorb

## System bioresorbowalnego rusztowania naczyniowego

INFORMACJA DLA LEKARZY

Spis treści

1.0

OPIS URZĄDZENIA

Tabela 1: Zawartość leku w systemie Absorb BVS

Tabela 2: Specyfikacja urządzenia *in vitro*

Tabela 3: Opcje wskaźnika okna TagAlert, wskazówki dotyczące stosowania i utylizacji

2.0

SPOSÓB DOSTARCZANIA

3.0

WSKAZANIA

4.0

PRZECIWWSKAZANIA

5.0

OSTRZEŻENIA

6.0

SRODKI OSTROŻNOŚCI

6.1 Sposób postępowania z rusztowaniem — środki ostrożności

6.2 Umieszczanie rusztowania — środki ostrożności

6.3 Stosowanie łącznie z innymi procedurami

6.4 Usuwanie rusztowania/systemu — środki ostrożności

6.5 Stan po implantacji — środki ostrożności

6.6 Informacja na temat badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

6.7 Interakcje z lekami

6.8 Cięża

7.0

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

7.1 Zaobserwowane działania niepożądane

7.2 Możliwe działania niepożądane

8.0

BADANIA KLINICZNE SYSTEMU ABSORB BVS

8.1 Badanie kliniczne ABSORB

8.2 ABSORB — grupa A

8.2.1 Metodologia i stan obecny

8.2.2 Wyniki leczenia po 5 latach

Tabela 4: Wyniki leczenia po 5 latach

8.2.3 Wyniki angiograficzne, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) i optycznej tomografii koherentnej (OCT) po 180 dniach oraz po 2 latach

8.2.4 Wyniki funkcji wazomotorycznej po 2 latach

Rysunek 1: Wyniki prób z acetylocholiną i meterginą w odcinkach proksymalnym z rusztowaniem i dystalnym

8.2.5 Omówienie

8.3 ABSORB — grupa B

8.3.1 Metodologia i stan obecny

8.3.2 Wyniki leczenia dla całej grupy B

Tabela 5: Hierarchiczne wyniki badań w grupie B (populacja ITT)

8.3.3 Wyniki angiograficzne, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) i OCT po 180 dniach, 1 roku, 2 oraz 3 latach

8.3.4 Omówienie

8.4 ABSORB EXTEND

8.4.1 Metodologia i stan obecny

8.4.2 Zestawienie wyników klinicznych z okresu 1 roku (z odcięciem danych pośrednich)

Tabela 6: ABSORB EXTEND — Pacjenci z działaniami niepożądanymi związanymi z niedokrwieniem w okresie 393 dni (cała populacja zarejestrowanych pacjentów)

8.4.3 Zestawienie wyników klinicznych z okresu 2 lat (z odcięciem danych pośrednich)

Tabela 7: ABSORB EXTEND — Pacjenci z działaniami niepożądanymi związanymi z niedokrwieniem w okresie 758 dni (250 z populacji zarejestrowanych pacjentów)

8.5 Analiza dopasowania wskaźnika skłonności systemu Absorb BVS i XIENCE V

8.5.1 6-miesięczna analiza skłonności

Tabela 8: MACE po 6 miesiącach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

Tabela 9: Wyniki angiograficzne po 6 miesiącach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

8.5.2 1-roczną analizę skłonności

Tabela 10: Wyniki kliniczne po 1 roku na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

8.5.3 2-roczną analizę skłonności

Tabela 11: Wyniki kliniczne po 2 latach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

8.6 Korzyści związane z technologią bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych Absorb

9.0 DOBÓR PACJENTÓW I LECZENIE

9.1 Dobór schematu leczenia

10.0 WSKAZÓWKI DLA LEKARZA

10.1 Kontrola przed użyciem

10.2 Potrzebne materiały

10.3 Wybór naczyń i zmiany

Tabela 12: Zakresy średnicy naczyń docelowego oraz średnica systemu Absorb BVS do zastosowania

10.4 Przygotowanie

10.4.1 Zdejmowanie opakowania

10.4.2 Zdejmowanie nasadki z podwójną warstwą

10.4.3 Płukanie kanału przewodnika

10.4.4 Przygotowanie systemu zakładania

10.5 Procedura zakładania

10.6 Procedura rozprężania

10.7 Dalsze rozprężanie założonego rusztowania

10.8 Procedura usunięcia

1.0 OPIS URZĄDZENIA

System bioresorbowalnego rusztowania naczyniowego Absorb BVS składa się ze:

- Wstępnie zamontowanego rusztowania z polimeru PLLA (poli-L-laktidu) pokrytego mieszaną leką antyproliferacyjnego ewerolimusu i polimeru PDLLA (poli-D,L-laktidu) w stosunku 1:1. Dostępne dawki ewerolimusu na rusztowaniu podano w Tabeli 1.

Tabela 1: Zawartość leku w systemie Absorb BVS

| Średnica rusztowania (mm) | Długość rusztowania (mm) | Dawka leku (µg) |
|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| 2,5; 3,0                  | 8                        | 76              |
| 2,5; 3,0                  | 12                       | 114             |
| 2,5; 3,0                  | 18                       | 181             |
| 2,5; 3,0                  | 23                       | 228             |
| 2,5; 3,0                  | 28                       | 276             |
| 3,5                       | 12                       | 135             |
| 3,5                       | 18                       | 197             |
| 3,5                       | 23                       | 246             |
| 3,5                       | 28                       | 308             |

- Cztery znaczniki radiocieniujące umieszczone na pierścieniach końcowych rusztowania oznaczają długość rusztowania przed rozprężeniem i po rozprężeniu w tętnicy, ponieważ system Absorb BVS nie jest widoczny we fluoroskopii.
- Dwa znaczniki radiocieniujące, umieszczone pod balonikiem, we fluoroskopii wyznaczają długość roboczą balonika i położenie systemu rusztowania przed jego rozprężeniem w systemie zakładania.
- System Absorb BVS posiada system zakładania przystosowany do szybkiej wymiany (RX).
- Dwa znaczniki bliższe na tronie systemu zakładania (95 cm i 105 cm proksymalnie względem końcówki dystalnej) wskazują położenie systemu zakładania względem końca udowego lub ramieniowego cewnika prowadzącego. Długość robocza cewnika wynosi 143 cm.
- Zmiana koloru trzonu wskazuje nacięcie wyjściowe przewodnika.

Tabela 2: Specyfikacja urządzenia *in vitro*

| Średnica rusztowania (mm) | Długość rusztowania (mm) | * Minimalny rozmiar cewnika prowadzącego (średnica wewnętrzna) | ** Nominalne ciśnienie rusztowania <i>in vitro</i> |     | Nominalne ciśnienie rozerwania — RBP |      | Wolna powierzchnia rusztowania (%) |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----|--------------------------------------|------|------------------------------------|
|                           |                          |                                                                | atm                                                | kPa | atm                                  | kPa  |                                    |
| 2,5                       | 8                        | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 68                                 |
| 2,5                       | 12                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 68                                 |
| 2,5                       | 18                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 68                                 |
| 2,5                       | 23                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 68                                 |
| 2,5                       | 28                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 68                                 |
| 3,0                       | 8                        | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 7                                                  | 709 | 16                                   | 1621 | 72                                 |
| 3,0                       | 12                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 7                                                  | 709 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,0                       | 18                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 7                                                  | 709 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,0                       | 23                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 7                                                  | 709 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,0                       | 28                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 7                                                  | 709 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,5                       | 12                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,5                       | 18                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,5                       | 23                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 73                                 |
| 3,5                       | 28                       | 6F (0,070 cala/1,8 mm)                                         | 6                                                  | 608 | 16                                   | 1621 | 74                                 |

\* Należy sprawdzić informacje producenta dotyczące rozmiaru cewnika w (F).

\*\* Upewnić się, że stent jest całkowicie rozprężony (patrz punkt **10.6 Procedura rozprężania**). Ciśnienia rozprężania powinny być dobrane do typu zmiany chorobowej.

- TagAlert to niesterylny monitor temperatury w transporcie i przy przechowywaniu systemu Absorb BVS. Przed zastosowaniem niniejszego produktu należy sprawdzić wskaźnik TagAlert w okienku znajdującym się z tyłu pudełka produktu. Wskaźnik powinien pokazywać wyłącznie OK, jak pokazano na wyświetlaczu cyfrowym (Tabela 3A). Jeśli wyświetlany jest jakikolwiek inny ekran (Tabela 3B), nie należy używać produktu.

Tabela 3: Opcje wskaźnika okna TagAlert, wskazówki dotyczące stosowania i utylizacji

|   | Wskaźnik okna | Wskaźniki dotyczące stosowania | Wskaźniki dotyczące utylizacji |
|---|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| A |               | Użyć                           |                                |
| B |               | Nie używać                     |                                |

2.0 SPOSÓB DOSTARCZANIA

**Sterylnie** — Urządzenie jest sterylizowane wiązką elektronów. Niepirogenne. Nie używać, jeśli opakowanie było otwarte lub uszkodzone.

Nie można ponownie stosować niniejszego urządzenia jednorazowego użytku u innego pacjenta; nie zostało ono zaprojektowane tak, aby działać zgodnie z przeznaczeniem po jego jednokrotnym użyciu. Zmiany właściwości mechanicznych, fizycznych i/lub chemicznych wywołane powtórny użyciem, czyszczeniem i/lub restrylizacją mogą negatywnie wpływać na integralność budowy urządzenia i/lub materiałów, prowadząc do skażenia z powodu zwężenia odstępów i/lub przeszerzeni oraz niekorzystnie wpływając na bezpieczeństwo i/lub działanie urządzenia. Brak oryginalnej etykiety może prowadzić do nieprawidłowego użycia oraz uniemożliwić identyfikowalność. Brak oryginalnego opakowania może prowadzić do uszkodzenia urządzenia, utraty sterylności oraz może skutkować ryzykiem urazu pacjenta i/lub użytkownika.

**Zawartość** — Jeden (1) system bioresorbowalnego rusztowania naczyniowego Absorb; jeden (1) monitor temperatury TagAlert

**Przechowywanie** — Przechowywać w temperaturze 25°C (77°F) lub poniżej; dopuszczalne odchylenia do temperatury 30°C (86°F).

3.0 WSKAZANIA

Bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe Absorb jest rusztowaniem tymczasowym wskazanym do poszerzenia średnicy światła naczyn wieńcowych, ulegającym ostatecznie resorpcji i potencjalnie ułatwiającym powrót normalnej funkcji naczyń u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca spowodowaną zmianami powstałymi *de novo* w natynnych tętnicach wieńcowych. Długość zmiany leczonej powinna być mniejsza od nominalnej długości rusztowania (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) przy średnicy naczyńa referencyjnego w przedziale  $\geq 2,0$  mm i  $\leq 3,8$  mm.

4.0 PRZECIWWSKAZANIA

Stosowanie systemu Absorb BVS jest przeciwwskazane u:

- pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania terapii przeciwplatekcyjnej i/lub przeciwzakrzepowej;
- pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do stosowania kwasu acetylosalicylowego, heparyny i białadrydny, kłopotogrełu, tiklopidyny, prasugrełu oraz tikaagreloru, ewerolimusu, poli-D-laktidu, poli-D,L-laktidu lub platyny, a także pacjentów z nadwrażliwością na środki kontrastujące, u których nie można zastosować odpowiedniej premedykacji.

5.0 OSTRZEŻENIA

- Potencjalne długofalowe zalety urządzenia do naczyn wieńcowych Absorb w porównaniu z dostępnymi innymi metodami leczenia należy potwierdzić w drodze dodatkowych badań klinicznych.
- Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów, co do których istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że mogą nie przestrzegać zaleceń dotyczących leczenia przeciwplatekcyjnego.
- Ponieważ użycie tego urządzenia niesie ze sobą ryzyko zakrzepicy rusztowania, powikłań naczyniowych i/lub zdarzeń typu krwotoki, należy pamiętać o rozważnym doborze pacjentów do zabiegu.
- Doustne podawanie ewerolimusu razem z cyklosporyną związane jest ze zwiększonym poziomem stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi. Dlatego pacjenci powinni być kontrolowani pod kątem zmian w profilu lipidowym.
- U osób z nadwrażliwością na poli-L-laktid, poli-D,L-laktid, ewerolimus lub platynę może wystąpić reakcja alergiczna na ten implant.
- Nie jest wskazane leczenie pacjentów ze znaczną krętością naczyńa proksymalnie lub w obrębie zmiany.

EL2103787 (2/12/15)

Page 59 of 140

Printed on : 02/13/2015

Abbott

- Z systemem Absorb BVS nie można stosować urządzeń (takich jak nasadki prowadzące), które zmniejszają wewnętrzną średnicę cewnika prowadzącego poza minimalny rozmiar cewnika prowadzącego dla systemu Absorb BVS (**Tabela 2**). Nie należy wprowadzać nasadki prowadzącej 5-w-6 ani 6-w-7 do cewnika prowadzącego 6F lub 7F, ponieważ średnica wewnętrzna będzie zbyt mała do użytku z systemem BVS Absorb.
- Balonikowe poszerzanie struktury rozprężonego systemu Absorb BVS może spowodować uszkodzenie rusztowania.
- W celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka uszkodzenia rusztowania w trakcie wprowadzania zalecany jest rozważny dobór średnicy rusztowania do średnicy referencyjnej naczyń z leczoną zmianą oraz odpowiednie przygotowanie zmiany przed wszczepieniem rusztowania. Nie zaleca się podejmowania leczenia u pacjentów, u których występuje zmiana uniemożliwiająca całkowite napełnienie balonu do angioplastyki (np.: znacznie uwapniona zmiana, która nie została odpowiednio przygotowana) lub zmiana o stenozie resztkowej większej niż 40% po predylatacji w ocenie wizualnej.

#### 6.0 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

#### 6.1 Sposób postępowania z rusztowaniem — środki ostrożności

- **Do jednorazowego zastosowania, jednokrotnego wprowadzenia.** Nie resterylizować ani nie używać ponownie. Sprawdzić termin przydatności do użycia na opakowaniu produktu.
- **Nie należy zdejmować rusztowania z systemu zakładania,** gdyż może to uszkodzić rusztowanie i/lub doprowadzić do jego embolizacji. System rusztowania jest przeznaczony do stosowania w całości.
- Nieinleży system zakładania nie powinien być używany w połączeniu z innymi stentami.
- Należy zwrócić szczególną uwagę na ostrożne obchodzenie się z systemem celem uniknięcia uszkodzenia rusztowania na baloniku. Jest to szczególnie ważne podczas wyjmowania cewnika z opakowania, wprowadzania na prowadnik oraz przesuwania przez łącznik obrotowej zastawki hemostatycznej i nasadki cewnika prowadzącego.
- **Nie manipulować, nie dotykać ani nie przenosić rusztowania** palcami, gdyż może to spowodować uszkodzenie powłoki, kontaminację lub odłączenie rusztowania od balonika systemu zakładania.
- Należy używać wyłącznie odpowiedniego środka do napełniania balonika. Nie należy używać do tego celu powietrza ani innych gazów, gdyż może to spowodować nierównomierne rozprężenie i trudności w rozprężeniu rusztowania.
- Wszczepianie rusztowania powinno być przeprowadzane **wyłącznie** przez odpowiednio przeszkolonego lekarza.
- Wszczepianie rusztowania powinno mieć miejsce wyłącznie w szpitalach, gdzie istnieje możliwość wykonania ratunkowego zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).
- Następca retestozna odcinka naczyń tętniczego z rusztowaniem może wymagać jego ponownego rozszerzania. Odległe wyniki ponownego rozszerzania rusztowania pokrytego śródbłonkiem nie są obecnie znane.

#### 6.2 Umieszczanie rusztowania — środki ostrożności

- **Nie wolno przygotowywać ani wstępne napieknięcie systemu zakładania przed założeniem rusztowania** w sposób inny niż wskazano. Do opróżnienia balonika stosować technikę podaną w punkcie **10.4.4 Przygotowanie systemu zakładania.**
- W celu uniknięcia nadmiernego rozprężenia i zapewnienia należytego przylegania rusztowania należy odpowiednio dopasować średnicę referencyjną leczonej zmiany. Zmniejszyć to ryzyko uszkodzenia rusztowania.
- W trakcie umieszczania systemu zakładania w naczyńiu nie należy wytwarzać podciśnienia w systemie zakładania. Może to spowodować odłączenie rusztowania od balonika.
- Nie skręcać cewnika o więcej niż jeden (1) pełny obrot.
- Zachować ostrożność w trakcie przeprowadzania systemu Absorb BVS przez zmianę. Wielokrotne próby przechodzenia przez zmianę mogą prowadzić do uszkodzenia lub odłączenia rusztowania.
- Wszczepienie rusztowania może doprowadzić do rozwarstwienia ściany naczyńa dystalnie i/lub proksymalnie w stosunku do położenia rusztowania i może spowodować ostre zamyknięcie naczyńa wymagające dodatkowej interwencji (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, ponowne rozszerzenie naczyńa, założenie dodatkowych rusztowań lub inne interwencje).
- Nie należy rozpręcać rusztowania, jeśli nie jest ono prawidłowo umieszczone w naczyńiu. (Patrz punkt **6.4 Usuwanie rusztowania/systemu — środki ostrożności**).
- W przypadku leczenia wielu zmian w tym samym naczyńiu, należy najpierw założyć rusztowanie/stent dystalnie, a następnie proksymalnie. Wprowadzanie rusztowań/ stentów w takiej kolejności zapobiega przechodzeniu przez rusztowanie położone proksymalnie podczas wprowadzania rusztowania/stentu w części dystalnej. Zmniejsza to ryzyko uszkodzenia lub odłączenia rusztowania położonego proksymalnie.
- **Unikać umieszczania rusztowań w gałęziach bocznych o średnicy  $\geq 2,0$  mm.**
- Średnica napełnionego balonika z systemu użyczego do założenia rusztowania powinna być zbliżona do średnicy naczyńa. Aby zapewnić pełne rozszerzenie rusztowania, balonik należy wypełnić minimalnie do poziomu ciśnienia nominalnego.
- **Nie należy przekraczać podanego na etykiecie produktu nominalnego ciśnienia rozszerzania (RBP).** Podczas napełniania należy monitorować ciśnienie w baloniku. Stosowanie ciśnienia większego niż podane na etykiecie produktu może spowodować pęknięcie balonika z możliwością uszkodzenia błony wewnętrznej i rozwarstwienia ściany naczyńa.
- Sposoby usuwania rusztowania (korzystanie z dodatkowych drutów, siatek i/ lub szczypek/cywków) mogą doprowadzić do dodatkowego uszkodzenia naczyńa i/lub wnetrzności i/lub miejsca dostępu naczyniowego. Do możliwych powikłań należą krwotoki, krwiaki i tętniak rzekomy.
- Jeżeli konieczne jest założenie kilku biorsorbowalnych rusztowań naczyniowych oraz stentów uwalniających lek, należy zastosować wyłącznie biorsorbowalne rusztowania naczyniowe Absorb lub stenty uwalniające ewerolimus. Możliwe interakcje z innymi stentami uwalniającymi leki lub stentami pokrytymi powłokami nie były oceniane, dlatego należy ich unikać.
- Stopień ekspozycji pacjenta na lek oraz polimer jest bezpośrednio związany z ilością implantowanych rusztowań. Pacjent może otrzymać rusztowania o łącznej długości do 94 mm.
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania systemu Absorb BVS u pacjentów, którzy otrzymywali w przeszłości brachyterapię zmiany obecnie leczonej oraz użycie brachyterapii do leczenia retestozy w systemie Absorb BVS nie zostały określone. Zarówno brachyterapia naczyniowa, jak i system Absorb BVS modyfikują remodeling tkanki. Występowanie synergii pomiędzy wspomnianymi metodami leczenia nie zostało ustalone.
- **Zaleca się przeprowadzenie postdylatacji za pomocą balonika o małej podatności** zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w punkcie 10.7, tak długo, jak odcinek poddawany postdylatacji znajduje się w dopuszczalnych granicach rozprężenia rusztowania.

- **Nierozprężone rusztowanie może być wycofane do cewnika prowadzącego tylko jeden raz.** Nierozprężone rusztowanie, które zostało wycofane do cewnika prowadzącego, nie powinno być ponownie wprowadzane do tętnicy. Nie należy wykonywać dalszego poruszania nim do przodu i do tyłu wzdłuż dystalnej części cewnika prowadzącego, gdyż może to doprowadzić do uszkodzenia lub odłączenia rusztowania podczas ponownego wsuwania do cewnika prowadzącego.
- Jeżeli w którymkolwiek momencie podczas wyjmowania nierozprężonego systemu Absorb BVS stwierdzi się jakikolwiek opór, należy przejść do wykonania czynności opisanych w punkcie **6.4 Usuwanie rusztowania/systemu — środki ostrożności**.
- W rzadkich przypadkach ostrej niedrożności w następstwie umieszczenia rusztowania można wprowadzić i rozprężyć awaryjnie implant w obrębie rusztowania, tak że system Absorb BVS zostanie całkowicie pokryty przez awaryjnie wszczepiony implant. Wszelkie nagłe zamyknięcia naczyńa należy traktować jako sytuację nagłące zgodnie z przyjętym w szpitalu standardem opieki medycznej.
- **Uwaga:** W przypadku wszczepień ratunkowych zalecane jest stosowanie stentów metalowych o odpowiednim rozmiarze, uwalniających ewerolimus.

#### 6.3 Stosowanie łącznie z innymi procedurami

- W przypadku zmian złożonych przygotowanie naczyńa może się odbywać z użyciem różnych urządzeń do mechanicznej aterektomii, jednak bezpieczeństwo i skuteczność stosowania urządzeń do mechanicznej aterektomii (cewników do aterektomii kierunkowej, cewników do aterektomii rotacyjnej) lub cewników do angioplastyki laserowej w połączeniu z implantacją systemu Absorb BVS nie zostały oficjalnie potwierdzone w badaniach klinicznych.

#### 6.4 Usuwanie rusztowania/systemu — środki ostrożności

- Usuwanie systemu zakładania przed założeniem rusztowania:
  - Jeśli konieczne jest usunięcie systemu rusztowania przed założeniem, należy dopłynować, aby cewnik prowadzący był umieszczony współosiowo względem systemu zakładania i ostrożnie wycyfować system zakładania do cewnika prowadzącego. Jeżeli w **którymkolwiek momencie** podczas wyjmowania rusztowania do cewnika prowadzącego stwierdza się **niepewny opór**, system zakładania oraz cewnik prowadzący powinny zostać **usunięte jako jedna jednostka**. Należy tego dokonać w warunkach bezpośredniej wizualizacji, przy użyciu fluoroskopii.
  - Wycofanie systemu zakładania/balonika do postdylatacji z założonego rusztowania:
    1. Opróżnić balonik, stosując podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Opróżnienie większych i dłuższych baloników zajmie więcej czasu (aż do 30 sekund), niż mniejszych i krótszych. Potwierdź fluoroskopowo opróżnienie balonika.
    2. Nastawić urządzenie do napełniania na podciśnienie lub ciśnienie neutralne.
    3. Ustabilizować pozycję cewnika prowadzącego tuż przy ujściu tętnicy wieńcowej i zakotwić w miejscu. Utrzymać pozycję prowadnika w poprzek odcinka rusztowania.
    4. Delikatnie wyjąć system zakładania, zachowując powolny i stały nacisk.
    5. Zamknąć obrotową zastawkę hemostatyczną.

##### Uwagi:

- **1) W przypadku napotkania oporu podczas wycyfowania cewnika z założonego rusztowania, należy zastosować poniższe czynności, aby polepszyć ponowne obciskanie balonika:**
  - Ponownie napełnić balonik aż do ciśnienia nominalnego, opróżnić i zmienić ciśnienie na neutralne.
  - Potwierdzić powyższe czynności od 1 do 5.
- **2) Po udanym wycofaniu balonika z założonego rusztowania, w przypadku napotkania w **którymkolwiek momencie** jakiegokolwiek oporu przy wycyfowaniu systemu zakładania lub balonika do postdylatacji do cewnika prowadzącego, należy wyjmować cały system jak pojedynczą jednostkę.**
- Nieprzeleştirzenie tych zasad i/lub stosowanie nadmiernej siły w trakcie używania systemu zakładania może spowodować utratę lub uszkodzenie rusztowania i/lub elementów systemu zakładania.
- Jeśli konieczne jest utrzymanie pozycji prowadnika i dotarcie do następnej zmiany/ tętnicy, prowadnik należy pozostawić w stałym położeniu, usuwając wszystkie pozostałe elementy systemu.

#### 6.5 Stan po implantacji — środki ostrożności

- **Należy zachować ostrożność podczas przechodzenia przez nowo założone rusztowanie** prowadząc balonikiem, systemem zakładania lub cewnikami do obrazowania, aby uniknąć zmiany geometrii rusztowania.
- Leczenie przeciwpłytkowe należy podawać po zabiegu (patrz punkt **9.1 Dobór schematu leczenia**).

#### 6.6 Informacja na temat badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

Porównanie do stentów metalowych\* XIENCE PRIME wskazuje, że Absorb BVS jest warunkowo bezpieczny w rezonansie magnetycznym (MR) i może być bezpiecznie skanowany przy zachowaniu poniższych warunków:

- statyczne pole magnetyczne o indukcji nieprzekraczającej 3 tesli;
- gradient przestrzenny nieprzekraczający 2500 gauss/cm;
- maksymalny uśredniony dła całego ciała przysrost energii absorbowanej (SAR) równy 2,0 W/kg (normalny tryb działania) przez maksymalnie 15 minut obrazowania dla każdej sekwencji.

W takim środowisku MR Absorb BVS nie powinien migrować ani nie powinno występować niebezpieczeństwo związane z nagrzewaniem się rusztowania lub znakiem. Nie przewiduje się wystąpienia zagrożeń związanych z wpływem wyżej opisanego środowiska rezonansu magnetycznego na zawartość leku lub jego uwalnianie. Ze względu na właściwości materiałowe, takie same ograniczenia co do warunków rezonansu magnetycznego, jakie są właściwe dla stentu XIENCE PRIME, mają zastosowanie bardziej zachowawczo do systemu Absorb BVS. Nie jest wiadome, czy jakość obrazu otrzymanego w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego będzie obniżona, jeśli badany obszar znajduje się w miejscu położenia systemu Absorb BVS lub w jego pobliżu.

\*Badania kliniczne przeprowadzono na systemach XIENCE PRIME w pojedynczych i nakładających się konfiguracjach do 71 mm długości, a dane znajdują się w dokumentacji Abbott Vascular.

#### 6.7 Interakcje z lekami

Ewerolimus jest w znaczącym stopniu metabolizowany przez cytochrom P4503A4), występujący w komórkach ściany jelita oraz wątroby. Ewerolimus jest substratem dla transportera glikoproteiny P. Dowiedziono również, że ewerolimus zmniejsza klirens niektórych leków na receptę, gdy jest podawany doustnie łącznie z cyklosporyną A (CSA). Z powyższych względów ewerolimus podawany doustnie może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym (ale nie wyłącznie) z inhibitorami i induktorami izoenzymów CYP3A4; wchłanianie oraz eliminację ewerolimus może ulec zmianie pod wpływem leków wpływających na wspomniane szlaki metaboliczne. Nie przeprowadzono formalnych

badañ nad interakcjami leków z użyciem systemu Absorb BVS. Dlatego należy zachować szczególną rozwagę, uwzględniając możliwość występowania ogólnych i miejscowych interakcji międzylekowych w ścianie naczyńia, przy podejmowaniu decyzji o implantacji systemu Absorb BVS u pacjenta przyjmującego lek o znanych interakcjach z ewerolimusem. Ewerolimus, przepisywany jako lek doustny, może oddziaływać z następującymi lekami lub środkami spożywczymi<sup>1,2</sup>:

- Inhibitory CYP3A4/PgP, które mogą podwyższać stężenie ewerolimusu we krwi:
  - Środek immunosupresyjny cyklosporyna;
  - Środki przeciwczyrbyłce (np. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, ketokonazol);
  - Antibiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna);
  - Blokery kanału wapniowego (np. werapamil, nikardypin, diltiazem);
  - Inhibitory proteazy (np. neflawirap, indinawir, amprewnawir);
  - Inne substancje (np. cyzapryd, metoklopramid, bromokryptyna, cymetydyna, danazol);
- Induktory CYP3A4, które mogą zmniejszać stężenie leku ewerolimusu:
  - Antibiotyki (np. ryfamycyna, ryfabutylna);
  - Lek przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina);
  - Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, nevirapina);
  - Glikokortykoidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon);
  - Inhibitory reduktazy HMGCoA (np. simwastatyna, lowastatyna);
  - Inne (np. dzurawiec).

#### 6.8 Cięża

Stosowanie produktu (systemu Absorb BVS) oraz ewerolimusu u kobiet ciężarnych i karmiących piersią oraz u mężczyzn planujących posiadanie potomstwa nie zostało zbadane. Wpływ na rozwijający się płód nie został zbadany. Chociaż nie istnieje przeciwwskazania, zagrożenia oraz wpływ na funkcje rozrodcze nie są w tej chwili znane.

### 7.0 DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

#### 7.1 Zaobserwowane działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych ABSORB związane są z głównymi wynikami leczenia, tj. zgonem, zgonem sercowym, zawałem mięśnia sercowego (MI) (z załamkiem Q) i bez załamka Q), rewaskularyzującą leczoną zmianą (TLR) (poprzez przekształcenie interwencji wieńcową [PCI] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), zakrzepicą w rusztowaniu oraz powojnymi incydentami wieńcowymi (MACE) spowodowanymi niedokrwieniem (składającymi się ze zgonów sercowych, zawałów mięśnia sercowego oraz niedokrwienia pochodzącego z rewaskularyzowanego naczyńa [ID-TLR]) przedstawione są w **Tabeli 4**. Wszelkie pozostałe działania niepożądane wymienione są w punkcie 7.2.

#### 7.2 Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą być związane z przekskąrną interwencją wieńcową, procedurami leczenia oraz użyciem rusztowania wieńcowego w natywnych tętnicach, obejmują między innymi:

- Gwałtowne zamyknięcie naczyńia;
- Powikłania w miejscu wprowadzania;
- Zawał mięśnia sercowego;
- Reakcje alergiczne lub nadwrażliwość na środek cieniujący lub pol-L-laktyd (PLLA), poli-D,L-laktyd (PDLA), a także interakcje z lekami przeciwpłytkowymi i środkiem cieniującym;
- Tętniak;
- Przecbiezie tętnicy;
- Przerwanie tętnicy;
- Przetokę tętniczo-żylną;
- Zaburzenia rytmu, w tym w przedsiódkowej i komorowej;
- Krwawienia, które mogą wymagać przetoczenia krwi;
- Zatrzymanie akcji serca;
- Niewydolność serca, płuc lub nerek;
- Tamponadę serca;
- Skurcz tętnicy wieńcowej;
- Zator wieńcowy lub w rusztowaniu;
- Zakrzepicę wieńcową lub w rusztowaniu;
- Zgon;
- Rozwarstwienie ściany tętnicy wieńcowej;
- Zatory dystalne (powietrzne, z tkanki lub zakrzepowe);
- Konieczność przeprowadzenia pilnego lub niepilnego zabiegu;
- Gorączkę;
- Hipotensję/nadciśnienie;
- Zakazeńia i ból;
- Uszkodzenie tętnicy wieńcowej;
- Niedokrwienie mięśnia sercowego;
- Nudności i wymioty;
- Kołatanie serca;
- Wyświsy osierdziowy;
- Niedokrwienie obwodowe (spowodowane uszkodzeniem naczyńia);
- Uszkodzenie nerwu obwodowego;
- Obrzęk płuc;
- Tętniaka rzekomego;
- Calkowitą lub częściową niewydolność nerek;
- Ponowne zwężenia odcinka z rusztowaniem;
- Wstrząs;
- Udar/zaburzenia krążenia mózgowego oraz TIA;
- Calkowite zamyknięcie tętnicy wieńcowej;
- Niestabilną lub stabilną dusznicę bolesną;
- Powikłania naczyniowe, w tym powikłania w obszarze wprowadzania, które mogą wymagać rekonstrukcji naczyńa;
- Komorowe zaburzenia rytmu, w tym migotanie komór i częstokurcz komorowy;
- Rozwarstwienie naczyńia.

Działania niepożądane związane z codziennym doustnym podawaniem ewerolimusu można znaleźć w ulocie informacyjnej leku<sup>1,2</sup> i obejmują one między innymi poniższe stany:

- Ból w obrębie jamy brzusznej;
- Zespół hemolityczno-mocznicowy;
- Trądzik;
- Zaburzenia czynności wątroby;
- Niedokrwistość;
- Zapalenie wątroby;
- Obrzęk naczynioruchowy;
- Hipercholesterolemie;
- Koagulopatie;
- Hipertroficjnydemie;
- Biegunkę;
- Naciśnienie;
- Obrzęk;
- Toksyczność dla zarodka i płodu;
- Hemolizę;
- Hipogonadyzm męski;

<sup>1</sup> Certican® – arkusz recepty na leki, data najnowszej aktualizacji: 21 maja 2013 r. Novartis.

<sup>2</sup> Afintor® – charakterystyka produktu leczniczego, data zatwierdzenia: listopad 2013 r. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® – arkusz recepty na leki, data najnowszej aktualizacji: 21 maja 2013 r. Novartis.

<sup>4</sup> Afintor® – charakterystyka produktu leczniczego, data zatwierdzenia: listopad 2013 r. Novartis.

- Zakażenie;
- Śródmyśzowa choroba płuc;
- Żółtaczkę;
- Leukopenię;
- Zmiany wyników badań laboratoryjnych (podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy, glikozę we krwi i lipidów, obniżenie stężenia hemoglobiny, neutrofili i płytek krwi);
- Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych;
- Torbiel limfatyczną;
- Bole mięśniowe;
- Nudności;
- Owróżdzenia jamy ustnej;
- Ból;
- Zapalenie trzustki;
- Wysięk osierdziowy;
- Wysięk opłucnowy;
- Zapalenie płuc;
- Niezakaźne zapalenie płuc;
- Proteinozę pęcherzyków płucnych;
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- Wysypkę;
- Niewydolność nerek;
- Martwicę cewek nerkowych;
- Posocznicę;
- Powikłania w obrębie rany pooperacyjnej;
- Małopłytkowość;
- Zakrzepową płamicę małopłytkową;
- Zakażenie dróg moczowych;
- Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową;
- Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze;
- Wymioty;
- Zakażenie rany.

## 8.0 BADANIA KLINICZNE SYSTEMU ABSORB BVS

### 8.1 Badanie kliniczne ABSORB

Badanie kliniczne ABSORB to prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie prowadzone w jednej grupie, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania systemu Absorb BVS w tętnicach wieńcowych. Badanie zostało zaprojektowane, aby objąć do 30 pacjentów (grupa A), a następnie do 80 pacjentów (grupa B) w około 10 ośrodkach klinicznych w Europie i Azji Pacyficznej.

**Kryteria włączenia:** Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z rozpoznąną dusznicą, niedokrwieniem mięśnia sercowego lub dodatnim wynikiem badania czynnościowego; pacjenci w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążowego w okresie 7 dni przed procedurą wskazującą i stosujące skuteczną antykoncepcję podczas udziału w badaniu klinicznym oraz pacjenci, którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu przed włączeniem. **Angiograficzne kryteria włączenia obejmowały:** Nominalną średnicę naczyń 3,0 mm; długość zmiany < 8 mm w ocenie wzrokowej do ≤ 14 mm dla rustowania 3,0 x 18 mm; z % średnica zwężenia (%DS) ≥ 50% i < 100%; przepływem TIMI ≥ 1. Główne angiograficzne kryteria wyłączenia to między innymi: lokalizacja w ujściu; lokalizacja w pniu lewej tętnicy wieńcowej w obszarze do 2 mm od odejścia LAD (lewąj przedniej gałęzi zstępującej) lub LCX (lewąj gałęzi okalającej); znaczna krętość proksymalnie do zmiany lub w jej obrębie, znaczne zgłębienie (> 90°); silne zwężenia; restenoza po poprzedniej interwencji; obecność skrzepin lub innych istotnych klinicznie zwężeń w leczonym naczyniu lub gałęzi bocznej.

**Strategia leczenia:** Wstępne rozszerzenie leżonej zmiany było obowiązkowe. Planowe nakładanie się systemów Absorb BVS było niedozwolone. Wszczępienie ratunkowe musiały być wykonywane z nakładaniem się systemów, stentem XIENCE V o odpowiedniej długości, a jeśli nie był dostępnym, stentem CYPER® uwalniającym sirolimus; wszczępienie ratunkowe systemu Absorb BVS było niedozwolone. Postdytacja była wykonywana zależnie od decyzji operatora, ale wyłącznie balonikami dostosowanymi wielkością do granic rustowania.

**Leczenie przeciwplatek:** Uczestnicy niepoddawani przewlekłemu leczeniu przeciwplatekowemu otrzymywali dawkę wysycającą wodorosiarzanu kłopotogrelu ≥ 300 mg oraz kwasu acetylosalicylowego ≥ 300 mg na 6 do 72 godzin przed procedurą wskazującą, jeśli było to możliwe, ale nie później niż 1 godzinę po procedurze. Wszyscy pacjenci obowiązkowo otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwie i inne leczenie w trakcie wszczępienia rustowania, zgodnie z przyjętym w ośrodku standardem opieki medycznej. U wszystkich pacjentów utrzymano leczenie wodorosiarzanem kłopotogrelu w dawce dziennej 75 mg przez co najmniej 6 miesięcy oraz kwasem acetylosalicylowym w dawce dziennej ≥ 75 mg przez czas trwania badania (5 lat). Pacjenci, u których wystąpiła nadwrażliwość na wodorosiarzan kłopotogrelu, przestawiano na leczenie chlorowodorkiem tyklopidyny w dawce zgodnej ze standardem opieki medycznej szpitala.

### 8.2 ABSORB — grupa A

#### 8.2.1 Metodologia i stan obecny

Łącznie włączono do badania 30 pacjentów w grupie A, pomiędzy 7 marca 2006 roku a 18 lipca 2006 roku w czterech ośrodkach klinicznych w Europie i Nowej Zelandii.

W grupie A badania ABSORB implantowano system Absorb BVS u pacjentów z pojedynczą zmianą *de novo* w natywnej tętnicy wieńcowej. Włączenie pacjentów do badania rozpoczęło dla rozmiaru urządzenia 3,0 x 12 mm. Rozmiar 3,0 x 18 mm był dostępny później podczas włączania i zastosowano go tylko u 2 pacjentów.

Dostępne są wyniki badań kontrolnych po 30 dniach, 180 dniach, 270 dniach, 1 roku, 18 miesiącach, 2 latach, 3 latach, 4 latach i 5 latach, a także dane z badania angiograficznego, IVUS (ultrasonografii wewnątrznaczyniowej), IVUS-VH (wirtualnej histologii), palpografii i OCT (optycznej tomografii koherentnej) po 180 dniach i 2 latach. Dostępne są również dane z wielowarstwowej tomografii komputerowej (MSTC) po 18 miesiącach oraz badania wazomotorycznego naczyń wieńcowych po 2 latach. Dalsze obserwacje kliniczne grupy A badania ABSORB nie będą prowadzone, gdyż wizyta kontrolna po 5 latach była ostatnią planowaną.

#### 8.2.2 Wyniki leczenia po 5 latach

Po 5 latach częstość występowania poważnych incydentów wieńcowych (MACE) spowodowanych niedokrwieniem (definiowanych jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego lub reawaskularyzację zmiany docelowej spowodowaną niedokrwieniem) wynosiła 3,4% (Tabela 4). Wystąpił tylko jeden zawał mięśnia sercowego bez załamania Q (szczytowy poziom troponiny 2,21 µg/l) związany z leczeniem zwężenia nieangiograficznego przepływu (zwężenie średnicy 42% w ilosciowej angiografii wieńcowej) systemem Absorb BVS wstępnym 46 dni wcześniej u pacjenta, który miał jeden epizod dławicy w sponyżku. Brak elektrokardiograficznych objawów niedokrwienia. Ze względu na bezpieczeństwo rustowanie polimerowe zostało pokryte metalowym stentem uwalniającym lek. Nie odnotowano nowych poważnych incydentów wieńcowych pomiędzy 6. miesiącem a 5. rokiem obserwacji. Nie wystąpiły przypadki zakrzepicy w rustowaniu zgodnie z protokołem oraz definicją organizacji Academic Research Consortium (ACR).

Tabela 4: Wyniki leczenia po 5 latach

|                                                                                        | Współczynnik hierarchiczny | Po 6 miesiącach (N = 30) | Po 12 miesiącach (N = 29) † | Po 2 latach (N = 29) † | Po 3 latach (N = 29) † | Po 4 latach (N = 29) † | Po 5 latach (N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Zgon sercowy, %                                                                        |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |
| Zawał mięśnia sercowego, % (n)                                                         |                            | 3,3 (1)*                 | 3,4 (1)*                    | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               |
| Zawał serca z załamkiem Q                                                              |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |
| Zawał serca bez załamka Q                                                              |                            | 3,3 (1)*                 | 3,4 (1)*                    | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               |
| TLR spowodowane niedokrwieniem, %                                                      |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |
| poprzez PCI                                                                            |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |
| poprzez CABG                                                                           |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |
| MACE spowodowane niedokrwieniem (zgon sercowy, MI lub TLR na tle niedokrwienia, % (n)) |                            | 3,3 (1)*                 | 3,4 (1)*                    | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*               |
| Zakrzepica w rustowaniu, %                                                             |                            | 0                        | 0                           | 0                      | 0                      | 0                      | 0                      |

Uwagi:

- \* Miawownik nie obejmuje pacjentów bez danych kontrolnych oraz tych, u których nie wystąpiły żadne z poniższych zdarzeń: zgon, zawał mięśnia sercowego, dowolna reawaskularyzacja (TLR, TVR, NTVR).
- † Jeden pacjent oficjalnie wycofał się z badania po 6 miesiącach.
- \* U tego pacjenta wykonano również TLR, nieskasyfikowaną jako TLR spowodowaną niedokrwieniem (średnica zwężenia = 42%), a następnie doszło do podwyższenia stężenia troponiny po zabiegu, które zakwalifikowano jako zawał serca bez załamka Q; pacjent zmarł z powodu choroby Hodgkina w 888. dniu po zabiegu.

#### 8.2.3 Wyniki angiograficzne, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) i optycznej tomografii koherentnej (OCT) po 180 dniach oraz po 2 latach

Wyniki ilosciowej angiografii wieńcowej zebrano wyciszcio i po 180 dniach oraz 2 latach po zabiegu. Dane po 180 dniach pokazały akceptowalną późną utratę światła naczyń w rustowaniu równą 0,43 ± 0,37 mm prawdopodobnie spowodowaną remodeliנגiem bioaktywnym lub mechaniczną późną utratą światła. W okresie od 180 dni do 2 lat zmiana w późnej utracie światła naczyń w rustowaniu była bardzo niska (0,48 ± 0,28 mm). Badanie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) w skali szacarki po 180 dniach wykazało istotne zmniejszenie średniej powierzchni światła naczyń (6,04 ± 1,12 mm<sup>2</sup> po zabiegu w porównaniu z 5,19 ± 1,33 mm<sup>2</sup> po 180 dniach, p < 0,001). Powierzchnia naczyń pozostała bez zmian między badaniem wyciszcio i w kontroli po 180 dniach (13,49 ± 3,74 mm<sup>2</sup> w porównaniu z 13,79 ± 3,84 mm<sup>2</sup>), wskazując brak występowania istotnego remodelingu ośrodkowego i dośrodkowego. Po 2 latach główne obserwacje dostarczone przez badanie IVUS wykazały wzrost minimalnej powierzchni światła oraz średniej powierzchni/objętości światła z istotnym zmniejszeniem powierzchni/objętości blaszki międzyściennej pomiędzy 6. miesiącem a 2. rokiem.

Grupa poddana badaniu OCT po 180 dniach (n = 13) dostarczyła 671 widocznych rozprósk rustowania do oceny wzrokowej; 93% ocenianych rozprósk wykazało dobre przyleganie do ściany naczyń, a 99% rozprósk było pokrytych przez tkanki. Grupa kolejnych badań OCT n = 7) obejmowała serię danych po 180 dniach i 2 latach od zabiegu (populacja zgodna z intencją leczenia). Ilość widocznych rozprósk zmniejszyła się z 403 wyciszcio do 368 po 180 dniach i do 264 po 2 latach obserwacji (zmniejszenie o 34,5% po dwóch latach), wszystkie były dobrze pokryte i przylegały do ściany naczyń. Analizy przedkliniczne bezpośrednio porównujące badanie OCT przed wszczępieniem do histologii po wszczępieniu wskazują brak występowania korelacji pomiędzy występowaniem lub brakiem widocznych w OCT elementów strukturalnych (widocznych rozprósk) a występowaniem lub brakiem polimeru kwasu polimlekowego w naczyniu. Stąd występowanie elementów strukturalnych (widocznych rozprósk) w OCT nie zawsze świadczy o braku resorpcji, ale ich brak potwierdza resorpcję. Kształt światła naczyń był regularny, z gładkimi, dobrze zaznaczonymi granicami we wszystkich przypadkach; nie obserwowano tkanki wewnątrz światła naczyń. Co ważne, minimalna i średnia powierzchnia światła naczyń zmniejszyła się istotnie w okresie po zabiegu do 180. dnia, ale wzrosła numerycznie w okresie pomiędzy 180. dniem a 2. rokiem.

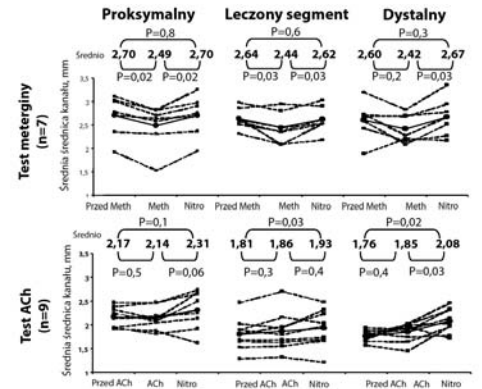
#### 8.2.4 Wyniki funkcji wazomotorycznej po 2 latach

Funkcja wazomotoryczna odcinków proksymalnego, leżonego i dystalnego względem leżonego (z założonym rustowaniem) po 2 latach była oceniana z użyciem niezależnego od źródła obkurczającego naczyń maleinianu metyloergonowiny (Metyergina, Novartis, Bazylea, Szwajcaria) lub zależnego od źródła cynamina obkurczającego naczyń acetylocholinę (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japonia), w zależności od lokalnej praktyki.

W grupie metyerginy (n = 7) istotne obkurczenie naczyń obserwowano w odcinkach proksymalnym i leżonym (Rysunek 1). W grupie acetylocholinę (n = 9) pomimo, że całkowita zmiana wymiarów naczyń nie była statystycznie znacząca, rozszerzenie naczyń zaobserwowano u pięciu pacjentów. W porównaniu do wartości wyciszcio (przed podaniem acetylocholinę) niryty spowodowały znaczące rozszerzenie w segmencie z rustowaniem i w segmencie dystalnym po 2 latach. Wyniki te sugerują potencjalne przywrócenie funkcji wazomotorycznej w leżonych segmentach, gdy Absorb BVS w grupie A uległ resorpcji. Dalsze dane na temat odpowiedzi naczyniowej będą zbierane w trakcie trwania bieżących badań klinicznych.

Porównania w parach pomiędzy różnymi punktami w czasie wykonano przy użyciu testu Wilcoxona dla par obserwacji dla zmiennych ciągłych.

Rysunek 1: Wyniki prób z acetylocholiną i metyerginą w odcinkach proksymalnym, z rustowaniem i dystalnym



#### 8.2.5 Omówienie

W niniejszym prospektywnym, otwartym i prowadzonym w jednej grupie badaniu system Absorb BVS okazał się bezpieczny i skuteczny w okresie wczesnym oraz po 30 dniach od wszczępienia: 100% współczynnik udanych zabiegów, 94% współczynnik udanego zastosowania urządzenia oraz skuteczna reawaskularyzacja leżonej zmiany na podstawie badań angiograficznych i IVUS po zabiegu. Doskonałe wyniki bezpieczeństwa utrzymują się przez 5 lat, w tym czasie nie odnotowano zgonów sercowych, niedokrwienia pochodzącego z reawaskularyzacji naczyń (IDE-TLR) lub zakrzepicy w rustowaniu oraz zaobserwowano tylko jeden zawał mięśnia sercowego bez załamka Q. Pomimo przerwania podawania pochodnych tienopiryny, nie wystąpiła zakrzepica w rustowaniu ani nie stwierdzono dodatkowej restenozy spowodowanej niedokrwieniem leżonej zmiany po 5 latach. Użycie wielu metod obrazowania przyniosło szereg ważnych wniosków. Dane angiograficzne po 180 dniach pokazały akceptowalną późną utratę światła naczyń w rustowaniu równą 0,43 mm, wyższą niż obserwowana w badaniu stentów XIENCE V po 6 miesiącach (badanie SPIRIT FIRST) i prawdopodobnie spowodowaną remodeliנגiem bioaktywnym lub mechaniczną późną utratą światła. Wyniki badania IVUS ujawniły niewielki przerost neointymy w rustowaniu; zmniejszenie objętości wewnątrz rustowania o 5,32%, objętość neointymy wewnątrz rustowania 4,09 mm<sup>3</sup>. Powyższe dane potwierdziły pozytywny wpływ leku na hamowanie restenozy.

Po 2 latach wyniki badań angiograficznych wykazały dopuszczalną po 2 latach późną utratę światła naczyń w rustowaniu równą 0,48 mm, stanowiącą minimalną zmianę wobec wyniku od 6. miesiąca (0,43 mm) do 2 lat. W przeciwnieństwie do powyższych danych, wyniki badań IVUS oraz OCT świadczą o późnym poszerzeniu światła naczyń między 6. miesiącem a 2. rokiem badania. Przeciwnieśne wnioski dotyczące późnych zmian wymiarów światła naczyń pomiędzy angiografią i obrazowaniem wewnątrznaczyniowym oczekują na potwierdzenie w przyszłych badaniach klinicznych.

Po 2 latach zmniejszenie masy cząsteczkowej występowało w tak znacznym stopniu, że implant tracił ełogeniczność i rozprórk przedstawiałby był widoczne metodami ultrasonografii wewnątrznaczyniowej; pozostawały jedynie nieliczne widoczne w IVUS elementy strukturalne. Widoczne w badaniu OCT cechy związane z gojeniem naczyń występowały u niektórych pacjentów. U tych pacjentów w badaniu OCT stwierdzano optycznie jednolitą strukturę ściany naczyń co, biorąc pod uwagę również potencjalne przywrócenie wazomotoryki naczyń, sugeruje jego się tętnicy.

### 8.3 ABSORB — grupa B

#### 8.3.1 Metodologia i stan obecny

Na podstawie solidnego profilu bezpieczeństwa obserwowanego w grupie A dla systemu Absorb BVS 19 marca 2009 roku rozpoczęło grupę B badania ABSORB w celu oceny systemu Absorb BVS w prospektywnym, otwartym rejestrze wielośrodkowym. Uczestnicy z maksymalnie dwiema powstałymi *de novo* zmianami w natywnych tętnicach wieńcowych w oddzielnych naczyniach osierdziowych o nominalnej średnicy 3,0 mm ocenianej wzrokowo i długości zmiany) < 14 mm byli włączani do badania i poddawani wszczępieniu jednego systemu Absorb BVS 3,0 x 18 mm przypadającego na jedną leżoną zmianę. W badaniu uczestniczyło dwadzieś ośrodków klinicznych z Europy, Australii i Nowej Zelandii. Rekrutację 101 pacjentów (45 pacjentów w podgrupie 1 i kontrolny badaniem obrazowym po 180 dniach i po 2 latach oraz 56 pacjentów w podgrupie 2 z kontrolnym badaniem obrazowym po 1 roku i po 3 latach) w grupie B zakończono 6 listopada 2009 roku. Obecnie dostępne są wyniki po procedurze, po 6 miesiącach, 9 miesiącach, po 1 roku, 2 latach i 3 latach. Dodatkowo dostępne są wyniki badania angiograficznego i IVUS po 2 latach dla pacjentów z podgrupą 1 i podobne dane po 1 roku oraz 3 latach dla pacjentów z podgrupą 2. Trwają badania kontrolne. Kontrola prowadzona będzie przez 5 lat od rozpoczęcia badania.

#### 8.3.2 Wyniki leczenia dla całej grupy B

Tabela 5 pokazuje wyniki kliniczne w ciągu 3 lat dla wszystkich pacjentów grupy B badania ABSORB (101 pacjentów).

|                                | 30 dni  | 6 miesięcy | 9 miesięcy | 1 rok   | 2 lata   | 3 lata   |
|--------------------------------|---------|------------|------------|---------|----------|----------|
| N = 101                        | N = 101 | N = 101    | N = 101    | N = 101 | N = 100* | N = 100* |
| Zgon sercowy, %                | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0        |
| Zawał mięśnia sercowego, % (n) | 2,0 (2) | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| Zawał serca z załamkiem Q      | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0        |
| Zawał serca bez załamka Q      | 2,0 (2) | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |

|                                                                                 | 30 dni  | 6 miesięcy | 9 miesięcy | 1 rok   | 2 lata   | 3 lata    |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|------------|---------|----------|-----------|
|                                                                                 | N = 101 | N = 101    | N = 101    | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| <b>TLR spowodowana niedokrwieniem, % (n)</b>                                    | 0       | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| poprzez PCI                                                                     | 0       | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| poprzez CABG                                                                    | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| <b>MACE spowodowane w zgon sercowy, MI lub TLR na tle niedokrwienia), % (n)</b> | 2,0 (2) | 5,0 (5)    | 5,0 (5)    | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| <b>Zakrzepica w rusztowaniu, (%)</b>                                            | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |

Dane podane w % (liczba pacjentów); MACE = (zgon sercowy, MI lub TLR na tle niedokrwienia) \* Utraceno kontakt z jednym pacjentem na etapie po wizycie po 2 latach

W całej grupie B (101 pacjentów) wystąpiły trzy zawały mięśnia sercowego bez załamka Q, dwa w trakcie hospitalizacji oraz jeden w 43. dniu po zabiegu. Zarejestrowano siedem przypadków ID-TLR poprzez PCI w ciągu 3 lat. Ogólny współczynnik występowania incydentów MACE po 3 latach wyniósł 10,0%; nie zarejestrowano przypadków zgonów sercowych ani zakrzepicy w rusztowaniu według protokołu oraz zgodnie z definicją organizacji ARC.

Wyniki dla całej grupy B po 3 latach (101 pacjentów) są liczbowo wyższe od wyników grupy A (30 pacjentów) po 3 latach. Wyniki leczenia po 36 miesiącach wskazują na wskaźnik występowania poważnych incydentów wieńcowych wynoszący 3,4% oraz 10,0% odpowiednio w grupie A i całej grupie B badania ABSORB. Ponadto nie stwierdzono przypadków zgonów sercowych ani zakrzepicy w rusztowaniu w żadnej z grup. Wyniki leczenia w grupie B nadal potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania systemu ustalone w grupie A badania.

#### 8.3.3 Wyniki angiograficzne, ultrasonografii wewnątrznacynowej (IVUS) i optycznej tomografii koherentnej (OCT) po 180 dniach, 1 roku, z 2 latach oraz 3 latach

Wyniki angiograficzne po 180 dniach dla podgrupy 1 grupy B (grupa B1) wykazały późną utratę światła równą 0,19 mm (N = 42), co jest wartością porównywalną do 0,10 mm późnej utraty światła (N = 23) dla systemu stentów wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE V (XIENCE V EECSS) 3,0 x 18 mm stwierdzanej w badaniu SPIRIT FIRST First-In-Man i lepszą od wyniku 0,43 mm w grupie A (N = 26).

Po 180 dniach wyniki badania IVUS w grupie B1 pokazały ograniczony przerost nieointymy w rusztowaniu; zmniejszenie objętości (VO) wyniosło 1,2% (N = 40), a powierzchnia przerostu nieointymy wyniosła 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Powyższe wyniki korzystnie prezentują się w porównaniu do systemu XIENCE V EECSS w badaniu SPIRIT FIRST (VO 8,0% [N = 21] oraz powierzchnia NIH 0,56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) oraz od wyników grupy A (VO 5,3% [N = 25] oraz powierzchnia NIH 0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). Podobnie jak w grupie A, wyniki badania IVUS po 6 miesiącach pokazały istotne zmniejszenie średniej powierzchni światła naczyńa (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] po zabiegu w porównaniu z 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] po 180 dniach, p = 0,0048). Powierzchnia naczyńa podobna, porównywalna między badaniem wyjściowym i w kontroli po 180 dniach (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] w porównaniu z 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), wskazując brak występowania istotnego remodelingu ośrodkowego i dośrodkowego.

Wyniki angiograficzne po 1 roku dla podgrupy 2 grupy B (grupa B2) wykazały późną utratę światła równą 0,27 mm (N = 56), co jest wartością porównywalną do 0,23 mm późnej utraty światła (N = 22) dla XIENCE V 3,0 x 18 mm stwierdzanej w badaniu SPIRIT FIRST. Po 1 roku wyniki badania IVUS w grupie B2 (N = 54) pokazały ograniczony przerost nieointymy w rusztowaniu, a odsetek zwężenia pola w rusztowaniu i powierzchnia przerostu nieointymy były minimalne (odpowiednio 1,43% i 0,09 mm<sup>2</sup>), z czasem obserwowano statystycznie zmniejszenie, lecz nieistotne klinicznie zwiększenie całkowitego pola powierzchni średniia międzyściennej z jednoczesnym zwiększeniem pola powierzchni naczyńa. Co więcej, średnia powierzchnia światła naczyńa pozostała stabilna od wykonania zabiegu (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup> do 1 roku (6,33 ±1,17 mm<sup>2</sup>). W badaniu OCT nie stwierdzono znaczącej zmiany w średniej i minimalnej powierzchni rusztowania po zabiegu i po 1 roku (N = 21). Zaobserwowano zmniejszenie minimalnej powierzchni światła, a średnia powierzchnia światła zwiększyła się znacząco w wyniku powiększenia średniej powierzchni nieointymy (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), ale była klinicznie nieistotna. Stenoza powierzchni światła zwiększyła się znaczenie pod względem statystycznym z 20,2% po zabiegu do 26,9% po 1 roku, ale była klinicznie nieistotna. Dane te dostarczają dalszego potwierdzenia, że nie występowało zmniejszenie powierzchni rusztowania.

Wyniki obrazowania po 2 latach dla podgrupy 1 grupy B (grupa B1) wykazały późną utratę światła naczyńa w rusztowaniu równą 0,27 mm (N = 38), co jest wartością porównywalną do późnej utraty światła stwierdzanej po 1 roku dla grupy B2, ale mniejszą od 0,33 mm (N = 83) stwierdzanej w przypadku XIENCE V w badaniu SPIRIT II. Dane IVUS po 2 latach (N = 33) wykazały ustalenie unikalne dla systemu Absorb BVS, czyli powiększenie średniej powierzchni rusztowania w okresie od 6 miesięcy do 2 lat (6,42 w porównaniu do 7,08 mm<sup>2</sup> p < 0,0001). To powiększenie było większe od stwierdzonego wzrostu przerostu nieointymy i wywarzyło mu późne zwiększenie średniej powierzchni światła naczyńa (6,36 w porównaniu do 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Ustalenia IVUS były zgłaszane z porównywalną sparowaną (serijną) analizą po zabiegu, po 6 miesiącach i po 2 latach. Podobnie dane OCT (N = 23) były zgłaszane wraz ze sparowaną (serijną) analizą i wykazały, że w okresie od 6 miesięcy do 2 lat średnia powierzchnia rdzenia rozprzki zmniejszyła się z 0,20 do 0,15 mm<sup>2</sup>, (p < 0,0001); średnia powierzchnia nieointymy wzrosła, ale po 2 latach była nadal minimalna (1,43 w porównaniu do 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001), zaś średnia powierzchnia światła nie zmieniła się. Ponadto średnia powierzchnia rusztowania zwiększyła się z 7,47 na 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) w okresie po zabiegu do 2 lat, wskazując na utratę integralności mechanicznej rusztowania i potencjalne rozszerzenie naczyńa. Pokrycie rozprzki rusztowania nieointymą było niemal kompletne po 6 miesiącach (98%) i po 2 latach (99%).

Po 3 latach od zabiegu, wyniki IVUS dla podgrupy 2 grupy B (grupa B2, N=44) wykazały powiększenie rusztowania (średnia powierzchnia rusztowania rzędu 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu do 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p < 0,0001) oraz zwiększenie średniej powierzchni światła naczyńa (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu do 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p = 0,0006). Późne powiększenie światła naczyńa jest szczególnie interesujące, ponieważ zachowano powierzchnię naczyńa (średnia powierzchnia naczyńa rzędu 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu do 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p = 0,407) pomimo zwiększenia powierzchni nieointymy (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu do 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p < 0,0001). Wyniki OCT po 3 latach (N = 18) także wykazały powiększenie rusztowania pomiędzy 1 rokiem a 3 latami (średnia powierzchnia rusztowania rzędu 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu z 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p = 0,0008). Powierzchnia światła naczyńa pozostała względnie stabilna (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> po 1 roku, w porównaniu z 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p = 0,679). Powierzchni naczyńa

nie mierzono, ponieważ OCT nie może wyznaczyć granicy zewnętrznej błony przestęj. Ogólnie, przerost nieointymy pozostawał niewielki, chociaż obserwowano wzrost w przerostie nieointymy pomiędzy 1 rokiem a 3 latami (średnia powierzchnia nieointymy 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 1 roku w porównaniu z 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 3 latach, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Omówienie

Do badania włączono 101 pacjentów, a dane kliniczne dostępne są z okresu 3 lat obserwacji dla całej grupy. Dodatkowo dostępne są dane z badań obrazowych po 180 dniach i po 2 latach dla 45 pacjentów w grupie B1 oraz po 1 roku oraz 3 latach dla 56 pacjentów w grupie B2. Sumarycznie system Absorb BVS okazał się bardzo skuteczną (98% współczynnik udanych zabiegów, 100% współczynnik udanych zastosowań urządzenia) oraz bezpieczny w okresie do lat od implantacji. Po 3 latach współczynnik występowania incydentów MACE pozostawał niski i wynosił 3,4% i 10,0% odpowiednio w grupie A i B badania ABSORB. Ponadto nie stwierdzono przypadków zgonów sercowych ani zakrzepicy w rusztowaniu w żadnej z grup. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że w badaniach grupy A i B udało się zachować skuteczność i bezpieczeństwo.

Badania obrazowe grupy B wykazały, że między 1 a 3 rokami stabilizuje się późna utrata światła naczyńa w rusztowaniu. W grupie B1 i grupie B2 wyniki IVUS wskazują na późne rozprężenie rusztowania, a wymiary światła, odpowiednio pomiędzy 6 miesiącami a 2 latami, oraz pomiędzy 1 rokiem i 3 latami były zgodne z rozprężaniem rusztowania zaobserwowanym za pomocą OCT. Wyniki te sugerują, że biorąc pod uwagę rusztowania towarzyszące utratę integralności strukturalnej, Zjawisko to jest unikalne dla biorosobowalnych rusztowań nacyniowych i pozostaje w przeciwieństwie do seryjnego obrazowania IVUS metalicznych stentów uwalniających lek, przy czym nie obserwowano podobnego rozszerzenia światła<sup>5</sup>. Trwają badania kontrole. Kontrola prowadzona będzie przez 5 lat od rozpoczęcia badania.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Podstawowym celem badania ABSORB EXTEND jest kontynuacja oceny bezpieczeństwa i działania systemu Absorb BVS w większej populacji pacjentów i w szerszym zakresie geograficznym. W tym badaniu zbierane są dane kliniczne bez skutków intensywnego obrazowania. Leczone zmiany są nieco mniej złożone niż te, które były brane pod uwagę w poprzednich badaniach ABSORB. Dopuszczalne są dłuższe zmiany, leczone zaplanowany nakładaniem się kolejnych stentów systemu Absorb BVS lub użyciem dłuższych stentów Absorb BVS, gdy będą dostępne. W poniższym rozdziale opisano pokrótce plan badania oraz pośrednie wyniki leczenia w ramach badania ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Metodologia i stan obecny

Badanie ABSORB EXTEND to prospektywne, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, prowadzone w jednej grupie, w którym planuje się zarejestrowanie do 1000 pacjentów w maksymalnie 100 ośrodkach na całym świecie. U każdego pacjenta będzie leczone maksymalnie dwie powstałe de novo zmiany w natynnych tętnicach wieńcowych w różnych naczyńach ośrodkowych. Do badania ABSORB EXTEND można rejestrować pacjentów o docelowej długości zmiany ≤ 28 mm i rozmiarach naczyń referencyjnych odpowiednich do leczenia systemem Absorb BVS. Od początku rejestracji do badania dostępny był system Absorb BVS o wymiarach 3,0 x 18 mm. Systemy o wymiarach 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 i 3,5 x 28 mm zostaną włączone do badania, gdy staną się dostępne. Rekrutacja do badania ABSORB EXTEND zakończono z wynikiem 807 pacjentów w październiku 2013 roku. Pacjentów będzie się obserwować przez okres do 3 lat.

#### 8.4.2 Zestawienie wyników klinicznych z okresu 1 roku (z odcięciem danych pośrednich)

W przypadku 605 pacjentów zarejestrowanych do badania ABSORB EXTEND na dzień 3 grudnia 2012, uzyskano dane z badań kontrolnych po 37 dniach (30 dni z 7-dniowe okno czasowe), 194 dniach (180 dni ± 14-dniowe okno czasowe) i 393 dniach (365 dni ± 28-dniowe okno czasowe) dla odpowiednio 591, 537 i 450 pacjentów (**Tabela 6**). Złotne punkty końcowe są prezentowane za pomocą definicji protokołu do zawału mięśnia sercowego. Złożone punkty końcowe są otrzymane na podstawie obliczeń niehierarchicznych, chyba że zaznaczono inaczej.

**Tabela 6: ABSORB EXTEND — Pacjenci z działaniami niepożądanymi związanymi z niedokrwieniem w okresie 393 dni (cała populacja zarejestrowanych pacjentów)**

| Zdarzenia                                       | ABSORB EXTEND 0–37 dni (N = 591) | ABSORB EXTEND 0–194 dni (N = 537) | ABSORB EXTEND 0–393 dni (N = 450) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hierarchiczne poważne incydenty wieńcowe</b> | 3,0% (14/591)                    | 3,0% (16/537)                     | 4,2% (19/450)                     |
| <b>Hierarchiczne TVF</b>                        | 2,4% (14/591)                    | 3,4% (18/537)                     | 4,7% (21/450)                     |
| <b>Obliczenia niehierarchiczne</b>              |                                  |                                   |                                   |
| Zgon sercowy                                    | 0,2% (1/591)                     | 0,2% (1/537)                      | 0,2% (1/450)                      |
| Zawał mięśnia sercowego (MI)                    | 2,4% (14/591)                    | 2,8% (15/537)                     | 2,9% (13/450)                     |
| Zawał z załamkiem Q                             | 0,7% (4/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 0,9% (4/450)                      |
| Zawał bez załamka Q                             | 1,7% (10/591)                    | 2,2% (12/537)                     | 2,0% (9/450)                      |
| ID-TLR                                          | 0,3% (2/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 1,8% (8/450)                      |
| ID-non-TLr TVR                                  | 0,0% (0/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 0,9% (4/450)                      |
| <b>Zakrzepica w rusztowaniu</b>                 | 0–30 dni                         | 0–194 dni                         | 0–393 dni                         |
| Pewna                                           | 0,3% (2/591)                     | 0,4% (2/536)                      | 0,7% (3/449)                      |
| Prawdopodobna                                   | 0,2% (1/591)                     | 0,2% (1/536)                      | 0,2% (1/449)                      |
| Pewna/ prawdopodobna                            | 0,5% (3/591)                     | 0,6% (3/536)                      | 0,9% (4/449)                      |

**Uwaga:** Pacjenci są liczeni tylko raz dla każdego typu zdarzenia w danym okresie. **Uwaga:** Wszystkie dane w tabeli zostały obliczone na podstawie danych z odcięcia danych na dzień 3 grudnia 2012.

Współczynnik MACE i TVF po 37 dniach wynoszące 2,4% były uwarunkowane zawałami mięśnia sercowego (10 zawałów bez załamka Q i 3 z załamkiem Q, hierarchicznie), z których każdy dotyczył naczyńa docelowego. Wystąpił jeden zgon sercowy zgodnie z definicją organizacji ARC. Całkowity niehierarchiczny współczynnik zawałów po 37 dniach wyniósł 2,4% (14/591) (10 zawałów bez załamka Q i 4 z załamkiem Q).

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JX. 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 Aug;2(4):339-47.

Współczynnik MACE wyniósł do 3,0% po 6 miesiącach, co można przypisać głównie 15 zawałom hierarchicznym i 1 zgnowi sercowemu. Współczynnik TVF po 6 miesiącach wyniósł 3,4% (18/537 [1 zgon sercowy, 15 zawałów i 2 ponowne rewaskularyzacje naczyńa docelowego poza zmianą docelową z powodu niedokrwienia, hierarchicznie]). Zgon jednego pacjenta, który zmarł po 108 dniach, został zaklasyfikowany jako zgon sercowy zgodnie z definicją ARC (0,2% po 194 dniach, 1/537). Nie wszczepiono Absorb BVS do zmiany docelowej u tego pacjenta ze względu na trudność podczas przechodzenia Absorb BVS przez zmianę. Wszczepiono natomiast metalowy stent wieńcowy uwalniający ewerolimus. W tym samym okresie współczynnik ID-TLR wyniósł 0,6% (3/537) ze względu na wystąpienie 2 incydentów ID-TLR podczas przeszekornej interwencji wieńcowej (PCI) i 1 incydentu ID-TLR podczas wszczepiania pomostów aortalno-wieńcowych (CABG). Współczynnik ponowne rewaskularyzacji naczyńa docelowego poza zmianą docelową z powodu niedokrwienia (ID-non-TLr TVR) wyniósł 0,6% (3/537) ze względu na wystąpienie 2 incydentów ID-non-TLr podczas wszczepiania pomostów aortalno-wieńcowych (CABG) i 1 incydentu ID-non-TLr TVR podczas przeszekornej interwencji wieńcowej (PCI).

Po 1 roku współczynnik MACE wyniósł 4,2% (19/450 [1 zgon sercowy, 13 zawałów (na badanie) i 5 przypadków ID-TLR, hierarchicznie]). Współczynnik TVF wyniósł 4,7% (21/450 [1 zgon sercowy, 13 zawałów (na badanie), 5 incydentów ID-TLR i 2 incydenty ID-non-TLr TVR, hierarchicznie]). Całkowity niehierarchiczny współczynnik zawałów (na badanie) po 393 dniach wyniósł 2,9% (13/450) (9 zawałów bez załamka Q i 4 z załamkiem Q).

#### 8.4.3 Zestawienie wyników klinicznych z okresu 2 lat (z odcięciem danych pośrednich)

W podgrupie pierwszych 250 pacjentów, których obserwowano przez okres 2 lat (758 dni) (odcięcie danych dla 19 lipca 2013 r.), wystąpił jeden przypadek zgonu sercowego oraz MACE po 758 dniach, a wskaźnik był niski (7,3%). Wskaźniki TLF i TVF były również niskie i wynosiły odpowiednio 6,9% i 8,1%. Ponadto zdefiniowany wskaźnik ARC pewnie+ z prawdopodobnej zakrzepicy w rusztowaniu dla 758 dni dla tej populacji wyniósł 0,8%.

**Tabela 7: ABSORB EXTEND — Pacjenci z działaniami niepożądanymi związanymi z niedokrwieniem w okresie 758 dni (250 z populacji zarejestrowanych pacjentów)**

| Zdarzenia                                    | 30 dni, n = 250 (30 ± 7 dni) | 6 miesięcy, n=250 (180 ± 14 dni) | 1 rok, n = 250 (365 ± 28 dni) | 2 lata, n = 250 (730 ± 28 dni) |
|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Hierarchicznie, zgodnie z protokołem         |                              |                                  |                               |                                |
| MACE                                         | 2,0% (5/250)                 | 2,8% (7/250)                     | 4,4% (11/250)                 | 7,3% (18/248)                  |
| TVF                                          | 2,0% (5/250)                 | 3,2% (8/250)                     | 4,8% (12/250)                 | 8,1% (20/248)                  |
| TLF                                          | 2,0% (5/250)                 | 2,8% (7/250)                     | 4,4% (11/250)                 | 6,9% (17/248)                  |
| Obliczenia niehierarchiczne                  |                              |                                  |                               |                                |
| MI (zgodnie z protokołem)                    | 2,0% (5/250)                 | 2,4% (6/250)                     | 2,8% (7/250)                  | 4,0% (10/248)                  |
| Zgon sercowy                                 | 0,0% (0/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/250)                  | 0,4% (1/248)                   |
| TLR                                          | 0,4% (1/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 2,0% (5/250)                  | 4,0% (10/248)                  |
| TLR spowodowana niedokrwieniem               | 0,0% (0/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 0,8% (2/250)                  | 2,0% (5/248)                   |
| Zakrzepica w rusztowaniu (ARC pewna/ prawd.) | 0,4% (1/250)                 | 0,4% (1/249)                     | 0,8% (2/249)                  | 0,8% (2/246)                   |

- Dane oznaczają % (liczba pacjentów ze zdarzeniem/liczba pacjentów)
- TLR = rewaskularyzacja leczonęj zmiany TVR = leczone naczyinie
- MACE = poważne incydenty wieńcowe (złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego lub rewaskularyzację zmiany docelowej spowodowaną niedokrwieniem)
- TLF = nieskuteczne leczenie zmiany (złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowy, TVMI, TVR na tle niedokrwienia)
- TVF = niepowodzenie związane z naczyiniem docelowym (złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowy, MI, TLR na tle niedokrwienia, Non-TLr TVR na tle niedokrwienia)

**Wnioske:** Pośrednie wyniki ABSORB EXTEND wykazały ponadto bezpieczeństwo i działanie systemu Absorb BVS przez 12 miesięcy i 24 miesiące w większej populacji pacjentów, w której można leczyć dłuższe zmiany. Kontrola prowadzona będzie przez maksymalnie 3 lata.

#### 8.5 Analiza dopasowania wskaźnika skłonności systemu Absorb BVS i XIENCE V

**Zasada i metoda:** Abbott Vascular wykorzystuje swoje obszne zasoby historycznych danych klinicznych dotyczących stentów XIENCE V jako grupy kontrolną do porównań z aktualnie dostępnymi danymi klinicznymi na temat Absorb BVS, stosując metodę wskaźnika skłonności. Analiza wskaźnika skłonności to sprawdzona metoda statystyczna, powszechnie uznana i stosowana w badaniach klinicznych, a także przez instytuty naukowe i statystyczne do porównań danych z badań nierandomizowanych. Metoda ta dopasowuje niezrównoważenie charakterystyk wyjściowych między grupą badaną i kontrolną, osiąga dopasowanie między dwoma grupami i w wyniku tego redukuje rzeczywiste i potencjalne odchylenia w analizie porównawczej. Po dopasowaniu wskaźnika skłonności charakterystyki wyjściowe między dwoma grupami są bardziej zrównoważone i w konsekwencji tego porównania wyników badań klinicznych są bardziej pewne. Kluczowe wyniki dla 6-miesięcznej i 1-rocznej analizy skłonności, porównujące dane Absorb BVS względem XIENCE V zostały przedstawione z użyciem metody odwrotnego ważenia wskaźnika skłonności (IPSW<sup>6</sup>). Analiza skłonności w późniejszym czasie zostanie przeprowadzona, gdy dostępne będą dane z większych badań. Wyniki tego porównania są potwierdzone w trakcie bieżących badań klinicznych.

#### 8.5.1 6-miesięczna analiza skłonności

Do tej analizy 6-miesięcznej zostały wykorzystane dane trzydziestu ośmiu pacjentów z podgrupy 1 grupy B ABSORB i 73 pacjentów XIENCE V, którym wszczepiono stenty 3,0 x 18 mm SPIRIT FIRST i SPIRIT II z 6-miesięcznymi danymi analizy angiografii ilosciowej. Niedopasowanie wskaźniki MACE po 6 miesiącach wynosiły odpowiednio 2,63% (1/38) i 4,11% (3/73).

**Wyniki:** Dopasowanie wskaźnika skłonności zapewniło dopasowanie wielkości prób wynoszące 34 (Absorb BVS) i 66 (XIENCE V) z odpowiednio 38 i 73 w niedopasowanych grupach. Dopasowane dane były bardziej zrównoważone w demograficznych i angiograficznych charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy dwiema grupami. Po 6 miesiącach ich wyniki kliniczne oraz angiograficzne były porównywalne. Dopasowane

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

współczynnik MACe po 6 miesiącach wynosiły 2,01% (0,7/34) i 5,27% (3,5/66) odpowiednio dla grupy Absorb BVS i grupy XIENCE V (Tabela 8) z obserwowanym mniejszym MACe w grupie Absorb BVS, co stanowi stałą tendencję w przypadku wyników z niedopasowanych grup.

Tabela 8: MACe po 6 miesiącach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

| Wyniki kliniczne po 6 miesiącach | System Absorb BVS (N = 34) | XIENCE V (N = 66)           | Wartość p |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------|
| MACe [95% CI]                    | 2,01% (0,7) [0,00%, 6,73%] | 5,27% (3,5) [0,00%, 10,66%] | 0,4398    |

Późna utrata światła w urzędzeniu po 6 miesiącach w grupach dopasowanych metodą IPSW wynosiła 0,14 ± 0,18 mm dla systemu Absorb BVS w porównaniu do 0,12 ± 0,26 mm dla systemu XIENCE V EECSS, co przedstawiało nieznamienne statystycznie różnice w wynikach pomiędzy systemem Absorb BVS i XIENCE V EECSS (P = 0,68). Podobnie wyniki w zakresie % średnicy stenozy w urzędzeniu, późnej utracie światła w segmencie i % średnicy stenozy w segmencie nie były znamienne pomiędzy dwoma urządzeniami w dopasowanej analizie wskaźnika skłonności (Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki angiograficzne po 6 miesiącach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

| Wyniki QCA po 6 miesiącach             | System Absorb BVS (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | Wartość p |
|----------------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------|
| % średnicy stenozy w urządzeniu        | 17,59 ± 8,61               | 15,27 ± 9,50      | 0,2347    |
| % średnicy stenozy w segmencie         | 23,87 ± 9,48               | 23,83 ± 12,23     | 0,987     |
| Późna utrata światła w urządzeniu (mm) | 0,14 ± 0,18                | 0,12 ± 0,26       | 0,6849    |
| Późna utrata światła w segmencie (mm)  | 0,11 ± 0,29                | 0,08 ± 0,28       | 0,7186    |

### 8.5.2 1-rocznna analiza skłonności

Przed dopasowaniem skłonności dostępne były dane łącznie 314 pacjentów z systemem Absorb BVS uzyskane z grupy B i zestaw danych pośrednich z ABSORB EXTEND oraz dane 905 pacjentów z XIENCE V uzyskane z badań SPIRIT FIRST, SPIRIT II i SPIRIT III z okresem kontroliowym wynoszącym 1 rok, niezależnie od rozmiaru urządzenia zastosowanego do leczenia. Niedopasowane wskaźniki MACe po 1 roku wynosiły odpowiednio 5,41% (17/314) i 5,64% (51/905).

**Wyniki:** Po dopasowaniu skłonności do analizy porównawczej pozostało 282 pacjentów z systemem Absorb BVS i 583 z systemem XIENCE V. Lepsze zróżnicowanie uzyskano między oboma grupami z bardziej wydajnymi zmianami zaobserwowanymi w charakterystyce zmiany, co nie stanowiło już zróżnicowania statystycznego między grupą Absorb BVS i XIENCE V. Współczynniki MI, ID-TLR, MACe i TLF (nieskuteczne leczenie zmiany określane jako zgón sercowy, zawał mięśnia sercowego wskutek zamknięcia naczyńa docelowego i ponowna reawaskularyzacja naczyńa docelowego spowodowana niedokrwieniem) były porównywalne między oboma dopasowanymi grupami po 37, 193 i 393 dniach. Zestawienie kluczowych wyników 1-rocznnych przedstawia Tabela 10. Po dopasowaniu współczynników MACe pozostały porównywalne z liczbowo niższym współczynnikiem uzyskanym dla Absorb BVS (4,15%, 11,7/282) w porównaniu z XIENCE V (5,63%, 32,8/583). Natomiast współczynnik zakrzepicy w rusztowaniu/stencie nie były dostatecznie zróżnicowane (0,40% kontra 0,52%, P = 0,80).

Tabela 10: Wyniki kliniczne po 1 roku na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

| Wyniki leczenia po 1 roku                                     | Absorb BVS (N = 282) | XIENCE V (N = 583)   | Wartość p |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| MACe [95% CI]                                                 | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,63% [3,76%, 7,50%] | 0,35      |
| MI [95% CI]                                                   | 2,64% [0,77%, 4,51%] | 2,52% [1,25%, 3,80%] | 0,92      |
| ID-TLR [95% CI]                                               | 1,95% [0,33%, 3,56%] | 3,10% [1,70%, 4,51%] | 0,33      |
| TLF [95% CI]                                                  | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,09% [3,30%, 6,87%] | 0,54      |
| Pewna/prawdopodobna zakrzepica w rusztowaniu/stencie [95% CI] | 0,40% [0,0%, 1,14%]  | 0,52% [0,0%, 1,11%]  | 0,80      |

**Omówienie:** Metoda korygowania wskaźnika skłonności umożliwiła zrównoważenie charakterystyk wyjściowych między grupą XIENCE V i Absorb BVS z różnych badań ABSORB i SPIRIT. Dopasowane wyniki wykazały, że Absorb BVS był porównywalny do stentu XIENCE V pod względem późnej utraci światła w stencie po 6 miesiącach i wyników klinicznych po 6 miesiącach i 1 roku po wszczepieniu oraz dostarcza dalszych danych potwierdzających porównywalność systemu Absorb BVS i XIENCE V dla powyższych parametrów pochodzących z danych niedopasowanych.

### 8.5.3 2-rocznna analiza skłonności

Dla momentu odjęcia danych z dnia 19 lipca 2013 r., przed wykonaniem analizy korygującej wskaźnika skłonności, przez 2 lata dostępnych było ogółem 250 pacjentów z BVS i 887 z XV. Po dokonaniu dopasowania pozostało 178 pacjentów z BVS i 293 z XV do analizy porównawczej.

**Wyniki:** Po dostosowaniu wskaźnika skłonności, wskaźniki dla MACe oraz TLF po 2 latach pozostały podobne między grupami Absorb BVS oraz XIENCE V (odpowiednio 6,7% w porównaniu do 8,9% dla MACe, oraz 6,2% w porównaniu do 8,2% dla TLF). Grupa BVS wykazywała tendencję do niższych wskaźników ID-TLR oraz zgónu sercowego w porównaniu do grupy XIENCE V, chociaż różnice nie były znamienne. Wskaźnik TVF po 2 latach był również liczbowo niższy w grupie BVS (7,3% w porównaniu do 12,3%, p = 0,09). Dopasowane wskaźniki pewnej/prawdopodobnej zakrzepicy w rusztowaniu/stencie były podobne dla Absorb BVS i XIENCE V po 2 latach (0,6%; 95% CI [0,01%, 3,09%] w porównaniu do 1,4%; 95% CI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). Zestawienie kluczowych danych przedstawiono poniżej w Tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki kliniczne po 2 latach na podstawie danych dopasowanych metodą IPSW

| Wyniki leczenia po 2 roku                             | Absorb BVS (N = 178) | XIENCE V (N = 293)    | Wartość p |
|-------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| Zgón sercowy [95% CI]                                 | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30      |
| MI [95% CI]                                           | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00      |
| ID-TLR [95% CI]                                       | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00      |
| TLF [95% CI]                                          | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47      |
| MACe [95% CI]                                         | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49      |
| TVF [95% CI]                                          | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09      |
| Pewna/prawdopodobna zakrzepica w rusztowaniu [95% CI] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65      |

**Uwaga:** Składniki (zgón sercowy, MI oraz ID-TLR) zaprezentowano jako nie-hierarchiczne

**Omówienie:** Porównywalność Absorb BVS do XIENCE V demonstrowana w odniesieniu do późnej utraci światła w rusztowaniu/stencie po 6 miesiącach (jedynie grupa B) i wyniki kliniczne po 6 miesiącach i 1 roku utrzymywały się do 2 lat po implantacji. Dane zbiorowe potwierdzają porównywalność Absorb BVS i XIENCE V w oparciu o analizy skłonności.

### 8.6 Korzyści związane z technologią bioreosorbowalnych rusztowań naczyniowych Absorb

W grupie A badania klinicznego ABSORB stwierdzono znakomite odległe wyniki kliniczne dla systemu Absorb BVS z niską częstością występowania poważnych incydentów wieńcowych (MACe) do 5 lat oraz niewystąpieniem zgónu sercowego, ponownej reawaskularyzacji leczonej zmiany spowodowanej niedokrwieniem, zawału mięśnia sercowego z zakażaniem Q i zakrzepicy w rusztowaniu. Grupa B badania ABSORB potwierdza te wyniki do 3 lat: w tym zdolność porównywalną do XIENCE V. Podobnie, wyniki kliniczne ABSORB EXTEND do 2 lat podtrzymują wyniki dla grup A oraz B. System Absorb BVS zapewnia więc wszystkie funkcje stentu uwalniającego lek, oferując jednocześnie potencjalnie korzyści w przyszłości wynikające z braku stałego implantu metalowego. Stopniowe zanikanie rusztowania umożliwia gojenie się naczyńa i odwrócenie funkcji naczyńa, jak przedstawiono to w Wynikach funkcji wazomotorycznej po 2 latach (punkty 8.2.4–8.2.5). Brak stałego implantu metalowego w tkance naczyńa może ułatwiać późniejsze interwencje w naczyńu/ zmianie docelowej lub gałęziach bocznych zarówno techniką przeszkołą, jak chirurgiczną, umożliwiając w ten sposób szerszy zakres opcji leczenia po bioreosorbującej rusztowaniu. Ponadto polimerowe implanty w przeciwieństwie do stałych implantów metalowych nie powodują powstawania artefaktów obrazu w trakcie nieinwazyjnego badania TK lub MR. Zapewnia to dodatkowe korzyści wynikające z faktu, że polimerowe bioreosorbowalne rusztowanie naczyniowe może okazać się bardziej kompatybilne ze zwiększającym się stosowaniem nieinwazyjnych metod obrazowania w kontroli, niż dzieje się w przypadku pacjentów ze stentami metalowymi, co potencjalnie ułatwia postępowanie z pacjentem i zapewnia korzyści ekonomiczne.

## 9.0 DOBÓR PACJENTÓW I LECZENIE

### 9.1 Dobór schematu leczenia

Opisane powyżej zagrożenia i korzyści dla pacjenta należy rozważyć przed użyciem systemu Absorb BVS. W doborze chorych uwzględnić należy ocenę ryzyka związanego z leczeniem przeciwpłytkowym. Szczegółą uwagę należy poświęcić pacjentom z niedawnym przebyciem zapaleniem błony śluzowej żołądka lub chorobą wrzodową.

Z systemem Absorb BVS należy stosować leki przeciwpłytkowe. Lekarze powinni korzystać z informacji z badań klinicznych SPIRIT I i ABSORB oraz wiedzy zawartej w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym leczenia rusztowań uwalniających leki z uwzględnieniem indywidualne potrzeby pacjenta, aby określić dawkę i czas trwania leczenia przeciwpłytkowego/ przeciwrzeczpliwego stosowanego u pacjentów w praktyce ogólnej. Zalecane jest leczenie trwające co najmniej sześć miesięcy.

Bardzo ważne jest przestrzeganie przez pacjentów zalecanego leczenia przeciwpłytkowego po zabiegu implantacji. Przedwczesne przerwanie zalecanego leczenia przeciwpłytkowego może skutkować wyższym ryzykiem zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgónu. Przed przeszkołą interwencją wieńcową (PCI), jeśli planowany jest zabieg chirurgiczny lub leczenie stomatologiczne wymagające wczesnego lub tymczasowego przerwania leczenia przeciwpłytkowego, lekarz oraz pacjent powinni dokładnie rozważyć zastosowanie rusztowania uwalniającego ewerolimus oraz związane z implantacją leczenia przeciwpłytkowego, jako odpowiedniej metody PCI. Jeśli po PCI wystąpi potrzeba przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego, zagrożenia i korzyści związane z zabiegami należy porównać z ryzykiem przedwczesnego lub tymczasowego przerwania leczenia przeciwpłytkowego.

Pacjenci wymagający przedwczesnego przerwania leczenia przeciwpłytkowego z powodu istotnego, aktywnego krwawienia powinni być obserwowani ze względu na możliwość wystąpienia incydentów sercowych. Po stabilizacji stanu należy możliwie jak najszybciej ponownie włączyć leczenie przeciwpłytkowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

## 10.0 WSKAZÓWKI DLA LEKARZA

### 10.1 Kontrola przed użyciem

Przed zastosowaniem systemu Absorb BVS ostrożnie wyjąć system z opakowania i sprawdzić, czy nie występują zgjęcia, zakałamnia i inne uszkodzenia. Sprawdzić, czy rusztowanie nie wykracza poza znaczniaki radiocieńcące balonika oraz czy jest dobrze przykrymowane do balonika cewnika. Nie należy używać systemu w przypadku zauważenia jakichkolwiek uszkodzeń.

### 10.2 Potrzebne materiały

- Cewniki prowadzące o minimalnej średnicy wewnętrznej 6F/0,070 cala/1,8 mm i kładzące odpowiednim do naczyńa docelowego
- 2–3 strzykawki (10–20 cm³)
- 1000 i/500 cm³ heparynizowanego roztworu soli fizjologicznej (HepNS)
- Prowadnik 0,36 mm (0,014 cala) x 175 cm (długość minimalna)
- Orotowa zastawka hemostatyczna o minimalnej średnicy wewnętrznej 2,44 mm (0,096 cala)

- Środek cieniujący rozcieńczony roztworem soli fizjologicznej w stosunku 1:1
- Urządzenie do napełniania
- Kranik trójdrożny
- Torquer
- Introducer prowadnika

### 10.3 Wybór naczyńa i zmiany

- Obrazowanie ilościowe jest zalecane do oceny wyjściowej średnicy leczonego naczyńa, aby odpowiednio wybrać rozmiar systemu Absorb BVS.
- Zakres średnic leczonego naczyńa, które można zaopatrzyć w procedurze, przedstawiony jest w Tabeli 12 razem ze średnicą stosowanego systemu Absorb BVS.

Tabela 12: Zakresy średnicy naczyńa docelowego oraz średnica systemu Absorb BVS do zastosowania

| Średnica naczyńa docelowego dystalnie i proksymalnie | Średnica systemu Absorb BVS do zastosowania |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm i ≤ 3,0 mm                                  | 2,5 mm                                      |
| ≥ 2,5 mm i ≤ 3,3 mm                                  | 3,0 mm                                      |
| ≥ 3,0 mm i ≤ 3,8 mm                                  | 3,5 mm                                      |

- W sytuacjach, gdy średnica naczyńa i długość zmiany wymagają różnych rozmiarów rusztowania, wybór rozmiaru dokonywany jest na podstawie decyzji lekarza.

### 10.4 Przygotowanie urządzenia

#### 10.4.1 Zdejmowanie opakowania

**Uwaga:** Torebka foliowa stanowi wystyracającą barierę. Sterylny produkt zawarty jest w tej jednej torebce — nie ma drugiej torebki.

- Otworzyć torebkę, rozpoczynając od górnego rogu.
- Ostrożnie wyjąć system zakładania z rurki ochronnej w celu przygotowania systemu zakładania.
- Nie zginać ani nie skręcać rurki podskórnej podczas wyjmowania.

#### 10.4.2 Zdejmowanie nasadki z podwójną warstwą

- Przytrzymując dalszy trzon cewnika jedną ręką, drugą ręką chwycić tylko żółtą zewnętrzną nasadkę i delikatnie przesunąć ją dystalnie.
- Otworzy się podłużna szczelina na wewnętrznej nasadce i będzie widoczna.
- Mandryn i nasadka z podwójną warstwą są zdejmowane jednocześnie z systemu zakładania poprzez kontynuację przesuwania żółtej nasadki dystalnie, do momentu, gdy warstwy wewnętrznej i zewnętrznej nasadki z podwójną warstwą oraz mandryn są już wolne od systemu cewnika. Patrz punkt 6.1 Sposób postępowania z rusztowaniem — środki ostrożności. Nie należy używać urządzenia, jeżeli nie można zdjąć nasadki, jak wskazano.
- Sprawdzić, czy rusztowanie nie wykracza poza znaczniaki radiocieńcące balonika, a elementy rozpróki rusztowania nie występują się ku górze. Nie należy używać systemu w przypadku zauważenia jakichkolwiek uszkodzeń.

#### 10.4.3 Płukanie kanału prowadnika

- Przeplukać kanał prowadnika roztworem HepNS, dopóki płyn nie zacznie wypływać z naczyńa wyjściowego w prowadniku.  
**Uwaga:** Unikać manipulacji rusztowaniem podczas przepłukiwania światła prowadnika, ponieważ może to zakłócać umieszczenie rusztowania na baloniku.

#### 10.4.4 Przygotowanie systemu zakładania

- Przygotować urządzenie do napełniania/strzykawkę z rozcieńczonym środkiem cieniującym.
- Przyłączyć urządzenie do napełniania/strzykawkę do kranika trójdrożnego; podłączyć do portu napełniania produktu. Nie zginać rurki podskórnej produktu przy podłączaniu do urządzenia do napełniania/strzykawki.
- Ustawić system zakładania pionowo, końcówką do dołu.
- Otworzyć kranik do systemu zakładania; zastosować podciśnienie przez 30 sekund; zwolnić do położenia neutralnego w celu napełnienia środkiem cieniującym.
- Zamknąć kranik do systemu zakładania; usunąć powietrze z urządzenia do napełniania/strzykawki.
- Powtórzyć czynności 3 do 5 aż do całkowitego usunięcia powietrza. Jeżeli nie udało się usunąć pęcherzyków powietrza, nie należy używać produktu.
- Jeśli użyto strzykawki, przyłączyć do kranika wcześniej przygotowane urządzenie do napełniania balonika.
- Otworzyć kranik do systemu zakładania.
- Pozostać kranik w położeniu neutralnym.

**Uwaga:** Podana na etykiecie średnica rusztowania odnosi się do wewnętrznej średnicy rozprężonego rusztowania.

### 10.5 Procedura zakładania

- Przygotować dostęp do naczyńa zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania.
- Wstąpienie rozszerzyć zwężenie za pomocą cewnika do przezskórnej śródnacyniowej angioplastyki wieńcowej.** Zdecydowanie zaleca się predylatację; można ją również stosować do odpowiedniego ustawienia rozmiaru naczyńa.  
**Uwaga:** Należy ograniczyć długość predylatacji za pomocą balonika PTCA, aby zapobiec wygenerowaniu obszaru uszkodzeń naczyńa wykraczającego poza brzozi rusztowania Absorb.
- Podać standardową dawkę śródwieńcową nitrogliceryny przed zakończeniem RVD w strefie docelowej.
- Utrzymać neutralne ciśnienie w urządzeniu do napełniania. Otworzyć obrotową zastawkę hemostatyczną tak szeroko, jak to możliwe.
- Zaladować system zakładania na bliższą część prowadnika, przez cały czas utrzymując prowadnik w pozycji przechodzącej przez zmianę docelową.
- Przesuwać system zakładania po prowadniku w kierunku naczyńa docelowego. Używać znaczników radiocieńcących balonika w celu określenia położenia rusztowania w stosunku do zwężenia; wykonać badanie angiograficzne, aby potwierdzić położenie rusztowania.

**Uwaga:** Jeśli konieczne jest usunięcie systemu rusztowania przed założeniem, należy dopilnować, aby cewnik prowadzący był umieszczony współosiowo względem systemu zakładania i ostrożnie wycofywać system zakładania do cewnika prowadzącego. Jeżeli w **którymkolwiek momencie** podczas wyjmowania rusztowania do cewnika prowadzącego stwierdzi się **nietypowy opór**, system zakładania oraz cewnik prowadzący powinny zostać **usunięte jako jedna jednostka**. Należy tego dokonać w warunkach bezpośredniej wizualizacji przy użyciu fluoroskopii.

7. Zamknąć obrotową zastawkę hemostatyczną. Rusztowanie jest gotowe do rozprężenia.

10.6 Procedura rozprężania

1. **PRZESTROGA: Sprawdzić na etykiecie produktu wewnętrzną średnicę rusztowania *in vitro*, ciśnienie nominalne oraz wartość ciśnienia rozzerwania balonika (RBP).**
2. Przed rozprężeniem ponownie potwierdzić prawidłowe umieszczenie rusztowania względem docelowego zżęźnienia przy użyciu znaczników radiocieniąjących balonika.
3. Powoli rozprężyć rusztowanie, zwiększając ciśnienie w systemie zakładania o **2 atmosfery co 5 sekund**, dopóki rusztowanie nie ulegnie całkowitemu rozprężeniu. Utrzymywać ciśnienie przez 30 sekund. Całkowicie rozprężyć rusztowanie przez napełnianie do wartości minimalnie rzędu ciśnienia nominalnego. Akceptowana praktyka generalnie celuje w początkowe ciśnienie rozprężania, za pomocą którego osiąga się stosunek wewnętrznej średnicy rusztowania wynoszący 1,1-krotność średnicy naczyńa referencyjnego.
- PRZESTROGA: Nie przekraczać oznaczonej wartości ciśnienia rozzerwania balonika (RBP) rzędu 16 atm (1621 kPa) ani maksymalnej średnicy rozprężenia rusztowania.**
4. Należy stosować wizualizację fluoroskopową podczas rozszerzania rusztowania w celu prawidłowego ocenienia optymalnej średnicy rusztowania w stosunku do dystalnej i proksymalnej średnicy tętnicy wieńcowej (średnic naczyń referencyjnych). Optymalne rozszerzenie rusztowania i należyte przyleganie wymagają, aby rusztowanie pozostawało w pełnym kontakcie ze ścianą tętnicy.
5. W razie potrzeby system zakładania można ponownie napełnić lub dodatkowo napełnić w celu uzyskania całkowitego przylegania rusztowania do ściany naczyńa. Należy w pełni pokryć całą zmianę i część traktowaną balonikiem (w tym rozwarstwienia) rusztowaniem Absorb, co pozwala na odpowiednie pokrycie rusztowania zdrową tkanką, proksymalnie i dystalnie do zmiany.
6. Opróżnić balonik, stosując przez 30 sekund podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Potwierdzić całkowite opróżnienie balonika przed przystąpieniem do przesuwania systemu zakładania. Jeżeli podczas wycofywania systemu zakładania stwierdzi się nietypowy opór, należy zwrócić szczególną uwagę na pozycję cewnika prowadzącego.  
**Uwaga:** Aby zapoznać się z instrukcją wycofywania systemu zakładania, patrz punkt 10.8 Procedura usunięcia.
7. Potwierdzić pozycję rusztowania i rozprężanie przy użyciu standardowych technik angiograficznych. Dla optymalnych wyników cały zżęźniony odcinek tętnicy powinien być objęty rusztowaniem. Należy stosować wizualizację fluoroskopową podczas rozszerzania rusztowania w celu prawidłowego ocenienia optymalnej średnicy rozprężonego rusztowania w stosunku do średnicy) tętnicy wieńcowej dystalnie i proksymalnie. Optymalne rozszerzenie wymaga, aby rusztowanie pozostawało w pełnym kontakcie ze ścianą tętnicy, co można ułatwić za pomocą rutynowej angiografii, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) lub optycznej tomografii koherentnej (OCT).
8. **Zaleca się przeprowadzenie postdyfatacji za pomocą balonika o małej podatności** zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w punkcie 10.7, tak długo, jak odcinek poddawany postdyfatacji znajduje się w dopuszczalnych granicach rozprężenia rusztowania.

10.7 DALSZE ROZPRĘŻANIE ZAŁOŻONEGO RUSZTOWANIA

1. **ZAŁOŻONYCH RUSZTOWAŃ NIE NALEŻY POZOSTAWIAĆ W STANIE NIEROZPRĘŻONYM.**  
Rozprężone rusztowania powinny dobrze przylegać do ściany naczyńa. Aby osiągnąć optymalne przyleganie rusztowania, zaleca się postdyfatację za pomocą niskoprofilowego, wysokociśnieniowego balonika o małej podatności tak długo, jak odcinek poddawany postdyfatacji znajduje się w dopuszczalnych granicach rozprężenia rusztowania. Należy ostrożnie wprowadzić prowadnik do naczyńa z uprzednio założonym rusztowaniem, uważając, aby nie uszkodzić geometrii rusztowania. Postdyfatację należy wykonać wyłącznie balonikami dostosowanymi wielkością do granic rusztowania. **Kartę zgodności wybranego balonika o małej podatności należy uważnie przeczytać przed dyfatacją i użyć właściwego maksymalnego ciśnienia, aby zapewnić, że rusztowanie nie zostanie nadmiernie rozszerzone.** Wartość graniczna dyfatacji rusztowania wynosi 0,5 mm powyżej średnicy nominalnej w przypadku każdego rozmiaru rusztowania.  
**PRZESTROGA: Nie należy rozpręzać rusztowania powyżej wartości granicznej rozszerzania wynoszącej 0,5 mm powyżej średnicy nominalnej. Nadmierne rozszerzenie może skutkować uszkodzeniem rusztowania.**
- | Nominalna średnica rusztowania | Ograniczenie rozszerzania           |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| 2,5 mm                         | 3,00 mm                             |
|                                | Maksymalna średnica po rozszerzeniu |
| 3,0 mm                         | 3,50 mm                             |
|                                | Maksymalna średnica po rozszerzeniu |
| 3,5 mm                         | 4,00 mm                             |
|                                | Maksymalna średnica po rozszerzeniu |
2. Jeśli konieczne jest użycie więcej niż jednego urządzenia Absorb BVS do zaopatrzania zżęźnienia w obszarze poszerzonym balonem, zalecane jest, by rusztowania nakładały się w zakresie od 1 mm do maksymalnie 4 mm, aby uniknąć ponownego zżęźnienia między rusztowaniami. Aby upewnić się, że nie ma odstępów między rusztowaniami, znaczniki balonika drugiego systemu Absorb BVS powinny znajdować się wewnątrz rozprężonego rusztowania przed rozszerzeniem. Nie jest zalecane stosowanie więcej niż dwóch urządzeń Absorb BVS do zaopatrywania jednego zżęźnienia.
  3. Upewnić się, że końcowa średnica rusztowania jest zgodna ze średnicą naczyńa referencyjnego, aby **ZAPEWNIĆ DOBRE PRZYLEGANIE RUSZTOWANIA**. Ponownie potwierdzić pozycję rusztowania i wyniki angiografii. Powtarzać napełnianie aż do uzyskania zamierzonego celu.

10.8 Procedura usunięcia

Wycofanie cewnika systemu zakładania/balonika do postdyfatacji z założonego rusztowania:

1. Opróżnić balonik, stosując podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Opróżnienie większych i dłuższych baloników zajmie więcej czasu (aż do 30 sekund), niż mniejszych i krótszych. Potwierdzić fluoroskopowo opróżnienie balonika.
  2. Nastawić urządzenie do napełniania na podciśnienie lub ciśnienie neutralne.
  3. Otworzyć całkowicie obrotową zastawkę hemostatyczną.
  4. Ustabilizować pozycję cewnika prowadzącego tuż przy ujściu tętnicy wieńcowej i zakotwiczyć w miejscu. Utrzymać pozycję prowadnika w poprzek odcinka z założonym rusztowaniem.
  5. Delikatnie wyjąć system zakładania, zachowując powolny i stały nacisk.
  6. Zamknąć obrotową zastawkę hemostatyczną.
- W przypadku napotkania oporu podczas wycofywania cewnika z założonego rusztowania, należy zastosować poniższe czynności, aby polepszyć ponowne obciskanie balonika:**
- Ponownie napełnić balonik aż do ciśnienia nominalnego, opróżnić i zmienić ciśnienie na neutralne.
  - Powtórzyć powyższe czynności 1–5.
  - Dokonać ponownej oceny obszaru z założonym rusztowaniem po usunięciu balonika dla zapewnienia optymalnego przylegania.
- Uwaga:** Po udanym wycofaniu balonika z założonego rusztowania, w przypadku napotkania w **którymkolwiek momencie** jakiegokolwiek oporu przy wycofywaniu systemu zakładania lub balonika do postdyfatacji do cewnika prowadzącego, **należy wyjmować cały system jak pojedynczą jednostkę**. Instrukcja usuwania systemu znajduje się w punkcie 6.4 Usuwanie rusztowania/systemu — środki ostrożności.

# Absorb

## Felszívódó értámasz rendszer (BVS)

### HASZNÁLATI TUDNIVALÓK FELÍRÓ ORVOSOK SZÁMÁRA

#### Tartalomjegyzék

- 1.0
- AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA
1. táblázat: Az Absorb BVS rendszer gyógyszertertartalma
2. táblázat: *In vitro* eszközsPECIFIKÁCIÓK
3. táblázat: TagAlert ablakában látható jelzések, használati utasítás és ártalmatlanítás
- 2.0
- KISZERELÉS
- 3.0
- JÁVALLATOK
- 4.0
- ELLENJÁVALLATOK
- 5.0
- FIGYELMEZTETÉSEK
- 6.0
- ÖVINTÉZKEDÉSEK
- 6.1
- Az értámasz kezelése – Övintézkedések
- 6.2
- Az értámasz behelyezése – Övintézkedések
- 6.3
- Egyéb eljárásokkal együtt történő alkalmazás
- 6.4
- Az értámaszrendszer eltávolítása – Övintézkedések
- 6.5
- A beültetést követően – Övintézkedések
- 6.6
- MRI-vel kapcsolatos nyilatkozat
- 6.7
- Gyógyszerkölcsonhatások
- 6.8
- Terhesség
- 7.0
- MELLÉKHATÁSOK
- 7.1
- Megfigyelt mellékhatások
- 7.2
- Lehetséges mellékhatások
- 8.0
- AZ ABSORB BVS RENDSZER KLINIKAI VIZSGÁLATAI
- 8.1
- ABSORB klinikai vizsgálat
- 8.2
- ABSORB „A” kohorsz
- 8.2.1
- Módszertan és jelenlegi állapot
- 8.2.2
- Klinikai eredmény az 5. évben
4. táblázat: Klinikai eredmény az 5. évben
- 8.2.3
- Angiográfias, IVUS és OCT eredmények a 180. napon és 2 év után
- 8.2.4
- A vazomotoros funkció eredményei a 2. év végén
1. ábra: A proximális, a támasztott és a disztális szegmensekben végzett acetilkolin és Methergine vizsgálatok eredményei
- 8.2.5
- Diskusszió
- 8.3
- ABSORB „B” kohorsz
- 8.3.1
- Módszertan és jelenlegi állapot
- 8.3.2
- A teljes „B” kohorsz klinikai eredményei
5. táblázat: A „B” kohorsz rangersorolt klinikai eredményei (ITT populáció)
- 8.3.3
- Angiográfias, IVUS és OCT eredmények a 180. napon, 1, 2 és 3 év után
- 8.3.4
- Diskusszió
- 8.4
- ABSORB EXTEND
- 8.4.1
- Módszertan és jelenlegi állapot
- 8.4.2
- A klinikai eredmények összefoglalása az 1. évig (előzetes adatok)
6. táblázat: ABSORB EXTEND Betegek, akiknél ischaemia okozta mellékhatások jelentkeztek 393 napos időszak alatt (az összes regisztrált alany)
- 8.4.3
- A klinikai eredmények összefoglalása a 2. évig (előzetes adatok)
7. táblázat: ABSORB EXTEND Betegek, akiknél ischaemia okozta mellékhatások jelentkeztek 758 napos időszak alatt (250 regisztrált alany)
- 8.5
- Az Absorb BVS rendszer és az XIENCE V hajlamossági mutatóval korrigált elemzése
- 8.5.1
- 6 hónapos hajlamossági analízis
8. táblázat: A 6. havi MACE arány IPSW szerint korrigált adatok alapján
9. táblázat: 6. havi angiográfias eredmények IPSW szerint kiigazított adatok alapján
- 8.5.2
- 1 éves hajlamossági analízis
10. táblázat: 1. éves klinikai eredmények IPSW szerint korrigált kohorszok alapján
- 8.5.3
- 2 éves hajlamossági analízis
11. táblázat: 2. éves klinikai eredmények IPSW szerint korrigált kohorszok alapján
- 8.6
- Az Absorb felszívódó értámasz technológia előnye
- 9.0
- A BETEGEK KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉSE
- 9.1
- A kezelés személyre szabása
- 10.0
- INFORMÁCIÓ A KLINIKUS SZÁMÁRA
- 10.1
- A használat előtti ellenőrzés
- 10.2
- Szükséges anyagok
- 10.3
- Vérér és lézió kiválasztása
12. táblázat: A céler átmérője alapján választandó Absorb BVS átmérő
- 10.4
- Előkészítés
- 10.4.1
- A csomagolás eltávolítása
- 10.4.2
- A ketős rétegű hüvely eltávolítása
- 10.4.3
- A vezetődrót lumenének öblítése
- 10.4.4
- A bevezetőrendszer előkészítése
- 10.5
- Bevezetési eljárás
- 10.6
- Kinyitási eljárás
- 10.7
- A kinyitott értámasz további tágtátása
- 10.8
- Eltávolítási eljárás

#### 1.0 AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA

Az Absorb felszívódó értámasz- (BVS) rendszer a következőket tartalmazza:

- Egy előre felszerelt polimer (DL-laktid) (PLLA) értámasz, antiproliferatív everolimus gyógyszer és poli(DL-laktid) (PDLA) polimer 1:1 arányú keverékével bevonna. Ez értámaszon levő everolimus rendelkezésre álló dózisa az **1. táblázat** ismertet.

1. táblázat: Az Absorb BVS rendszer gyógyszertertartalma

| Az értámasz átmérője (mm) | Az értámasz hossza (mm) | A gyógyszer dózisa (µg) |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 2,5, 3,0                  | 8                       | 76                      |
| 2,5, 3,0                  | 12                      | 114                     |
| 2,5, 3,0                  | 18                      | 181                     |
| 2,5, 3,0                  | 23                      | 228                     |
| 2,5, 3,0                  | 28                      | 276                     |
| 3,5                       | 12                      | 135                     |
| 3,5                       | 18                      | 197                     |
| 3,5                       | 23                      | 246                     |
| 3,5                       | 28                      | 308                     |

- Az értámasz véggyűrűin elhelyezkedő négy sugárfogó marker jelzi az értámasz kinyitás előtti és tágtátást követő hosszát az artériában, mivel az Absorb BVS nem látható fluoroszkópiával.
- A ballon alatt elhelyezkedő két db sugárfogó marker fluoroszkópián jelzi a ballon munkahosszát és az értámasz-bevezetőrendszer ki nem nyitott értámaszának a helyét.
- Az Absorb BVS rendszer gyorscsérés (RX) értámasz-bevezetőrendszerrel működik.
- Két proximális bevezetőrendszer-szár marker (95 cm és 105 cm proximálisan a disztális csúcsához képest) jelzi a bevezetőrendszernek a brachiális vagy femorális vezetőkatéter végéhez viszonyított helyzetét. A katéter hasznos hossza 143 cm.
- A szár színváltozása a vezetődrót kilépési rovtájkáit jelöli.

2. táblázat: *In vitro* eszközsPECIFIKÁCIÓK

| Az értámasz átmérője (mm) | Az értámasz hossza (mm) | * Minimum Vezetőkatéter-kompatibilitás (ID) | ** <i>In vitro</i> értámasz névleges nyomása |     | Garantált hasadási nyomás – RBP |      | Értámasz szabad terület (%) |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|---------------------------------|------|-----------------------------|
|                           |                         |                                             | atm                                          | kPa | atm                             | kPa  |                             |
| 2,5                       | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 3,0                       | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 7                                            | 709 | 16                              | 1621 | 72                          |
| 3,0                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 7                                            | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 7                                            | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 7                                            | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 7                                            | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                       | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                       | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                       | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                       | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                          | 6                                            | 608 | 16                              | 1621 | 74                          |

\* Az (F) ekvivalensérték tekintetében lásd a gyártó specifikációt.

\*\* Biztosítani kell az értámasz teljes kinyitását (lásd a **10.6 Kinyitási eljárás részt**). A kinyitási nyomásokat a lézió jellemzői alapján kell meghatározni.

- A TagAlert egy nem steril hőmérséklet-ellenőrző érzékelő, amely az Absorb BVS rendszer szállítási és tárolási hőmérsékletének követésére szolgál. A termék használata előtt ellenőrizze a doboz hátoldalán található ablakban a TagAlert jelzését. A digitális kijelzőn csak az OK feliratnak szabad látszania (**3A. táblázat**). Ha bármi más kép látható (**3B. táblázat**), ne használja a terméket.

3. táblázat: TagAlert ablakában látható jelzések, használati utasítás és ártalmatlanítás

|   | Az ablakban látható jelzés | Használati utasítás | Ártalmatlanítási utasítás                                                                                                                           |
|---|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                            | Használható         |                                                                                                                                                     |
| B |                            | Nem használható     | <p>A TagAlert elemlem működő eszköz. Vegye ki a TagAlert érzékelőlapot a dobozból, és dobja ki/semmisítse meg a helyi előírásoknak megfelelően.</p> |

#### 2.0 KISZERELÉS

**Steril** – Ezt az eszközt elektronsugárral sterilizálták. Nem pirogón. Ne használja, ha a csomagolás nyitva van vagy sérült!

Ezt az egyszeri felhasználásra tervezett eszközt tilos másik betegnél újrahazsálni, mert kitételezése nem teszi lehetővé, hogy az első használatot követően is rendeltetészerűen fel lehessen használni. A mechanikai, fizikai és/vagy kémiai jellemzőkben az ismételt felhasználás, tisztítás és/vagy újraszterilizálás körülményei mellett bekövetkező változások árkosan befolyásolhatják a kivétel és/vagy a szerkezetek anyagiok épségét, és ez a keskeny részek vagy szűk területek miatt eszenyeyződéshez vezethet, és az eszköz biztonságosságának, valamint működési hatékonyságának csökkenését okozhatja. Az eredeti címkék hiánya helytelen felhasználáshoz vezethet, és lehetetlenné teszi a nyomon követést. Az eredeti csomagolás hiánya az eszköz sérülését, a sterilitás elvesztését, valamint a páciens és/vagy a felhasználó sérülésének veszélyét okozhatja.

**Tartalom** – Egy (1) Absorb felszívódó értámaszrendszer; egy (1) TagAlert hőmérséklet-ellenőrző érzékelő

**Tárolás** – 25 °C (77 °F) alatt tárolandó; megengedett hőmérsékleti tartomány: legfeljebb 30 °C-ig (86 °F).

#### 3.0 JÁVALLATOK

Az Absorb felszívódó értámasz (BVS) *de novo* nativ szívkoszorúér-léziók miatt ischaemiás szívbetegekben szenvedő betegek szívkoszorúér-átmérőjének javítására javallott ideiglenes, felszívódó értámasz, amely elősegítheti ezen betegek ér funkcióinak normalizálását. A kezelt lézió hosszának  $\geq 2,0$  mm és  $\leq 3,8$  mm közötti referenciáér-átmérő esetén rövidebbnek kell lennie, mint a névleges értámasz hossza (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm).

#### 4.0 ELLENJÁVALLATOK

Az Absorb BVS rendszer ellenjavallt a következő esetekben:

- Azon betegeknél, akiknél ellenjavallt az alvadástgató, illetve tromboticaaggregáció-gátló terápia.
- Azon betegeknél, akiknél túlerzékenység vagy ellenjavallat áll fenn az aszpirinnel, a heparinnal és bivalirudinnal, klopidoagregáció, tiklopidinnel, prasugrellel, tikagrelorral, everolimmussal, poli(L-laktid)-dal, poli(DL-laktid)-dal, illetve platínával szemben, vagy akik a kontrasztanyaggal szemben érzékenyek, és nem alkalmazható megfelelő premedikáció.

#### 5.0 FIGYELMEZTETÉSEK

- Az Absorb szívkoszorúér-eszköz lehetséges hosszú távú előnyeit a rendelkezésre álló terápiákhoz viszonyítva további klinikai vizsgálatokban kell meghatározni.
- Ez a termék nem használható olyan betegek esetében, akik valószínűsíthetően nem tartják be a javasolt tromboticaaggregáció-gátló terápát.
- A betegek körültekintő kiválasztására van szükség, mivel ennek az eszköznek a használata értámaszrombózis, vaszkuláris komplikációk és/vagy vérzési események veszélyével jár.
- Az everolimus ciklosporinnal kombináltan történő orális beadását megnövekedett szérum kolesterinnel és trigliceridekkel hozták összefüggésbe. Eppen ezért a betegeket figyelemmel kell kísérni a lipidprofilokban bekövetkező változásokra vonatkozóan.
- A poli(L-laktid)-ra, poli(DL-laktid)-ra, everolimusra vagy platínára allergias személyeknél ez az implantátum allergias reakciót válthat ki.
- Nem ajánlott olyan betegek kezelésére, akiknél a lézióban, illetve a lézióhoz képest proximális helyen túlságosan tekervényes erek vannak.
- Tilos olyan eszközöket (pl. vezetőhüvelyeket) alkalmazni, amelyek a vezetőkatéter belső átmérőjét az Absorb BVS rendszer minimális vezetőkatéter-kompatibilitási tartományánál (**2. táblázat**) szűkebbre csökkentik. Tilos a 6F vagy 7F méretű vezetőkatéterbe 5 a 6-ban vagy 6 a 7-ben vezetőhüvelyt bevezetni, mert azáltal a belső átmérő túlságosan lecsökken, és már nem lesz alkalmas az Absorb BVS rendszerrel való használatra.
- A kinyitott Absorb BVS bármely cellájának ballonos tágtátása az értámasz sérülését okozhatja.

- Az értámasz beütetés során fellépő sérüléseinek elkerülése érdekében ajánlott a célleíró referencia véredény-átmérőjét körültekintően kiválasztani az értámasz megfelelő átmérőjéhez képest, valamint az értámasz beütetése előtt ajánlott az léző megfelelő előkészítése. Nem ajánlott olyan betegek kezelésére, akiknél az angioplasztikai ballon teljes feltöltését megakadályozó lézió (pl. jelentős meszesedést mutató lézió, amely nincs megfelelően előkészítve), vagy az elődilatást követően a vizuális értékelés szerint 40%-nál magasabb fokú maradó szűkületet mutató lézió található.

## 6.0 ÖVINTÉZKEDÉSEK

### 6.1 Az értámasz kezelése – Övintézkedések

- **Kizárólag egyszerű történő felhasználásra, egyetlen beütéssel szolgál!** Tilos aszterilizálni vagy ismétlenül felhasználni! Tartsa be a termék csomagolásán feltüntetett „A szavatosság lejár” dátumot.
- **Ne távolítsa el az értámaszt a bevezetőrendszerből,** mert annak eltávolítása az értámasz sérülést okozhatja és/vagy értámasz-embolizációhoz vezethet. Az értámaszrendszer rendeltetése szerint egész rendszerként alkalmazandó.
- Ezt a bevezetőrendszert tilos más sztentekkel együtt használni.
- Különbösen ügyelni kell arra, hogy a ballonnal levő értámasz ne fogja meg, illetve semmilyen módon ne zavarja meg annak helyzetét. Ez főleg a katéternek a csomagolásból történő eltávolítása, a vezetődróra való elhelyezés, valamint a forgó vérzésgátló szelep adapterén és a vezetőkábelter csatlakozóján keresztül történő előrelökés során fontos.
- **Ne manipulálja, érintse, illetve fogja meg az értámaszt** az ujjával, mert az a bevonat sérülést, szennyeződést, vagy az értámasznak a bevezetőballonból való elmozdulását okozhatja.
- Kizárólag az előláb felülről feltöltő közeget szabad használni. Soha ne használjon levegőt vagy más gáznemű közeget a ballon feltöltéséhez, mivel ez egyenlően kitágulást okozhat, és nehezítheti az értámasz kinyitását.
- Az értámasz beütetését **csak** olyan orvosok végezhetik, akik megfelelő képzésben részesültek.
- Az értámasz behelyezését csak olyan kórházban szabad elvégezni, ahol könnyen elvezethető sürgősségi szívkoszorú-arteria bypass graft (CABG) műtét.
- A kezelést követő resztenózis az értámaszt tartalmazó artériás szegmens ismételt tágtágítást igényelheti. Az endotélizált értámaszok ismételt tágtágításának hosszú távú kimenetele jelenleg nem ismeretes.

### 6.2 Az értámasz behelyezése – Övintézkedések

- **Az értámasz kinyitása előtt a bevezetőrendszer előkészítését vagy feltöltését csak az utasításoknak megfelelően végezze.** A ballon öblítéséhez alkalmazza a **10.4.4 A bevezetőrendszer előkészítése** részben ismertetett technikát.
- Az értámasz megfelelő felfekvésének biztosítása érdekében és az értámasz tágtágításának elkerüléséhez mértezze megfelelően a referencia célleíró átmérőjét. Ezzel csökkenthető az értámasz sérülésének a veszélye.
- A bevezetőrendszernek az érbe történő behelyezésekor ne felejtse ki negatív nyomást a bevezetőrendszerre. Ez az értámasznak a ballonnal történő eltolását okozhatja.
- Ne csavarja el a katétert egy (1) teljes fordulattal nagyobb mértékben.
- Óvatosan járjon el az Absorb BVS rendszer lézión keresztül behelyezése során. A lézión való áthaladás többször megkísérlése az értámasz sérüléshez, illetve elváláshoz vezethet.
- Az értámasz beütetése az ér disszekciójához vezethet az értámaszhoz képest disztális vagy proximálisban, és az ér heveny elzáródását okozhatja, amely további beavatkozást igényel (CABG, további tágtágítás, további értámaszok elhelyezése vagy más eljárás válogatás hiányukasság).
- Tilos az értágító tágtása, ha az nincs megfelelően pozicionálva az érben. (Lásd **6.4 Az értámasz/rendszer eltávolítása – Övintézkedések**).
- Ha ugyanazon éren belül több léziót kezel, a proximális lézió értámasztása előtt végezze el a disztális lézió értámasztását/sztentelését. Ez ebben a sorrendben végzett értámasztás/sztentelés kiküszöböli a proximális értámasz keresztetéseének szükségességét a disztális értámasz behelyezésekor, és csökkenti a proximális értámasz sérülésének vagy elmozdulásának a lehetőségét.
- **Kerülni kell a 2,0 mm vagy annál nagyobb átmérőjű oldalágak értámasztását.**
- A támasz kinyitásához használt rendszer feltöltött ballonnal kapott átmérőjének az ér átmérőjéhez közel kell lennie. A támasz teljes kinyitásának biztosítása érdekében a ballont a minimális névleges nyomásra kell feltölteni.
- **Ne lépje túl a termék címkéjén jelzett garantált hasadási nyomást (RBP)!** Figyelje a ballon nyomását a feltöltés folyamán! A termék kinyitás megadott értékénél nagyobb nyomás alkalmazása a ballon károsodását eredményezheti, valamint érbelvártya-károsodást és -disszekciókat okozhat.
- Az értámasz-kivételi módszerek (további drótok, hurkok és/vagy fogó használata) a koszorúrendszer és/vagy a vaszkuláris hozzáférés helyének további traumáját idézhetik elő. A komplikációk közé tartozhat a vérzés, a vérómiény vagy a pszeudoaneurizma.
- Ha több Absorb BVS rendszer és gyógyszerkibocsátó sztent szükséges, kizárólag az Absorb BVS vagy everolimus kibocsátó sztentek használhatók. Az egyéb gyógyszerkibocsátó sztentekkel vagy bevonatos sztentekkel történő esetleges kölcsönhatást nem értékelték, és azt kerülni kell.
- A beteg gyógyszer- és polimerexpozíciójának méréke közvetlenül összefügg a beültetett értámaszok számával. Egy betegben a beültetett támaszok teljes hosszúsága legfeljebb 94 mm lehet.
- Az Absorb BVS biztonságosságát és hatosságát eddig nem állapították meg azon betegek-nél, akiknél a célleízőn korábbi brahiterápiát alkalmaztak, vagy az ABSORB BVS-en belül a kezelt terület resztenózisát brahiterápiával kezelték. Mind a vaszkuláris brahiterápiá, mind az Absorb BVS módosítja az artéria remodelingjét. E két terápia kombinációját meg nem határozták meg.

- **Ütőágítás végzése javasolt non-compliant ballonnal,** az 10.7 részben leírt utasítások betartásával, ha az ütőtágító szakasz az értámasz megengedett tágtágítási tartományán belül van.

- A ki nem nyitott értámasz **csak egyetlenegyszer** húzható vissza a vezetőkábelterbe. A ki nem nyitott értámaszt tilos visszavezetni az artériába, ha egyszer már vissza lett húzva a vezetőkábelterbe. Ezt követően kerülni kell a vezetőkábelter disztális végén keresztül történő be- és kifelé mozgást, mivel a vezetőkábelterbe történő visszahúzáskor az értámasz megsérülhet vagy leválhat.
- Ha a ki nem nyitott Absorb BVS rendszer eltávolítása során bármikor ellenállást észlel, kérjük, kövesse a **6.4 Az értámaszrendszer eltávolítása – Övintézkedések** c. részben ismertetett lépéseket.
- Az értámasz behelyezése után ritkán bekövetkező akut okklúzió esetén sürgősségi implantátum helyezhető be és nyitható ki az értámaszon belül úgy, hogy a sürgősségi implantátum teljesen elfedje az Absorb BVS rendszert. Minden hirtelen elzáródást a kórház sürgősségi ellátási protokolljai szerint kell kezelni.

- **Melegítés:** A sürgősségi behelyezéseket megfelelő méretű, fémes, everolimus beütésszel sztenttel ajánlott elvégezni.

### 6.3 Egyéb eljárásokkal együtt történő alkalmazás

- Míg a komplex léziókban az ér előkészítése mechanikus atherectomiás eszközök használatát is magában foglalhatja, a klinikai vizsgálatokban nem állapították meg hivatalosan sem a mechanikus atherectomiás eszközök (irányított atherectomiás katéterek, forgó atherectomiás katéterek), sem a lézeres angioplasztikai katéterek biztonságosságát és hatékonyságát az Absorb BVS beütetésével kapcsolatban.

### 6.4 Az értámaszrendszer eltávolítása – Övintézkedések

- Az értámasz-bevezetőrendszer eltávolítása az értámasz kinyitása előtt:
  - Ha a kinyitás előtt el kell távolítani az értámaszrendszert, ellenőrizze, hogy a vezetőkábelter az értámasz-bevezetőrendszerhez képest koaxiálisan helyezkedik-e el, és óvatosan húzza vissza az értámasz-bevezetőrendszert a vezetőkábelterbe. Amennyiben **szoklatlan ellenállást érez bármikor** az értámasz vezetőkábelterbe való visszahúzása során, az értámasz-bevezetőrendszert és a vezetőkábelter **egy egységként kell eltávolítani**. Ezt közvetlen fluoroszkópiás ellenőrzés mellett kell végezni.
  - Az értámasz-bevezetőrendszer/az ütőtágított ballon visszahúzása a kinyitott értámaszból:
    1. A feltöltésszökre kifejtett negatív nyomással eressze le a ballont. A nagyobb és hosszabb ballonnak leeresztéséhez több idő (maximum 30 másodperc) szükséges, mint a kisebb és rövidebb ballonnak leeresztéséhez. A ballon leeresztését fluoroszkópiás eljárással ellenőrizze.
    2. A feltöltésszökt „negatív” vagy „semleges” nyomásra állítsa be.
    3. Közvetlenül a szívkoszorúér szájdákához helyezze el a vezetőkábelter, és rögzítse ezen a helyen. Vezesse át a vezetődrótot az értámasz szegmensén.
    4. Lassan és egyenletes nyomással, óvatosan távolítsa el az értámasz-bevezetőrendszert.
    5. Szorítsa meg a forgó vérzésgátló szelepet.

#### Melegítések:

- 1) **Ha a katéter kinyitott értámaszból való eltávolítása során ellenállást észlel, az alábbi lépések segítségével csukja össze a ballont:**
  - Töltsé fel újra a ballont a névleges nyomásra, eressze le, és állítsa a nyomást semlegesre.
  - Ismétlje meg az 1–5. lépést.
- 2) Miután a ballont sikeresen eltávolította a kinyitott értámaszból, amennyiben **ellenállást érez bármikor** az értámasz-bevezetőrendszer vagy az ütőtágított ballon vezetőkábelterbe való visszahúzása során, az **egész rendszert egy egységként távolítsa el**.
  - Ha elmozdulást követni ezeket a lépéseket, és/vagy túlságosan nagy erőt gyakorol a bevezetőrendszerre, akkor ez az értámasz és/vagy a bevezetőrendszer alkotóelemeinek elvesztését vagy károsodását okozhatja.
  - Ha meg kell tartani a vezetődrót helyzetét a későbbi artéria/lézió hozzáféréshez, akkor hagyja a helyén a vezetődrótot, és távolítsa el a rendszer minden egyéb alkotóelemét.

### 6.5 A beültetést követően – Övintézkedések

- **Amennyiben újonnan kinyitott értámaszt** keresztetni kell vezetődróttal, ballonnal, bevezetőrendszerrel vagy képkalkító vizsgálati katéterekkel, körültekintően járjon el, nehogy megzavarja az értámasz geometriáját.
- Az eljárás után trombocitaaggregáció-gátló terápiát kell alkalmazni (lásd a **9.1 A kezelés személyre szabása** c. részt).

### 6.6 MRI-elv kapcsolatos nyilatkozat

A XIENCE PRIME fémtestmentekkel történt összehasonlítás azt mutatja<sup>1</sup>, hogy az Absorb BVS-környezetben feltételezhető biztonságos és biztonságosan szemmelkellő az alábbi körülmények között:

- 3 tesla vagy annál kisebb téreerőjű statikus mágneses mező
- 2500 gauss/cm vagy kisebb térrádiéns
- Maximális egész testre átlagolt fajlagos abszorpcióráta (SAR): 2,0 W/kg (normál üzem mó), legfeljebb 15 perces vizsgálat esetén

Az Absorb BVS nem vándorolhat el ebben az MRI-környezetben, és az értámasz vagy a marker felnelegedése nem jelenthet biztonsági problémát. A fenti MRI-környezet várhatóan nem befolyásolja a gyógyszer tartalmát vagy a gyógyszer kibocsátásának sebességét. Az anyag jellemzői miatt az Absorb BVS-re ugyanazok az MRI-vizsgálati megkötések vonatkoznak, mint a XIENCE PRIME szentre, de a feltételeket meg konzervatívabban kell betartani. Nem ismeretes, hogy az MRI-kép minőségét ronthatja-e, ha a vizsgáldandó terület pontosan megegyezik az Absorb BVS értámasz helyével, vagy ha ahhoz viszonylag közel helyezkedik el.

\*A XIENCE PRIME egyseggekkel végzett egyszerűes és maximum 71 mm hosszúságú egymást átfedő elrendezés nem klinikai tesztelés eredményeit az Abbott Vascular nyilvántartásban szerepelnek.

### 6.7 Gyógyszerkölcsönhatások

Az everolimus nagymértékben metabolizálja a citokróm P4503A4 (CYP3A4) a bélfalban és a májban; az everolimus továbbá az ellentranszporter P-glikoprotein szubsztrája. Az everolimusról azt is kimutatták, hogy ciklosporinnal együtt (CsA) orálisan alkalmazva csökkent egyrés orvosi rendelvényre kapható gyógyszerek kiürülését. Enneköva az orális gyógyszerként felírt everolimus kölcsönhatása léphet egyéb gyógyszerekkel, így (nem kizárólagosan) a következőkkel: CYP3A4-inhibitorok és -induktorok; az everolimus felszívódását és azt követő kiválasztását befolyásolhatják az ezek az útvonalakra hatást kifejtő gyógyszerek. Céltzott gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat nem folytattak az Absorb BVS rendszerrel. Ezért alaposan megfontolandó az Absorb BVS behelyezése előtt, hogy szisztémás és lokális gyógyszerkölcsönhatások is kialakulhatnak az ér falában azoknál, akik az everolimusmal ismertlen kölcsönhatásba lépő gyógyszert kapnak.

Ennélfogva az orális gyógyszerként felírt everolimus kölcsönhatásba léphet a következő gyógyszerekkel és élelmiszerekkel<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4-/Pg-inhibitorok, amelyek növelhetik az everolimus vérkoncentrációját:
  - Immunszuppresszív ciklosporin
  - Gombaellenes szerek (pl. flukonazol, ketokonazol, itraconazol ketokonazol)
  - Makrolid antibiotikumok (pl. klaritromicin, eritromicin)
  - Kalciumcsatorna-gátlók (pl. verapamil, nikardipin, diltazem)
  - Proteázgátlók (pl. nefilavir, indinavir, amprevaniv)
  - Egyéb hatóanyagok (pl. ciszaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol)
- CYP3A4-induktorok, amelyek csökkenthetik az everolimus vérkoncentrációját:
  - Antibiotikumok (pl. rifampin, rifabutin)
  - Görcsgátlók (epilepsziáellenes szerek) (pl. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
  - Nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. efavirenz, nevirapin)

- Glükokortikoidok (pl. dexametazon, prednizon, prednizolon)
- HMGCoA-reduktáz-gátlók (pl. szimvastatin, lovastatin)
- Egyéb (pl. közönséges orbáncfű)

### 6.8 Terhesség

Ezt a terméket (az Absorb BVS rendszert) és az everolimus nem vizsgálták terhes és szoptató nőknél vagy gyermeknemzést tervező férfiaknál. Nem vizsgálták a fejlődő magzatra kifejtett hatásokat. Bár nem áll fenn ellenjavallat, jelenleg nem ismeretesek a kockázatok és a reprodukciós hatások.

## 7.0 MELLEKHATÁSOK

### 7.1 Megfigyelt mellékhatások

Az ABSORB klinikai vizsgálatban megfigyelt azon mellékhatásokat, amelyek az olyan kulcsfontosságú vizsgálati eredményekkel kapcsolatosak, mint a halál, a szívhálal, a szívinfarktus (MI) (Q-hullámos és nem Q-hullámos), a célleíró revaskularizáció (PCI-s vagy szívkoszorúer bypass graftos), az értámaszrombózis és az ischaemia által okozott jelentős nemkívánatos cardialis eseményekkel (MACE) (szívhálal, MI, ID-LTR összetett értele), lásd a **4. táblázatban**. Minden egyéb mellékhatás tekintetében lásd: **7.2 rész**.

### 7.2 Lehetséges mellékhatások

A PCI-beavatkozással, a kezelési eljárásokkal és a szívkoszorúér-értámasz natív szívkoszorúerekben történő használatával kapcsolatos mellékhatások többek között, de nem kizárólagosan a következők:

- Hirtelen elzáródás
- A hozzáférési helyi komplikációk
- Szívinfarktus
- A kontrasztanyaggal, a polimer poli(L-laktid)-dal (PLLA) vagy a polimer poli(D,L-laktid)-dal (PDLLA) szembeni allergiás reakciók vagy túlérzékenység és a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerekkel vagy a kontrasztanyaggal szembeni gyógyszerreakciók
- Aneurizma
- Artériaperforáció
- Artériaröpedés
- Artériovenózus szily
- Pitvari és kamrai aritmia
- Vérzéses komplikációk, amelyek transzfüztőt tehetnek szükségessé
- Myocardialis ischaemia
- Hányinger és hányás
- Palpitációk
- Perikardialis effúzió
- Perifériás ischaemia (érsérülés következtében)
- Perifériás idegsérülés
- Túdódöreme
- Pszeudoaneurizma
- Veseelégtelenség/veseeléállás
- Az értámasztott szegmens resztenóisa
- Szívléállás
- Szív-, légzési vagy veseelégtelenség
- Szívamponád
- Szívkoszorúergörcs
- Szívkoszorúér- vagy értámasz-embólia
- Szívkoszorúér- vagy értámaszrombózis
- Halál
- Szívkoszorúér disszekciója
- Disztális (levő, szövet vagy trombotikus) embolusok
- Sürgősségi vagy nem sürgősségi műtött beavatkozás
- Láz
- Alacsony vérnyomás/magas vérnyomás
- Fértőzés és fájdalom
- A szívkoszorúer sérülése
- Stroke
- Sökke/cerebrovaszkuláris esemény és TIA
- A szívkoszorúér teljes elzáródása
- Instabil vagy stabil angina pectoris (következés)
- Vaszkuláris komplikációk, ideértve a belépés helyét is, amely az ér kijávitását igényelheti
- Kamrai arhythmikák, ideértve a kamrai/fibrillációt és kamrai tachycardiát is
- Vérér disszekciója

Az everolimus napi orális adásával együtt járó mellékhatások leírása megtalálható a gyógyszer tájékoztatójában<sup>1,4</sup>; ezek többek között (de nem kizárólagosan) a következők:

- Hasi fájdalom
- Rendelíenes májfunkció teszt
- Limfokela
- Mialgia
- Hányinger
- Száfekélyek
- Fájdalom
- Hasnyálmirigy-gyulladás
- Perikardialis effúzió
- Pleurális effúzió
- Pneumonia
- Nem fertőzőes eredetű pneumonitisz
- Tüdő alveoláris proteinósisz
- Plonelfritlrsz
- Kiütés
- Veseelégtelenség
- Veseetubulosis nekrózisa
- Szepszis
- Sebkomplikációk
- Trombocitopenia
- Trombotikus trombocitopeniás purpura
- Hügyvti fertőzés
- Vénás tromboembolia
- Vírusos, bakteriális és gombás fertőzések
- Hányás
- Sebfertőzés

## 8.0 AZ ABSORB BVS RENDSZER KLINIKAI VIZSGÁLATAI

### 8.1 ABSORB klinikai vizsgálat

Az ABSORB klinikai vizsgálat prospektív, egykaros, nyílt, több központban zajló nemzetközi vizsgálat az Absorb BVS biztonságosságának és működésének szívkoszorúerekben való kiértékelésére. A vizsgálatot 30 „A” kórhorsz, majd azt követően kb. 80 beteg („B” kórhorsz) bevonására terveztek kb. 10 klinikai vizsgálatiághelyen Európában és az ázsiai csendes-óceáni térségben.

<sup>3</sup> Certican® alkalmazási előírás, az utolsó módosítás dátuma: 2013. május 21. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® alkalmazási előírás, a forgalomba hozatall engedély kiadásának dátuma: 2013. november. Novartis.

**Beválasztási feltételek:** Legalább 18 éves életkorú, anginával, myocardialis isémiával vagy pozitív funkcionális vizsgálattal diagnosztizált betegek; fogamzóképes nők esetében a vizsgálati eljárást megelőző 7 napon belül végzett negatív terhességi vizsgálat és megfelelő fogamzásgátlási módszer használata a klinikai vizsgálat alatt; valamint a bevonást megelőzően a betegátlátók és belegezők nyilatkozatot aláírtak betegek. Az angiográfias beválasztási feltételek a következőket tartalmazták: 3.0 mm-es névleges értérmérő; vizuális becslés szerint  $\leq 8$  mm-es lézióhossz, mely a  $3,0 \times 18$  mm-es értámasz esetében  $\leq 14$  mm-ig terjedhet;  $\geq 50\%$  és  $< 100\%$  átmérőjű stenózis (%DS);  $\geq 1$  TIMI áramlás. A fő angiográfias kizárási feltételek a következőket tartalmazták: orto-asiolense elhelyezkedés; a főtörzs a LAD vagy az LCX eredetétől 2 mm-en belül helyezkedik el; nagymértékű teretvenység a lézióban, illetve a lézióhoz képest proximális helyen; rendkívüli angiolense ( $\geq 90^\circ$ ); erős meszesedés; előző beavatkozást követő resztenózis; trombust tartalmazó célvér; egyéb klinikailag jelentős léziók a célvérben vagy az oldalágban.

**Kézeltési stratégia:** A céllezió előtáplálása középleti volt. Az Absorb BVS tervezett átfedése nem megengedett. Minden esemény sürgősségi beavatkozást megfelelő hosszúságú XIENCE V sztent, vagy ha az nem áll rendelkezésre, CYPHER® sztrömimint kibocsátó sztenttel kell végezni; az Absorb BVS-szel történő sürgősségi beavatkozás nem megengedett. Az utóátlást az operátor döntése szerint lehetett végezni; de kizárólag az értámasz határán belül elérő mértékű ballonokkal.

**Trombocitaaggregáció-gátló kezelés:** A tartós trombocitaaggregáció-gátló vagy aspirinkezelést nem kapó alanyoknak egy  $\geq 300$  mg-es klopido-grél-biszulfáttal és  $\geq 300$  mg-as aspirin bevitelét követően kellett kapniuk 6-7 órával a vizsgálati eljárás előtt, de legkésőbb 1 órával az eljárás után. Valamennyi betegnek átvadászták és egyéb terápia kellett kapnia az értámasz bevitelének során, a klinikai vizsgálóhelyi ápolási standardjainak megfelelően. A betegnek napi 75 mg klopido-grél-biszulfát szedését kellett fenntartani legalább 6 hónapig és napi  $> 75$  mg aspirin szedését a klinikai vizsgálat időtartama alatt (5 év). A klopido-grél-biszulfáttal szemben érzékenységet mutató betegeket a standard kórházi gyakorlatnak megfelelő dózisu tiklopidin-hidrokloridra kellett átváltani.

## 8.2 ABSORB „A” kohorsz

### 8.2.1 Módszertan és jelenlegi állapot

Összesen 30 beteg vágottak be az „A” kohorszba 2006. március 7. és 2006. július 18. között az Európában és Új-Zélandon levő négy klinikai vizsgálóhelyen.

Az ABSORB „A” kohorsz vizsgálatban az egyszerűs de novo nativ koronária-olense diagnosztizált betegek ültettek be az Absorb „A” kohorsz BVS rendszert. A bevonás a  $3,0 \times 12$  mm-es mérettel kezdődött. A  $3,0 \times 18$  mm-es méret később vált elérhetővé, így az „A” kohorszban csak 2 betegnél alkalmazták.

Jelenleg a 30, 180, 270, napi, 1. évi, 18. havi, 2. évi, 3. évi, 4. évi és 5. évi klinikai utánkövetés, valamint a 180, napi és 2. év utáni angiográfias, IVUS-, IVUS-VH-, elasztográfiás és OCT-adatok állnak rendelkezésre. Ungyancs rendelkezésre állnak a 18. havi MSCCT adatok és 2 éves vasomotor vizsgálati adatok. Nem végzünk további ABSORB „A” kohorsz klinikai megfigyeléseket, mivel az 5. évi utánkövetés volt az utolsó vizit időpontja.

### 8.2.2 Klinikai eredmény az 5. évben

Az 5. évnél az ischaemia által okozott MACE (definíciója: a szívhálál, MI vagy ischaemia miatti célelőzőben végzett revaszkularizáció (ID-TLR) összetett végpontja) aránya 3,4% volt (4. táblázat). Csúpn egyetelen nem Q-hullámú MI (troponincsupus 2,21 µg/l) fordult elő az áramlat nem korlátozó szívköllebe (42%-os QCA átmérőjű stenozis) 46 nappal korábban beültetett Absorb BVS-szel kapcsolatosan annál a betegnél, akinek egyszer előfordult egy nyugalmi anginas epizód, az ischaemia elektrográfias jele nélkül. Feltételezett biztonsági okból a polimer értámaszt gyógyszerkibocsátó fémvezetékkel lefedték. A 6. hónap és az 5. év között nem regisztráltak új MACE eseményt. Nem következett be az Akadémiai Kutatási Konzorcium (Academic Research Consortium) definíció, illetve a protokoll szerinti értámasztrombózis.

4. táblázat: Klinikai eredmény az 5. évben

| Rangsorolt értékek                                                                  | 6 hónap (N=30) | 12 hónap (N=29) † | 2 év (N=29) † | 3 év (N=29) † | 4 év (N=29) † | 5 év (N=29) † |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Szívhálál (%)                                                                       | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |
| MI, % (n)                                                                           | 3,3 (1)*       | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Q-hullámú MI                                                                        | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Nem Q-hullámú MI                                                                    | 3,3 (1)*       | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Ischaemia által okozott TLR, %                                                      | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |
| PCI-vel                                                                             | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |
| CABG-vel                                                                            | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Ischaemia által okozott MACE (szívhálál, Nem Q-hullámú ischaemia miatti TLR), % (n) | 3,3 (1)*       | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      | 3,4 (1)*      |
| Értámasztrombózis (%)                                                               | 0              | 0                 | 0             | 0             | 0             | 0             |

**Megjegyzések:**

- A nevező kizárja azokat az alanyokat, akiknek nincsenek utánkövetési adataik, és akiknél a következők közül egyik sem következett be: Halál, MI, bármilyen revaszkularizáció (TLR, TVR, NTVR).

† Egy beteg hivatalosan kilepett a vizsgálatból 6 hónap után.

\* Ennél a betegnél céllezió-revaszkularizációt is végeztek (TLR), ami nem minősült ischaemia miatti TLR-nek (ID-TLR) (stenózisátmérő = 42%), majd az eljárás után kialakult troponinszint nem Q-hullámú infarktusnak minősítették, és a beteg Hodgkin-kórban halt meg az eljárást követő 888. napon.

### 8.2.3 Angiográfias, IVUS és OCT eredmények a 180. napon és 2 év után

A QCA eredményeket kiinduláskor, az eljárást követően, a 180. napon, valamint 2 évnél gyűjtötték. A 180. napon az adatok elfogadható 0,43  $\pm$  0,37 mm-es ártámaszvesztéseg mutattak, valószínűleg a bioaktív remodelling vagy késői mechanikai visszahúzóds miatt. A 180. naptól a 2. évig a késői értámaszvesztéseg változása igen alacsony volt (0,48  $\pm$  0,28 mm).

A 180. napon szűréskelá intravaszkuláris ultrahangos (IVUS) vizsgálat az átlagos lumenterület szignifikáns csökkenését mutatta (6,04  $\pm$  1,12 mm<sup>2</sup> az eljárás után, szemben a 180. napi 5,19  $\pm$  1,33 mm<sup>2</sup> értékek, p < 0,001). A vértér területe konstans maradt a kiindulástól a 180. napon utánkövetés során (13,49  $\pm$  3,74 mm<sup>2</sup> szemben a 13,79  $\pm$  3,84 mm<sup>2</sup> értékek), ami a szignifikáns tagulás vagy a konstruktív remodelling hiányát igazolja. A 2. évben a szűréskelá IVUS által nyújtott fő eredmény a minimális lumenterület és átlagos lumenterület/terfogat volt, a plakk területe/terfogat jelentős csökkenésével a 6. hónap és 2. év között.

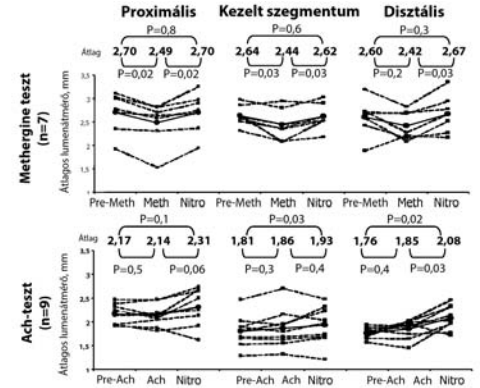
A 180. napi OCT csoportban (N = 13) összesen 671 látható merített értéketek vizuálisan, ami azt mutatta, hogy az értékel merített 93%-át jól felelték a eredményt falához, és a merített 99%-át szövet fedte. A sorozatos OCT csoportban (N = 7) az eljárást követően, a 180. napon és 2 évnél sorozat-adatokat kaptak (ITT – teljes, beavagatás szerinti populáció). A látható merített száma a kiinduláskor mért 403-ról a 180. napon 368-ra, a 2 éves utánkövetéskor pedig 264-re csökkent (3,4% csökkenés két év alatt), és ezek mindegyike jól felelték a eredmény falához és jól fedett volt. Az explicatio előtti OCT-t közvetlenül az explicatio után szövetnathoz hasonló preklinikai analízis azt jelzi, hogy nincs összefüggés az OCT-vel látható tulajdonságok (látható merített) jelenléte vagy hiánya és a poliaktili polimerek a eredményben való jelenléte vagy hiánya között. Ennélfogva a vizuális OCT-tulajdonságok (látható merített) nem mindig jelzik a reszorpció hiányát, de a látható merített OCT szerinti hiánya igazolja a reszorpciót. A lumen alakja minden esetben szabályos volt, sima, jól körülírt határral, és nem volt megfigyelhető intraluminalis szövet. Fontos, hogy a lumen területe minimális és átágtérteke jelenléte mértékben csökkent az eljárás után és a 180. nap között, de számszerűleg megmólt a 180. nap és 2 év között.

### 8.2.4 A vasomotoros funkció eredményei a 2. év végén

A kezelt (értámaszt) megsemmisítés képest proximális, azokon belül és azokhoz képest disztális vasomotoros funkciót a 2. év végén a helyi gyakorlatról függően az endothellumtól független vazokonstriktor megsemmisítés-máximál (Methergine, Novartis, Basel, Svájc) vagy az endothellum-függő vazodilatív acetilkolinál (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japán) értéketek. A Methergine csoportban (N = 7) jelentős vazokonstriktív figyelték meg a proximális és az értámaszt közismegsemmisítés (1. ábra). Az acetilkolin csoportban (N = 9) át betegnél figyelték meg vazodilatációt, bár az értámaszt közismegsemmisítés teljes változása nem volt statisztikailag szignifikáns. A 2. évben a nitrátok szignifikáns vazodilatációt idéztek elő az értámaszt és disztális megsemmisítés az alapvizsgálathoz képest (az acetilkolin megsemmisítés). Ezek az eredmények a kezelt megsemmisítés az „A” kohorsz Absorb BVS felszívódása után a vasomotoros funkció lehetséges helyreállása utának. A vaszkuláris válaszokká kapcsolatos további adatokat gyűjtétek a folyamatban levő klinikai vizsgálatokból.

A Wilcoxon-féle előleges rangösszeg próbát végezték el folyamatos változókra a különböző időpontok párosított összehasonlítására.

1. ábra: A proximális, a támasztási és a disztális megsemmisítésen végzett acetilkolin és Methergine vizsgálatok eredményei



### 8.2.5 Diskusszió

Ebben a prospektív, egycsoportos, nyílt vizsgálatban az Absorb BVS gyors sikert és biztonságosságot mutatót a beültetés követő első 30 nap után: 100%-osan sikeres eljárás; 94%-os sikeres reszor; és a céllezió sikeres revaszkularizáció, amelyet az eljárás utáni angiográfias és IVUS vizsgálatok bizonyítottak. A kiváló klinikai biztonságosság 5 évben keresztül fennáll, nem volt szívhálál, ischaemia okozta célelőző revaszkularizáció (ID-TLR) vagy értámasztrombózis, és csúpn egyetelen nem-Q-hullámú szívinfarktus (MI) lépett fel 5 év alatt. A tienopidin besztűntetése ellenére nem történt értámasztrombózis, és az 5. évig nem fordult elő további ischaemia okozta céllezió-resztenózis.

A sokféle képatolási eljárás alkalmazása több jelentős eredményt mutatót. A 180. napon angiográfiával mért, elfogadható mértékű, 0,43 mm-es értámaszbeli késői vesztéseg volt látható; ez magasan volt a korábban a XIENCE V-vel 6 hónapnál megfigyelt (SPIRIT FIRST), és feltételezhetően a bioaktív remodelling vagy késői mechanikus visszahúzóds okozta. Az IVUS eredmények alacsony értámaszban belüli neointimalis hiperpláziát mutattak: 5,32% értámaszban belüli terfogat-elzáródás, 4,09 mm<sup>3</sup> értámaszban belüli neointimalis terfogat. Ez pozitív gyógyszerhatást igazolt a resztenózis gátlása tekintetében.

A 2. év végén az angiográfias eredmények 0,48 mm-es, elfogadható mértékű 2 éves értámasz-vesztésegét mutattak, ami minimálisan változott (0,43 mm) a 6. hónaptól a 2. év végéig. Ezzel szemben mind az IVUS, mind az OCT adatok késki lumenális nagyságodást mutattak a 6. hónap és 2. év között. A késői lumen mértévallozások angiográfia és intracoronariás képatolások szerinti elemendó eredményt jövőbeli klinikai vizsgálatoknak kell igazolnia.

A 2. év végén a molekulatömeg és a tömeg oly mértékű csökkenése következett be, amely az echenogénis eltűnését eredményezte, és a merítettokk nem voltak felismerhetők intravaszkuláris ultrahanggal, így kevés, IVUS által megjeleníthető jellemző maradt hátra. Néhány betegnél az érgyógyulással kapcsolatos OCT-vel megjeleníthető jellemzők jelentektek. Ezeknél a betegnél az OCT optikailag optimális értámaszterületet mutatót, ami az érmózgas lehetséges helyreállásával együtt tekintve az artéria gyógyulása utal.

### 8.3 ABSORB „B” kohorsz

#### 8.3.1 Módszertan és jelenlegi állapot

Az Absorb „A” kohorsz BVS rendszerrel az „A” kohorszban megfigyelt jó biztonságossági profil alapján az ABSORB vizsgálat „B” kohorszát az Absorb BVS rendszerrel 2009. március 19-én indítottak prospektív, nyílt, több központban zájlo regiszter vizsgálatként. A legelőbb két de novo nativ szívkörkár előzál diagnosztizált alanyokat, akiknél vizuális becslés szerint 3,0 mm átmérőjű és külön epikardialis érben lévő, legelőbb 14 mm-es léziót vagy léziókat találtak, bevonás után központi egyetelen  $3,0 \times 18$  mm-es Absorb BVS rendszerrel kezelték. A vizsgálatban tizenkét Európában, Ausztráliában és Új-Zélandon levő klinikai vizsgálóhely volt részt.

2009. november 6-án fejeződött be a 101 beteg bevonása a „B” kohorszba (45 beteg az 1. csoportba került, náluk képatolási eljárással a 180. nap után és a 2. év végén volt utánkövetés, míg 56 beteg a 2. csoportba került, náluk képatolási eljárással az 1. és 3. év végén volt utánkövetés). Jelenleg az eljárás után 6 havi, 9 havi, 1 éves, 2 éves és 3 éves klinikai adatok állnak rendelkezésre. Ezenkívül a 2. csoportnál rendelkezésre állnak a 2 éves angiográfias és IVUS-eredmények, és hasonló típusú adatok vannak az 1. éves és 3. éves időszak után a 2. csoportnál is. Az utánkövetés folyamataiban van. A betegek utánkövetése 5 éven át tart.

#### 8.3.2 A teljes „B” kohorsz klinikai eredményei

Az 5. táblázat a 3 éves klinikai kimeneteleket tartalmazza az ABSORB „B” kohorsz vizsgálat összes (101 alany) betegére nézve.

5. táblázat: A „B” kohorsz rangsorolt klinikai eredményei (ITT populáció)

|                                                                               | 30 nap  | 6 hónap | 9 hónap | 1 év    | 2 év     | 3 év      |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                               | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Szívhálál (%)                                                                 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                                     | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-hullámú MI                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| Nem Q-hullámú MI                                                              | 2,0 (2) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Ischaemia miatti TLR, % (n)                                                   | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| PCI-vel                                                                       | 0       | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| CABG-vel                                                                      | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| Ischaemia által okozott MACE (szívhálál, MI vagy ischaemia miatti TLR), % (n) | 2,0 (2) | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Értámasztrombózis (%)                                                         | 0       | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Az adatok %-os értékekben vannak kifejezve (betegek száma); MACE = (szívhálál, MI vagy ischaemia miatti TLR)

\* Egy beteggel megszaktak a kapcsolatot az utánkövetés során, a 2. éves vizit után

A teljes „B” kohorszban (101 beteg) három nem Q-hullámú MI következett be, két kórházi ápolás során, egy pedig az eljárást követő 43. napon. 3 év alatt hat olyan ID-TLR-ről számoltak be, amely PCI-vel történt. A teljes MACE-arány 3 év után 10,0% volt, és nem regisztráltak a protokoll vagy az Academic Research Consortium (ARC) szerint meghatározott szívhálál vagy értámasztrombózt.

A teljes „B” kohorsz (101 beteg) 3 éves eredményei hasonlóan a magasabbak az „A” kohorsz (30 beteg) 3 éves eredményeinél. A 36 havi klinikai eredmények az ABSORB „A” kohorszban 3,4%, a teljes „B” kohorszban pedig 10,0% MACE-arány mutatnak. Egyik csoportban sem fordult elő szívhálál vagy értámasztrombózis. A „B” kohorsz klinikai eredményei továbbra is támogatják az „A” kohorsz vizsgálatban megálatott teljesítményt és biztonságosságot.

#### 8.3.3 Angiográfias, IVUS és OCT eredmények a 180. napon, 1, 2 év és 3 év után

A „B” kohorsz 1. csoportjának („B1” kohorsz) 180. napos angiográfias eredményei 0,19 mm-es késői vesztésegét mutattak (N=42), ami megfelelő összhangban van a  $3,0 \times 18$  mm-es XIENCE V everolimus kibocsátó szívkörkár-erőszterentlen (XIENCE V EECSS) SPIRIT FIRST, első emberi beültetés (First-In-Man) vizsgálat során megfigyelt 0,10 mm-es késői vesztésegével (N=23), és kedvező javulást mutat az „A” kohorszban tapasztalt 0,43 mm-es késői vesztéseghez képest (N=26).

A „B1” kohorsz 180. napos IVUS-eredményei korlátozott mértékű értámaszban belüli neointimalis hiperpláziát mutattak, a terfogatelzáródás 1,2%-os (N=40), a neointimalis hiperplázia területe pedig 0,08 mm<sup>2</sup> volt (N=40). Ezek az eredmények kedvező eredménynek hasonlíthatók a SPIRIT FIRST-ben a XIENCE V EECSS-el (8,0%-os [N=21] terfogat-elzáródás és 0,56 mm<sup>2</sup> hiperplázias terület [N=21]), valamint az „A” kohorszban (5,3%-os terfogat-elzáródás [N=25]) és 0,29 mm<sup>2</sup> hiperplázias terület [N=25]) kapott eredményekhez. Az „A” kohorszban a 2 évig IVUS-eredményei a lumenterület átlagának jelentős csökkenését mutattak (6,60  $\pm$  1,22 mm<sup>2</sup> az eljárás után [N=37], a 180. napi 6,37  $\pm$  1,12 mm<sup>2</sup>-hez képest [N=37], p = 0,0048). A vértér területe hasonló maradt a kiindulástól a 180. napos utánkövetés során (14,22  $\pm$  3,75 mm<sup>2</sup> [N=37], szemben a 14,49  $\pm$  3,67 mm<sup>2</sup> [N=37] értékek), ami a szignifikáns tagulás vagy a konstruktív remodelling hiányát igazolja.

A „B” kohorsz 2. csoport („B2” kohorsz) 1 éves angiográfias eredményei 0,27 mm-es késői vesztésegét mutattak (N=50), ami összhangban van a SPIRIT FIRST vizsgálatban megfigyelt  $3,0 \times 18$  mm-es XIENCE V 0,23 mm-es késői vesztésegével (N=22), 1 év után a „B2” kohorsz IVUS eredményei korlátozott mértékű értámaszban belüli neointimalis hiperpláziát mutattak (N=54), a támaszban belüli elzáródás és neointimalis hiperplázias terület százalékos aránya minimális volt (1,43%, illetve 0,09 mm<sup>2</sup>). Bizonyos idő eltelte után statisztikailag szignifikáns, de klinikailag lényegtelen mértékben tört a plakk teljes területe, az érterület egyidejű megnagyobbodásával. Emellett az átlagos lumenterület szintjé maradt az eljárást követő időszakból (6,31  $\pm$  0,95 mm<sup>2</sup>) az 1. évig (6,33  $\pm$  1,17 mm<sup>2</sup>) terjedő időszak alatt. Az OCT nem mutatót szignifikáns változást az értámasz közép- és minimális területi értékekben az eljárást követően az 1. évig terjedő időszak alatt (N=21). A lumen minimális területét csökkent, és a lumen közepes területét a neointima közepes területének növekedése miatt szignifikánsan csökkent (1,34  $\pm$  0,67 mm<sup>2</sup>), de ez nem volt klinikailag szignifikáns. A lumenterületi sztenozisa statisztikailag szignifikáns mértékben tört az eljárás után 20,2%-ról az 1. év 26,9%-ra, de ez nem volt klinikailag szignifikáns. Ezenkívül ezek az adatok azt is alátámasztják, hogy nem csökkent az értámasz területe.

A „B” kohorsz 1. csoport („B1” kohorsz) 2 év végi képatolási vizsgálatok eredményei 0,27 mm-es késői angiográfias értámaszvesztésegét mutattak (N=38), ami összhangban van az 1. évi „B” kohorsz 2. csoportnál megfigyelt késői vesztésegével, de alacsonyabb, mint a XIENCE V SPIRIT II-ben beszámolt 0,33 mm-es késői vesztéseg (N=83). A 2. év végi IVUS-adatok az Absorb BVS-re vonatkozó, egyidejűleg eredmények, az értámasz közepes területének megnagyobbodását tártak fel a 6. hónap és a 2. év között (N=33) (6,42 versus 7,08 mm<sup>2</sup>,

p < 0,0001). Ez a megnagyobbodás nagyobb volt a neointimalis hyperplasiásnál megfigyelt növekedésnél, és késői lumen-középréti területnövekedést eredményezett (6,36 versus 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Az IVUS eredményeket a páros összehasonlító (soros) elemzéssel együtt adtuk meg az eljárás utáni 6. hónapban és 2. évben. Hasonlóképpen, az OCT adatokat (N = 23) páros (soros) elemzéssel együtt adtuk meg, ezek szerint a 6. hónap és a 2. év között az átlagos merevítő magterület 0,20-0,15 mm<sup>2</sup>-re (p < 0,0001) csökkent, a neointimalis terület növekedett, de minimális maradt a 2. év végén is (1,43 vs. 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001), a lumen területének átágaterke pedig nem változott. Emellett az értámasz területének átágaterke 7,47-0,84 mm<sup>2</sup>-re (p = 0,0155) növekedett az eljárást követően a 2. év terjedő időszak alatt, jelölve az értámasz mechanikai integritásának csökkenését és a véredény tápláltságának lehetőségét. A neointíma majdnem teljesen beborította az értámasz-merevítőt a 6. hónapban (98%) és a 2. évben (99%).

Az eljárást követő 3. évben a „B” kohorsz 2. csoportjának IVUS eredményei („B2” kohorsz, N=44) az értámasz megnagyobbodását (az értámasz átlagos területe az 1. évben 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup>, p<0,0001) és az átlagos lumenütemű megnövekedését (az 1. évben 6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup>, p=0,0006) mutatták. A lumen késői megnövekedése különösen fontos lehet, mert az érterület nem változott (az átlagos érterület az 1. évben 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup>, p=0,407) annak ellenére, hogy a neointíma területe megnövekedett (az 1. évben 0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup>, p<0,0001). A 3. évben kapott OCT adatok (N=18) is igazolták az értámasz megnövekedését az 1. és 3. év között (az értámasz átlagos területe az 1. évben 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup>, p=0,0008). A lumenütemű viszonylag alán maradt (az 1. évben 6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup>, p=0,679). Az érterületet nem mérték, mert az OCT nem tudja körpárhuzamról a külső elasztikus laminát. Általánosságban elmondható, hogy a neointíma hiperpláziája kismértékű maradt, noha az 1. és a 3. év között valamelyest megnövekedett (átlagos neointímaütemű az 1. évben 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup>, a 3. évben pedig 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup>, p<0,0001).

### 8.3.4 Diskusszió

A vizsgálatba összesen 101 beteget vettek be, és a teljes kohorsz tekintetében 3 éves klinikai adatok állnak rendelkezésre. Ezenkívül rendelkezésre állnak a „B1” kohorsz 45 betegének kálpakotái adatai 180 nap és 2 év után, valamint a „B2” kohorsz 56 betegének 1 és 3 éves kálpakotái adatai is. Összességében az Absorb BVS rendszer gyors sikert (98%-osan sikeres eljárás és 100%-osan sikeres eszköz) és biztonságosságot mutatott a beültetést követő 3 év terjedő időszakban. 3 év után a MACE-arány alacsony maradt: 3, az AbsorbB<sup>®</sup> A<sup>®</sup> kohorszban és 10,0% a „B” kohorsz csoportjában. Egyik kohorszban sem fordult elő szívhálál vagy értámasztrombózis. Ezen eredmények alapján az „A” kohorsz és „B” kohorsz tanulmányok teljesítményét és biztonságosságát továbbá is meghatározzák. A „B” kohorsz kálpakotó vizsgálatai azt mutatták, hogy a késői angiográfiás veszteség az 1. és 3. év közötti időszakban stabilizálta. A „B1” és a „B2” csoportban az IVUS eredmények az értámasz és a lumen merevítésének késői növekedését mutatták a 6. hónap és a 2. év, valamint az 1. és a 3. év közötti időszakban, ami megfelel az OCT által megfigyelt értámasznövekedésnek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az értámasz biológiai felújítása struktúrális károsodással jár. Ez a jelenség csak a biológiaiát felújítás előtti időszakokra jellemző, és ellentétben áll a fém DED IVUS kálpakotó vizsgálati eredményeivel, ahol nem figyelték meg a lumen késői megnövekedését<sup>5</sup>. Az utánkövetés folyamatosan van. A betegek utánkövetése 5 éven át tart.

### 8.4 ABSORB EXTEND

Az ABSORB EXTEND tanulmány elsődleges célja, hogy nagyobb betegpopulációval és nagyobb területen folytassa az Absorb BVS rendszer biztonságosságának és teljesítményének értékelését. Ez a vizsgálat kiterjedt kálpakotó vizsgálatok helyett nálaai gyűjti a klinikai adatokat. A kezelt léziók egy picit összetettebbek, mint azok, amelyek korábban az Absorb vizsgálatokban szerepeltek. Átfedő Absorb BVS, vagy amikor már elérhető, hosszabb méretű Absorb BVS használatával a hosszabb léziók megengedtek. A következő fejezet a kutatási tervet és az ABSORB EXTEND előzetes klinikai eredményeit összegezi.

#### 8.4.1 Módszertan és jelenlegi állapot

Az ABSORB EXTEND egy prospektív, egykörös, nyílt klinikai vizsgálat, amely a tervek szerint akár 1000 beteget is magába foglalhat akár 100, nemzetközi vizsgálóhelyről. Minden beteg esetében maximum két, különböző epikardiális véredényben levő *de novo* nativ koszorúér-léziót kezelnek. Azok a betegek kerülhetnek be az ABSORB EXTEND vizsgálatba, akiknél a céllezió hossza ≤ 28 mm, és akiknél az érintett véredény hossza alkalmas az Absorb BVS-sel való kezelésre. ≤ vizsgálati kezdetétől fogva a 3,0 x 18 mm-es Absorb BVS áll rendelkezésre. A 3,0 x 28 mm-es, 2,5 x 18 mm-es, a 2,5 x 28 mm-es, a 3,5 x 12 mm-es, a 3,5 x 18 mm-es és a 3,5 x 28 mm-es méretek is be lesznek vonva a vizsgálatba, amint elérhetőek lesznek.

Az ABSORB EXTEND vizsgálatban a beválasztás 807 beteg éret végét 2013 októberében. A betegek utánkövetése 3 éven át tart.

#### 8.4.2 A klinikai eredmények összefoglalása az 1. évig (előzetes adatok)

2012. december 03. óta az ABSORB EXTEND vizsgálatba 605 beteg lett beválasztva. 591 alany esetében 37 napos (30 nap ± 7 nap időntervallum), 537 alany esetében 194 napos (180 nap ± 14 nap időntervallum), 450 alany esetében pedig 393 napos (365 nap ± 28 nap időntervallum) klinikai utánkövetéses adat áll rendelkezésre (6. táblázat). Az összetett végpontok a protokoll MI definíciói használatával vannak bemutatva. Az egyes végpontok nem hierarchikus módon számláltak, hacsak az másként nem került feltüntetésre.

6. táblázat: ABSORB EXTEND Betegek, akiknél ischaemia okozta mellékhatások jelentkeztek 393 napos időszak alatt (az összes regisztrált alany)

| Esemény                     | ABSORB EXTEND<br>0-37 nap (N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 nap (N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 nap (N=450) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Hierarchikus MACE           | 2,4% (14/591)                     | 3,0% (16/537)                      | 4,2% (19/450)                      |
| Hierarchikus TVF            | 2,4% (14/591)                     | 3,4% (18/537)                      | 4,7% (21/450)                      |
| Nem hierarchikus számítások |                                   |                                    |                                    |
| Szívhálál                   | 0,2% (1/591)                      | 0,2% (1/537)                       | 0,2% (1/450)                       |
| MI                          | 2,4% (14/591)                     | 2,8% (15/537)                      | 2,9% (13/450)                      |
| QMI                         | 0,7% (4/591)                      | 0,6% (3/537)                       | 0,9% (4/450)                       |
| NQMI                        | 1,7% (10/591)                     | 2,2% (12/537)                      | 2,0% (9/450)                       |
| ID-TLR                      | 0,3% (2/591)                      | 0,6% (3/537)                       | 1,8% (8/450)                       |
| ID-nem-TL TVR               | 0,0% (0/591)                      | 0,6% (3/537)                       | 0,9% (4/450)                       |

| Értámasztrombózis        | 0-30 nap     | 0-194 nap    | 0-393 nap    |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Határozott               | 0,3% (2/591) | 0,4% (2/536) | 0,7% (3/449) |
| Valószínű                | 0,2% (1/591) | 0,2% (1/536) | 0,2% (1/449) |
| Határozott/<br>Valószínű | 0,5% (3/591) | 0,6% (3/536) | 0,9% (4/449) |

**Megjegyzés:** Az alanyok az egyes időszakokon belül mindegyik típusú eseményre csak egyszer kerültek beszámlításra.  
**Megjegyzés:** A táblázat összes bejegyzése a 2012. december 3-ig bezárólag gyűjtött adatok alapján lett kiszámítva.

A 37 napos időszak 2,4%-os MACE és TVF arányát a célérhez kapcsolódó MI események okozták (10 NQMI és 3 QMI hierarchikus). Egy szívhálál történt az ARC meghatározás szerint. Az átlagos nem hierarchikus MI arány a 37 napos időszak alatt 2,4% volt (14/591) (10 NQMI és 4 QMI).

A MACE aránya 3,0%-ra emelkedett a 6. hónapban, aminek nagyban hozzájárult a 15 hierarchikus MI és a 1 szívhálál. A TVF aránya a 6. hónapban 3,4% (18/537 [1 szívhálál, 15 MI és 2 ID-nem-TL TVR hierarchikus]) volt. Egy 108. napon elhunyt beteg halálát szívhálálként értékelték az ARC meghatározása szerint (0,2% 194 napos időszak alatt, 1/537). Ennél a betegnél nem utaltak be Absorb BVS-t a céllezióba, mert nehézség volt a lézió való áthaladása az Absorb BVS eszközzel. Helyette egy fém, everolimus kibocsátó színt került beültetésre. Úgynebben az időszakban az ID-TL arány 0,6% (3/537) volt 2 PCI-vel és 1 CABG-vel történt és 1 PCI-vel történt ID-nem-TL TVR esemény miatt. Az 1 éves időszak alatt a MACE aránya 4,2% volt (19/450 [1 szívhálál, 13 MI (protokoll szerint) és 5 ID-TL hierarchikus]). A TVF aránya 4,7% (21/450 [1 szívhálál, 13 MI (protokoll szerint), 5 ID-TLR és 2 ID-nem-TL TVR hierarchikus]) volt. Az átlagos nem hierarchikus MI arány (protokoll szerint) a 393 napos időszak alatt 2,9% volt (13/450) (9 NQMI és 4 QMI).

#### 8.4.3 A klinikai eredmények összefoglalása a 2. évig (előzetes adatok)

Abban az alcsoportban, amely az első 250 olyan beteget foglalta magába, akik elérték a 2 éves utánkövetést (758 nap) (adatbázis lezárása: 2013. július 19.), az ID-TL arányt eset fordult elő és a 758 napos MACE száma az aránya alacsony volt (7,3%). A szívhálál és TVF arányuk ugyancsak alacsonyak voltak (sorrendben 6,9% és 8,1%). Ezenkívül az ARC által meghatározott határozott + valószínű értámasztrombózis aránya ebben a csoportban a 758. napig 0,8% volt.

7. táblázat: ABSORB EXTEND Betegek, akiknél ischaemia okozta mellékhatások jelentkeztek 758 napos időszak alatt (250 regisztrált alany)

| Esemény                          | 30 nap,<br>n=250<br>(30 ± 7 nap) | 6 hónap,<br>n=250<br>(180 ± 14 nap) | 1 év,<br>n=250<br>(365 ± 28 nap) | 2 év,<br>n=250<br>(730 ± 28 nap) |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Hierarchikus, protokoll szerinti |                                  |                                     |                                  |                                  |
| MACE                             | 2,0% (5/250)                     | 2,8% (7/250)                        | 4,4% (11/250)                    | 7,3% (18/248)                    |
| TVF                              | 2,0% (5/250)                     | 3,2% (8/250)                        | 4,6% (12/250)                    | 8,1% (20/248)                    |
| TLF                              | 2,0% (5/250)                     | 2,8% (7/250)                        | 4,4% (11/250)                    | 6,9% (17/248)                    |
| Nem hierarchikus számítások      |                                  |                                     |                                  |                                  |
| MI (protokoll szerinti)          | 2,0% (5/250)                     | 2,4% (6/250)                        | 2,8% (7/250)                     | 4,0% (10/248)                    |
| Szívhálál                        | 0,0% (0/250)                     | 0,4% (1/250)                        | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/248)                     |
| Ischaemia miatti TLR             | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/250)                        | 2,0% (5/250)                     | 4,0% (10/248)                    |
| Ischaemia miatti nem TL TVR      | 0,0% (0/250)                     | 0,4% (1/250)                        | 0,8% (2/250)                     | 2,0% (5/248)                     |
| Értámasztrombózis (ARC Hat/Val)  | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/248)                        | 0,8% (2/248)                     | 0,8% (2/246)                     |

- Az adatok %-ban vannak feltüntetve (azon betegek száma, akiknél előfordult esemény/a betegek száma)
- TLR = céllezió revaszkularizáció (target lesion revascularization) TV = célér (target vessel)
- MACE = jelentős nemkívánatos szívvel kapcsolatos esemény (major adverse cardiac events) (szívhálál, MI, ischaemia által okozott TLR összetett végpontja)
- TLF = céllezió-égtelenség (target lesion failure) (szívhálál, TVMI, ischaemia által okozott TVR összetett végpontja)
- TVF = célér-égtelenség (target vessel failure) (szívhálál, MI, ischaemia által okozott TLR, ischaemia által okozott, nem TLR TVR összetett végpontja)

**Következtetés:** Az ABSORB EXTEND előzetes eredményei is bizonyítják az Absorb BVS 12 és 24 hónapos biztonságosságát és teljesítményét, nagyobb betegpopulációban, ahol hosszabb léziók is kezelhetők. A betegek utánkövetése 3 éven át tart.

#### 8.5 Az Absorb BVS rendszer és az XIENCE V hajlamosági mutatóval korrigált elemzése

**Indoklás és módszer:** Az Abbott Vascular az XIENCE V-re vonatkozó, nagy mennyiségű, régi klinikai adatokat használ fel kontrollcsoportként, hogy összehasonlítsa a jelenleg elérhető Absorb BVS klinikai adataival a hajlamosági mutató segítségével. A hajlamosági mutató egy elfogadott és általánosan használt, érvényes statisztikai módszer, amelyet a klinikai vizsgálatokban, valamint a tudományos és statisztikai közösségekben a nem randomizált tanulmányokból származó adatok összehasonlítására használnak. Ez a megközelítés kiigazítja a teszt és a kontrollcsoportok kiindulási értékei közötti egyenlőtlenségeit, így csökkenti a valós és a lehetséges torzítást az összehasonlító analízis során. A hajlamosági mutató igazítását követően a két csoport kiindulási értékei kiegyensúlyozottabbak, és így a klinikai eredmények összehasonlítása is megbízhatóbb. Összehasonlítva az Absorb BVS és az XIENCE V adatait, a 6 hónapos és az 1 éves hajlamosági analízis legfontosabb eredményei a súlyozott inverz hajlamosági mutatót (IPSW) felhasználva kerülnek bemutatásra<sup>6</sup>. A hajlamosági elemzés későbbi időpontokban is elvégzik, amint a jelenlegi fő vizsgálatokból származó adatok elérhetőek lesznek. Az összehasonlítás eredményét a jelenlegi fő vizsgálatok erősítik meg.

##### 8.5.1 6 hónapos hajlamosági analízis

Ehhez a 6 hónapos elemzéshez az ABSORB „B” kohorsz 1. csoportjából harmincnyc beteget, a SPIRIT FIRST-ből és SPIRIT II-ből pedig 73, XIENCE V 3,0 x 18 mm-es színtel kezelte beteget használtak fel. 6 hónapos QCA adatai együtt. Az igazítás nélküli, 6 hónapos MACE arányuk 2,63% (1/38) és 4,11% (3/73).

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

**Eredmények:** A hajlamosági mutatóval igazított kiigazított alapján a módosított mintaméret 34 (Absorb BVS) és 66 (XIENCE V) lett a kiigazítatlan, 38 és 73 beteget tartalmazó karokhoz képest. A kiigazított adatok kiegyensúlyozottabb képet mutattak a betegek kiinduláskori demográfiai és angiográfiái jellemzői tekintetében mindkét karban. A 6. havi klinikai kimenetek és angiográfiás eredmények összehasonlíthatók voltak. A 6. havi MACE-arány 2,01% (0,7/34) és 5,27% (3,5/66) volt az Absorb BVS és az XIENCE V karokban (6. táblázat), és a MACE-arány alacsonyabb mértéke az Absorb BVS esetében azt a tendenciát mutatja, amely összhangban van a kiigazított csoportokban tapasztalattal.

8. táblázat: A 6. havi MACE arány IPSW szerint korrigált adatok alapján

| Klinikai eredmény a 6. hónapban | Absorb BVS rendszer (N = 34) | XIENCE V (N = 66)           | P-érték |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|
| MACE [95% CI]                   | 2,01% (0,7) [0,00%, 6,73%]   | 5,27% (3,5) [0,00%, 10,66%] | 0,4398  |

A 6. havi késői eszközvesztés az IPSW szerint kiigazított karban 0,14 ± 0,18 mm volt az Absorb BVS rendszerrel, az XIENCE V EECSS színtel kapott 0,12 ± 0,26 mm-hez képest, ami azt jelenti, hogy nem volt szignifikáns különbség az Absorb BVS rendszer és az XIENCE V EECSS között (P = 0,68). Hasonlóképpen, az eszközön belüli % os átmérő sztenózis, a szegmensben belüli késői veszteség és a szegmensben belüli % os átmérő sztenózis tekintetében sem voltak szignifikáns különbségek a hajlamosági mutatóval kiigazított elemzés alapján a két eszköz között (9. táblázat).

9. táblázat: 6. havi angiográfiás eredmények IPSW szerint kiigazított adatok alapján

| 6. havi QCA eredmények                   | Absorb BVS rendszer (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-érték |
|------------------------------------------|------------------------------|-------------------|---------|
| Eszközön belüli % os átmérő sztenózis    | 17,59 ± 8,61                 | 15,27 ± 9,50      | 0,2347  |
| Szegmensben belüli % os átmérő sztenózis | 23,87 ± 9,48                 | 23,83 ± 12,23     | 0,987   |
| Eszközön belüli késői veszteség (mm)     | 0,14 ± 0,18                  | 0,12 ± 0,26       | 0,6849  |
| Szegmensben belüli késői veszteség (mm)  | 0,11 ± 0,29                  | 0,08 ± 0,28       | 0,7186  |

##### 8.5.2 1 éves hajlamosági analízis

A hajlamosági mutatóval való igazításat megelőzően 314 Absorb BVS-t összehajlaltak a „B” kohorszbeli és az ABSORB EXTEND előzetes adataival, valamint 905 XIENCE V beteget gyűjtöttek össze a SPIRIT FIRST, SPIRIT II és SPIRIT III vizsgálatokból 1 éves utánkövetéssel, ahol elérhető volt, tekintet nélkül a kezeléshez használt eszköz méretére. Az igazítás nélküli, 1 éves MACE arányuk 5,41% (17/314) és 5,64% (51/905).

**Eredmények:** A hajlamosági igazítást követően 282 Absorb BVS és 583 XIENCE V beteg maradt az összehasonlító elemzéshez. Kiegyensúlyozottabbak lettek a két kohorsz lézióinak jellemzői megfigyelt legszembetűnőbb változások, így ezek statisztikailag már nem különböztek az Absorb BVS és XIENCE V kohorszok esetében. Az MI, ID-TLR, MACE és TLF (a céllezió-égtelenséghez szívhálálként, a célérhez kapcsolt MI-ként és ID-TLR-ként definiáltak) arányok összehasonlíthatók voltak mindkét igazított kohorsz esetében a 37., 193. és a 393. napon. A legfontosabb 1 éves eredményeket a 10. táblázat foglalja össze. Az igazítást követően a MACE arányok összehasonlíthatók maradtak, számszerűen alacsonyabb aránnyal az Absorb BVS (4,15%, 11,7/282) esetében a XIENCE V-hez képest (5,63%, 32,8/583). Az értámasz-szentrombózis arányok statisztikailag nem különböztek (0,40% vs. 0,52%, P = 0,80).

10. táblázat: 1. éves klinikai eredmények IPSW szerint korrigált kohorszok alapján

| Klinikai eredmények az 1. évben                              | Absorb BVS (N=282)   | XIENCE V (N=583)     | P-érték |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| MACE [95% CI]                                                | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,63% [3,76%, 7,50%] | 0,35    |
| MI [95% CI]                                                  | 2,64% [0,77%, 4,51%] | 2,52% [1,25%, 3,80%] | 0,92    |
| ID-TLR [95% CI]                                              | 1,95% [0,33%, 3,56%] | 3,10% [1,70%, 4,51%] | 0,33    |
| TLF [95% CI]                                                 | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,09% [3,30%, 6,87%] | 0,54    |
| Határozott/<br>Valószínű értámasz-<br>szentrombózis [95% CI] | 0,40% [0,0%, 1,14%]  | 0,52% [0,0%, 1,11%]  | 0,80    |

**Diskusszió:** A hajlamosági mutató illesztéses módszerének alkalmazásával az Absorb és SPIRIT vizsgálatokból származó XIENCE V és Absorb BVS csoportok kiindulási értékei a kívántak szerint kiegyensúlyozottak. Az igazított eredmények azt mutatják, hogy az Absorb BVS és a XIENCE V összehasonlíthatók a színteszteszt tekintetében a 6. hónapban és a klinikai eredmények tekintetében a beültetést követő 6. hónapban és 1. évben, és további megerősítést ad az Absorb BVS és az XIENCE V összehasonlíthatóságához a fenti, kiigazított adatokból talált paraméterek tekintetében.

##### 8.5.3 2 éves hajlamosági analízis

Az adatbázis 2013. július 19-i záráság a hajlamosági mutató illesztéses elemzése előtt összesen 250 BVS és 887 VV beteg állt rendelkezésre a 2 év alatt. Az illesztést követően 178 BVS és 293 VV beteg maradt az összehasonlító elemzéshez.

**Eredmények:** A hajlamosági pontszám illesztéses igazítása után a 2 éves MACE és TLF arányok hasonlóan maradtak az Absorb BVS kohorszban és az XIENCE V kohorszban (6,7% vs. 8,9% MACE esetében, és 6,2% vs. 8,2% TLF esetében). A BVS kohorszban alacsonyabb ID-TLR és szívhálál arányt mutató trend volt megfigyelhető az XIENCE V kohorszhoz képest, bár a különbségek nem voltak szignifikánsak. A 2 éves TVF arány számszerűen ugyancsak alacsonyabb volt a BVS csoportban (7,3% vs. 12,3%, p = 0,09). Az igazított határozott/valószínű értámasz-szentrombózis arányok a 2. évben hasonlóan voltak az Absorb BVS és az XIENCE V csoportban (0,6% vs. 95% CI [0,01%, 3,09%] vs. 1,4%; 95% CI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). A legfontosabb adatok a 11. táblázat foglalja össze.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruziolo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

| Klinikai eredmények a 2. évben                       | Absorb BVS (N=178)      | XIENCE V (N=293)         | P-érték |
|------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Szívhalál<br>[95% CI]                                | 0,0%<br>[0,00%, 2,05%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]   | 0,30    |
| MI<br>[95% CI]                                       | 4,5%<br>[1,96%, 8,66%]  | 4,4%<br>[2,38%, 7,47%]   | 1,00    |
| ID-TLR<br>[95% CI]                                   | 3,4%<br>[1,25%, 7,19%]  | 3,8%<br>[1,89%, 6,62%]   | 1,00    |
| TLF<br>[95% CI]                                      | 6,2%<br>[3,12%, 10,79%] | 8,2%<br>[5,32%, 11,94%]  | 0,47    |
| MACE<br>[95% CI]                                     | 6,7%<br>[3,53%, 11,48%] | 8,9%<br>[5,88%, 12,73%]  | 0,49    |
| TVF<br>[95% CI]                                      | 7,3%<br>[3,95%, 12,17%] | 12,3%<br>[8,76%, 16,60%] | 0,09    |
| Határozott/Valószínű<br>értámsztrómbózis<br>[95% CI] | 0,6%<br>[0,01%, 3,09%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]   | 0,65    |

- A célérzék megfelelő alakú, 6F/0,070"/1,8 mm minimális belső átmérőjű vezetékátter(ek)
- 2–3 fecskendő (10–20 ml)
- 1000 u50/ml heparinos fiziológias sóoldat (HepNS)
- 0,36 mm (0,014 hüvelyk) x 175 cm (minimális hosszúságú) vezetődrt
- Forgó vízszigetítő szelep 2,44 mm-es (0,096 hüvelykes) minimális belső átmérővel
- Kontrasztanyag, 1:1 arányban fiziológias sóoldattal hígítva
- Feltöltőszék
- Háromutas zárcsáp
- Forgatószköz
- Vezetődrt-bevezető

| Céler átmérője, disztális és proximális | Választandó Absorb BVS átmérő |
|-----------------------------------------|-------------------------------|
| ≥ 2,0 mm és ≤ 3,0 mm                    | 2,5 mm                        |
| ≥ 2,5 mm és ≤ 3,3 mm                    | 3,0 mm                        |
| ≥ 3,0 mm és ≤ 3,8 mm                    | 3,5 mm                        |

1. Miközben az egyik kezével megfogja a dartsokat katefeterszárba, a másik kezével fogja meg kizárólag a sárga kúszót megfogja, és óvatosan csúsztatja a hüvelyt dartsok irányába.
2. A belső hüvelyen lévő hosszanti nyílás kinyílik és láthatóvá válik.
3. A merítőtűről darts és a kettős rétegű hüvelyt együtt távolítsa el a bevezetőrendszerből, a sárga hüvelyt folyamatosan dartsok irányába csúsztatva egészen addig, amíg a kettős rétegű hüvely belső és külső rétege, valamint a merítőtűről ki nem kerül a katefeterszárba. **Lásd 6.1. Az értámasz kezelése – Övintézkedések.** Ne használja az eszközt, ha a hüvely nem távolítható el a jelezett módon!
4. Ellenőrizze, hogy a hüvely ne nyúljon túl a ballon sugárjához markereire, és egyetlen értámaszmérővel se legyen felelme. Ne használja, ha bármilyen hibát észlel!

1. Öblítse át a vezetődrótról a lumenét HepNS oldattal mindaddig, amíg a folyadék ki nem lép a vezetődrótról kilépési rovátkáján.  
**Megjegyzés:** A vezetődrótról a lumenének öblítése során ügyeljen arra, hogy ne érjen hozzá az értámaszhoz, mert ez meggátolhatja az értámasz ráhelyezését a ballonra.

1. Készítsen elő egy higgított kontrasztanyagot tartalmazó feltöltőeszközt/fecskendő.
2. Csatlakoztasson feltöltőeszközhöz/fecskendőhöz a zárcsaphoz; csatlakoztassa ezt a termék feltöltőnyílásához. A feltöltőeszköz/fecskendő csatlakoztatásakor ne hajlítsa meg a termék csövét.
3. Állítsa függőlegesen csúcsával lefelé a bevezetőrendszerzt.
4. Nyissa ki a zárcsapot a bevezetőrendszer felé; szivassa 30 másodpercig; majd engedje el, hogy a kontrasztanyaggal feltöltődjön.
5. Zárja el a zárcsapot a bevezetőrendszer felé; a feltöltőeszközből/fecskendőből távolítsa el az összes levegőt.
6. Ismételje meg a 3-5. lépést, míg az összes levegő el nem távozik. Ha a buborékokat nem sikerül eltávolítani, ne használja a terméket.
7. Ha fecskendőhöz használt, csatlakoztassa előkészített feltöltőeszközt a zárcsaphoz.
8. Nyissa ki a zárcsapot a bevezetőrendszer felé.
9. Hagyja alaphelyzetben.

1. A szokásos eljárás szerint készíte elő az érbehatalás helyét.
  2. **Perkutat transzluminálisan szívószerűsör angiolipaszokat katéterrel tágtáta elő a léziót.**  
Az előítágtatást határozottan javasoljuk. Ez az ér megfelfűtő méréséhez is alkalmazható.
- Megjegyzés:** Az előítágtatás hosszát a PTCA ballonnal korlátozták, ezzel megelőzve az érkarosodást az Absorb értágtatás határain kívül.
- Az DVD előnézetben történő nézésnek elhelyezése előtt adja be a főírt dátumot.

- nyissa ki a forgó végtagjától szelepet.
5. Vezesse vissza a bevezetőrendszer a vezetődort proximális részére, közben fenntartva a vezetődort helyzetét a célzóna keresztül.
6. Vezesse a bevezetőrendszer a vezetődortot a célzóhoz. Az értámasz lézión keresztül történő elhelyezésehez alkalmazzon sugárgólabballal markereket; az értámasz helyzetének ellenőrzéséhez végezzen angiográfiát.
- Megjegyzés:** Ha a kinyitás előtt el kell távolítani az értámaszrendszer, ellenőrizze, hogy a vezetőkábel az értámasz-bevezetőrendszerhez képest koaxiálisan helyezkedjen el, és átváltsa a hűvös vízbe az értámasz-bevezetőrendszer a vezetőkábelre. Amennyiben **szokatlan ellenállást érez bármikor** az értámasz vezetőkábelre való visszahúzásakor, az értámasz-bevezetőrendszer és a vezetőkábel **egy egységként kell eltávolítani**. Ezt közvetlen fluoroszkópiás ellenőrzés mellett kell végezni.

1. FIGYELEM: Az értámasz *in vitro* belső átmérőjét, névleges nyomását és RBP értékét lásd a termék címkején.
2. Kinyitás előtt a ballon sugárforgó markerei segítségével ellenőrizze újra, hogy az értámasz a céllézióhoz képest megfelelő helyzetben van-e.

3. A bevezetőrendszer 5 másodpercenként 2 atmoszférás lépésekben történő lassú nyomása által helyezéselődő nyissa ki az értásmást, amíg az értásmást teljesen ki nem nyílik. Tartsa fenn a nyomást 30 másodpercig. Teljesen nyissa ki az értásmást úgy, hogy a minimális névelés nyomásra feljűia. Az elfogadott gyakorlat szerint általában olyan kiindulási kinyitási nyomást célszerű említeni, amellyel az értásmást belső méréte a referencia véredény átmérőjének kb. 1,1-szere.
- FIGYELEM: Ne lépje túl a címke jeltűt, 16 atm (1521 kPa) garantált hasadási nyomást (RBP) vagy az értásmást maximális kinyitási átmérőjét.**
4. Az értásmást kinyitása során fluoroszkópiás nyomon követést kell alkalmazni az értásmást optimális átmérőjének és a szívkörzör proxímális és disztális átmérőjének (referenciár-átmérők) megfelelő megjelöléséhez és összehasonlításához. Az értásmást optimális kinyitáshoz és megfelelő elhelyezéséhez az szükséges, hogy az értásmást tökéletesen illeszkedjen az artéria falához.
5. Az értásmást artéria falára való teljes felkerekének biztosítása érdekében a bevezetőrendszer szükség esetén újra nyomást áll helyezhető, illetve annak nyomása fokozható.
6. Az Absorb értásmást teljes mértékben fedje le az egész léziót és a ballonnal kezelte területet (beleértve a diszsekcíciót is), ügyelve arra, hogy az értásmást a léziózt disztális és proximálisan lefedő egészes szöveteket is elegendő mértékben lefedje.
7. A feltöltőeszköz 30 másodpercig kifejtett negatív nyomással eressze le a ballont. Győződjön meg arról, hogy a ballon teljesen le van engedve, még mielőtt elmozdítja a bevezetőrendszer. Ha az értásmást-bevezetőrendszer visszahúzására során szokatlan ellenállást észlel, különösen ügyeljen a vezetékátörli helyzetére.
- Megjegyzés:** Az értásmást-bevezetőrendszer visszahúzásával kapcsolatos utasításokat lásd a **10.8 Eltávolítás** fejelet részében.
7. A szízkáros angiográfiás technikákkal ellenőrizze az értásmást helyzetét és kinyitását. Az optimális eredmények érdekében az artériás szízkáros egész területét le kell fedni a támszikkal. Az értásmást kinyitása során fluoroszkópiás nyomon követést kell alkalmazni az értásmást optimális átmérőjének és a szívkörzör proxímális és disztális átmérőjének megfelelő megjelöléséhez és összehasonlításához. Az optimális kinyitáshoz az szükséges, hogy az értásmást teljesen érintkezésben legyen az artéria falával, ami elősegíthető rutin angiográfiá, intravaskuláris ultrahang (IVUS) vagy optikai koherencia tomográfia (OCT) alkalmazásával.
8. **Utógátás végzése javasolt non-compliant ballonnal, a 10.7 részben leírt utasítások betartásával, ha az utógátolt szízkáros az értásmást megengedett tágtáti tartományán belül van.**

1. A KINYITOTT ÉRTÉKMAZSOLT NEM SZABAD TULAJDONSÁGOS LAZÁN NYITVA HAGYNI. A kinyitott értékmázsokhoz jól fel kell fektüdni a vérendő falához. Az értékmázs optimális fekvésének eléréséhez utatöltés javasolt kőspírral, nagynyomással, non-compliant ballonnal, ha az utatótöltő szakszak az értékmázs megengedett tájgati tartományán belül van. Az értékmázsallott szegmens olyan úrkárosztethető talorálványt vezétoíróttal az értékmázs geometriájának megőrzése érdekében. Az utatótöltés kizárólag az értékmázs határain belül előírt módon történő ballonnal hajtható vagy. Az olyan nem áll a kivételről non-compliant ballonnal tájgati adatlát a megőrzés, és megőrzés, és megőrzés, és megőrzés, és megőrzés, és megőrzés, hogy értékmázs ne tájgati töl. Az értékmázs tájgati határa a névleges átmérő + 0,5 mm az összes értékmázsármét esetén.

| <u>Az értámasz névleges átmérője</u> | <u>Tágitási határ</u>                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| 2,5 mm                               | 3,00 mm<br>Tágitás utáni maximális átmérő |
| 3,0 mm                               | 3,50 mm<br>Tágitás utáni maximális átmérő |
| 3,5 mm                               | 4,00 mm<br>Tágitás utáni maximális átmérő |

2. Ha több Absorb BVS rendszer szükséges a lézió és a ballonkezelés terület fedéséhez, a rés resztelenzősánc elkülönülése érdekében ajánlott az értékszokat egymásra csúsztatni úgy, hogy legalább 1 mm-es, de legfeljebb 4 mm-es átfedés keletkezzon. A második Absorb BVS ballon marker gyúrítatás előtt a már kinyitott értékszokba kell elhelyezni, így biztosítva azt, hogy ne legyenek résok az értékszokok között. Egyetlen lézió kezeléséhez nem ajánlott kétetnél több Absorb BVS használnia.
3. Újgyelmez arra, hogy az értékszok végső átmérője megfeleljen a referencia véredény átmérőjének, hogy ezzel **BIZTOSÍTÁS AZ ÉRTÉKSZOK JO FELFEKVESE** ISMÉT ellenőrizze az értékszok helyzetét és az angiográfus eredményeket. Ismételte meg a feltöltéseket, amíg a kívánt eredményt el nem éri.

- ### **Az értámasz-bevezetőkater/utóátgátot ballon visszahúása a kinyitott értámaszbi:**
1. A feltöltőeszközre kifejtett negatív nyomással eressze le a ballont. A nagyobb és hosszabb ballonnak leeresztéséhez több idő (maximum 30 másodperc) szükséges, mint a kisebb és rövidebb ballonnak leeresztéséhez. A ballon leeresztését fluoroaktívus eljárásnál ellenőrizze.
  2. A feltöltőeszközt „negatív” vagy „semeles” nyomásra állítsa be.
  3. Teljesen nyissa ki a forgó vérszágató szelepet.
  4. Közvetlenül a szívkoszórú szájakékhöz helyezze el a vezetőkaterét, és rögzítse ezen a helyen. Vezesse át a vezetőkátort az értámaszállal szemgemen.
  5. Lassan és egyenletesen nyomással, óvatosan távolítsa el az értámasz-bevezetőkendrset.
  6. Szorítsa meg a forgó vérszágató szelepet.
- Ha a katerinyt értámaszbi való elátóvítása során ellenállást észlelt, az alábbi lépések segítségével csukja össze a ballont:**
- Töltsé fel újra a ballont a néveges nyomásra, eressze le, és állítsa a nyomást semelesre.
  - Ismétélje meg az 1–5. lépést.
  - Az optimális felfekvés ellenőrzése érdekében a ballon elátóvítása után ismét vizsgálja meg az értámaszállt ellátott régiót.

**Megjegyzés:** Miután a ballont sikeresen eltávolította a kinyitott értámaszból, amennyiben ellenállást érez bármikor az értámasz-bevezetőrendszer vagy az utógátolt ballon vezetékatekerbe való visszahúzásra során, az egész rendszert egy egységként távolítsa el. A bevezetőrendszer eltávolítására vonatkozó utasításokat lásd 6.4 Az értámasz/rendszer eltávolítása – Övintézkedések részben.

# Absorb

## Systém vstřebatelné cévní opory

### INFORMACE PRO PŘEDEPISUJÍCÍHO LÉKAŘE

#### Obsah

- 1.0 POPIS ZAŘÍZENÍ
- Tabulka 1: Obsah léčivých látek v systému Absorb BVS
- Tabulka 2: Technická data zařízení *in vitro*
- Tabulka 3: Varianty vzhledu okna indikátoru TagAlert, instrukce k použití a likvidaci
- 2.0 STAV PŘI DODÁNÍ
- 3.0 INDIKACE
- 4.0 KONTRAINDIKACE
- 5.0 VÝSTRAHY
- 6.0 BEZPEČNOSTNÍ UPOZORNĚNÍ
- 6.1 Manipulace s oporou – bezpečnostní upozornění
- 6.2 Umístění opory – bezpečnostní upozornění
- 6.3 Použití zařízení při jiných výkonech
- 6.4 Odstranění systému/opory – bezpečnostní upozornění
- 6.5 Po implantaci – bezpečnostní upozornění
- 6.6 Prohlášení o bezpečnosti vyšetření MR
- 6.7 Lékové interakce
- 6.8 Těhotenství
- 7.0 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
- 7.1 Zaznamenané nežádoucí účinky
- 7.2 Možné nežádoucí účinky
- 8.0 KLINICKÉ ZKOUŠKY SYSTÉMU ABSORB BVS
- 8.1 Klinická studie ABSORB
- 8.2 ABSORB, kohorta A
- 8.2.1 Metodika a aktuální stav
- 8.2.2 Klinický výstup po 5 letech
- 8.2.3 Tabulka 4: Klinický výstup po 5 letech
- 8.2.3.1 Angiografické, IVUS a OCT výstupy po 180 dnech a po 2 letech
- 8.2.4 Výsledky vazomotorických funkcí po 2 letech
- 8.2.4.1 Obrázek 1: Výsledky testování acetylcholinu a přípravku Methergine v proximálním segmentu, v segmentu s oporou a v distálním segmentu
- 8.2.5 Diskuze
- 8.3 ABSORB, kohorta B
- 8.3.1 Metodika a aktuální stav
- 8.3.2 Klinické výstupy celé kohorty B
- 8.3.2.1 Tabulka 5: Hierarchicky uspořádané klinické výstupy kohorty B (populace ITT)
- 8.3.3.1 Angiografické, IVUS a OCT výstupy po 180 dnech a po 1, 2 a 3 letech
- 8.3.4 Diskuze
- 8.4 ABSORB EXTEND
- 8.4.1 Metodika a aktuální stav
- 8.4.2 Soubřh klinických výsledků po 1 roce (prozatímní vyhodnocení dat)
- 8.4.2.1 Tabulka 6: Počty pacientů studie ABSORB EXTEND, kteří měli ischemii vyvolané nežádoucí účinky do 393 dnů (populace všech registrovaných pacientů)
- 8.4.3 Soubřh klinických výsledků po 2 letech (prozatímní vyhodnocení dat)
- 8.4.3.1 Tabulka 7: Počty pacientů studie ABSORB EXTEND, kteří měli ischemii vyvolané nežádoucí účinky do 758 dnů (populace 250 registrovaných pacientů)
- 8.5 Analýza systému Absorb BVS a stentu XIENCE V upravená o tendenci skóre
- 8.5.1 6měsíční tendenci analýza
- 8.5.1.1 Tabulka 8: MACE v 6 měsících z dat upravených podle IPSW
- 8.5.2 Tabulka 9: Angiografické výstupy v 6 měsících z dat upravených podle IPSW
- 8.5.2.1 1letá tendenci analýza
- 8.5.3 Tabulka 10: Klinické výstupy v 1. roce z kohort upravených podle IPSW
- 8.5.3.1 2letá tendenci analýza
- 8.5.3.1.1 Tabulka 11: Klinické výstupy v 2. roce z kohort upravených podle IPSW
- 8.6 Přínos technologie vstřebatelné cévní opory Absorb
- 9.0 VÝBĚR A LÉČBA PACIENTŮ
- 9.1 Individualizace léčby
- 10.0 INFORMACE O KLINICKÉM POUŽITÍ
- 10.1 Kontrola před použitím
- 10.2 Potřebný materiál
- 10.3 Výběr cévy a léze
- 10.3.1 Tabulka 12: Rozsah průměrů cílových cév a použité opory Absorb BVS
- 10.4 Příprava
- 10.4.1 Odstranění obalu
- 10.4.2 Odstranění dvouručního preparativního sheathu
- 10.4.3 Proplach lumen vodického drátu
- 10.4.4 Příprava zaváděcího systému
- 10.5 Postup zavedení
- 10.6 Postup rozvinití
- 10.7 Další expanze implantované opory
- 10.8 Postup vyjmutí

- 1.0 POPIS ZAŘÍZENÍ
- Systém vstřebatelné cévní opory (Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS) Absorb obsahuje:
- Předinstalovanou oporu z polymeru poly(L-laktidu) (PLLA) potaženou směsí everolimu – léku s antiproliferačními účinky – a polymeru poly(D,L-laktidu) (PDLLA) v poměru 1:1. Dostupné dávky everolimu na opoře jsou uvedeny v **tabulce 1**.

| Tabulka 1: Obsah léčivých látek v systému Absorb BVS |                  |                   |
|------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Průměr opory (mm)                                    | Délka opory (mm) | Dávka léčiva (µg) |
| 2,5; 3,0                                             | 8                | 76                |
| 2,5; 3,0                                             | 12               | 114               |
| 2,5; 3,0                                             | 18               | 181               |
| 2,5; 3,0                                             | 23               | 228               |
| 2,5; 3,0                                             | 28               | 276               |

- Čtyři RTG kontrastní značky umístěné na koncových kroužcích opory slouží k označení délky opory před rozvinitím a po expanzi v arterii, protože systém Absorb BVS není skiaskopicky viditelný.
- Dvě RTG kontrastní značky umístěné pod balonkem skiaskopicky označují pracovní délku balonku a umístění nerozvinité opory v zaváděcím systému.
- Systém Absorb BVS má rychlovýměnný (Rapid Exchange, RX) zaváděcí systém.
- Dvě proximální značky na tubusu zaváděcího systému (95 cm a 105 cm proximálně k distálnímu hrotu) indikují relativní polohu zaváděcího systému vzhledem ke konci femorálního nebo brachiálního vodického katetru. Pracovní délka katetru je 143 cm.
- Změna barvy tubusu označuje zářez na výstupu vodického drátu.

| Tabulka 2: Technická data zařízení <i>in vitro</i> |                     |                                               |                                         |     |                                           |      |                            |
|----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|-------------------------------------------|------|----------------------------|
| Průměr opory<br>(mm)                               | Délka opory<br>(mm) | * Minimální<br>velikost vodícího katetru (ID) | ** Jmenovitý tlak opory <i>in vitro</i> |     | Jmenovitý tlak prasknutí<br>balónku – RBP |      | Oblast bez<br>opory<br>(%) |
|                                                    |                     |                                               | atm                                     | kPa | atm                                       | kPa  |                            |
| 2,5                                                | 8                   | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                                                | 12                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                                                | 18                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                                                | 23                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                                                | 28                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 3,0                                                | 8                   | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 7                                       | 709 | 16                                        | 1621 | 72                         |
| 3,0                                                | 12                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 7                                       | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                                                | 18                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 7                                       | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                                                | 23                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 7                                       | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                                                | 28                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 7                                       | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                                                | 12                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                                                | 18                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                                                | 23                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                                                | 28                  | 6F (1,8 mm / 0,070 palce)                     | 6                                       | 608 | 16                                        | 1621 | 74                         |

- \* Ekvivalent (F) najdete v technických datech konkrétního výrobce.
- \*\* Zajistěte úplné vysunutí opory (viz část **10.6 Postup rozvinití**). Tlak při rozvinití musí být přizpůsoben povaze léze.

- TagAlert je nesterilní indikátor přepravní a skladovací teploty systému Absorb BVS. Před použitím výrobku zkontrolujte indikátor TagAlert, který je umístěn v okénku na zadní straně krabice výrobku. Na digitálním displeji indikátoru smí být zobrazen pouze OK (**tabulka 3A**). Pokud je zobrazen cokoli jiného (**tabulka 3B**), výrobek nepoužívejte.

Tabulka 3: Varianty vzhledu okna indikátoru TagAlert, instrukce k použití a likvidaci

|   | Okno indikátoru | Instrukce k použití | Pokyny k likvidaci                                                                           |
|---|-----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                 | Použijte            | <br>TagAlert je napájen baterií. Vyjměte z krabice a zlikvidujte ho podle místních předpisů. |
| B |                 | Nepoužívejte        |                                                                                              |

## 2.0 STAV PŘI DODÁNÍ

**Sterilní** – Toto zařízení je sterilizováno proudem elektronů. Nepyrognení. Nepoužívejte, je-li obal otevřen nebo poškozen.

Toto jednorázové zařízení nelze znovu použít u jiného pacienta, protože není zkonstruováno tak, aby se podruhé dalo znovu použít určeným způsobem. Změny mechanických, fyzikálních nebo chemických vlastností vzniklé v důsledku opakovaného použití, čištění nebo sterilizace, mohou ohrozit celistvost konstrukce nebo materiálu zařízení, což může vést ke kontaminaci drobnými netěsnostmi a ke snížení bezpečnosti nebo funkčnosti zařízení. Absence původního označení také může vést k nesprávnému použití a ke ztrátě dohledatelnosti. Absence původního obalu může vést k poškození zařízení, k narušení sterility a případně k poranění pacienta nebo uživatele.

**Obsah** – Jeden (1) systém vstřebatelné cévní opory Absorb; jeden (1) indikátor skladovací teploty TagAlert

**Skladování** – Skladujte při teplotě do 25 °C (77 °F); odchylky dovoleny do 30 °C (86 °F).

## 3.0 INDIKACE

Vstřebatelná cévní opora Absorb BVS je dočasná opora k rozšíření koronárních arterií. Je vstřebatelná a potenciálně usnadňuje normalizaci funkce cév u pacientů s ischemickým srdečním onemocněním vyvolaným lézemi *de novo* na přirozených koronárních arteriích. Délka ošetřované léze musí být kratší než jmenovitá délka opory (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) při průměru referenční cévy  $\geq 2,0$  mm a  $\leq 3,8$  mm.

## 4.0 KONTRAINDIKACE

Použití systému Absorb BVS je kontraindikováno v následujících případech:

- u pacientů s kontraindikací protidědičkové nebo antikoagulační léčby;
- u pacientů, u nichž je známa přecitlivělost na aspirin, na heparin i bivalirudin, na klopidothien, tiklopidin, prasugrel a tikagrelor, everolimus, poly(L-laktid), poly(D,L-laktid) nebo platinu, nebo u pacientů, u nichž jsou tyto látky kontraindikovány, nebo u pacientů citlivých na kontrastní látku, které nelze adekvátně premedikovat.

## 5.0 VÝSTRAHY

- Potenciální dlouhodobé přínosy koronárního prostředku Absorb ve srovnání s dostupnými druhy terapie musí být potvrzeny v dalších klinických studiích.
- Tento produkt nesmí být použit u pacientů, kteří pravděpodobně nebudou dodržovat protidědičkovou léčbu.
- Výběr pacientů musí podléhat kritickému posouzení, protože použití tohoto zařízení s sebou nese riziko trombozy opory, cévních komplikací a krváčivých stavů.
- Perorální podání everolimu v kombinaci s cyklosporinem je spojováno se zvýšenými sérovými hodnotami cholesterolu a triglyceridů. Proto musí být u pacientů monitorovány změny lipidových profilů.
- U osob přecitlivělých na poly(L-laktid), poly(D,L-laktid), everolimus nebo na platinu mohou vzniknout alergické reakce na tento implantát.
- Zařízení se nedoporučuje používat k léčbě pacientů s nadměrně zkroucenou cévou proximálně k lézi nebo v místě léze.
- Se systémem Absorb BVS se nesmí používat zařízení (např. vodící sheathy), která zmenšují vnitřní průměr vodického katetru pod minimální hodnotu (**tabulka 2**). Do vodících katetrů o velikosti 6F nebo 7F nezasouvajte vodící sheathy o velikosti 5 (kater velikosti 6) nebo 6 (kater velikosti 7), neboť by to mohlo vést ke zmenšení vnitřního průměru pod minimum systému Absorb BVS.
- Balonková dilatace jakýchkoli částí rozvinitého systému Absorb BVS může způsobit poškození opory.
- Ke snížení rizika poškození opory během implantace se doporučuje pečlivě zvolit průměr opory podle průměru referenční cévy (cílové léze) a adekvátně léze připravit. Zárok nedoporučujeme provádět u pacientů, jejichž léze nemožňují úplné naplnění balonku při angioplastice (například: u silné kalcifikovaných lézí, které nebyly dostatečným způsobem připraveny) ani u lézí s reziduální stenózou, která je podle vizuálního odhadu větší než 40 %.

## 6.0 BEZPEČNOSTNÍ UPOZORNĚNÍ

### 6.1 Manipulace s oporou – bezpečnostní upozornění

- **Určeno k jednorázovému použití a k jednorázové implantaci.** Nesterilizujte ani nepoužívejte opakovaně. Zkontrolujte datum „Použit do“ na obalu.
- **Neodstraňujte oporu ze zaváděcího systému,** může dojít k jejímu poškození nebo embolizaci. Systém opory je nutno používat celku jako systém.
- Tento zaváděcí systém se nesmí používat s jinými stenty.
- Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby se opora na balonku nepoškodila ani neposunula. To je nejdůležitější při vyjímání katetru z obalu, při jeho umístění na vodícím drátu a při jeho zasouvání přes adaptér rotačního hemostatického ventilu a nástavec vodického katetru.
- **S oporou nemaniplujte ani se ji nedotýkejte** prsty, protože by se tím mohl poškodit nebo kontaminovat povlak nebo by se mohla uvolnit ze zaváděcího balonu.
- Používejte vyhrádné médium doporučené k naplnění balonku. Nikdy k naplnění nepoužívejte vzduch ani jiné plyné médium, protože by to mohlo způsobit nerovnoměrnou expanzi a obtíže při rozvinití opory.
- Implantaci opory může provádět **jen** lékař s příslušnou kvalifikací.
- Implantaci opory je dovoleno provádět pouze ve zdravotnických zařízeních, kde je možno provést neodkladný bypass koronárních arterií (CABG).
- Následná restenóza si může vyžádat novou dilataci arteriálního segmentu obsahujícího oporu. Dlouhodobý účinek opakované dilatace endotelizovaných opor není dosud znám.

## 6.2 Umístění opory – bezpečnostní upozornění

**Zaváděcí systém nepřipravuje ani nenapluhují před rozvinutím opory jinak, než je doporučeno.** Použijte techniku proplachu popsanou v odstavci **10.4.4 Příprava zaváděcího systému.**

- Zvolte vhodnou velikost referenčního průměru cílové léze tak, aby nedošlo k nadměrné expanzi opory a aby se zajistila její adekvátní aplikace. Snížení tím riziko poškození opory.
- Při zavádění zaváděcího systému do opory se něj neaplikuje podtlak. Může to způsobit uvolnění opory z balonku.
- Neotáčejte katetrem o více než jednu (1) plnou otáčku.
- Při posouvání systému Absorb BVS přes léz postupujte opatrně. Opakované pokusy o průchod léz mohou vést k poškození nebo uvolnění opory.
- Implantace opory může vést k disekci cévy distálně nebo proximálně k opoře a může způsobit akutní uzavěr cévy vyžadující další intervenci (CABG, další dilataci, umístění dalších opor apod.).

• Neexpandujte oporu, není-li správně umístěna v cévě. (Viz odstavce **6.4 Odstránění opory/systému – bezpečnostní upozornění.**)

• Při ošetření několika lézí v téže cévě implantujte oporu/stent nejprve do distální a poté do proximální léze. Zavádění opory/stentu v tomto pořadí zamezuje nutnosti procházet proximální oporou při umísťování opory/stentu, a také se snižuje riziko poškození nebo posunu proximální opory.

• **Nezavádějte oporu přes žádne boční větve o průměru  $\geq 2,0$  mm.**

• Průměr nastupného balonku systému použitého pro rozvinutí opory by měl být přibližně stejný jako průměr cévy. Aby byla zaručena kompletní expanze opory, balonek je třeba napustit minimálně na jmenovitý tlak.

• **Nepřekračujte jmenovitý tlak prasknutí balonku (RBP) uvedený na štítku výrobku.** Sledujte tlak v balonku během plnění. Použijí hodnot tlak vyšších než povolených může způsobit prasknutí balonku s možným poškozením a disekcí intimy.

• Pokusy o repozici opory (použitím dalších drátů, cévek, resp. svorek) mohou způsobit další poranění koronárních cév, resp. místa vstupu do cévy. Mohou nastat komplikace jako krvácení, hematom nebo pseudoaneuryzma.

• Je-li vyžadováno použití několika vstřebatelných cévních opor Absorb a stentů vylučujících léčivé látky, je nutno použít pouze opory Absorb nebo také své stenty s everolimus. Potenciální interakce s jinými lékovými nebo potahovanými stenty nebyly ověřeny, proto tyto nelze použít.

• Rozsah působení léků a polymerů na pacienta je přímo závislý na počtu implantovaných opor. Pacientovi lze implantovat oporu v celkové délce až 94 mm.

• Bezpečnost a účinnost použití systému Absorb BVS u pacientů, kteří dříve podstoupili brachyterapii cílové léze, ani použití brachyterapie k léčbě restenóz po aplikaci systému Absorb BVS nebyly stanoveny. Intravaskulární brachyterapie a systém Absorb BVS mění arteriální remodelaci. Kombinace obou těchto důležitých léčebných postupů dosud ověřena.

• **Pokud je segment po dilataci v rozmezí přípustných expanzních limitů opory, doporučuje se provést postdilataci pomocí noschodného balonku podle pokynů uvedených v části 10.7.**

• Neexpandovanou oporu lze zasunut zpět do vodícího katetru **pouze jednou.** Neexpandovanou oporu už však nelze znovu zavádět do arterie, jakmile byla jednou zatažena zpět do vodícího katetru. Další pohyb dovnitř nebo ven distálním zakončením vodícího katetru není možný, protože se opora mohla při zatahování poškodit nebo uvolnit.

• Pokud kdykoli během vyjímání nerozvinutého systému Absorb BVS pocítíte odpor, prostudujte si kroky uvedené v části **6.4 Odstránění opory/systému – bezpečnostní upozornění.**

• Ve vzácných případech akutní okluze po implantaci opory lze do opory zavést další implantát (baloun) a rozvinout jej tak, aby pokryl celý systém Absorb BVS. Náhle uzavřeny je nutno akutně ošetřit podle standardních předpisů zdravotnického zařízení.

**Poznámka:** Při baloun implantaci doporučujeme implantovat kovové stenty vhodné velikosti, uvolňující everolimus.

## 6.3 Použití zařízení při jiných výkonech

• Zatímco příprava cévy s kompletní lézí může zahrnovat použití různých mechanických a aterektomyckých prostředků, bezpečnost a účinnost nebyla formálně ověřena v klinických studiích s použitím mechanických a aterektomyckých prostředků (směrové aterektomycké katetry, rotační aterektomycké katetry) nebo laserových angioplastických katetrů ve spojení s implantací opor Absorb BVS.

## 6.4 Odstránění systému/opory – bezpečnostní upozornění

• Odstránění zaváděcího systému opory před rozvinutím opory:

Pokud je zapotřebí systém opory před rozvinutím uvolnit, ujistěte se, že vodící katetr je ve vztahu k zaváděcímu systému opory umístěn koaxiálně a opatrně zatahnete zaváděcí systém opory do vodícího katetru. Pokud **kdykoliv** při zatahování opory do vodícího katetru narazíte **na nezvyklý odpor**, musí se zaváděcí systém opory a vodící katetr **odstranit jako jeden celek**. To je třeba provést za přímé skiaskopické vizualizace.

• Vytáhání zaváděcího systému opory/postdilatačního balonku z rozvinuté opory:

- Vypustíte balonek za použití podtlaku prostřednictvím inflačního zařízení. Vypuštění větších a delších balonků bude trvat déle (až 30 sekund) než vypuštění menších a kratších balonků. Vypuštění balonku potvrdíte skiaskopicky.
- Inflační zařízení uveďte do polohy „negativního“ nebo „neutrálního“ tlaku.
- Stabilizujte polohu vodícího katetru těsně mimo koronární ústí a ukočte jej na místě. Udržujte polohu vodícího drátu v segmentu s oporou.
- Jemně vytáhněte zaváděcí systém opory za pomoci pomalejší a stálého tlaku.
- Utáhněte rotační hemostatický ventil.

**Poznámky:**

- Pokud během vytahování katetru z rozvinuté opory narazíte na odpor, postupujte podle následujících kroků, abyste dosáhli lepšího svinutí balonku:**
  - Napustte znovu balonek až na jmenovitý tlak, vypustte jej a změňte tlak na neutrální.
  - Opakujte kroky 1 až 5 uvedené výše.
- Pokud kdykoli po úspěšném vytáhnutí balonku z rozvinuté opory během zatahování zaváděcího systému opory nebo postdilatačního balonku do vodícího katetru pocítíte odpor, odstraňte celý systém jako jeden celek.**
- Zanedbání těchto kroků nebo použití nepřiměřené síly na zaváděcí systém může způsobit poškození nebo ztrátu opory anebo současti zaváděcího systému.
- Je-li nezbytné zachovat polohu vodícího drátu kvůli následnému přístupu k arterii nebo lézi, ponechte vodící drát na místě a odstraňte všechny další součásti systému.

## 6.5 Po implantaci – bezpečnostní upozornění

- Pokud je potřeba nově implantovanou oporu provléct** vodící drát, balonek, zaváděcí systém nebo zobrazovací katety, postupujte opatrně, abyste neporušili geometrii opory.
- Po výkonu je zapotřebí podávat protidestickovou léčbu (viz část **9.1 Individualizace léčby**).

## 6.6 Prohlášení o bezpečnosti vyšetření MR

Porovnání s kovovými stenty<sup>1</sup> XIENCE PRIME ukazuje, že systém Absorb BVS je bezpečný při vyšetření MR za určitých podmínek a že ho lze bezpečně snímkovat za následujících podmínek:

- statické magnetické pole max. 3 tesla;
- prostorový gradient max. 2500 gauss/cm;
- maximální průměrná hodnota měrného absorbovaného výkonu na celé tělo (SAR) 2,0 W/kg za max. 15 minut skenování při každé sekvenci.

Systém Absorb BVS by se v takovémto prostředí neměl pohout a nepředpokládá se ani riziko kvůli otřesu opory nebo značky. Nepředpokládáme ani negativní vliv výše uvedeného pole MR na obsah léčivé látky nebo rychlost jejího uvolňování. Vzhledem k vlastnostem materiálů obou zařízení lze u systému Absorb BVS aplikovat omezení analogická stentu XIENCE PRIME, ovšem v konzervativnější míře. Není známo, zda v případě, že oblast zájmu je ve zcela shodné oblasti s polohou systému Absorb BVS nebo v jeho relativní blízkosti, nedojde ke zhoršení kvality snímků MR.

<sup>1</sup>Neklinické testy byly prováděny s jedním stentem XIENCE PRIME a s více stenty, které se překrývaly v délce max. 71 mm. Výsledky jsou uloženy u společnosti Abbott Vascular.

## 6.7 Lékové interakce

Everolimus je do značné míry metabolizován cytochromem P4503A4 (CYP3A4) ve střevní stěně a v játrech a je substrátem pro transportní P-glykoprotein. Prokázalo se také, že everolimus při perorálním podávání s cyklosporinem snižuje clearance některých léků. Je-li tudíž everolimus předepsán k perorálnímu podání, může docházet k interakci s dalšími léky mj. s inhibitory a induktoři izozymů CYP3A4; absorpce a následná eliminace everolimu může být ovlivněna léky, které působí na tyto cesty. U systému Absorb BVS nebyly provedeny oficiální studie lékových interakcí. Proto je nutno před implantací systému Absorb BVS pečlivě zvažovat potenciální celkové i lokální (v cévní stěně) interakce u pacientů, kteří užívají léky známé svou interakcí s everolimem.

Je-li everolimus předepsán k perorálnímu podání, může interagovat s následujícími léčivými přípravky<sup>2</sup>:

- Inhibitory CYP3A4/PgP, které mohou zvyšovat koncentraci everolimu v krvi:
  - immunosupresivum cyklosporin;
  - antimykotika (např. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, ketokonazol);
  - makrolidová antibiotika (např. klaritromycin, erythromycin);
  - blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, nikardipin, diltazem);
  - inhibitory proteáz (např. neflavin; indinavir, amprevinaz);
  - jiné látky (např. cisaprid, metoprolol, bromokriptin, cimetidin, danazol).
- Induktoři CYP3A4, které mohou snižovat koncentraci everolimu:
  - antibiotika (např. rifampicin, rifabutin);
  - antikonvulziva (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin);
  - nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz, nevirapin);
  - glukokortikoidy (např. dexametazon, prednison, prednisolon);
  - inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, lovastatin);
  - jiné (např. trezalka tečkováná).

## 6.8 Těhotenství

Tento výrobek (systém Absorb BVS) nebyl testován na těhotných či kojících ženách ani na mužích plnoucími otčovstí. Jeho účinky na vyvíjející se plod nebyly zjišťovány. Ačkoli v tomto směru neexistují kontraindikace, rizika a účinky na reprodukci nejsou u současné době známy.

## 7.0 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

### 7.1 Zaznamenané nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích systému ABSORB, které souvisejí s klíčovými klinickými výstupy, jako jsou úmrtí, srdeční smrt, infarkt myokardu [Q a non-Q], revaskularizace cílové léze (TLR) (pomocí perkutánní koronární intervence [PCI] nebo bypassu koronární arterie), tromboza opory a ischemie vyvolaná závažná nepřítřivá kardiologická událost (MACE) (kombinace srdeční smrti, IM, ischemie podmíněné revaskularizace cílové léze [ID-TLR]), jsou uvedeny v **tabulce 4**. Všechny ostatní nežádoucí účinky jsou uvedeny v části 7.2.

### 7.2 Možné nežádoucí účinky

K nežádoucím účinkům, které mohou souviset s perkutánní koronární intervencí, léčebnými postupy a s použitím koronární opory v přirozených koronárních arteriích, mimo jiné patří:

- akutní uzavěr cévy;
- komplikace v místě vstupu;
- infarkt myokardu;
- alergická reakce nebo přecitlivělost na kontrastní látku nebo na polymer poly(L-laktid) (PLLA), polymer poly(D,L-laktid) (PDLLA) a reakce na léky (protidestickovou léčbu nebo kontrastní látku);
- aneuryzma;
- perforace arterie;
- ruptura arterie;
- arteriovenózní píštěl;
- arytmie včetně síníových i komorových;
- krvácivé komplikace, které mohou vyžadovat transfuzi;
- srdeční zástava;
- srdeční, plicní nebo renální selhání;
- srdeční tamponáda;
- spasmus koronární arterie;
- embolie koronární cévy nebo v místě opory;
- tromboza koronární cévy nebo v místě opory;
- smrt;
- disekce koronární arterie;
- distální embolie (vzduchem, tkání nebo trombem);
- urgentní nebo neurgentní chirurgický výkon;
- horečka;
- hypotenze/hypertenze;
- infekce a bolest;
- poranění koronární arterie;
- ischemie myokardu;
- nevolnost a zvracení;
- palpitace;
- perikardiální efuze;
- ischemie periferních oblastí (způsobená poraněním cévy);
- poranění periferního nervu;
- plicní edém;
- pseudoaneuryzma;
- renální insuficience nebo selhání;
- restenóza vyvolaná segmentem;
- šok;
- mrtvice / cévní mozková příhoda a TIA;
- totální uzavěr koronární arterie;

- nestabilní nebo stabilní angina pectoris;
- vaskulární komplikace včetně komplikací v místě vneupneku, které mohou vyvolat revizi cévy;
- arytmie komor včetně fibrilací komor a komorové tachykardie;
- disekce cévy;

Nežádoucí účinky související s denním perorálním podáváním everolimu lze nalézt v informační brožůře léčiva<sup>3,4</sup> a mimo jiné k nim patří:

- bolesti břicha;
- akné;
- anémie;
- angioneurotický edém;
- koagulopatie;
- průjem;
- otok;
- embryonální a fetální toxicita;
- hemolyza;
- hemolyticko-uremický syndrom;
- poruchy funkce jater;
- hepatitida;
- hypercholesterolemie;
- hyperlipidémie;
- hypertenze;
- hypertriglyceridémie;
- mužský hypogonadismus;
- infekce;
- intersticiální onemocnění plic;
- žloutenka;
- leukopenie;
- změny v laboratorních testech (zvláště sérového kreatininu, glukózy a lipidů v krvi; snížení hemoglobinu, neutrofilů a destiček);
- abnormální výsledky jaterních testů;
- lymfokéla;
- myalgie;
- nevolnost;
- orální ulcerace;
- bolesti;
- pankreatitida;
- perikardiální efuze;
- pleurální efuze;
- pneumonie;
- neinfekční pneumonitida;
- plicní alveolární proteinóza;
- pyelonefritida;
- vyvrážka;
- renální selhání;
- renální tubulární nekróza;
- seps;
- komplikace chirurgických traumat;
- trombocytopenie;
- trombotická trombocytopenická purpura;
- infekce močových cest;
- žilní tromboembolie;
- virové, bakteriální a mykotické infekce;
- zvracení;
- raná infekce.

## 8.0 KLINICKÉ ZKOUŠKY SYSTÉMU ABSORB BVS

### 8.1 Klinická studie ABSORB

Klinické hodnocení systému ABSORB je prospektivní, jednoduchá, otevřená, multicentrická mezinárodní klinická studie k vyhodnocení bezpečnosti a funkčnosti systému Absorb BVS v koronárních arteriích. Návrh provedení této studie obsahoval požadavek na zařazení 30 pacientů (kohorta A) a následně cca 80 pacientů (kohorta B) z cca 10 klinických pracovišť v oblastech Evropy a asijsko-pacifické oblasti.

**Kritéria zařazení:** Pacienti ve věku nejméně 18 let se známými anginy ischemie myokardu nebo s pozitivním funkčním testem; pacienti v reprodukčním věku s negativním těhotenským testem maximálně 7 dnů před hodnoceným výkonem a používající účinnou antikoncepci během účasti v tomto klinickém hodnocení; a pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie. K angiografickým kritériím k zařazení do studie patří: Jmenovitý průměr cévy 3,0 mm; délka léze  $\leq 8$  mm podle vizuálního odhadu, s rozšířením na  $\leq 14$  mm pro oporu 3,0 x 18 mm; % průměr stenózy (%DS)  $\geq 50$  % a  $< 100$  %; průtok TIMI  $\geq 1$ . Mezi klíčová kritéria k vyloučení ze studie patří: aorto-ostální lokalizace; lokalizace v LCA max. 2 mm od počátku LAD nebo LCX; nadměrně vinutá céva proximálně od léze nebo cílová léze; extrémní angulace ( $\geq 90^\circ$ ); těžké kalcifikace; restenóza po předlézí intervenci; cílová céva obsahující trombus; jiné klinicky významné léze v cílové cévě nebo postranní větvi.

**Strategie léčby:** Předlatace cílové léze byla povinná. Plánované překrytí více BVS Absorb nepovoleno. Veškeré balout stentování musí být provedeno překrytím pomocí stentu XIENCE V vhodné délky, a pokud není tento stent k dispozici, musí se použít stent CYPHER<sup>®</sup> vylučující sirolimus; balout se systémem Absorb BVS nebylo přípustné. Postlatace byla provedena podle uvážení chirurga, ovšem pouze pomocí balonků minimální délky než opora.

**Protidestickový lékový režim:** Pacientům, kteří nebyli dlouhodobě léčeni protidestickovými léky, byla povinná podána uvodní dávka klopogidrel bisulfátu  $\geq 300$  mg a aspirinu  $\geq 300$  mg 6 až 72 hodin před hodnocenou procedurou, avšak ne déle než 1 hodinu po ní. Všem pacientům musela být během implantace opory aplikována antiagregační nebo jiná léčba podle standardních předpisů klinického pracoviště. Všichni pacienti dostávali udržovací dávku 75 mg klopogidrel bisulfátu denně po dobu minimálně 6 měsíců a  $\geq 75$  mg aspirinu denně po dobu klinického hodnocení (5 let). Pacienti, u nichž se rozvinula citlivost na klopogidrel bisulfát, byli převedeni na tiklopidin hydrochlorid v dávce odpovídající standardní praxi zdravotnického zařízení.

### 8.2 ABSORB, kohorta A

#### 8.2.1 Metodika a aktuální stav

V období od 7. března 2006 do 18. července 2006 bylo do kohorty A zařazeno 30 pacientů ze čtyř klinických pracovišť v Evropě a na Novém Zélandu.

Pacientům z kohorty A studie ABSORB s jednou lézí přirozené koronární arterie *de novo* byla implantována opora Absorb Cohort A BVS. Při zařazení se začínalo s velikostí 3,0 x 12 mm. Velikost 3,0 x 18 mm byla k dispozici později a byla použita pouze u 2 pacientů.

K dispozici jsou klinická vyšetření po 30, 180 a 270 dnech, 1 roce, 18 měsících, 2, 3, 4 a 5 letech a angiografická, IVUS, IVUS-VH, palpagrafická a OCT data po 180 dnech a 2 letech. K dispozici jsou také MCGT data po 18 měsících a data testu koronární vazomotoriky po 2 letech. Po 5. roku, kdy proběhne poslední návštěva, nebudou u pacientů ABSORB Cohort A prováděna žádná další klinická sledování.

#### 8.2.2 Klinický výstup po 5 letech

Po 5 letech byla číselní ischemie kritéria k vyšetření MACE (Major Adverse Cardiac Event [závažná nepřítřivá kardiologická událost], definovaných jako složený endpoint srdeční smrti, IM nebo ischemie vyvolané revaskularizací cílové léze [TLR]) 3,4 % (**tabulka 4**). Vyskytl se pouze jeden non-Q infarkt myokardu (max. hladina troponinu 2,21 µg/l) v souvislosti s ošetřením stenózy neomeziující příkopy (průměr stenózy stanovený QCA 42 %) u systému Absorb BVS implantovaného před 46 dnů pacientovi, který měl jednu epizodu anginy pectoris v křidu bez EKG známké ischemie. Z bezpečnostních důvodů byla polymerová opora vyřazena kovovým stentem vylučujícím léčivou látku. V intervalu 6 měsíců až 5 let nebyla zaznamenaná žádná nová MACE. Nedošlo k žádnému výskytu trombozy opory podle protokolu ani podle definice Academic Research Consortium (ARC).

<sup>1</sup> Záznam o předepisovaném léku Certican<sup>®</sup>, datum nejaktuálnějšího dodatku 21. květen 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Souhrn údajů o přípravku Afinitor<sup>®</sup>, datum autorizace listopad 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Záznam o předepisovaném léku Certican<sup>®</sup>, datum nejaktuálnějšího dodatku 21. květen 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Souhrn údajů o přípravku Afinitor<sup>®</sup>, datum autorizace listopad 2013. Novartis.

| Tabulka 4: Klinický výstup po 5 letech                                      |                 |                    |                 |                 |                 |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Hierarchické hodnocení                                                      | 6 měsíců (N=30) | 12 měsíců (N=29) † | 2 roky (N=29) † | 3 roky (N=29) † | 4 roky (N=29) † | 5 let (N=29) † |
| Srdeční smrt,                                                               | 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)*       |
| Q-IM                                                                        | 0               | 0                  | 0               | 0               | 0               | 0              |
| Non-Q IM                                                                    | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*       |
| TLR z ischemických příčin, %                                                | 0               | 0                  | 0               | 0               | 0               | 0              |
| pomocí PCI                                                                  | 0               | 0                  | 0               | 0               | 0               | 0              |
| pomocí CABG                                                                 | 0               | 0                  | 0               | 0               | 0               | 0              |
| Ischemií vyvolané MACE (srdeční smrt, IM nebo ischemií vyvolané TLR), % (n) | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*       |
| Trombóza opory, %                                                           | 0               | 0                  | 0               | 0               | 0               | 0              |

**Poznámky:**

- Denominátor vylučuje pacienty bez dat dalšího sledování a ty, kteří neprodělali žádnou z následujících příhod: smrt, IM, jakákoliv revaskularizace (TLR, TVR, NTVR).
- † Jeden pacient svou účast ve studii po 6 měsících oficiálně ukončil.
- \* Tento pacient také podstoupil TLR nevyvolanou ischemií (průměr stenózy = 42 %).
- Na základě hladiny troponinu po výkonu byl diagnostikován non-Q IM. Pacient zemřel na Hodgkinovu chorobu 888 dnů po zákroku.

#### 8.2.3 Angiografické, IVUS a OCT výstupy po 180 dnech a po 2 letech

OCA byla prováděna při vstupním vyšetření, po výkonu, po 180 dnech a po 2 letech. Data porovnání po 180 dnech ukázala přijatelnou pozdní restenózu opory o hodnotě 0,43 ± 0,37 mm, která byla pravděpodobně vyvolána bioaktivní remodelací nebo pozdním mechanickým svnutím. Data porovnání po 180 dnech až 2 letch ukázala velmi nízkou pozdní restenózu opory (0,48 ± 0,28 mm).

Analýza pomocí monochromatického intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) po 180 dnech prokázala významnou redukci průměrné plochy lumen (6,04 ± 1,12 mm² po výkonu vs. 5,19 ± 1,33 mm² po 180 dnech, p<0,001). V období mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po 180 dnech zůstala plocha lumen konstantní (13,49 ± 3,74 mm² vs. 13,79 ± 3,84 mm²), což demonstruje absenci výrazné expanzivní nebo kontrikční remodelace. Po 2 letech byl hlavním poznatkem sledovaným na monochromatickém IVUS nárůst minimální a průměrné plochy lumen (průměrného objemu cévy) společně s významnou redukcí plochy a objemu plátnu v období mezi 6 měsíci a 2 lety.

Ve skupině (n = 13) vyšetřené OCT (optickou koherentní tomografií) po 180 dnech bylo možno vizuálně vyhodnotit celkem 671 zřejmých segmentů a prokázalo se, že 93 % vyhodnocených segmentů bylo správně opakováno vůči stěně cévy a 99 % segmentů bylo pokryto tkání. U další skupiny (n = 7) byla provedena série OCT a k dispozici jsou data po výkonu, po 180 dnech a po 2 letech (populace zahrnutá do analýzy účinnosti léčby). Počet zřejmých segmentů poklesl ze 403 při vstupním vyšetření na 368 při kontrole po 180 dnech a na 264 při kontrole po 2 letech (34,5% pokles za dva roky); všechny byly dobře pokryté optičnou opakovaně vůči stěně cévy. Preklinická analýza přímo srovnává předexplantáční OCT s postexplantáční histologií a ukazuje, že neexistuje žádný vztah mezi přítomností nebo nepřítomností znaku zobrazených pomocí OCT (zřejmých segmentů) a přítomností nebo nepřítomností polymeru polyaktidu v cévě. Proto lze říci, že přítomnost zřejmých segmentů zjištěných pomocí OCT nemusí znamenat absence resorpce, ovšem jejich nepřítomnost na OCT resorpci potvrzuje. Tvar lumen byl pravidelný, ve všech případech s hladkými a dobře vyznačenými okraji, a nebyla pozorována žádná intraluminální tkáň. Důležitým poznatkem je, že minimální a střední hodnota plochy lumen významně poklesla v období od výkonu do 180 dní, ale hodnotově narostla mezi 180 dny a 2 lety.

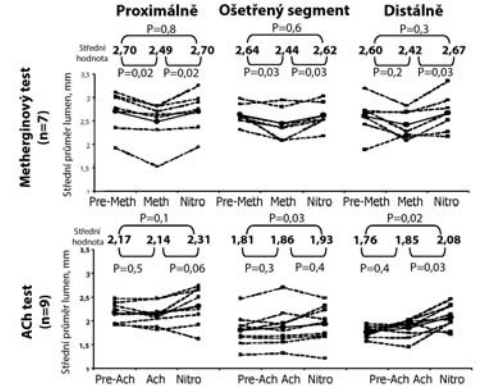
#### 8.2.4 Výsledky vazomotorických funkcí po 2 letech

Vazomotorické funkce cévy proximálně, uvnitř a distálně od segmentu s oporou po 2 letech byly vyšetřeny pomocí vazokonstrikčního přípravku nezávislého na endotelu (methyl-ergometrin maleát - Methergine, Novartis, Basilej, Švýcarsko) nebo vazodilativního přípravku závislého na endotelu (acetylcholin - Ovisol, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japonsko), podle místní praxe.

Ve skupině vyšetřené pomocí přípravku Methergine (n = 7) byla zjištěna významná vazokonstrikce proximálních segmentů a segmentů s oporou (Obrázek 1). Ve skupině vyšetřené pomocí acetylcholinu (n = 9) byla vazodilatace pozorována u pěti pacientů, celkové změny v rozměrech cévy však nebyly statisticky signifikantní. Nitráty po 2 letech výrazně vyvolaly vazodilataci v segmentech s oporou a v distálních segmentech, v porovnání se stavem při vstupním vyšetření (před acetylcholinem). Tyto výsledky naznačují možné obnovení vazomotorických funkcí v ošetřených segmentech poté, kdy došlo k resorpci systému Absorb Cohort A BVS. Další data o vaskulárních reakcích budou shromažďována z probíhajících klinických studií.

Bylo provedeno párové srovnání různých časových bodů pomocí Wilcoxonova párového testu (Wilcoxon's signed rank test) pro spojitě proměnné.

Obrázek 1: Výsledky testování acetylcholinu a přípravku Methergine v proximálním segmentu, v segmentu s oporou a v distálním segmentu



#### 8.2.5 Diskuze

V této prospektivní, jednoduché, otevřené studii se prokázala akutní úspěšnost a bezpečnost systému Absorb BVS v prvních 30 dnech po implantaci: 100% procedurální úspěch; 94% úspěch zdravotnického prostředku; a úspěšná revaskularizace cílové léze jsou evidentní z postprocedurálních angiografických a IVUS vyšetření. Vynikající klinická bezpečnost přetrvává 5 let – bez úmrtí z kardiologických příčin, bez revaskularizací cílové léze vyvolaných ischemií a bez zaznamenaných trombóz opory a pouze s jedním non-Q infarktem myokardu za 5 let. I přes ukončení aplikace léků na bázi thienopyridinů za dobu 5 let nevykázala trombóza opory a neobvyklá se ischemií vyvolaná restenóza cílové léze.

Použití různých vyšetřovacích zobrazovacích technik přineslo několik důležitých poznatků. Data porovnání po 180 dnech ukázala přijatelnou angiografickou pozdní restenózu opory 0,43 mm; tato hodnota je vyšší než dříve zaznamenaná hodnota u stentu XIENCE V po 6 měsících (SPIRIT FIRST), která byla pravděpodobně vyvolána bioaktivní remodelací nebo mechanickým pozdním svnutím. Výsledky IVUS prokázaly nízkou tvorbu neointimálního hyperplazii uvnitř opory. Ve 5,32% obstrukce objemu uvnitř opory, 4,09 mm² neointimálního objemu uvnitř opory. To potvrzuje kladný vliv léčiva na inhibici restenóz.

Angiografické výsledky po 2 letech prokázaly přijatelnou pozdní restenózu opory o hodnotě 0,48 mm po 2 letech s minimálními změnami v období od 6 měsíců (0,43 mm) do 2 let. Naopak data porovnání pomocí IVUS a OCT prokázala pozdní zvětšení lumen v období od 6 měsíců do 2 let. Protikladné nálezy pozdních změn v rozměrech lumen porovnání během angiografických a intrakoronárních zobrazovacích vyšetření čekají na potvrzení v budoucích klinických studiích.

Po 2 letech došlo k redukci molekulové hmotnosti a hmoty v takovém rozsahu, že došlo ke ztrátě echogenicity, a tyto segmenty nebyly nadále rozpoznatelné pomocí intravaskulárního ultrazvuku – zbylo pouze několik málo zobrazených prvků. U některých pacientů bylo v souvislosti s hojením cévy přítomný prýpek vizuálně pomocí OCT. U těchto pacientů OCT zobrazila opticky homogenní cvrnl strukturu, která (spolu s předpokládaným obnovením vazomotoriky) signalizuje zahojení arterie.

### 8.3 ABSORB, kohorta B

#### 8.3.1 Metodika a aktuální stav

Na základě velmi dobrého bezpečnostního profilu zjištěného u systému Absorb Cohort A BVS v kohortě A byla 19. března 2009 zahájena činnost kohorty B studie ABSORB k posouzení systému Absorb BVS v prospektivním, otevřeném a multicentrickém registru. Do studie byly zařazeny subjekty až se dvěma lézemi na přirozených koronárních artériích *de novo* v různých epikardiálních cévách s vizuálně odhadnutým nominálním průměrem cív 3,0 mm a délkou lézí ≤14 mm; tyto subjekty obdržely po jednom systému Absorb BVS 3,0 x 18 mm na každou ošetřovanou lézi. Tuto studii se účastnilo dvanáct klinických pracovišť v Evropě, Austrálii a na Novém Zélandu.

Zařazení 101 pacientů (45 pacientů do skupiny 1 s kontrolním zobrazením po 180 dnech a 2 letech a 56 pacientů do skupiny 2 s kontrolním zobrazením po 1 roce a 3 letech) do kohorty B bylo dokončeno 6. listopadu 2009. V současné době jsou k dispozici výsledky vyšetření po výkonu a po 6 měsících, 9 měsících, po 1 roce, 2 a 3 letech. Dále jsou k dispozici výsledky angiografického vyšetření po 2 letech a vyšetření IVUS u pacientů ve skupině 1 a také u pacientů ve skupině 2 po 1 a 3 letech. Následné kontroly nadále probíhají. Pacienti budou sledováni po dobu 5 let.

#### 8.3.2 Klinické výstupy celé kohorty B

V tabulce 5 jsou uvedeny klinické výstupy všech pacientů kohorty B studie ABSORB v průběhu 5 let (101 pacientů).

| Tabulka 5: Hierarchicky uspořádané klinické výstupy kohorty B (populace ITT) |         |          |          |         |          |           |
|------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|---------|----------|-----------|
|                                                                              | 30 dnů  | 6 měsíců | 9 měsíců | 1 rok   | 2 roky   | 3 roky    |
|                                                                              | N = 101 | N = 101  | N = 101  | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Srdeční smrt, %                                                              | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| IM, %                                                                        | 2,0 (2) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-IM                                                                         | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| Non-Q IM                                                                     | 2,0 (2) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Ischemií vyvolané TLR, % (n)                                                 | 0       | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| pomocí PCI                                                                   | 0       | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| pomocí CABG                                                                  | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| Ischemií vyvolané MACE (srdeční smrt, IM nebo ischemií vyvolané TLR), % (n)  | 2,0 (2) | 5,0 (5)  | 5,0 (5)  | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Trombóza opory (%)                                                           | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |

Údaje jsou uvedeny v % (počtu pacientů); MACE = (srdeční smrt, infarkt myokardu nebo ischemií vyvolaná TLR)

\* - Jeden pacient po prohlídce po 2 letech na další kontroly nedocházel.

V celé kohortě B (101 pacientů) se vyskytly tři non-Q infarkty myokardu, dva během hospitalizace a jeden 43. den po výkonu. V průběhu 3 let bylo hlášeno sedm ID-TLR (ischemií vyvolaných revaskularizací cílové léze), a to pomocí PCI. Celková četnost MACE po 3 letech byla 10,0 % a nebyly hlášeny žádné případy srdeční smrti ani trombózy opory podle protokolu ani podle definice ARC.

Výstupy celé kohorty B (101 pacientů) po 3 letech jsou hodnotově vyšší než výstupy kohorty A (30 pacientů) po 3 letech. Klinické výstupy po 36 měsících ukazují výsledky MACE 3,4 %, resp. 10,0 % u kohorty A u studie ABSORB, resp. ve všech skupinách kohorty B. Navíc v žádné skupině nebyl zaznamenan výskyt srdeční smrti a trombózy opory. Klinické výsledky kohorty B nadále podporují funkčnost a bezpečnost stanovené výzkumem kohorty A.

#### 8.3.3 Angiografické, IVUS a OCT výstupy po 180 dnech, 1 roce, 2 a 3 letech

Výsledky angiografických vyšetření skupiny 1 kohorty B (kohorta B1) po 180 dnech demonstrovaly pozdní restenózu o hodnotě 0,19 mm (N = 42). Tu lze považovat za úspěch v porovnání s pozdní restenózou o hodnotě 0,10 mm (N = 23) u lékového koronárního stentu s everolimem, s příslušenstvím, XIENCE V 3,0 x 18 mm (XIENCE V ECSSS), prokázanou v první fázi testů na pacientech studie SPIRIT FIRST, i v porovnání s hodnotou 0,43 mm (N = 26) z kohorty A.

Po 180 dnech výsledky IVUS kohorty B1 ukázaly omezenou neointimální hyperplazii uvnitř opory obstrukce objemu (VO) byla 1,2 % (N = 40) a plocha neointimální hyperplazie byla 0,08 mm² (N = 40). Tyto výsledky lze považovat za úspěch v porovnání s výsledky stentu XIENCE V ECSSS ve studii SPIRIT FIRST (VO 8,0 % [N = 21] a plocha NIH 0,56 mm² [N = 21]) a s kohortou A (VO 5,3 % [N = 25] a plocha NIH 0,29 mm² [N = 25]). Jak bylo pozorováno u kohorty A, výsledky IVUS po 6 měsících prokázaly významnou redukci průměrné plochy lumen (6,80 ± 1,22 mm² po výkonu vs. 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] po 180 dnech, p = 0,0048). V období mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po 180 dnech zůstala plocha lumen srovnatelná (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] vs. 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), což demonstruje absenci výrazné expanzivní nebo kontrikční remodelace.

Výsledky angiografických vyšetření skupiny 2 kohorty B (kohorta B2) po 1 roce demonstrovaly pozdní restenózu o hodnotě 0,27 mm (N = 56). Tu lze považovat za úspěch v porovnání s pozdní restenózou o hodnotě 0,23 mm (N = 22) systému XIENCE V 3,0 x 18 mm, prokázanou ve studii SPIRIT FIRST. Po 1 roce ukázaly výsledky IVUS kohorty B2 (N = 54) omezenou neointimální hyperplazii uvnitř opory obstrukce plochy v oopce a plocha neointimální hyperplazie byly minimální (1,43 % a 0,09 mm²). V průběhu času byl zaznamenan statisticky významný (ale nikoli klinicky relevantní) nárůst celkové plochy plátnu s současným zvětšením plochy cévy. Navíc průměrná plocha lumen zůstala stabilní od doby po výkonu (6,31 ± 0,95 mm²) do 1 roku (6,33 ± 1,17 mm²). Podle OCT provedeného po výkonu a po 1 roce nebyla v tomto období zaznamenaná žádná významná změna stědi a minimální plochy opory (N = 21). Byl zaznamenan pouze pokles minimální lumenální plochy a střední hodnota lumenální plochy významně poklesla vzhledem k nárůstu střední neointimální plochy (1,34 ± 0,67 mm²), což však nebylo klinicky významné. Stenóza u plochy lumen se statisticky významně zveštlá z 20,2 % po výkonu na 26,9 % po 1 roce, což však není klinicky relevantní. Tato data dále podporují předpoklad, že nedošlo ke zmenšení plochy opory.

Výsledky angiografických vyšetření skupiny 1 kohorty B (kohorta B1) po 2 letech demonstrovaly pozdní restenózu o hodnotě 0,27 mm (N = 38). To odpovídá pozdní restenóze v 1 roku u skupiny B2 kohorty B, ale je nižší než 0,33 mm (N = 83) prokázaných u XIENCE V ve SPIRIT II. Data IVUS ve 2 letech (N = 33) odhalila pozdní specifickou pro systém Absorb BVS, a sice střední zvětšení plochy opory mezi 6. měsícem a 2 lety (6,42 ve srovnání se 7,08 mm², p < 0,0001). Tuto zvětšení bylo větší než pozorovaná nárůst neointimální hyperplazie a přineslo zvětšenou střední plochu lumen (6,36 ve srovnání s 5,85 mm², p = 0,0105). Nálezy IVUS byly uváděny v rámci komparativní párové (sériové) analýzy az zákroku, po uplynutí 6 měsíců a 2 let. Podobně byla vykazována data OCT (N = 23) v rámci párové (sériové) analýzy a bylo zjištěno, že od 6 měsíců do 2 let se střední plocha opory zmenšila o 0,20 na 0,15 mm² (p < 0,0001), střední neointimální plocha se zveštlá, ale zůstala nejméně na úrovni 2 let (1,43 versus 2,11 mm², p < 0,0001) a střední plocha lumen zůstala nezměnná. Navíc se od vyšetření po zákroku do doby 2 let zveštlá střední plocha opory ze 7,47 na 8,24 mm² (p = 0,0155), což indikuje ztrátu mechanické integrity opory a potenciální expanzi cévy. Pokrytí opory neointimou bylo téměř dokončeno v 6 měsících (98 %) a ve 2 letech (99 %).

3 roky po výkonu odhalily výsledky IVUS u skupiny 2 kohorty B (kohorta B2, N=44) rozšíření opory (průměrná plocha opory 6,35 ± 0,99 mm² v 1 roce vs. 7,08 ± 1,55 mm² ve 3 letech, p<0,0001) a zvětšenou průměrnou plochu lumen (6,35 ± 1,17 mm² v 1 roce vs. 6,81 ± 1,62 mm² ve 3 letech, p=0,0006). Pozdní zvětšení lumenu nabývá obzvláštní důležitosti, protože plocha cévy byla zachována (průměrná plocha cévy 14,43 ± 2,64 mm² v 1 roce vs. 14,58 ± 2,67 mm² ve 3 letech, p=0,407), a to navzdory zvětšením neointimální plochy (0,08 ± 0,13 mm² v 1 roce vs. 0,28 ± 0,41 mm² ve 3 letech, p<0,0001). Výsledky OCT po 3 letech (N=18) rovněž odhalily zvětšení opory mezi 1 a 3 lety (střední plocha opory 7,51 ± 0,95 mm² v 1 roce vs. 8,64 ± 2,15 mm² ve 3 letech, p=0,0008). Plocha lumen zůstala relativně konstantní (6,01 ± 1,29 mm² v 1 roce vs. 6,09 ± 1,67 mm² ve 3 letech, p = 0,679). Plocha cévy nebyla měřena, protože při OCT nebyl demarkován lamina elastica externa. Celková zůstala neointimální hyperplazie malá, přestože mezi 1 a 3 lety u ní byl patrný nárůst (střední plocha neointimty 1,41 ± 0,68 mm² v 1 roce vs. 2,35 ± 0,68 mm² ve 3 letech, p<0,0001).

#### 8.3.4 Diskuze

Do studie byl zařazen 101 pacient, přičemž u celé kohorty byla získána klinická data za 3 roky. Dále jsou k dispozici data porovnání při snímkování po 180 dnech a po 2 letech po 45 pacientů z kohorty B1 a po 1 roce a 3 letech u 56 pacientů z kohorty B2. Celkově se u systému Absorb BVS prokázala akutní úspěšnost (98% úspěšnost výkonu a 100% úspěšnost prostředků) a bezpečnost až do 3 let po implantaci. Po 3 letech zůstává výsledky MACE nízké (u studie ABSORB, skupina kohorty A 3,4 % a skupina kohorty B 10,0 %). Navíc v žádné kohortě nebyl zaznamenan výskyt srdeční smrti a trombózy opory. Na základě těchto výsledků byla funkčnost a bezpečnost prokázána při výzkumu kohorty A potvrzena klinickými výstupy kohorty B.

Zobrazování pacientů kohorty B indikovalo, že angiograficky prokázaná pozdní restenóza se podle všeho v době mezi 1. a 3. rokem stabilizuje. Ve skupinách B1 a B2 indikují výsledky IVUS pozdní zvětšení rozměru opory a lumen mezi 6 měsíci a 2 lety, resp. mezi 1 a 3 lety, což je v souladu se zvětšením opory pozorovaným pomocí OCT. Tyto výsledky svědčí pro bioreorpci opory doprovázenou ztrátou strukturální integrity. Tento jev je typický pro bioreosorbovatelné cvrnl opory a kontrastuje se sériovým zobrazením IVUS kovového DES, kde nebyla pozorována pozdní expanze lumen<sup>5</sup>. Následné kontroly nadále probíhají. Pacienti budou sledováni po dobu 5 let.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Primárním cílem studie ABSORB EXTEND je pokračovat v hodnocení bezpečnosti a výsledků použití systému opory Absorb BVS v sírli populaci pacientů ve více geografických oblastech.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

Tato studie shrmažduje klinické údaje bez účinků na extenzivní zobrazování. Ošetřené léze jsou poněkud složitější než ty které byly zahrnuty do předchozích studií ABSORB. Povoleny jsou delší léze s plánovaným překrytím opor Absorb BVS nebo s použitím delších opor Absorb BVS, jakmile budou dostupné. Následující část shrnuje návrh studie a prozatímní klinické výstupy studie ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Metodika a aktuální stav

Studie ABSORB EXTEND je prospektivní, jednoduchá, otevřená klinická studie, u které je naplánováno zaregistrovat až 1 000 pacientů v až 100 globálních klinikách. Každý pacient obdrží léčbu nejvýše dvou *de novo* nativních koronárních lézí; každá léze v jiné epikardiální cévě. Ve studii ABSORB EXTEND jsou registrovat pacienti s délkou cílové léze ≤ 28 mm a velikosti referenčních cév, které jsou vhodné k léčbě pomocí opor Absorb BVS. Opora 3,0 x 18 mm Absorb BVS je k dispozici od zahájení registrace do této studie. Opory 3,0 x 28 mm, 2,5 x 18 mm, 2,5 x 28 mm, 3,5 x 18 mm, 3,5 x 18 mm a 3,5 x 28 mm byly zahrnuty do studie tak, jak začaly být k dispozici. Zaregistrovaní do studie ABSORB EXTEND bylo ukončeno v říjnu 2013 při počtu 807 pacientů. Pacienti budou sledováni po dobu až 3 let.

#### 8.4.2 Souhrn klinických výsledků po 1 roce (prozatímní vyhodnocení dat)

Z celkové počtu k dispozici 605 pacientů registrovaných ve studii ABSORB EXTEND ke 3. prosinci 2012 byly k dispozici klinické údaje z dalšího sledování takto: 37 dnů (30 dnů ± 7denní okno) – 591 pacientů, 194 dnů (180 dnů ± 14denní okno) – 537 pacientů a 393 dnů (365 dnů ± 28denní okno) – 450 pacientů. Složené endpointy jsou prezentovány pomocí protokolárních definic pro IM. Složené endpointy se zakládají na nehierarchických četnostech, pokud není poznačeno jinak.

**Tabulka 6: Počty pacientů studie ABSORB EXTEND, kteří měli ischemii vyvolané nežádoucí účinky do 393 dnů (populace všech registrovaných pacientů)**

| Události                    | ABSORB EXTEND<br>0–37 dnů<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0–194 dnů<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0–393 dnů<br>(N = 450) |
|-----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Hierarchické MACE           | 2,4 % (14/591)                         | 3,0 % (16/537)                          | 4,2 % (19/450)                          |
| Hierarchické TVF            | 2,4 % (14/591)                         | 3,4 % (18/537)                          | 4,7 % (21/450)                          |
| <b>Nehierarchické počty</b> |                                        |                                         |                                         |
| Srdeční smrt                | 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)                          |
| Q-IM                        | 0,7 % (4/591)                          | 0,6 % (3/537)                           | 0,9 % (4/450)                           |
| NQ-IM                       | 1,7 % (10/591)                         | 2,2 % (12/537)                          | 2,0 % (9/450)                           |
| ID-TLR                      | 0,3 % (2/591)                          | 0,6 % (3/537)                           | 1,8 % (8/450)                           |
| ID-non-TL TVR               | 0,0 % (0/591)                          | 0,6 % (3/537)                           | 0,9 % (4/450)                           |
| Trombóza opory              | 0–30 dní                               | 0–194 dní                               | 0–393 dní                               |
| Ověřená                     | 0,3 % (2/591)                          | 0,4 % (2/536)                           | 0,7 % (3/449)                           |
| Pravděpodobná               | 0,2 % (1/591)                          | 0,2 % (1/536)                           | 0,2 % (1/449)                           |
| Ověřená/<br>pravděpodobná   | 0,5 % (3/591)                          | 0,6 % (3/536)                           | 0,9 % (4/449)                           |

**Poznámka:** Pacient je započítán pouze jedenkrát pro každou událost a každé časové období.

**Poznámka:** Všechny položky v tabulce byly vypočítány na základě dat ke dni uzavírky dat 3. prosince 2012.

37denní četnosti MACE a TVF ve výši 2,4 % byly výsledkem příhod IM (10 NQ-IM a 3 Q-IM hierarchicky), které všechny souvisely s cílovou cévou. Došlo k jedné srdeční smrti podle definice ARC. Celková nehierarchická četnost IM v 37 dnech byla 2,4 % (14/591) (10 NQ-IM a 4 Q-IM).

Četnost MACE se zvýšila na 3,0 % v 6 měsících, což lze připisat většinou 15 hierarchickým IM a 1 srdeční smrti. Četnost TVF v 6 měsících byla 3,4 % (18/537 [1 srdeční smrt, 15 IM a 2 ID-Non-TL TVR hierarchicky]). Příčina úmrtí jednoho pacienta, který zemřel 108. dne, byla vyhodnocena jako srdeční smrt dle definice srdeční smrti ARC (0,2 % ve 194 dnech, 1/537). Do cílové léze nebyla tomuto pacientovi implantována žádná opora Absorb BVS, protože se při prověření opory Absorb BVS léze výrazně obtížila. Namísto toho byl pacientovi implantován kovový stent uvolňující everolimus. Ve stejném období byla četnost ID-TLR 0,6 % (3/537) v důsledku vzniku 2 příhod ID-TLR podle PCI a 1 události ID-TLR podle CABG. Četnost ID-non-TL TVR byla 0,6 % (3/537) v důsledku vzniku 2 ID-non-TL TVR příhod podle CABG a 1 příhody ID-non-TL TVR podle PCI.

V 1 roce byla četnost MACE 4,2 % (19/450 [1 srdeční smrt, 13 IM (dle protokolu) a 5 ID-TLR hierarchicky]), četnost TVF 4,7 % (21/450 [1 srdeční smrt, 13 IM (dle protokolu), 5 ID-TLR a 2 ID-Non-TL TVR hierarchicky]). Celková nehierarchická četnost IM (podle protokolu) v 393 dnech byla 2,9 % (13/450) (9 NQ-IM a 4 Q-IM).

#### 8.4.3 Souhrn klinických výsledků po 2 letech (prozatímní vyhodnocení dat)

V podmnožině prvních 250 pacientů, kteří dospěli ke kontrole po 2 letech (758 dnů) (uzávěrka dat 19. července 2013), byl jeden případ srdeční smrti a 758denní MACE a četnost byla nízká (7,3 %). Četnosti TLR a TVF byly také nízké, a sice 6,9 % resp. 8,1 %. Kromě toho byla četnost ověřená + pravděpodobné trombózy opory dle definice ARC v průběhu 758 dnů u této populace 0,8 %.

**Tabulka 7: Počty pacientů studie ABSORB EXTEND, kteří měli ischemii vyvolané nežádoucí účinky do 758 dnů (populace 250 registrovaných pacientů)**

| Události                           | 30 dnů,<br>n=250<br>(30 ± 7 dnů) | 6 měsíců,<br>n=250<br>(180 ± 14 dnů) | 1 rok,<br>n=250<br>(365 ± 28 dnů) | 2 roky,<br>n=250<br>(730 ± 28 dnů) |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Hierarchicky, dle protokolu</b> |                                  |                                      |                                   |                                    |
| MACE                               | 2,0 % (5/250)                    | 2,8 % (7/250)                        | 4,4 % (11/250)                    | 7,3 % (18/248)                     |
| TVF                                | 2,0 % (5/250)                    | 3,2 % (8/250)                        | 4,8 % (12/250)                    | 8,1 % (20/248)                     |
| TLF                                | 2,0 % (5/250)                    | 2,8 % (7/250)                        | 4,4 % (11/250)                    | 6,9 % (17/248)                     |
| <b>Nehierarchické četnosti</b>     |                                  |                                      |                                   |                                    |
| IM (dle protokolu)                 | 2,0 % (5/250)                    | 2,4 % (6/250)                        | 2,8 % (7/250)                     | 4,0 % (10/248)                     |
| Srdeční smrt                       | 0,0 % (0/250)                    | 0,4 % (1/250)                        | 0,4 % (1/250)                     | 0,4 % (1/248)                      |

|                                         |               |               |               |                |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| TLR z ischemických příčin               | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250) | 2,0 % (5/250) | 4,0 % (10/248) |
| Non-TL TVR z ischemických příčin        | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,8 % (2/250) | 2,0 % (5/248)  |
| Trombóza opory (ověř./pravděp. dle ARC) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/249) | 0,8 % (2/249) | 0,8 % (2/246)  |

- Data jsou uvedena v % (počet pacientů s událostí/počet pacientů)
- TLR=revaskularizace cílové léze, TV=cílová céva
- MACE=závažné nepříznivé kardiologické události (endpoint složený ze srdeční smrti, IM, TLR z ischemických příčin)
- TLF=selhání v cílové lézi (endpoint složený ze srdeční smrti, IM související s cílovou cévou, TLR z ischemických příčin)
- TVF=selhání v cílové cévě (endpoint složený ze srdeční smrti, IM, TLR z ischemických příčin, non-TLR TVR z ischemických příčin)

**Závěr:** Prozatímní výstupy studie ABSORB EXTEND dále ukazují 12- a 24měsíční bezpečnost a účinnost opor Absorb BVS v širší populaci pacientů, u kterých mohou být ošetřeny delší léze. Pacienti budou sledováni po dobu 3 let.

#### 8.5 Analýza systému Absorb BVS a stentu XIENCE V upravená o tendenci skóre

**Odůvodnění a metoda:** Společnost Abbott Vascular používá svůj rozsáhlý objem historických klinických údajů o stentech XIENCE V jako kontrolní skupině ke srovnávání klinických dat opor Absorb BVS, které jsou k dispozici v podobnosti k tomu, využívá metodu tendenčního skóre. Analýza tendenčního skóre je platnou statistickou metodou, která je dobře přijímána a běžně používaná v oblasti klinických studií a ve vědeckých a statistických komunitách k porovnání dat z nerandomizovaných studií. Tento přístup vyrovnává základní nepoměr mezi testovanou a kontrolní skupinou, vytváří lepší srovnání mezi oběma skupinami, a proto snižuje reálnou i potenciální odchylku komparativní analýzy. Po úpravě tendenčního skóre jsou základní charakteristiky obou skupin vyvážené, a proto je porovnání klinických výstupů spolehlivější. Klíčové výsledky tendenční analýzy za 6 měsíců a 1 rok, srovnávající data opor Absorb BVS s XIENCE V, jsou prezentovány metodou váženého inverzního tendenčního skóre (IPSW)<sup>6</sup>. Doplnkové bude později provedena tendenční analýza na základě dat pokračující studie, jakmile budou tato data k dispozici. Výsledky tohoto porovnání jsou potvrzovány probíhajícími klinickými studiemi.

##### 8.5.1 6měsíční tendenční analýza

Pro tuto 6měsíční analýzu se používá třicet osm pacientů kohorty B skupiny 1 studie ABSORB a 73 pacientů studie XIENCE V ošetřených stenty 3,0 x 18 mm z SPIRIT FIRST a SPIRIT II s 6měsíčními daty QCA. Jejich neupravená 6měsíční četnost MACE je 2,63 % (1/38) a 4,11 % (3/73).

**Výsledek:** Výsledkem úpravy souboru pacientů podle tendenčního skóre byla velikost vzorku 34 (Absorb BVS) a 66 (XIENCE V) z původních 38 a 73 v neupravených výstupech. Upravená data byla vyváženější, co se týče vstupních demografických a angiografických charakteristik pacientů v obou větvích. Jejich klinické výstupy a angiografické výsledky po 6 měsících byly srovnatelné. Upravené hodnoty výskytu MACE po 6 měsících byly 2,01 % (0,7/34) pro větev Absorb BVS a 5,27 % (3,5/66) pro větev XIENCE V (**tabulka 8**) s nižším výskytem MACE pozorovaným ve studii Absorb BVS, což je trend, který je v souladu s výsledky neupravených skupin.

**Tabulka 8: MACE v 6 měsících z dat upravených podle IPSW**

| Klinický výstup po 6 měsících           | Systém Absorb BVS<br>(N = 34)    | XIENCE V<br>(N = 66)              | Hodnota p |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| MACE<br>[95% interval<br>spolehlivosti] | 2,01 % (0,7)<br>[0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5)<br>[0,00 %, 10,66 %] | 0,4398    |

Pozdní restenóza zařízení po 6 měsících ve větvích upravených podle IPSW byla 0,14 ± 0,18 mm pro systém Absorb BVS vs. 0,12 ± 0,26 mm pro systém EECSS XIENCE V, což odpovídá nevýznamným rozdílům mezi výstupy systému Absorb BVS a systému EECSS XIENCE V (P = 0,68). Podobné nebyly v rámci analýzy upravené o tendenci skóre mezi těmito dvěma zařízeními významné rozdíly % stenózy průměru uvnitř zařízení, pozdní restenózy v segmentu a % stenózy průměru v segmentu (**tabulka 9**).

**Tabulka 9: Angiografické výstupy v 6 měsících z dat upravených podle IPSW**

| Výsledky QCA po 6 měsících            | Systém Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Hodnota p |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------|
| % stenózy průměru uvnitř zařízení     | 17,59 ± 8,61                  | 15,27 ± 9,50         | 0,2347    |
| % stenózy průměru v segmentu          | 23,87 ± 9,48                  | 23,83 ± 12,23        | 0,987     |
| Pozdní restenóza uvnitř zařízení (mm) | 0,14 ± 0,18                   | 0,12 ± 0,26          | 0,6849    |
| Pozdní restenóza v segmentu (mm)      | 0,11 ± 0,29                   | 0,08 ± 0,28          | 0,7186    |

##### 8.5.2 1letá tendenční analýza

Před tendenční úpravou bylo k dispozici 314 pacientů s oporou Absorb BVS z kohorty B a prozatímní množiny dat ze studie ABSORB EXTEND, a dále 905 pacientů ze studie XIENCE V celkem z dílčích studií SPIRIT FIRST, SPIRIT II a SPIRIT III s 1letým sledováním, bez ohledu na velikost použitých prostředků k jejich léčbě. Jejich neupravená 1letá četnost MACE je 5,4 % (17/314) a 5,64 % (51/905).

**Výsledek:** Po tendenční úpravě zůstalo v komparativní analýze 282 pacientů Absorb BVS a 583 pacientů XIENCE V. Zvýšení rovnováhy bylo dosaženo mezi oběma kohortami s nejvýraznějšími změnami pozorovanými v charakteristice lézí, které se již statisticky nelišily mezi kohortami Absorb BVS a XIENCE V. K 37. 193. a 393. dni byly četnosti IM, ID-TLR, MACE a TLF (selhání v cílové lézi definované jako srdeční smrt, IM související s cílovou cévou a ID-TLR) srovnatelné mezi oběma upravenými kohortami. Souhrn výsledků po 1 roce je uveden v **tabulce 10**. Po úpravách zůstaly četnosti MACE srovnatelné, s numericky nižší četností získanou pro Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) ve srovnání s XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Četnosti trombózy v opoře/stentu se statisticky nelišily (0,40 % vs. 0,52 %, p=0,80).

**Tabulka 10: Klinické výstupy v 1. roce z kohort upravených podle IPSW**

| Klinický výstup v 1 roce                                                                    | Systém Absorb BVS<br>(N = 282) | XIENCE V<br>(N=583)        | Hodnota p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| MACE<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                                     | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %]     | 5,63 %<br>[3,76 %, 7,50 %] | 0,35      |
| IM<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                                       | 2,64 %<br>[0,77 %, 4,51 %]     | 2,52 %<br>[1,25 %, 3,80 %] | 0,92      |
| ID-TLR<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                                   | 1,95 %<br>[0,33 %, 3,56 %]     | 3,10 %<br>[1,70 %, 4,51 %] | 0,33      |
| TLF<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                                      | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %]     | 5,09 %<br>[3,30 %, 6,87 %] | 0,54      |
| Ověřená/<br>pravděpodobná<br>trombóza v opoře/<br>stentu<br>[95% interval<br>spolehlivosti] | 0,40 %<br>[0,0 %, 1,14 %]      | 0,52 %<br>[0,0 %, 1,11 %]  | 0,80      |

**Diskuze:** Metoda s úpravou o tendenční skóre dosáhla cíle zajistit vyváženost základních charakteristik mezi skupinami XIENCE V a Absorb BVS z jiných studií ABSORB a SPIRIT. Upravené výsledky ukázaly, že opora Absorb BVS je srovnatelná se stentem XIENCE V, pokud jde o pozdní restenózu ve stentu v 6 měsících a klinické výstupy v 6 měsících a 1 rok po implantaci, a dále se potvrdila srovnatelnost mezi Absorb BVS a XIENCE V ve výše uvedených parametrech z neupravených údajů.

#### 8.5.3 Zletá tendenční analýza

Od uzavírky dat dne 19. července 2013, před analýzou přizpůsobenou tendenčnímu skóre, bylo po dobu 2 let k dispozici celkem 250 pacientů s BVS a 887 pacientů s XV. Po přizpůsobení zbylo pro účely komparativní analýzy 178 pacientů s BVS a 293 pacientů s XV.

**Výsledek:** Po úpravě přizpůsobené tendenčnímu skóre zůstaly Zleté četnosti MACE a TLF mezi kohortou systému Absorb BVS a kohortou systému XIENCE V podobné (6,7 % vs. 8,9 % pro MACE, resp. 6,2 % vs. 8,2 % pro TLF). Kohorta BVS vykazovala trend nižší četnosti ID-TLR a srdeční smrti v porovnání s kohortou XIENCE V, avšak rozdíly nebyly významné. Zletá četnost TVF byla numericky také nižší ve skupině BVS (7,3 % vs. 12,3 %, p = 0,09). Upravené četnosti ověřené/pravděpodobné trombózy v opoře/stentu byly po 2 letech u systému Absorb BVS a XIENCE V podobné (0,6 %; 95% interval spolehlivosti [0,01 %, 3,09 %] vs. 1,4 %; 95% interval spolehlivosti [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Souhrn klíčových dat je uveden níže v **tabulce 11**.

**Tabulka 11: Klinické výstupy v 2. roce z kohort upravených podle IPSW**

| Klinické výstupy ve 2 letech                                                     | Systém Absorb BVS<br>(N = 178) | Systém XIENCE V<br>(N=293) | Hodnota p |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| Srdeční smrt<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                  | 0,0 %<br>[0,00 %, 2,05 %]      | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]  | 0,30      |
| IM<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                            | 4,5 %<br>[1,96 %, 8,66 %]      | 4,4 %<br>[2,38 %, 7,47 %]  | 1,00      |
| ID-TLR<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                        | 3,4 %<br>[1,25 %, 7,19 %]      | 3,8 %<br>[1,89 %, 6,62 %]  | 1,00      |
| TLF<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                           | 6,2 %<br>[3,12 %, 10,79 %]     | 8,2 %<br>[5,32 %, 11,94 %] | 0,47      |
| MACE<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                          | 6,7<br>[3,53 %, 11,48 %]       | 8,9<br>[5,88 %, 12,73 %]   | 0,49      |
| TVF<br>[95% interval<br>spolehlivosti]                                           | 7,3<br>[3,95 %, 12,17 %]       | 12,3<br>[8,76 %, 16,60 %]  | 0,09      |
| Ověřená/<br>pravděpodobná<br>trombóza v opoře<br>[95% interval<br>spolehlivosti] | 0,6<br>[0,01 %, 3,09 %]        | 1,4<br>[0,37 %, 3,46 %]    | 0,65      |

**Poznámka:** Složky (srdeční smrt, IM a ID-TLR) jsou prezentovány jako nehierarchické

**Diskuze:** Porovnatelnost systémů Absorb BVS a XIENCE V byla demonstrována pozdní restenózou v opoře/stentu v 6 měsících (pouze kohorta B) a klinické výstupy v 6 měsících a 1 roce byly zachovány po dobu 2 let od implantace. Společná data potvrzují porovnatelnost systémů Absorb BVS a XIENCE V na základě tendenčních analýz.

#### 8.6 Přínos technologie vstřebatelné cévní opory Absorb

V klinickém hodnocení ABSORB v kohortě A prokázal systém Absorb BVS vynikající dlouhodobé klinické výstupy s nízkou četností MACE po dobu až 5 let a bez přítomnosti jakékoli srdeční smrti, ID-TLR, Q-IM a trombózy v opoře. Kohorta B v klinickém hodnocení ABSORB tato zjištění potvrzuje až do 3 let, a to včetně přirodnostnosti srovnatelné se stentem XIENCE V. Podobné klinické výsledky ABSORB EXTEND až do 2 let podporují výsledky kohorty A a B. Systém Absorb BVS tedy vykazuje všechny funkce lékového stentu a současně nabízí potenciální benefity do budoucna díky nepřítomnosti permanentního kovového implantátu. Postupné vymizení opory umožňuje hojení cévy a obnovení jejího funkčního stav, jak je uvedeno v části Výsledky vazomotorických příznaků po 2 letech (části 8.2.4-8.2.5). Vstřebání implantátu může usnadnit případné opakování intervence v cílové cévě/leži nebo v postranních větvích, a to jak perkutánními, tak chirurgickými prostředky, takže lze vybrat z širší škály léčebných metod. Zároveň lze dodat, že polymerové implantáty na rozdíl od trvalých kovových nezpůsobují obrazové artefakty během neinvazivního vyšetření CT nebo MR. To je další přínos, protože polymerová vstřebatelná opora může být kompatibilnější s narůstajícím použitím neinvazivních kontrolních zobrazovacích vyšetření proti kovovým stentům, což může usnadnit léčbu pacienta a přinést ekonomické úspory.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

9.0 VÝBĚR A LÉČBA PACIENTŮ

9.1 Individualizace léčby

Před použitím systému Absorb BVS je třeba zvážit výše uvedená rizika a přínos. Při zvažování vhodnosti pacienta je nutno posoudit rizika protiděstickové léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s nedávno prodělanou aktivní gastridou nebo peptickým vředem.

Systém Absorb BVS je nutno kombinovat s protiděstickovou léčbou. Při výběru vhodného dávkování a trvání protiděstickové/antikoagulační léčby doporučujeme zohlednit i informace z klinických zkoušek SPIRIT a studie ABSORB, aktuální literaturu o stentech a oporách vylučujících léčivé látky a potřeby konkrétního pacienta. Léky se doporučuje podávat nejmeně po dobu šesti měsíců.

Je velmi důležité, aby pacient dodržoval doporučení k kooperaci protiděstickové léčbě. Předčasné ukončení předepsané protiděstickové léčby může mít za následek vyšší riziko trombozy, infarktu myokardu nebo smrti. Pokud se u pacienta předpokládá chirurgický nebo stomatologický výkon vyžadující ukončení nebo přerušení protiděstickové léčby, musí lékař spolu s pacientem před perkutánní koronární intervencí (PCI) posoudit, zda je vhodné použít oporu uvolňující everolimus a užívat přidruženou doporučenou protiděstickovou léčbu. Pokud potřeba chirurgického nebo stomatologického výkonu vystane až po PCI, je nutno posoudit jeho rizika a přínos v porovnání s možnými riziky při přerušení nebo ukončení protiděstickové léčby.

U pacientů, jejichž protiděstickovou léčbu je nutno předčasně ukončit kvůli masivnímu krvácení, je nutno pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky možné srdeční příhody, po stabilizaci pacienta je nutno tuto léčbu co nejdříve obnovit podle posouzení ošetřujícího lékaře.

10.0 INFORMACE O KLINICKÉM POUŽITÍ

10.1 Kontrola před použitím

Před použitím systém Absorb BVS opatrně vyjměte z obalu a prohlédněte, zda nevykazuje známky zlomení, překroucení nebo jiného poškození. Zkontrolujte, zda opora nezasahuje za RTG kontrastní značky balonku a zda je stále pevně svínutá na balonkovém katetru. Pokud zjistíte jakékoli závady, výrobek nepoužívejte.

10.2 Potřebný materiál

- Vodicí katetry o minimálním vnitřním průměru 6F / 1,8 mm / 0,070 palce vhodného tvaru pro cílovou cévu
- 2–3 stříkačky (10–20 ml)
- 1000 / 500 ml heparinizovaný fyziologický roztok (HepFR)
- Vodicí drát 0,36 mm (0,014 palce) x 175 cm (min. délka)
- Rotační hemostatický ventil s minimálním vnitřním průměrem 2,44 mm (0,096 palce)
- Kontrastní látka ředěná fyziologickým roztokem 1:1
- Inflační zařízení
- Tricestný uzavírací kohout
- Rotátor
- Zavaděč vodicího drátu

10.3 Výběr cévy a léze

- K vyhodnocení průměru cílové cévy při vstupním vyšetření za účelem výběru vhodné velikosti systému Absorb BVS doporučujeme použít kvantitativní zobrazovací techniku.
- V tabulce 12 jsou uvedeny rozsahy průměrů cílových cév ošetřovaných při výkonu a odpovídající průměry systému Absorb BVS.

Tabulka 12: Rozsah průměrů cílových cév a použité opory Absorb BVS

| Distanční a proximální průměr cílové cévy | Vhodný průměr systému Absorb BVS |
|-------------------------------------------|----------------------------------|
| ≥ 2,0 mm a ≤ 3,0 mm                       | 2,5 mm                           |
| ≥ 2,5 mm a ≤ 3,3 mm                       | 3,0 mm                           |
| ≥ 3,0 mm a ≤ 3,8 mm                       | 3,5 mm                           |

- Pokud lze při určité kombinaci průměru cílové cévy a délky cílové léze použít více velikostí opory, může lékař zvolit velikost opory podle svého uvážení.

10.4 Příprava

10.4.1 Odstránění obalu

**Poznámka:** Foliový sáček představuje sterilní bariéru. Sterilní produkt se nachází v tomto jediném sáčku – není přítomen žádný další sáček.

1. Sáček rozevřete směrem od horního rohu.
2. Opatrně vyjměte zavaděcí systém z ochranné trubice, abyste jej mohli připravit.
3. Hypodermální trubičku během vyjímání neohýbejte ani nezkrčujete.

10.4.2 Odstránění dvoustvého přepravního sheathu

1. Jednou rukou podržte distální tubus katetru, druhou rukou současně uchopte pouze žlutý zevní sheath a jemně sheath stáhnete distálně.
2. Tim se objeví a zviditelní podlouhlá perforace na vnitřním sheathu.
3. Mandrén a dvoustvý sheath se odstraňují ze zavaděčického systému současně kontinuálním posouvem žlutého sheathu distálně, až vnitřní a zevní vstřava dvoustvého sheathu i mandrén opouští katetr s příslušestvím. Viz část 6.1
- Manipulace s oporou – bezpečnostní upozornění.** Pokud netže sheath uvedeným způsobem odstranit, prostředek nepoužívejte.
4. Zkontrolujte, zda opora nezasahuje za RTG kontrastní značky balonku a zda nejsou nadzvednuté některé její segmenty. **Pokud zjistíte jakékoli závady, výrobek nepoužívejte.**

10.4.3 Proplach lumen vodicího drátu

1. Proplachujte lumen vodicího drátu heparinizovaným fyziologickým roztokem, až začne vytékat ze zářezu na výstupu vodicího drátu.  
**Poznámka:** Vyvarujte se manipulace s oporou během proplachování lumen vodicího drátu, neboť by mohlo dojít k narušení umístění opory na balonku.

10.4.4 Příprava zavaděčického systému

1. Naplňte inflační zařízení/stříkačku roztokem kontrastní látky.
2. Připojte inflační zařízení/stříkačku k uzavíracímu kohoutu; tento celek připojte k inflačnímu portu na produktu. Neohýbejte hypodermální trubičku produktu při připojování k inflačnímu zařízení/stříkačce.
3. Zavaděcí systém uveďte do svislé polohy špičkou dolů.
4. Otevřete uzavírací kohout k zavaděcímu systému; na 30 sekund vytvořte podtlak; pro plnění kontrastu podtlak zrušte a ponechtejte neutrální tlak.

5. Uzavřete kohout k zavaděcímu systému; odstraňte z inflačního zařízení/stříkačky veškerý vzduch.
6. Opakujte kroky 3 až 5, dokud neodstraníte všechen vzduch. Pokud v zařízení i nadále zůstávají bublinky, produkt nepoužívejte.
7. Pokud jste použili stříkačku, připojte připravené inflační zařízení na uzavírací kohout.
8. Otevřete uzavírací kohout do zavaděčického systému.
9. Ponechtejte v neutrální poloze.

**Poznámka:** Průměr opory uvedený na štítku znamená její **vnitřní** průměr po expanzi.

10.5 Postup zavedení

1. Připravte místo cévního vstupu podle standardní praxe.
2. **Předilatajte lézi katetrem pro perkutánní transiluminální koronární angioplastiku.** Předilataci důrazně doporučujeme a lze ji rovněž využít k následnému stanovení velikosti cévy.  
**Poznámka:** Délku predilatace necht' vymezuje balonek pro PTCA, aby bylo vyloučeno, že se určitá oblast poraněné cévy bude nacházet mimo okraje opory Absorb.
3. Před infilací RVD v cílové zóně podejte standardní dávku intrakoronárního nitroglycerinu.
4. Udržujte neutrální tlak na inflačním zařízení. Otevřete rotační hemostatický ventil do maximální otevřené polohy.
5. Technikou „backload“ zavedte zavaděcí systém na proximální část vodicího drátu a přitom udržujte polohu vodicího drátu v cílové lézi.
6. Posuňte zavaděcí systém přes vodicí drát do cílové léze. Pomocí RTG kontrastních značek balonku umístěte oporu do léze; angiograficky ověřte polohu opory.  
**Poznámka:** Pokud je zapotřebí systém opory před rozvinutím vyjmout, ujistěte se, že vodicí katetr je ve vztahu k zavaděcímu systému opory umístěn koaxiálně a opatrně zatáhnete zavaděcí systém opory do vodicího katetru. Pokud **kdykoliv** při zatahování opory do vodicího katetru narazíte **na nezvyklý odpor**, musí se zavaděcí systém opory a vodicí katetr **odstranit jako jeden celek**. To je třeba provést za přímé skiaskopické vizualizace.
7. Utáhněte rotační hemostatický ventil. Opora je nyní připravena k rozvinutí.

10.6 Postup rozvinutí

1. **UPOZORNĚNÍ:** Na štítku výrobku zkontrolujte hodnotu vnitřního průměru opory *in vitro*, **jmenovitý tlak a RBP**.
2. Před rozvinutím opětovně zkontrolujte správnou polohu opory vzhledem k cílové lézi za pomoci RTG kontrastních značek balonku.
3. Pomalu rozvířte oporu zvyšováním tlaku v zavaděcím systému rychlostí **2 atm za 5 sekund** až do úplné expanze opory. Udržujte tlak po dobu 30 sekund. Oporu zcela expandujte napuštěním systému přinejmenším na jmenovitý tlak. V rámci přijaté praxe se obecně dosahuje takového iniciačního tlaku pro rozvinutí, pomoci něhož lze dosáhnout stavu, kdy vnitřní průměr opory činí 1,1 násobek průměru referenční cévy.  
**UPOZORNĚNÍ: Nepřekračujte hodnotu jmenovitého tlaku prasknutí balonku, RBP tj. 16 atm (1621 kPa), jak je uvedeno na štítku, nebo maximální průměr rozvinutí opory.**
4. Během expanze opory je zapotřebí využít skiaskopické vizualizace, aby bylo možno řádně posoudit optimální průměr opory v porovnání s průměry nativní koronární artérie na jejím proximálním a distálním konci (průměry referenční cévy). Optimální expanze a následná apozice vyžadují, aby byla opora v úplném kontaktu s arteriální stěnou.
5. Podle potřeby je možno zavaděcí systém opětovně nebo více natlačovat, aby se zajistila kompletní apozice ke stěně artérie.  
Zcela překryjte celou lézi a oblast ošetřovanou balonkem (včetně disekcí) oporou Absorb, přičemž umožněte adekvátní přesah opory do zdravé tkáně proximálně a distálně od léze.
6. Vyprázdněte balonek nastavením podtlaku na inflačním zařízení na dobu 30 sekund. Před posouváním zavaděčického systému ověřte, že byl balonek zcela vypuštěn. Pokud během vyjímání zavaděčického systému opory narazíte na nezvyklý odpor, věnujte obzvláštní pozornost poloze vodicího katetru.  
**Poznámka:** Viz část **10.8 Postup vyjmutí**, kde najdete instrukce k vytažení zavaděčického systému opory.
7. Ověřte polohu opory a její rozvinutí standardní angiografickou technikou. Optimálních výsledků dosáhnete, jestliže oporu překryjete celý stenotický arteriální segment. Během expanze opory je zapotřebí využít skiaskopické vizualizace, aby bylo možno řádně posoudit optimální průměr expandované opory v porovnání s průměry koronární artérie na jejím proximálním a distálním konci. Optimální expanze vyžaduje, aby byla opora v úplném kontaktu s arteriální stěnou, čemuž lze napomoci použitím ruční angiografie, intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) nebo optické koherentní tomografie (OCT).
8. Pokud je segment po dilataci v rozmezí přípustných expanzních limitů opory, **doporučuje se provést postdilataci pomocí neshodného balonku** podle pokynů uvedených v části **10.7**.

10.7 DALŠÍ EXPANZE ROZVINUTÉ OPORY

1. **ROZVINUTÉ OPORY SE NESMÍ PONECHÁVAT PODDILATOVANÉ.**  
Rozvinuté opory musí být správně opřeny o stěnu cévy. K dosažení optimální apozice opory se doporučuje provést postdilataci pomocí nízkoprofilového, vysokotlakého, nonkompliantního balonku, pokud se postdilataovaný segment nachází v rámci přípustných expanzních limitů opory. Volný vodicí drát opatrně znovu protáhnete přes segment s oporou tak, abyste neporušili geometrii opory. Postdilatace smí být prováděna pouze pomocí balonků o velikosti, která se vejde dovnitř opory. **Před provedením dilatace si pečlivě prostudujte tabulku kompatibility nonkompliantních balonků a je třeba vynaložit odpovídající maximální tlak, který zajistí, že opora nebude dilátována příliš.** Mez dilatace opory je u všech velikostí opor 0,5 mm nad jmenovitý průměr.  
**UPOZORNĚNÍ:** Dilatace opory podléhá omezení dilatace, které je 0,5 mm nad jmenovitý průměr opory. Nadměrná dilatace může mít za následek poškození opory.

| Jmenovitý průměr opory | Omezení dilatace                          |
|------------------------|-------------------------------------------|
| 2,5 mm                 | 3,00 mm<br>Maximální postdilatační průměr |
| 3,0 mm                 | 3,50 mm<br>Maximální postdilatační průměr |
| 3,5 mm                 | 4,00 mm<br>Maximální postdilatační průměr |

2. Pokud je k pokrytí léze a oblasti ošetřené balonkem potřeba použít více než jeden systém Absorb BVS, doporučujeme kvůli minimalizaci rizika restenózy mezer umístit opory tak, aby se překrývaly minimálně o 1 mm a maximálně o 4 mm. Mezery mezi oporami elimiňuje tak, že před expanzí druhého systému BVS umístíte označovací proužky balonku druhého systému Absorb BVS dovnitř rozvinuté opory. K ošetření jedné léze doporučujeme použít maximálně dva systémy Absorb BVS.
3. Zkontrolujte, zda se výsledný průměr opory shoduje s průměrem referenční cévy, aby byla **ZAJIŠTĚNA ŘÁDNÁ APOZICE OPORY**. Opětovně potvrďte polohu opory a angiografické výsledky. Opakujte napuštění balonku, dokud nedosáhnete odpovídajícího výsledku.

10.8 Postup vyjmutí

**Vytažení zavaděčického katetru opory/postdilatačního balonku z rozvinuté opory:**

1. Vypuštěte balonek za použití podtlaku prostřednictvím inflačního zařízení. Vypuštění větších a delších balonků bude trvat déle (až 30 sekund) než vypuštění menších a kratších balonků. Vypuštění balonku potvrdíte skiaskopicky.
2. Inflační zařízení uveďte do polohy „negativního“ nebo „neutrálního“ tlaku.
3. Úplně otevřete rotační hemostatický ventil.
4. Stabilizujte polohu vodicího katetru těsně mimo koronární ústí a ukotvěte jej na místě. Udržujte polohu vodicího drátu v segmentu s oporou.
5. Jemně vytáhněte zavaděcí systém opory za pomoci pomalého a stálého tlaku.
6. Utáhněte rotační hemostatický ventil.  
**Pokud během vytahování katetru z rozvinuté opory narazíte na odpor, postupujte podle následujících kroků, abyste dosáhli lepšího svínutí balonku:**
  - Napuštěte znovu balonek až na jmenovitý tlak, vypuštěte jej a změřte tlak na neutrální.
  - Opakujte kroky 1–5 uvedené výše.
  - Po vyjmutí balonku znovu posuňte oblast s oporou, aby byla zajištěna optimální apozice.**Poznámka:** Pokud **kdykoliv** po úspěšném vytažení balonku z rozvinuté opory během zatahování zavaděčického systému opory nebo postdilatačního balonku do vodicího katetru pocítíte **odpor, odstraňte celý systém jako jeden celek**. Viz část **6.4 Odstránění opory/systému – bezpečnostní upozornění**, kde najdete konkrétní instrukce k odstranění zavaděčického systému.

# Absorb

## Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskele Sistemi

### TIBBİ TEDAVİYİ UYGULAYANLAR İÇİN BİLGİLER

#### İçindekiler

- 1.0 CİHAZIN TARİFİ
  - Tablo 1: Absorb BVS İlaç İçeriği
  - Tablo 2: *In vitro* Ayrık Teknik Özellikleri
  - Tablo 3: TagAlert Penceresi Gösterge Seçenekleri, Kullanım Talimatları ve Atma
- 2.0 AMBALAJIN İÇERİĞİYLE İLGİLİ BİLGİLER
- 3.0 ENDİKASYONLAR
- 4.0 KONTRENDİKASYONLAR
- 5.0 UYARILAR
- 6.0 ÖNLEMLER
  - 6.1 İskele Kullanımı – Önlemler
  - 6.2 İskelenin Yerleştirilmesi – Önlemler
  - 6.3 Diğer İşlemlerle Birlikte Kullanım
  - 6.4 İskelenin/Sistemin Çıkarılması – Önlemler
  - 6.5 İmplantasyon Sonrası – Önlemler
  - 6.6 MRG Açıklaması
  - 6.7 İlaç Etkileşimleri
  - 6.8 Hamilelik
- 7.0 TERS/YAN ETKİLER
  - 7.1 Gözlenen Ters/Yan Etkiler
  - 7.2 Potansiyel Ters/Yan Etkiler
- 8.0 ABSORB BVS SİSTEMİ İLE İLGİLİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
  - 8.1 ABSORB Klinik Çalışması
  - 8.2 ABSORB Kohort A
    - 8.2.1 Metodoloji ve Mevcut Durum
    - 8.2.2 5 Yılda Klinik Sonuç
      - Tablo 4: 5 Yılda Klinik Sonuç
    - 8.2.3 180 Gün ve 2 Yılda Anjiyografi, IVUS ve OCT Sonuçları
    - 8.2.4 2 Yılda Vazomotor Fonksiyon Sonuçları
      - Şekil 1: Proksimal, iskeleli ve distal segmentlerde Asetilkolin ve Meterjin testlerinin sonuçları
    - 8.2.5 Tartışma
  - 8.3 ABSORB Kohort B
    - 8.3.1 Metodoloji ve Mevcut Durum
    - 8.3.2 Tüm Kohort B için Klinik Sonuçlar
    - Tablo 5: Kohort B için Hiyerarşik Klinik Sonuçlar (Tedavi Etme Amaçlı Popülasyon)
    - 8.3.3 180 Gün ve 1, 2 ve 3 Yılda Anjiyografi, IVUS ve OCT Sonuçları
    - 8.3.4 Tartışma
  - 8.4 ABSORB EXTEND
    - 8.4.1 Metodoloji ve Mevcut Durum
    - 8.4.2 1 Yıllık Klinik Sonuçların Özeti (Geçici Veri Kesme)
      - Tablo 6: ABSORB EXTEND 393 Gün Boyunca İskemi Nedenli Ters/Yan Etkilere Maruz Kalan Hasta Sayısı (Bütün Hastalar Kayıtlı Popülasyondur)
    - 8.4.3 2 Yıllık Klinik Sonuçların Özeti (Geçici Veri Kesme)
      - Tablo 7: ABSORB EXTEND 758 Gün Boyunca İskemi Nedenli Ters/Yan Etkilere Maruz Kalan Hasta Sayısı (250 Hasta Kayıtlı Popülasyondur)
- 8.5 Absorb BVS Sistemi ve XIENCE V Eğitim Skoru Ayarlanmış Analizi
  - 8.5.1 6 Aylık Eğilim Analizi
    - Tablo 8: IPSW Ayarlanmış Verilerden 6 Ayda MACE
    - Tablo 9: IPSW-Ayarlanmış Verilerden 6 Ayda Anjiyografik Sonuçlar
  - 8.5.2 1 Yıllık Eğilim Analizi
    - Tablo 10: IPSW Ayarlanmış Kohortlardan Alınan 1 Yıllık Klinik Sonuçlar
  - 8.5.3 2 Yıllık Eğilim Analizi
    - Tablo 11: IPSW Ayarlanmış Kohortlardan Alınan 2 Yıllık Klinik Sonuçlar
- 8.6 Absorb Biyorezorbe Olabilen İskele Teknolojisinin Faydası
- 9.0 HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİSİ
  - 9.1 Tedavinin Kişiyi Uyarlanması
- 10.0 KLİNİSYEN KULLANIM BİLGİSİ
  - 10.1 Kullanım Öncesi Kontrol
  - 10.2 Gerekli Materyaller
  - 10.3 Damar ve Lezyon Seçimi
    - Tablo 12: Hedef Damar Çapı Aralığı ve Kullanılacak Absorb BVS Çapı
  - 10.4 Hazırlık
    - 10.4.1 Paketin Açılması
    - 10.4.2 Gıft Katmanlı Kılıfın Çıkarılması
    - 10.4.3 Kılavuz Tel Lümeninin Yıkınması
    - 10.4.4 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması
  - 10.5 Yerleştirme İşlemi
  - 10.6 Yerine Yerleştirme İşlemi
  - 10.7 Yerine Yerleştirilmiş İskelenin Daha Fazla Genişletilmesi
  - 10.8 Çıkartma İşlemi

### 1.0 CİHAZIN TARİFİ

Absorb Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskele (BVS) Sistemi şunları içerir:

- 1:1 oranında antipliforatif ilaç everolimus ve polimer poli (D, L laktid) (PDLLA) karışımıyla kaplı, önceden monte edilmiş bir polimer poli (D, L laktid) (PLLA) iskelesi. İskeledeki mevcut everolimus dozu **Tablo 1'de** gösterilmektedir.

**Tablo 1: Absorb BVS İlaç İçeriği**

| İskele Çapı (mm) | İskele Uzunluğu (mm) | İlaç Dozu (µg) |
|------------------|----------------------|----------------|
| 2,5, 3,0         | 8                    | 76             |
| 2,5, 3,0         | 12                   | 114            |
| 2,5, 3,0         | 18                   | 181            |
| 2,5, 3,0         | 23                   | 228            |
| 2,5, 3,0         | 28                   | 276            |
| 3,5              | 12                   | 135            |

| İskele Çapı (mm) | İskele Uzunluğu (mm) | İlaç Dozu (µg) |
|------------------|----------------------|----------------|
| 3,5              | 18                   | 197            |
| 3,5              | 23                   | 246            |
| 3,5              | 28                   | 308            |

- İskelenin uç halkalarında bulunan dört radyoopak işaretleyici yerine yerleştirme öncesinde ve arterde genişleme sonrasında iskele uzunluğunu işaretler, çünkü Absorb BVS floroskopik altında görünür değildir.
- Balon altında bulunan iki radyoopak işaretleyici balonun çalışma uzunluğunu ve iskele yerleştirme sisteminin yerine yerleşmemiş iskelesinin yerini floroskopik olarak işaretler.
- Absorb BVS Sistemi bir hızlı değiştirme (RX) iskele yerleştirme sistemine sahiptir.
- İki adet proksimal yerleştirme sistemi şaft işaretleyicisi (distal ucun 95 cm ve 105 cm proksimalinde) yerleştirme sisteminin brakial veya femoral kılavuz kateter ucuna göre konumunu gösterir. Kateter çalışma uzunluğu 143 cm'dir.
- Şaftta renk değişikliği kılavuz tel çıkış çentigi gösterir.

**Tablo 2: *In vitro* Ayrık Teknik Özellikleri**

| İskele Çapı (mm) | İskele Uzunluğu (mm) | * Minimum Kılavuz Kateter Uyumluluğu (İç Çap) | ** <i>In vitro</i> İskelet Nominal Basıncı |     | Nominal Patlama Basıncı – RBP |      | İskelet Alan (%) |
|------------------|----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----|-------------------------------|------|------------------|
|                  |                      |                                               | atm                                        | kPa | atm                           | kPa  |                  |
| 2,5              | 8                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 68               |
| 2,5              | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 68               |
| 2,5              | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 68               |
| 2,5              | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 68               |
| 2,5              | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 68               |
| 3,0              | 8                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                          | 709 | 16                            | 1621 | 72               |
| 3,0              | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                          | 709 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,0              | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                          | 709 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,0              | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                          | 709 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,0              | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                          | 709 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,5              | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,5              | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,5              | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 73               |
| 3,5              | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                          | 608 | 16                            | 1621 | 74               |

\* (F) eşdeğeri için her imalatçının kendi spesifikasyonlarına bakın.

\*\* İskelenin tam yerleştiğinden emin olun (**10.6 Yerine Yerleştirme İşlemi** bölümüne bakın). Yerine yerleştirme basınçları lezyon özelliklerini esas almalıdır.

- TagAlert, Absorb BVS Sistemi'nin sevkıyatı ve saklanması için kullanılan steril olmayan bir sıcaklık izleyicisidir. Bu ürünü kullanmadan önce ürün kutusunun arkasındaki pencere içinde bulunan TagAlert göstergesini kontrol edin. Göstergede dijital ekranda **(Tablo 3A)** belirtilmiş gibi sadece OK (Tamam) gösterilmelidir. Başka herhangi bir görüntü varsa **(Tablo 3B)** ürünü kullanmayın.

**Tablo 3: TagAlert Penceresi Gösterge Seçenekleri, Kullanım Talimatları ve Atma**

|   | Pencere Göstergesi | Kullanım Talimatları | Atma Talimatları |
|---|--------------------|----------------------|------------------|
| A |                    | Kullanım             |                  |
| B |                    | Kullanmayın          |                  |

### 2.0 AMBALAJIN İÇERİĞİYLE İLGİLİ BİLGİLER

**Sterilidir** – Bu cihaz elektron huzmesi radyasyon sterilizasyonuna sahiptir. Pirojenik değildir. Ambalaj açılmış veya hasar görmüşse kullanmayın.

Bu tek kullanımlık cihaz, ilk kez kullanıldıktan sonra kullanımı amacına uygun olarak yeniden kullanılacak şekilde tasarlanmadığından başka bir hastada tekrar kullanılamaz. Tekrar kullanımı, temizleme ve/veya tekrar sterilizasyonu koşulları altında mekanik, fiziksel ve/veya kimyasal özelliklerinden ortaya çıkan değişikliğin tasarrufu ve/veya materyallerin bütünlüğünü olumsuz etkileyip, dar aralıklar ve/veya boşluklardan dolayı kontaminasyona ve cihazın güvenliğini ve/veya performansını düşürme yol açabilir. Orijinal etiketin olmaması yanlış kullanıma neden olabilir ve izlenebilirliği ortadan kaldırabilir. Orijinal ambalajın olmaması cihazda hasara, sterilite kaybına ve hasta ve/veya kullanıcıya yaralanma riskine yol açabilir.

**İçindekiler** – Bir (1) Absorb Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskele Sistemi; bir (1) TagAlert sıcaklık izleyicisi

**Saklama** – 25 °C (77 °F) veya daha düşük sıcaklıklarda saklayın; 30 °C'ye (86 °F) kadar sapmalara izin verilir.

### 3.0 ENDİKASYONLAR

Absorb BVS *de novo* doğal koroner arter lezyonları nedeniyle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda zamanla emiliş damar fonksiyonu normalizasyonu yapabilecek şekilde koroner lümen çapını artırmak için kullanılan geçici bir iskeledir. Tedavi edilen lezyonun uzunluğu, referans damar çapı  $\geq 2,0$  mm ve  $\leq 3,8$  mm olmak üzere nominal iskele ile destekleme uzunluktan (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) daha az olmalıdır.

### 4.0 KONTRENDİKASYONLAR

Absorb BVS Sisteminin aşağıdaki durumlarda kullanılması kontrendikedir:

- Antitromboz ve/veya antikoagulan tedavisinin kontrendike olduğu hastalar

- Aspirin, hem heparin hem de bivalirudin, klopidogrel, tiklopidin, prasugrel ile tıkağreler, everolimus, poli (D, L laktid), poli (D, L laktid) veya platin karşı aşırı duyarlılığı veya bir kontrendikasyonu olduğu bilinen veya kontrast maddeye karşı duyarlılığı olan ve yeterince premedikasyon verilemeyecek hastalar

### 5.0 UYARILAR

- Mevcut tedavilerle karşılaştırıldığında Absorb koroner cihazın olası uzun süreli faydaları ilave klinik çalışmaları onaylanacaktır.
- Bu ürün önerilen antiplatelet terapi şartlarına uymayan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Cihazın kullanımı iskele trombozu, vasküler komplikasyonlar ve/veya kanama olayları ile ilgili risk taşıdığından hastaların özenle seçilmesi gerekmektedir.
- Everolimusun siklosporin ile birlikte oral uygulamaları serumda kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hastalar lipit profillerinde değişiklikler açısından izlenmelidir.
- Poli (L laktid), poli (D, L laktid), everolimus veya platin alerjik kişilerde bu implant alerjik bir reaksiyona yol açabilir.
- Lezyon içinde veya proksimalinde aşırı kıvrımlı lezyonu olan hastaların tedavi edilmesi önerilmez.
- Kılavuz kateter içi çapını Absorb BVS Sistemi minimum kılavuz kateter uyumluluğu **(Tablo 2)** dışına azaltan cihazlar (örn. kılavuz kılıflar) Absorb BVS Sistemiyle kullanılmamalıdır. Bir 6F veya 7F kılavuz kateter içine 6 içinde 5 veya 7 içinde 6 kılavuz kılıf yerleştirmeyin, aksi takdirde Absorb BVS Sistemi ile kullanım için fazla küçük bir iç çap oluşabilir.
- Yerine yerleştirilmiş bir Absorb BVS'nin herhangi bir kısmının balona dilatasyonu iskele hasarına yol açabilir.
- Yerleştirme sırasında iskelede oluşabilecek hasarı minimuma indirmek için hedef lezyon referans damar çapının iskele çapına göre dikkate seçilmesi ve iskele implantasyonundan önce yeterli lezyon hazırlığı yapılması önerilir. Bir anjiyoplasti balonunun tam şişirilmesini engelleyecek bir lezyonu (örneğin, yeterli lezyon hazırlığı yapılmamış olan şiddetli kalsifiye bir lezyon) veya preilatasyonu sonrasında %40 üzerinde rezidüel stenoz bulunan bir lezyonu olan hastaların tedavi edilmesi önerilmez.

### 6.0 ÖNLEMLER

#### 6.1 İskele Kullanımı – Önlemler

- Sadece tek kullanımlık, tek yerleştirme içindir.** Tekrar sterilize etmeyin veya tekrar kullanmayın. Ambalajın üzerinde bulunan, ürünün "Son kullanımı" tarihini dikkate alın.
- İskeleli yerleştirme sisteminin dışı çıkarmayın.** İskelenin çıkarılması iskeleye zarar verebilir ve/veya iskele embolizasyonuna neden olabilir. Çıkarma sisteminin bir arada bir sistem olarak görev yapması amaçlanmıştır.
- Bu yerleştirme sistemi başka stentlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Balonun üzerindeki iskeleyle oynanmaması veya herhangi bir şekilde yerinden oynatılmaması için özen gösterilmelidir. Bu, özellikle de kateterin ambalajından çıkarılması, kılavuz tel üzerine yerleştirilmesi ve döner hemostatik valf adaptörü ile kılavuz kateter göbeği içinden yürütülmesi sırasında önemlidir.
- İskeleli barmaklarınızla hareket ettirmeyin, tutmayın veya iskeleye dokunmayın,** çünkü barmaklarınızla kaplamanın hasar görmesine, kontamine olmasına veya iskenin yerleştirme balonundan çıkmasına neden olabilir.
- Sadece uygun balon şişirme modellerini kullanın. Balonu şişirmek için hava veya herhangi bir gazın kullanılması dengesi şişirme ve iskenin kullanılması arasında zorluklara neden olabileceğinden bunları kullanmayın.

- İskele implantasyonu **sadece** uygun eğitim almış doktorlar tarafından yapılmalıdır.
- İskelelerin yerleştirilmesi sadece acil koroner arter baypas ameliyatının (CABG) yapılabileceği hastanelerde gerçekleştirilmelidir.
- Daha sonra meydana gelebilecek restenoz, iskelelin bulunduğu arter segmentinin tekrar dilatasyonunu gerektirebilir. Endotelialize olmuş iskelelerin tekrarlanan dilatasyonu sonrasında uzun vadeli sonuç halen bilinmemektedir.

## 6.2 İskelelin Yerleştirilmesi – Önemler

- İskelelin yerine yerleştirilmesinden önce** yerleştirme sisteminin yönergelerde belirtilenden başka bir şekilde hazırlanmayan veya önceden şişirmeyin. **10.4.4 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması bölümünde anlatılan balon boğaltma tekniğini kullanın.**
- İyi iskele apozisyonunu sağlamak üzere iskelelin açını genişletilmesinden kaçınmak için referans hedef lezyon çapını uygun şekilde belirleyin. Bu işlem iskele hasarına neden olma riskini azaltır.
- Yerleştirme sistemi damar içine girerken, yerleştirme sistemi üzerinde negatif basınca neden olmamın. Bu, iskelelin balondan çıkmasına neden olabilir.
- Kateteri bir (1) tam dönüşten fazla tork uygulamayın.
- Absorb BVS'yi lezyon içinden ilerletirken dikkatli olun. Bir lezyonu geçmek için çok sayıda girişim iskelelin zarar görmesine veya yerinden oynamasına neden olabilir.
- Bir iskelelin implantasyonu, iskeleye distal ve yavaş proksimal olan damarın diseksiyonuna yol açarak damanın başa müdahale (CABG, daha ileri dilatasyon, ilave iskelelerin yerleştirilmesi ve benzeri) gerektirecek şekilde acil olarak kapanmasına neden olabilir.
- İskele, damara düzgün şekilde yerleştirilmemiş iskeleyi genişletmeyin. (Bkz: **6.4 İskelelin/Sistemin Çıkartılması – Önemler**)
- Aynı damar içinde birden çok lezyonu tedavi ederken proksimal lezyona iskeleyi yerleştirmeden önce distal lezyonu iskeleye destekleğin/steinteyin. İskelelin yerleştirilmesinin/steintelenimin bu sırayla yapılması distal iskele/stentli yerleştirilirken proksimal iskeleden geçme gereğini ortadan kaldırır ve proksimal iskele zarar verme veya yerinden oynatma olasılığını azaltır.
- Çapı  $\geq 2,0$  mm olan herhangi bir yan dal üzerinden iskele koymaktan kaçının.**
- Sistemin iskeleyi yerleştirmek için kullanışın şişirilmiş balon çapı damar çapına yakın olmalıdır. İskelelin tamamen genişlemesini sağlamak için balon en az nominal basınç kadar şişirilmelidir.
- Ürün etiketinde belirtilen Nominal Patlama Basıncı'nı (RBP) aşmayın.** Şişirme sırasında balon basıncının izleyin. Ürün etiketi üzerinde belirtilenden daha yüksek basıncı kullanılması intima'da hasar ve diseksiyona yol açabilecek şekilde balonun patlamasına neden olabilir.
- iskele geri alma yöntemleri (ilave teller, çengeller ve/veya forseps kullanımı) koroner damarlarda ve/veya vasküler giriş bölgesinde ilave travmaya yol açabilir. Olabilecek komplikasyonlar arasında kanama, hematom ve pödoanevrizma sayılabilir.
- Çok sayıda Absorb Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskelelere ve ilaç salınımı stentler gerektiğinde sadece Absorb Biyorezorbe Olabilen Vasküler İskelelere veya everolimus salınımı stentler kullanılmalıdır. Diğer ilaç salınımı stentler veya kaplamalı stentlerle potansiyel etkileşim henüz değerlendirilmemiştir ve bunlardan kaçınılmalıdır.
- Hastanın ilaç ve polimere maruz kalmasını kapsama doğrudan implant edilene iskele sayısıya ilişkin. Bir hastaya toplamda 94 mm'ye kadar iskele yerleştirilebilir.
- Önceden hedef lezyonda braktirapi geçirmiş hastalarda Absorb BVS Sistemin etkin ve güvenli olup olmadığını tedavi edilen yerde restenoz için Absorb BVS Sistemin'de braktirapi kullanımının sonucunu henüz belirlememiştir. Hem vasküler braktirapi hem de Absorb BVS arterin yeniden modellemesi değiştirir. Bu iki tedavinin kombinasyonu henüz belirlenmemiştir.
- Postdilatasyon yapılan segment iskelelinizin izin verilebilir genişleme sınırları dahilinde oldukça bölüm 10.7 içindeki talimat izlenerek esnek olmayan bir balonla postdilatasyon önerilir.**
- Açılmaması bir iskele kılavuz kateter içine **sadece bir kez geri çekilebilir.** Açılmaması bir iskele, kılavuz kateter içine geri çekildikten sonra arter içine geri sokulmamalıdır. Kılavuz kateterin distal ucundan daha sonra yapılan giriş ve dışan hareketler iskele kılavuz katetere geri çekilirken iskelelinin zarar görmesine veya yerinden oynamasına yol açabileceğinden bu gibi hareketler yapılmamalıdır.
- Yerleşmiş Absorb BVS Sisteminin çıkartılması sırasında bir direnç hissedilecek olursa **6.4 İskelelin/Sistemin Çıkartılması – Önemler bölümünde sağlanan adımlara başvurun.**
- iskele yerleştirildikten sonra nadiren görülen acil oklüzyon durumunda bir kurtarma (bailout) implantı, Absorb BVS tamamen kurtarma implantı ile örülecek şekilde yerleştirilip iskele içinde yerine yerleştirilebilir. Tüm anti kaptanmalar her hastanın bakım standardında acil durum olarak tedavi edilmelidir.
- Not:** Kurtarmaları uygun büyüklükte bir metalik everolimus salınımı stentli yapılması önerilir.

## 6.3 Diğer İşlemlerle Birlikte Kullanım

- Kompleks lezyonlarda damar hazırlama çeşitli mekanik aterektomi cihazları içeriklerin, Absorb BVS implantasyonuyla birlikte mekanik aterektomi cihazları (yönsel aterektomi kateterleri, rotasyonel aterektomi kateterleri) ya da lazer anjiyoplasti kateterlerinin kullanılması ilgili olarak güvenlik ve etkinlik klinik deneylerde resmi olarak sağlanmamıştır.

## 6.4 İskelelin/Sistemin Çıkartılması – Önemler

- iskele yerleştirmeden önce iskele yerleştirme sisteminin çıkartılması:

Yerleştirmeden önce bir iskele sisteminin çıkartılması gerekiyorsa kılavuz kateterin iskele yerleştirme sisteme göre koaksiyel olarak konumlandırılmış olduğundan emin olun ve iskele yerleştirme sisteminin dikkatle kılavuz kateterden çıkarm. İskeleli kılavuz kateterden çıkarmak **anormal bir direnç** hissedilirse iskele yerleştirme sistemi ve kılavuz kateter **tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır**. Bu işlem floroskopiden doğrudan görselleştirme izlenerek yapılmalıdır.

- iskele yerleştirme sisteminin/postdilatasyon balonunun yerleştirilmiş iskeleden çıkartılması:

1. Şişirme cihazını negatif basınç oluşturacak şekilde çekerek balonu söndürün. Büyük ve uzun balonların söndürülmesi için gereken zaman daha küçük ve kısa balonlar için gerekenden daha fazladır (30 saniyeye kadar). Balonun söndüğünü floroskopi ile onaylayın.

2. Şişirme cihazını "negatif" veya "nötr" basınca konumlandırın.

3. Kılavuz kateterin konumunu koroner ostiyumun hemen dışında dengeleyin ve yerine sabitleyin. İskele segmenti boyunca kılavuz tel konumunu koruyun.

4. Yavaş ve sabit basıncı iskele yerleştirme sisteminin yavaşça çıkarn.

5. Doner hemostatik valfi sıkın.

## Notlar:

- Kateterin yerleştirilmiş iskeleden çıkarılması sırasında dirençle karşılaşılrsa balonun yeniden sarılması için aşağıdaki adımları uygulayın:**
  - Balonu nominal basınca kadar yeniden şişirin, söndürün ve basıncı nötr olarak değiştirin.
  - Yukarıdaki 1 ile 5 arasındaki adımları tekrarlayın.
- Balonun yerleştirilmiş iskeleden başayla çıkartılmasının ardından iskele yerleştirme sisteminin veya postdilatasyon balonunu kılavuz kateterden çıkarmak **bir direnç hissedilirse sistemin tamamı tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır.**
- Bu işlemin uygulanması ve/veya yerleştirme sisteminin aşırı kuvvet uygulanması iskelelin ve/veya yerleştirme sistemi elemanlarının kaybına veya hasar görmesine neden olabilir.
- Arter veya lezyona daha sonra giriş için kılavuz tel konumunu korumak gerekiyorsa, kılavuz tel yerinde bırakın ve sistemin tüm diğer elemanlarını çıkartın.

## 6.5 İmplantasyon Sonrası – Önemler

- Kılavuz tel, balon, yerleştirme sistemi veya görüntüleme kateterlerinin yeni yerleştirilmiş bir iskelelin üzerinde geçirilmesi gerekiyorsa,** iskele geometrisini bozmamaya özen gösterilmelidir.
- Prosedür sonrasında antiplatelet terapi uygulanmalıdır (bkz. **9.1 Tedavinin Kişiyi Uyarlanması**).

## 6.6 MRG Açıklaması

XIENCE PRIME metalik stentlerle\* karşılaştırma Absorb BVS'nin MR Koşullu olduğuna ve şu koşullar altında güvenli taranabileceğine işaret etmektedir:

- 3 Tesla veya daha düşük statik manyetik alan
- 2500 Gauss/cm veya daha düşük boyutsal gradyent
- Her dizi için 15 dakika teslimat boyunca 2,0 W/kg (normal çalışma modu) maksimum tüm vücut ortalama spesifik absorpsiyon oranı (SAR)

Absorb BVS'nin bu MRG ortamında yer değiştirmesi beklenmez ve ayrıca iskele veya işaretleyicinin sınımsızlığı ilişkin güvenli endişesi olmamalıdır. Yukarıdaki MRG ortamının ilaç içeriği veya ilaç salma hızına etkisiyle ilgili bir endişe beklenmemektedir. Materyal özellikleri nedeniyle XIENCE PRIME stent için uygun olan aynı MR koşulu sınırlamaları Absorb BVS için daha konservatif olarak geçerlidir. İlgilenilen bölge tam olarak Absorb BVS iskelesinin olduğu bölgeye veya Absorb BVS'nin konumuna nispeten yavaş MR görüntü kalitesinin olumsuz etkilenip etkilenmeyeceği bilinmemektedir.

\*Klinik olmayan testler XIENCE PRIME üniteleriyle tek ve 71 mm'ye kadar uzunlukta örtüşen konfigürasyonlarda yapılmıştır ve Abbott Vascular dosyalarında bulunmaktadır.

## 6.7 İlaç Etkileşimleri

Everolimus büyük ölçüde bağırsak duvan ve karaciğerde sitokrom P4503A4 (CYP3A4) ile metabolize olur ve karışık taşıyıcı P-glikoprotein için bir substrattır. Everolimusun siklosporin (CsA) ile birlikte oral olarak verildiğinde bazı reçeteye sağlanan kılavuzları azalttığı da gösterilmiştir. Bu nedenle everolimus oral bir ilaç olarak reçete edildiğinde CYP3A4 izozim inhibitörleri ve indükleyicileri olanlar (bunları sınırlı olmayan üzere) dahil başka ilaçlarla etkileşime girebilir ve everolimus emilimi ve daha sonra eliminasyonu bu yollarla etkileyen ilaçlardan etkilenebilir. XIENCE PRIME stentli iskele için etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle, Absorb BVS Sisteminin everolimus ile etkileşimi olduğu bilinen bir ilaç olan hastaya yerleştirilmesine karar verildiğinde, hem sistemik hem de damar duvarında lokal ilaç etkileşimleri oluşulşı dikkate alınmalıdır.

Everolimus oral bir ilaç olarak reçete edildiğinde aşağıdaki ilaç veya yiyeceklerle etkileşime geçebilir<sup>1,2</sup>:

- Everolimus kan konsantrasyonlarını artırabilecek CYP3A4/PgP inhibitörleri:
  - İmmüносupresan siklosporin
  - Antifungal birimler (örneğin; flukonazol, ketokonazol, itraconazol ketokonazol)
  - Macrolid antibiyotikler (örneğin; klaritromisin, ertromisin)
  - Kalsiyum kanal blokleri (örneğin; verapamil, nikardipin, diltiazem)
  - Proteaz inhibitörleri (örneğin; neflinavir, indinavir, amprenavir)
  - Diğer maddeler (örneğin; sisaprid, metoklopramid, bromokriptin, simetidin, danazol)
- Everolimus ilaç konsantrasyonlarını azaltabilecek CYP3A4 indükleyicileri:
  - Antibiyotikler (örneğin; rifampin, rifabutun)
  - Antikonvülsanlar (örneğin; karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
  - Nötiokseisit revers transkriptaz inhibitörleri (örneğin; efavirenz, nevirapin)
  - Glukokortikoidler (örneğin; deksametazon, prednizon, prednizolon)
  - HMGCoA reduktaz inhibitörleri (örneğin; simvastatin, lovastatin)
  - Diğer (örneğin; St. John's Wort)

## 6.8 Hamilelik

Bu ürün (Absorb BVS sistemi) ve everolimus gebe veya emziren kadınlarda veya çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde test edilmemiştir. Geleşen fetus üzerinde etkileri çalışılmamıştır. Herhangi bir kontrendikasyon olmamakla birlikte, riskler ve üreme sistemi üzerine etkileri şu anda bilinmemektedir.

## 7.0 TERS-YAN ETKİLER

### 7.1 Gözlenen Ters/Yan Etkiler

ABSORB Klinik çalışmalarıda ölüm, kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) (Q dalgası olan veya olmayan), hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) (perkutlan koroner girişim [PCI] veya koroner arter bypassı ile), iskele trombozu ve iskele nedeniyle Major Advers Kardiyak Olay (MACE) (kardiyak ölüm, MI, iskele nedeni TLR [ID-TLR] kompoziti) şeklindeki temel klinik sonuçlarla ilişkin ters/yan etkiler **Tablo 4 içinde sunulmuştur**. Tüm diğer ters/yan etkiler Bölüm 7.2 içinde verilmiştir.

### 7.2 Potansiyel Ters/Yan Etkiler

PCI, tedavi işlemleri ve bir koroner iskelelin doğal koroner arterlerde kullanılmasıyla ilişkin olablen ters/yan etkiler arasında verilenlerle sınırlı olmak üzere şunlar vardır:

- Ani kapanma
- Giriş yeri komplikasyonları
- Miyokard enfarktüsü
- Kontrast madde veya polimer poli (L-laktid) (PLLA), polimer poli (D-L-laktid) (PDLA) maddelerine karşı alerjik reaksiyon veya aşırı duyarlılık ve antitromboz ilaçlar veya kontrast maddeye karşı ilaç reaksiyonları
- Anevrizma
- Arter perforasyonu
- Arter ruptürü
- Arteriyovenöz fistül
- Arteriyel ve ventriküler dahil aritmiler
- Transfüzyon gerektirebilen kanama komplikasyonları

- Kalp durması
- Kardiyak, pulmoner veya renal yetmezlik
- Kardiyak tamponad
- Koroner arter spazmi
- Koroner veya iskele embolisi
- Koroner veya iskele trombozu
- Ölüm
- Koroner arter diseksiyonu
- Distal emboli (hava, doku veya trombotik)
- Acil veya acil olmayan ameliyat
- Ateş
- Hipotansiyon/hipertansiyon
- Enfeksiyon ve ağrı
- Koroner arterde hasar
- Miyokardiyal iskele
- Bulanık ve kusma
- Çarpıntı
- Perikardiyal efüzyon
- Periferik iskele (vasküler hasardan dolayı)
- Periferik sinir hasarı
- Pulmoner ödem
- Pödoanevrizma
- Böbrek yetersizliği/yetmezliği
- İskele konmuş segmentin restenozu
- İskele
- İmm/serebrovasküler olay ve TIA
- Koroner arterin total oklüzyonu
- Stabil olmayan veya stabil anjina pektoris
- Giriş yeri dahil olmak üzere damar onarımı gerektirebilen vasküler komplikasyonlar
- Ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi içeren ventriküler aritmiler
- Damar diseksiyonu

Everolimusun günlük oral uygulaması ile ilişkin ters/yan etkiler ilacı bilgisi broşüründe bulunabilir<sup>1-4</sup> ve aşağıdaki gibi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Kanın ağrısı
- Akne
- Anemi
- Anjiyönotik ödem
- Koagülopati
- İshal
- Ödem
- Embriyo-fetal zehirlilik
- Hemoliz
- Hemolitik üremik sendrom
- Hepatik bozukluklar
- Hepatit
- Hiperkolesterolemi
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Hipertiglisidermi
- Hipogonadizm, erkek
- Enfeksiyon
- İnterstitiyel akciğer hastalığı
- Sarılık
- Lökopeni
- Laboratuvar testi değişiklikleri (serum kreatinin, kan şekeri ve lipid yükselmeleri; hemoglobin, nötrofiller ve pıhtı hücrelerinde azalma)
- Karaciğer fonksiyon testinde anormal
- Lenfösel
- Miyalji
- Bulanık
- Oral ülserasyon
- Ağrı
- Pankreatit
- Perikardiyal efüzyon
- Plöral efüzyon
- Zatüre
- Bulaşıcı olmayan pnömoni
- Pulmoner alveoler proteinoz
- Piyelonefrit
- Döküntü
- Renal yetmezlik
- Renal tübüler nekroz
- Sepsis
- Cerrahi yara komplikasyonu
- Trombositopeni
- Trombotik trombotikopenik purpura
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Venöz tromboemboli
- Verus, bakteri ve mantar enfeksiyonları
- Kusma
- Yara enfeksiyonu

## 8.0 ABSORB BVS SİSTEMİ İLE İLGİLİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR

### 8.1 ABSORB Klinik Çalışması

ABSORB klinik araştırması koroner arterlerde Absorb BVS güvenliğini ve performansını değerlendirmek için prospektif, tek kollu, açık etiketli, çok merkezli, uluslararası bir klinik çalışmadır. Çalışma, Avrupa ve Asya Pasifik bölgesinde yaklaşık 10 klinik merkezde 30 adede kadar hasta (Kohort A) ve sonrasında yaklaşık 80 hasta (Kohort B) kaydedilecek şekilde tasarlanmıştır.

**Uygunluk Kriterleri:** En az 18 yaşında olup anjina, miyokard iskemisi veya pozitif bir fonksiyonel test bulgusu olan hastalar; gebe kalılabilecek ama indeks işlemin 7 gün öncesine kadar gebelik testi negatif olan ve bu klinik çalışmaya katılmı sırasında etkili bir şekilde gebelikten korunamayan kadın hastalar ve kayıt yapılmamış önceki bilyenidilmiş olur formu imzalamış hastalar. Anjiyografik çalışmaya alma kriterleri arasında şunlar vardır. 3.0 mm'lik nominal damar çapı; 3.0 x 18 mm iskele için görsel tahminle  $\leq 14$  mm'ye uzatılan  $\leq 8$  mm lezyon uzunluğu;  $\geq 50\%$  ve  $< 100\%$  çap stenozu ( $\geq 1$  TIMI aksı. Temel anjiyografik çalışmaya alma kriterleri arasında şunlar vardır: aorto-ostial konum; sol aorta konum LAD veya LCX çıkışının 2 mm dahlinde; lezyona proksimal veya lezyonda aşırı kıvrımlılık; aşırı angülasyon ( $< 90^\circ$ ); belirgin kalıfiksasyon; önceki girişimden restenotik; trombus içeren hedef damar; hedef damar veya yan dalda klinik olarak önemli başka lezyonlar.

**Tedavi Stratejisi:** Hedef lezyonun ön dilatasyonu zorunluydu. Absorb BVS'nin planlanan üst üste binmesine izin verilmedi. Herhangi bir kurtarmamın uygun uzunlukta XIENCE V stent veya bu mevcut değişir bir CYPHER® stiroilum salınımı stentini üst üste binmesiyle yapılması gerekiyordu; Absorb BVS ile kurtarmaya izin verilmedi. Postdilatasyon cerrahin inisiyatifine göre yapıldı, ancak sadece iskele sınırları içine sığacak büyüklükte balonlar kullanıldı.

**Antitromboz Rejimi:** Kronik antitromboz tedavisi amacıyla hastaların mümkünse indeks işlemden 6-72 saat öncesinde, ancak işlemden en fazla 1 saat sonra alacak şekilde klopidoğrel bisulfat  $\geq 300$  mg ve aspirin  $\geq 300$  mg yüküleme dozu almaları gerekiyordu. Tüm hastaların klinik beklenti bakım standardında göre iskele implantasyonu sırasında antikoagülasyon ve diğer tedavileri almaları gerekiyordu. Tüm hastaların en az 6 ay boyunca günde 75 mg klopidoğrel bisulfat ve klinik icamele boyunca (5 yıl) günde  $\geq 75$  mg aspirin almaya devam etmesi gerekiyordu. Klopidoğrel bisulfatla karşı hassasiyet gelişen hastalar standart hastane uygulamasıyla uyumlu bir dozda tiklopidin hidroklorürü geçirilecekti.

### 8.2 ABSORB Kohort A

#### 8.2.1 Metodoloji ve Mevcut Durum

Avrupa ve Yeni Zelanda'daki dört klinik merkezde 7 Mart 2006 ile 18 Temmuz 2006 arasında toplam 30 hasta Kohort A'ya kaydedildi.

Tek de novo doğru koroner arter lezyonu olan Absorb Kohort A BVS hastaları ABSORB Kohort A Çalışması implantate edildi. Kaydetmeye 3.0 x 12 mm büyüklüğe başlandı. 3,0 x 18 mm büyüklük daha sonra çuk ve Kohort A'da sadece 2 hastada kullanıldı.

30, 180, 270 gün, 1 yıl, 18 ay, 2 yıl ve 3 yıl, 4 yıl ve 5 yıl sonra klinik takip ve 180 gün ve 2 yıl için anjiyografi, IVUS, IVUS-VH, palpgografi ve OCT verileri şu anda mevcuttur. 18 ayda MSCT verileri ve 2 yılda koroner vazomotor test verileri de mevcuttur. 5 yıllık takip son ziyaretten itibaren Absorb Kohort A için daha fazla klinik gözlem gerçekleştirilebilecekti.

<sup>3</sup> Certican® ilaç reçetesi, son düzeltme tarihi 21 Mayıs 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® ürün özellikleri özet, ruhsat tarihi Kasım 2013. Novartis.

### 8.2.2 5 Yılda Klinik Sonuç

5 yılda iskemi nedeni MACE (kardiyak ölüm, MI veya ID-TLR kompozit son noktası olarak tanımlanır) oranı %3,4'tü (Tablo 4). Sadece bir Q dalgalı olmayan MI (tepe tropinin 2,21 µg/L elektrokardiyografik iskemi bulgusu olmadan tek istirahathte anjina epizodu geçimiş bir hastada 46 gün önce yerleştirilmiş bir Absorb BVS ile akışı sınırlanmayan bir stenozun (QCA çapı stenozu %42) tedavisiyle ilişkili olarak görüldü. Güvenlikte ilgili düşündüren bir durum nedeniyle polimerik iskele ilaç salınımı bir metalik stentle kaplandı. 6 ay ile 5 yıl arasında yeni MACE kaydedilmedi. Protokole veya Akademi Araştırma Konsorsiyumu (ARC) tanımlarına göre iskele trombozu vakası oluşmadı.

Tablo 4: 5 Yılda Klinik Sonuç

| Hiyerarşik Değerler                                                                                                                                                                                                                            | 6 Ay (N=30) | 12 Ay (N=29) † | 2 Yıl (N=29) † | 3 Yıl (N=29) † | 4 Yıl (N=29) † | 5 Yıl (N=29) † |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Kardiyak Ölüm %'si                                                                                                                                                                                                                             | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| MI, % (n)                                                                                                                                                                                                                                      | 3,3 (1)*    | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       |
| Q Dalgalı MI                                                                                                                                                                                                                                   | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| Q Dalgasız MI                                                                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)*    | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       |
| İskemi Nedenli TLR, % (n)                                                                                                                                                                                                                      | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| PC'ya göre                                                                                                                                                                                                                                     | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| CABG'ye göre                                                                                                                                                                                                                                   | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| İskemi Nedenli MACE (kardiyak ölüm, MI veya iskemi nedeni TLR), % (n)                                                                                                                                                                          | 3,3 (1)*    | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       | 3,4 (1)*       |
| İskele trombozu %'si                                                                                                                                                                                                                           | 0           | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| Notlar:                                                                                                                                                                                                                                        |             |                |                |                |                |                |
| * Takip verileri olmadan ve aşağıdaki durumların herhangi birini yaşamaması hastalar paydının dışında tutulmuştur. Ölüm, MI, herhangi bir revaskülarizasyonu (TLR, TVR, NTVR).                                                                 |             |                |                |                |                |                |
| † Bir hasta 6 ay sonra çalışmadan resmi olarak çıkarılmıştır.                                                                                                                                                                                  |             |                |                |                |                |                |
| * Bu hasta aynı zamanda TLR olarak vasıflandırılmayan ID-TLR (DS (çap stenozu) = %42) ve ardından iskemi sonrası Q olmayan MI olarak vasıflandırılan troponin artışına maruz kaldı ve işlemden 888 gün sonra Hodgkin hastalığı nedeniyle öldü. |             |                |                |                |                |                |

### 8.2.3 180 Gün ve 2 Yılda Anjiyografi, IVUS ve OCT Sonuçları

QCA sonuçları başlangıç, işlem sonrası, 180 gün ve 2 yılda toplandı. 180 gün verileri muhtemelen bizi yakından tanımlayan mekanik geç kontraksiyon nedeniyle oluşan 0,43 ± 0,37 mm'de kabul edilebilir bir iskele içi geç kayıp gösterdi. 180 günden 2 yıla kadar iskele içi geç kayıp değişikliği çok düşüktü ( $0,48 \pm 0,28$  mm).

180 günde grı içi içi intravasküler ultrason (IVUS) analizi ortalama lümen alanında önemli bir azalma gösterdi (işlemden sonra  $6,04 \pm 1,12$  mm<sup>2</sup> ile  $5,19 \pm 1,33$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Damar alanı başlangıç ile 180 gün takip arasında sabit kaldı ( $13,49 \pm 3,74$  mm<sup>2</sup> vs  $13,79 \pm 3,84$  mm<sup>2</sup>) ve böylece önemli genişletici veya daraltıcı yeniden şekillendirme bulunmadığını gösterdi. 2 yılda grı içi içi IVUS tarafından sağlanan temel gözlem 6 ay ile 2 yıla arasında minimum lümen alanı ve ortalama lümen alanı/hacmi artışı ve plak alanı/hacminde önemli azalmaydı.

180 günlük OCT grubu (n = 13) görsel değerlendirilme için toplam 671 görünür destek sağladı ve değerlendiren desteklerin %93'ünün damar duvarına iyi pozisyonu gösterdiğini ve desteklerin %99'unu dokuya kaplı olduğunu gösterdi. Seri OCT grubunda (n = 7) işlem sonrasında, 180 günde ve 2 yılda seri veriler mevcuttu (tedavi etme amaçlı popülasyonu). Görünür destek sayısı başlangıçta 403'ten 180 günde 368 ve 2 yıl takipte 264'e azaldı (iki yıl boyunca %34,5 azalma) ve böylece önemli genişletici veya daraltıcı yeniden şekillendirme bulunmadığını gösterdi. 2 yılda grı içi içi IVUS tarafından sağlanan temel gözlem 6 ay ile 2 yıla arasında minimum lümen alanı ve ortalama lümen alanı/hacmi artışı ve plak alanı/hacminde önemli azalmaydı.

180 günlük OCT grubu (n = 13) görsel değerlendirilme için toplam 671 görünür destek sağladı ve değerlendiren desteklerin %93'ünün damar duvarına iyi pozisyonu gösterdiğini ve desteklerin %99'unu dokuya kaplı olduğunu gösterdi. Seri OCT grubunda (n = 7) işlem sonrasında, 180 günde ve 2 yılda seri veriler mevcuttu (tedavi etme amaçlı popülasyonu). Görünür destek sayısı başlangıçta 403'ten 180 günde 368 ve 2 yıl takipte 264'e azaldı (iki yıl boyunca %34,5 azalma) ve böylece önemli genişletici veya daraltıcı yeniden şekillendirme bulunmadığını gösterdi. 2 yılda grı içi içi IVUS tarafından sağlanan temel gözlem 6 ay ile 2 yıla arasında minimum lümen alanı ve ortalama lümen alanı/hacmi artışı ve plak alanı/hacminde önemli azalmaydı.

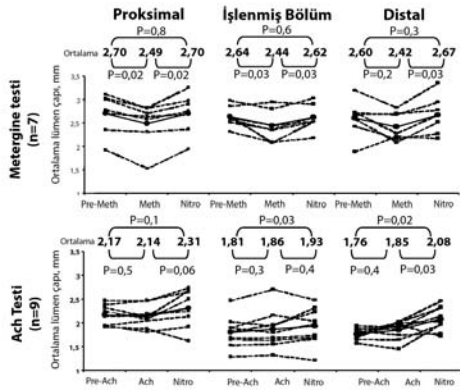
### 8.2.4 2 Yılda Vazomotor Fonksiyon Sonuçları

2 yıldı tedavi edilen (iskele konan) segmentlere proksimal ve distal ve segment içi vasküler fonksiyon yerel uygulayama göre endotelenel balmış vazokonstriktif metilergonovinin maleat (Methergine, Novartis, Basel, İsviçre) veya endotelenel balmış vazodilatör ajan asetilkolin (Dvisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japonya) ile değerlendirildi.

Metierin grubunda (n = 7) proksimal ve iskele segmentlerde önemli vazokonstriksiyon gözlemlendi (Şekil 1). Asetilkolin grubunda (n = 9) damar boyutundaki genel değişiklik istatistiksel olarak önemli değildi ve baş hastada vazodilatasyon görüldü. Nitratlar 2 yılda başlangıç (asetilkolin öncesi) başlangıç noktasına göre iskele konmuş ve distal segmentlerde belirgin vazodilatasyona neden oldu. Bu sonuçlar Absorb Kohort A BVS rezorbe olduğunda tedavi edilen segmentlerde vazomotor fonksiyonun tekrar oluştuğunu düşündürdü. Vasküler verileri hakkında daha fazla veri, devam eden klinik çalışmalardan alınacaktır.

Süreklî değişkenler için farklı zaman noktaları arasında Wilcoxon işaretli sıra testleriyle eşleştirilmiş karşılaştırmalar yapıldı.

### Şekil 1: Proksimal, iskeleli ve distal segmentlerde Asetilkolin ve Metierin testlerinin sonuçları



### 8.2.5 Tartışma

Bu prospektif, tek gruplu, açık etiketli çalışmada Absorb BVS implantasyondan sonraki ilk 30 gün sonrasında açık başan ve güvenlik gösterdi: %100 işlem başansı; %94 cihaz başansı; ve işlem sonrası anjiyografi ve IVUS analizlerinde görüldüğü şekilde hedef lezyonun başanı revaskülarizasyonu. Mükemmel klinik güvenlik 5 yıl boyunca kardiyak ölümün olmaması, kardiyak ID-TLR veya iskele trombozu olmaması ve 5 yıla kadar sadece tek Q dalgalı olmayan MI ile devam etti. Tiyenopridin ilaçların kesilmesine rağmen iskele trombozu olmadı ve 5 yıla kadar ek iskemi nedeni hedef lezyon restenozu saptanmadı.

Çok sayıda görüntüleme modalitesinin kullanılması birkaç önemli bulgu verdi. 180 günde 0,43 mm'de kabul edilebilir bir anjiyografik iskele içi geç kayıp görüldü; bu değer daha önce 6 ayda XIENCE V ile gözlenenenden yükseldi (SPIRIT FRS) ve muhtemelen biyokaktif yeniden şekillendirme veya mekanik geç kontraksiyon nedeniyleydi. IVUS sonuçları düşük iskele içi neointimal hiperplazi gösterdi: %5,32 iskele içi hacim obstrüksiyonu, 4,09 mm<sup>2</sup> iskele içi neointimal hacim. Bu durum restenozun oluşmasına açısından pozitif bir ilaç etkisini doğruladı.

2 yılda anjiyografi sonuçları 0,48 mm'de kabul edilebilir bir 2 yıllık iskele içi geç kayıp ve 6 aydan 2 yıla kadar minimum değişikliği (0,43 mm) gösterdi. Tersine hem IVUS hem OCT verileri 6 aydan 2 yıla geç lümen genişlemesi gösterdi. Anjiyografi ile intrakoronar görüntüleme arasında geç lümen boyutu değişiklikleri açısından bu birbirine ters bulguların gelecekteki klinik çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

2 yılda moleküler ağırlık ve kütle azalması intravasküler ultrason ile ekojenisitenin kaybedilip desteklerin artık tanınmayacağı seviyede gerçekleştiği ve geride IVUS ile görülebilen çok az özelelik kalmıştı. Bazı hastalarda damar iyileşmesiyle ilişkili, OCT ile görünen özelleşiler vardı. Bu hastalarda OCT optik olarak homojen bir damar duvarı yapısı gösterdi ve bu durum damar hareketinden olası tekrar oluşmasıyla birlikte desteklerin durgunlaştırıcı etkisini iyileşmesine işaret etmekteydi.

### 8.3 ABSORB Kohort B

#### 8.3.1 Metodoloji ve Mevcut Durum

Kohort A'da Absorb Kohort A BVS Sistemi için gözlenen güçlü güvenlik profili temelinde ABSORB çalışması için Kohort B prospektif, açık etiketli, çok merkezli bir kayıtlı Absorb BVS Sistemi değerlendirilme için 19 Mart 2009'da başlatıldı. Aynı ekipardiyal damarlarla iki adede kadar de novo göğüs koroner arter lezyonu olan ve görsel olarak tahmin edilen nominal damar çapı 3,0 mm ve lezyonları uzunluğu ≤14 mm olan hastalar kaydedildi ve tedavi edilen lezyon başına tek bir 3,0 x 18 mm Absorb BVS yerleştirildi. Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'dan on iki klinik merkez bu çalışmaya katıldı.

Kohort B'de 101 hastanın (Grup 1'de 180 günde ve 2 yılda görüntüleme takipli 45 hasta ve Grup 2'de 1 yıl ve 3 yılda görüntüleme takipli 56 hasta) kaydı 6 Kasım 2009'da tamamlandı. Hastaları iskemi sonrası, 6 ay, 9 ay, 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl için klinik veriler mevcuttu. Ayrıca Grup 1 hastaları için 2 yılda anjiyografi ve IVUS sonuçları mevcuttu ve Grup 2 hastaları için 1 yıllık ve 3 yıllık benzer veriler mevcuttu. Takipler sürmektedir. Hastalar 5 yıla kadar takip edilecekti.

#### 8.3.2 Tüm Kohort B için Klinik Sonuçlar

Tablo 5 ABSORB Kohort B çalışmasındaki tüm hastalar (101 hasta) için 3 yıllık klinik sonuçları göstermektedir.

|                                                                      | Tablo 5: Kohort B için Hiyerarşik Klinik Sonuçlar (Tedavi Etme Amaçlı Popülasyonu) |         |         |         |          |           |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                      | 30 Gün                                                                             | 6 Ay    | 9 Ay    | 1 Yıl   | 2 yıl    | 3 yıl     |
|                                                                      | N = 101                                                                            | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Kardiyak Ölüm %'si                                                   | 0                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                            | 2,0 (2)                                                                            | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q Dalgalı MI                                                         | 0                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| Q Dalgasız MI                                                        | 2,0 (2)                                                                            | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| İskemi nedeni TLR, % (n)                                             | 0                                                                                  | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| PC'ya göre                                                           | 0                                                                                  | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| CABG'ye göre                                                         | 0                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| İskemi nedeni MACE (kardiyak ölüm, MI veya iskemi nedeni TLR), % (n) | 2,0 (2)                                                                            | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| İskele trombozu (%)                                                  | 0                                                                                  | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Veriler %'dir (hasta sayısı); MACE = (kardiyak ölüm, MI veya iskemi nedeni TLR)

\* 2 yıllık ziyareten sonra bir hasta takibi kırıldı.

Tam Kohort B için (101 hasta) ikisi hastaneye yatma sırasında ve biri işlemden 43 gün sonra olmak üzere üç Q dalgalı MI oluştu. PCI ile 3 yıla kadar yeni ID-TLR bildirildi. Genel MACE oranı 3 yılda %10,0 oldu ve protokol veya ARC tanımlarına göre kardiyak ölüm veya iskele trombozu vakası görülmüdü.

3 yıllık tüm Kohort B (101 hasta) sonuçları 3 yılda Kohort A (30 hasta) sonuçlarındaki sayısal olarak daha yüksek çıkmıştı. 36 ayda klinik sonuçları ABSORB Kohort A ve tam Kohort B gruplarında sırasıyla %3,4 ve %10,0 şeklinde düşük bir MACE oranı gösterdi. Ayrıca her iki grupta kardiyak ölüm veya iskele trombozu vakası yoktu. Kohort B klinik sonuçları performansı ve Kohort A araştırmasında ortaya konan güvenliği desteklemeye devam ediyor.

#### 8.3.3 180 Gün ve 1, 2 ve 3 Yılda Anjiyografi, IVUS ve OCT Sonuçları

Kohort B Grup 1'den (Kohort B1) 180 günlük anjiyografi sonuçları 0,19 mm (N = 42) değerinde geç bir kayıp gösterdi ve bu durum SPIRIT FRS içinde ilk çalışmasında XIENCE V ECSS ile %0,8 mm XIENCE V Everolimus Salımlı Koroner Stent Sistemiyle (XIENCE V ECSS), 0,10 mm geç kayıp (N = 23) benzerdi ve ayrıca ve Kohort A'daki 0,43 mm geç kayıp (N = 26) göre olumlu bir iyileşmeyi.

180 günde Kohort B1'den IVUS sonuçları sırasıyla iskele içi neointimal hiperplazi gösterdi, hacim obstrüksiyonu (VO) %1,2 (N = 40) bulundu ve neointimal hiperplazi alanı 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40) bulundu. Bu sonuçları SPIRIT FRS çalışmasında XIENCE V ECSS ile %0,8 mm<sup>2</sup> (N = 21) ve NIH alanı 0,56 mm<sup>2</sup> (N = 21) ve Kohort A ile (VO %5,3 (N = 25) ve NIH alanı 0,29 mm<sup>2</sup> (N = 25)) elde edilenlere benzerdir. Kohort A'da görüldüğü gibi 6 aylık IVUS sonuçları ortalama lümen alanında önemli azalma gösterdi (işlemden sonra  $6,60 \pm 1,22$  mm<sup>2</sup> [N = 37] ve 180 günde  $6,37 \pm 1,12$  mm<sup>2</sup> [N = 37],  $p = 0,0048$ ). Damar alan başlangıç ile 180 gün takip arasında hala karşılaştırılabilir ( $14,22 \pm 3,75$  mm<sup>2</sup> [N = 37] ile  $14,49 \pm 3,67$  mm<sup>2</sup> [N = 37]) ve böylece önemli genişletici veya daraltıcı yeniden şekillendirme bulunmadığını gösterdi.

Kohort B Grubu 2 (Kohort B2) 1 yıllık anjiyografi sonuçları 0,27 mm (N = 56) geç kayıp gösterdi ve bu durum SPIRIT FRS çalışmasında  $3,0 \pm 0,18$  mm<sup>2</sup> XIENCE V ile  $0,23$  mm<sup>2</sup> geç kayıp (N = 22) ile karşılaştırılabilir. Kohort B2'den (N = 54) IVUS sonuçları 1 yılda sırasıyla iskele içi neointimal hiperplazi gösterirken iskele içi hacim obstrüksiyonu yüzdesi ve neointimal hiperplazi alanı minimumda (sırasıyla %1,43 ve 0,09 mm<sup>2</sup>). Zaman içinde toplam plak alanında, damar alanında egzamanın bir artış birlikte, istatistiksel olarak önemli ama klinik olarak önemli olmayan bir artış vardı. Ayrıca ortalama lümen alanı işlemden sonra ( $6,31 \pm 0,95$  mm<sup>2</sup>) 1 yıla kadar ( $6,33 \pm 1,17$  mm<sup>2</sup>) stabil kaldı. OCT ile işlem sonrasıyla 1 yıl (N = 21) arasında ortalama ve minimum iskele alanı arasında önemli bir değişiklik yoktu. Minimum lümen alanında azalma vardı ve ortalama lümen alanı, ortalama neointimal alanı büyümesi ( $1,34 \pm 0,67$  mm<sup>2</sup>) nedeniyle önemli ölçüde azaldı ama bu klinik olarak önemli değildi. Lümen alanı stenozu artış işlemden sonra %20,2 değerinden 1 yılda %26,9 değerine istatistiksel olarak önemli bir artış gösterdi ama bu klinik olarak önemli değildi. Bu veriler iskele alanında bir azalma olmasının daha ileri olarak desteklenmektedir.

2 yılda Kohort B Grup 1'den alınan (Kohort B1) görüntüleme sonuçlarında 0,27 mm (N = 38) anjiyografik iskele içi geç kayıp görülmüştü, bu Kohort B Grup B2 için 1 yılda gözlemlenen geç kayıpla örtüşür ancak SPIRIT FRS'de XIENCE V'den bildirilen 0,33 mm'den (N = 83) daha düşüktü. 2 yıllık (N = 33) IVUS verileri 6 ay ile 2 yıla arasında ortalama iskele alanı genişlemesi ( $6,42 \pm 0,78$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) olan Absorb BVS'ye özgü bir bulgu olarak yorumlandı. Bu genişleme neointimal hiperplazide gözlemlenen artıştan daha büyüktü ve ortalama lümen alanı başlangıç ile artışa neden olan (ile  $6,35 \pm 0,95$  mm<sup>2</sup>  $p = 0,0105$ ). IVUS bulguları işlem sonrası, 6 ay ve 2 yılda karşılaştırmalı eşleştirilmiş (seri) analize bildirilmiştir. Benzer şekilde, OCT verileri (N = 23) eşleştirilmiş (seri) analize ile bildirilmiş ve 6 ay ile 2 yıla arasında ortalama destek çekirdeği alanının 0,20'den 0,15 mm<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) (iskele rezorpsiyonun ilerleyişini ile izleme) düştüğü, ortalama neointimal alanı arttığını ancak 2 yılda ( $4,5 \pm 2,11$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) minimum düzeyde kaldığını ve ortalama lümen alanının değişmediğini göstermiştir. Ayrıca iskemi sonrası ile 2 yıla arasında ortalama iskele alanının 7,47'den 8,24 mm<sup>2</sup> ( $p = 0,0155$ ) artmış olması iskelelerin mekanik bütünlüğü kaybını ve olası damar genişlemesini gösterir. Neointima ile iskele desteklerin kapatılması 6 ay (%98) ve 2 yıla (%99) tamamlanmıştır.

3 yıllık iskemi sonrası IVUS Kohort B Grup 2'den (Kohort B2, N=44) 3 yıllık iskemi iskele genişlemesini (1 yılda ortalama  $6,35 \pm 0,99$  mm<sup>2</sup> iskele alanı ve 3 yılda  $7,08 \pm 1,55$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) ve artırımlı ortalama lümen alanı (1 yılda  $6,35 \pm 1,17$  mm<sup>2</sup> ve 3 yılda  $6,81 \pm 1,62$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,0006$ ) ortaya çıkarmıştı. Sonraki lümen genişlemesi özellikle önemliydi, çünkü neointimal alandaki artışa (1 yılda  $0,08 \pm 0,13$  mm<sup>2</sup> ve 3 yılda  $0,28 \pm 0,41$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) rağmen koroner artış (1 yılda ortalama  $14,43 \pm 2,64$  mm<sup>2</sup> ve 3 yılda  $14,58 \pm 2,67$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,407$ ), 3 yıllık OCT sonuçları (N=18) da 1 ile 3 yılı arasındaki iskele genişlemesini ortaya çıkarmıştı (1 yılda ortalama  $7,51 \pm 0,95$  mm<sup>2</sup> iskele alanı ve 3 yılda  $8,64 \pm 2,15$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,0008$ ). Lümen alanı nispeten sabit kalmıştı (1 yılda  $6,01 \pm 1,29$  mm<sup>2</sup> ve 3 yılda  $6,09 \pm 1,67$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,679$ ). OCT dış elastik laminyal ayrıntı için damar alanı ölçülmüdü. Genel olarak 1 ve 3 yıl arasında neointimal hiperplazi alanı olmasına rağmen neointimal hiperplazi küçük kaldı (1 yılda ortalama  $1,41 \pm 0,68$  mm<sup>2</sup> neointimal alan ve 3 yılda  $2,35 \pm 0,68$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ).

#### 8.3.4 Tartışma

Toplam 101 hasta kaydedildi ve tam Kohort için 3 yıla kadar klinik veri mevcuttu. Ayrıca görüntüleme verileri Kohort B1'deki 45 hasta için 180 gün ve 2 yılda ve Kohort B2'deki 56 hasta için 1 yılda ve 3 yılda mevcuttu. Genel olarak Absorb BVS Sistemi erken dönemde başan (%98 işlem başansı ve %100 cihaz başansı) ve implantasyondan 3 yıl sonrasında kadar güvenlik gösterdi. 3 yılda MACE oranı ABSORB Kohort A ve Kohort B gruplarında sırasıyla %3,4 ve %10,0 şeklinde düşük kaldı. Ayrıca her iki kohortta kardiyak ölüm veya iskele trombozu vakası yoktu. Bu sonuçlara dayanarak, performans ve güvenlik Kohort A ve Kohort B çalışmalarıdan korunmaya devam edilmektedir.

Kohort B görüntülemesi anjiyografi geç kayıp 1 yılda 3 yıla arasında stabilize edildiğini göstermektedir. Grup B1 ve Grup B2'de IVUS sonuçları sırasıyla 6 ay ile 2 yıl ve 1 yıl 3 yıla arasında iskele boyutlarında geç genişleme olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, OCT'nin gözlemlendiği iskele genişlemesi ile tutarlı bir sonuçtur. Bu sonuçlar iskele biyorezorpsiyonu ile yapısal bütünlük kaybı olduğunu işaret etmektedir. Bu durum biyorezorbe edilebilir vasküler iskelelere özgüdür ve lümen genişlemesinin gözlemlendiği Medtronic seri IVUS görüntüsüne zıttır. Takipler sürmektedir. Hastalar 5 yıla kadar takip edilecekti.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

ABSORB EXTEND çalışmasının birinci amacı daha global coğrafyalarda daha geniş hasta popülasyonunda Absorb BVS Sistemi güvenliği ve performansını değerlendirmesine devam etmektedir. Bu deneyde kapsamlı görüntüleme etkiler hariç tutularak klinik veriler toplanmaktadır. Tedavinin uygunluğu lezyonları öncesi ABSORB deneylerinde kullanımlardan daha kapsamlıdır. Daha uzun lezyonlara Absorb BVS'nin planlanması üst üste birme özelliği veya uygun oldukça daha uzun Absorb BVS boyutları kullanılarak izin verilir. Aşağıdaki bölüme çalışma taslağı ve ABSORB EXTEND çalışmasından elde edilen geçici klinik sonuçlar özetlenmiştir.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruzlyov V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JJ. XIENCE V everolimus salımlı stentin de novo göğüs koroner arter lezyonlu hastaların tedavisinde iki yıllık klinik anjiyografik ve intravasküler ultrason takibi: SPIRIT II deneyi. Circ Cardiovasc Interv. 2 Ağustos 2009; 4(4):339-47.

#### 8.4.1 Metodoloji ve Mevcut Durum

ABSORB EXTEND, 100 kadar global alanda 1000 hastaya kadar kaydedilmesi planlanmış prospektif, tek kollu, açık etiketli klinik çalışmadır. Her hasta, her lezyon farkı bir epikardiyal damarda açıkla şekilde maksimum iki adede kadar *de novo* doğal koroner arter lezyonunda tedavi alacaktır. <28 mm hedef lezyon uzunluğuna ve Absorb BVS ile tedavi edilmeye uygun referans damar boyutlarına sahip hastalar ABSORB EXTEND'e kaydedilmiştir. 3,0 x 18 mm Absorb BVS deney kayıtlarından itibaren kullanılabilir. 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 ve 3,5 x 28 mm mevcut oldukça deneyde dahil edilmıştır. ABSORB EXTEND için kayıtlar Ekim 2013'te 807 hastaya tamamlanmıştır. Hastalar 3 yıla kadar takip edilecektir.

#### 8.4.2 1 Yıllık Klinik Sonuçların Özeti (Geçici Veri Kesme)

03 Aralık 2012 tarihinden itibaren ABSORB EXTEND'e kayıtlı olan toplam 605 hastanın 37 gün (30 gün  $\pm$  7 gün penceresi), 194 gün (180 gün  $\pm$  14 gün penceresi) ve 393 gün (365 gün  $\pm$  28 gün penceresi) klinik takip verileri sırasıyla 591, 537 ve 450 hasta için kullanılabilir (Tablo 6). Kompozit sonuç notaktar, MI protokol tanımları kullanılarak sunulur. Bileşen son notaktarı aksli belirtilmiştir hiyerarşik olmayan sayımları dayandır.

**Tablo 6: ABSORB EXTEND 393 Gün Boyunca İskemi Nedenli Ters/Yan Etkilere Maruz Kalan Hasta Sayısı (Bütün Hastalar Kayıtlı Popülasyondur)**

| Olaylar                                 | ABSORB EXTEND<br>0-37 Gün<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 Gün<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 Gün<br>(N = 450) |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Hiyerarşik MACE                         | %2,4 (14/591)                          | %3,0 (16/537)                           | %4,2 (19/450)                           |
| Hiyerarşik TVF (Hedef Damar Yetmezliği) | %2,4 (14/591)                          | %3,4 (18/537)                           | %4,7 (21/450)                           |
| Hiyerarşik Olmayan Sayı                 |                                        |                                         |                                         |
| Kardiyak Ölüm                           | %0,2 (1/591)                           | %0,2 (1/537)                            | %0,2 (1/450)                            |
| MI                                      | %2,4 (14/591)                          | %2,8 (15/537)                           | %2,9 (13/450)                           |
| QMI                                     | %0,7 (4/591)                           | %0,6 (3/537)                            | %0,9 (4/450)                            |
| NQMI                                    | %1,7 (10/591)                          | %2,2 (12/537)                           | %2,0 (9/450)                            |
| ID-TLR                                  | %0,3 (2/591)                           | %0,6 (3/537)                            | %1,8 (8/450)                            |
| ID TL TVR olmayan                       | %0,0 (0/591)                           | %0,6 (3/537)                            | %0,9 (4/450)                            |
| İskele Trombozu                         | 0-30 Gün                               | 0-194 Gün                               | 0-393 Gün                               |
| Kesin                                   | %0,3 (2/591)                           | %0,4 (2/536)                            | %0,7 (3/449)                            |
| Muhtemel                                | %0,2 (1/591)                           | %0,2 (1/536)                            | %0,2 (1/449)                            |
| Kesin/Muhtemel                          | %0,5 (3/591)                           | %0,6 (3/536)                            | %0,9 (4/449)                            |

**Not:** Hastalar, her zaman aralığında her olay için sadece bir kez sayılır.  
**Not:** Tüm tablo girişleri 3 Aralık 2012 veri kesim tarihinde elde edilen verilerle dayanılarak hesaplanmıştır.

37 gün MACE ve %2,4 TVF oranları tümü hedef damar ile ilişkili MI olayları (10 NQMI ve 3 QMI hiyerarşik olarak) ile yönlendirir. Her ARC (Akademik Araştırma Konsorsiyumu) tanımı başına bir kardiyak ölüm gerçekleştirir. 37 günde toplam hiyerarşik olmayan MI oranı %2,4'tü (14/591) (10 NQMI ve 4 QMI).

6 ayda %3,0'a ulaşan MACE oranı çoğunlukla 15 hiyerarşik MI ve 1 kardiyak ölüme dayanmaktadır. 6 ayda TVF oranı %3,4'tü (18/537) [1 kardiyak ölüm, 15 MI ve 2 ID-Non-TLR hiyerarşik olarak]. 108. gönen ölen bir hasta ARC kardiyak ölümü tanımına göre kardiyak ölümleri olarak değerlendirilmiştir (194 günde %0,2, 1/537). Absorb BVS ile lezyonu geçmek zor olduğundan bu hastada hedef lezyona Absorb BVS implante edilmemiştir. Bunun yerine metalik everolimus salınımı bir stent implantı edilmmiştir. Aynı sürede, PCI ile 2 ID-TLR olay ve CABG ile 1 ID-TLR olay meydana gelmesi nedeniyle ID-TLR oranı %0,6 (3/537) olmuştur. CABG ile 2 ID-Non-TLR TVR olay ve PCI ile 1 ID-Non-TLR TVR olay meydana gelmesi nedeniyle ID-Non-TLR TVR oranı %0,6 (3/537) olmuştur.

1 yılda MACE oranı %4,2 olmuştur (19/450 [1 kardiyak ölüm, 13 MI (protokol uyarınca) ve 5 ID-TLR hiyerarşik olarak], TVF oranı %4,7 olmuştur (21/450 [1 kardiyak ölüm, 13 MI (protokol uyarınca), 5 ID-TLR ve 2 ID-Non-TLR TVR hiyerarşik olarak]). Toplam hiyerarşik olmayan 393 günlük MI oranı %2,9'du (13/450) (9 NQMI ve 4 QMI).

#### 8.4.3 2 Yıllık Klinik Sonuçların Özeti (Geçici Veri Kesme)

2 yıllık (758 gün) (19 Temmuz 2013 veri kesintisinden) takibe ulaşan ilk 250 hastanın alt grubunda bir kardiyak ölüm vakası vardı ve 758 günlük MACE oranı düşük çıktı (%7,3). TLF ve TVF oranları da sırasıyla %6,9 ve %8,1 olmak üzere düşüktü. Ayrıca, bu popülasyon için 758 günlük ARC tanımlı kesin + muhtemeli iskele tromboz oranı %0,8'di.

**Tablo 7: ABSORB EXTEND 758 Gün Boyunca İskemi Nedenli Ters/Yan Etkilere Maruz Kalan Hasta Sayısı (250 Hasta Kayıtlı Popülasyondur)**

| Olaylar                              | 30 gün,<br>n=250<br>(30 $\pm$ 7 gün) | 6 ay,<br>n=250<br>(180 $\pm$ 14 gün) | 1 yıl,<br>n=250<br>(365 $\pm$ 28 gün) | 2 yıl,<br>n=250<br>(730 $\pm$ 28 gün) |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Hiyerarşik, Protokol başına          |                                      |                                      |                                       |                                       |
| MACE                                 | %2,0 (5/250)                         | %2,8 (7/250)                         | %4,4 (11/250)                         | %7,3 (18/248)                         |
| TVF                                  | %2,0 (5/250)                         | %3,2 (8/250)                         | %4,8 (12/250)                         | %8,1 (20/248)                         |
| TLF                                  | %2,0 (5/250)                         | %2,8 (7/250)                         | %4,4 (11/250)                         | %6,9 (17/248)                         |
| Hiyerarşik olmayan sayı              |                                      |                                      |                                       |                                       |
| MI (protokol başına)                 | %2,0 (5/250)                         | %2,4 (6/250)                         | %2,8 (7/250)                          | %4,0 (10/248)                         |
| Kardiyak ölüm                        | %0,0 (0/250)                         | %0,4 (1/250)                         | %0,4 (1/250)                          | %0,4 (1/248)                          |
| İskemi nedeni TLR                    | %0,4 (1/250)                         | %0,4 (1/250)                         | %2,0 (5/250)                          | %4,0 (10/248)                         |
| İskemi nedeni TL olmayan TVR         | %0,0 (0/250)                         | %0,4 (1/250)                         | %0,8 (2/250)                          | %2,0 (5/248)                          |
| İskele Trombozu (ARC Kesin/Muhtemel) | %0,4 (1/250)                         | %0,4 (1/249)                         | %0,8 (2/249)                          | %0,8 (2/246)                          |

1. Veriler yüzde cinsindendir (olay yaşayan hastaların sayısı/hasta sayısı)

- TLR= hedef lezyon revaskülarizasyonu TV= hedef damar
- MACE= major advers kardiyak olaylar (Kardiyak Ölüm kompozit uç noktası, MI, iskemik nedeni TLR)
- TLF= hedef lezyon yetmezliği (Kardiyak Ölüm kompozit uç noktası, TVMI, iskemik nedeni TVR)
- TVF= hedef damar yetmezliği (Kardiyak Ölüm kompozit uç noktası, MI, iskemik nedeni TLR, iskemik nedeni TLR olmayan TVR)

**Sonuç:** ABSORB EXTEND'den elde edilen geçici sonuçlarda daha uzun lezyonun tedavi edilebilirliği daha geniş hasta popülasyonunda 12 ve 24 aylık Absorb BVS güvenliği ve performansı daha ayrıntılı görülmektedir. Hastalar 3 yıla kadar takip edilecektir.

#### 8.5 Absorb BVS Sistemi ve XIENCE V Eğitim Skoru Ayrılanmı Sonuçları

**Gereke ve Yöntem:** Abbott Vascular, XIENCE V stentlerine dahil geniş geçiş klinik veri birikimini eğitim skor yöntemini kullanarak şu anda mevcut olan Absorb BVS klinik verileri karşılaştırmak için kontrol grubu olarak kullanır. Eğitim skor analizi, randomize olmayan çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılması için klinik deneylerde ve bilimsel ve istatistik topluluklarda kabul gören ve sıkça kullanılan geçerli bir istatistik yöntemidir. Bu yöntem, test ve kontrol grupları arasındaki temel demografik özellikler ve her iki grubun daha iyi eşleşmesini sağlar. Böylelikle karşılaştırmalı analizlere gerekçeli ve potansiyel sapmaları azaltır. Eğitim skorunu ayrılaştırdan sonra, iki grup arasındaki temel özellikler daha dengeli olur bu sayede klinik sonuçların karşılaştırılması daha güvenilir hale gelir. Absorb BVS ile XIENCE V verilerini karşılaştıran 6 aylık ve 1 yıllık eğitim analizi temel sonuçları ters eğitim skoru ajantı (IPSW) yöntemi kullanılarak sunulur\*. Daha sonraki zaman noktalarında yapılan eğitim analizi devam eden deneylerden elde edilen ek veriler kullanılarak oldukça gerçekleştirilecektir. Bu karşılaştırma sonuçları devam eden klinik deneylerle onaylanmaktadır.

#### 8.5.1 6 Aylık Eğitim Analizi

Bu 6 aylık analizde ABSORB Kohort B Grup 1'de otuz sekiz hasta ve 6 aylık QCA verileri ile SPIRIT FIRST ve SPIRIT I'den 3,0 x 18 mm stentler ile tedavi edilen 73 XIENCE V hastası kullanılmıştır. Ayrılanmı 6 aylık MACE (Major Advers Kardiyak Olaylar) oranları sırasıyla %2,63 (1/38) ve %4,11'dir (3/73).

**Sonuçlar:** Eğitim skoru ayrılanması, ayrılanmı 6 aylık MACE ve 73'ten sırasıyla 34 (Absorb BVS) ve 66 (XIENCE V) örnek büyüklükleri verdi. Ayrılanmı verileri iki alt arasında hasta demografik bilgileri ve anjiyografik özellikler açısından daha dengelidir. 6 aylık klinik sonuçları ve anjiyografik sonuçları karşılaştırılabilir durumdadır. Ayrılanmı 6 aylık MACE oranları Absorb BVS ve XIENCE V kolları için sırasıyla %2,01 (0,7/34) ve %5,27 (3,5/66) oldu (Tablo 8) ve ayrılanmı gruplarında Absorb BVS ile gözlenen daha düşük MACE sonuçlarıyla tutarlı bir eğilimdir.

**Tablo 8: IPSW Ayrılanmı Verilerden 6 Ayda MACE**

| 6 Ayda Klinik Sonuç | Absorb BVS Sistemi<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)          | P-değeri |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|
| MACE<br>[%95 CI]    | %2,01 (0,7)<br>[0,00, %6,73]   | %5,27 (3,5)<br>[0,00, %10,66] | 0,4398   |

IPSW ayrılanmı kollarında 6 aylık cihaz içi geçi kayıp Absorb BVS Sistemi için 0,14  $\pm$  0,18 mm ve XIENCE V ECCSS için 0,12  $\pm$  0,26 mm olup Absorb BVS Sistemi ile XIENCE V ECCSS arasında sonuç açısından önemli olmayan bir farkı temsil etti (P = 0,68). Benzer şekilde cihaz içi % çap stenozu, segment içi geçi kayıp ve segment içi % çap stenozu için iki cihaz arasındaki farklar bu eğitim skoru ayrılanmı analize önemli değildi (Tablo 9).

**Tablo 9: IPSW-Ayrılanmı Verilerden 6 Ayda Anjiyografik Sonuçlar**

| 6 Ayda QCA Sonuçları       | Absorb BVS Sistemi<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | P-değeri |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| Cihaz içi % Çap Stenozu    | 17,59 $\pm$ 8,61               | 15,27 $\pm$ 9,50     | 0,2347   |
| Segment içi % Çap Stenozu  | 23,87 $\pm$ 9,48               | 23,83 $\pm$ 12,23    | 0,987    |
| Cihaz içi Geç Kayıp (mm)   | 0,14 $\pm$ 0,18                | 0,12 $\pm$ 0,26      | 0,6849   |
| Segment içi Geç Kayıp (mm) | 0,11 $\pm$ 0,29                | 0,08 $\pm$ 0,28      | 0,7186   |

#### 8.5.2 1 Yıllık Eğitim Analizi

Eğitim ayrılanması yapıldan önce Kohort B'den alınan toplam 314 Absorb BVS ve ABSORB EXTEND'den elde edilen geçici veriler ve 1 yıllık takibe SPIRIT FIRST, SPIRIT II ve SPIRIT II'ten alınan 905 XIENCE V hasta, tedavileri için kullanılan cihaz boyutlarına bakılmaksızın kullanılmıştır. Ayrılanmı 1 yıllık MACE (Major Advers Kardiyak Olaylar) oranları sırasıyla %5,41 (17/314) ve %5,64'tür (51/905).

**Sonuçlar:** Eğitim ayrılanmasından sonra karşılaştırmalı analiz için 282 Absorb BVS ve 583 XIENCE V hastası kalır. Absorb BVS ve XIENCE V kohortları arasında aralı istatistiksel olarak farkın kalmadığı lezyon özelliklerinde gözlemlenen ve belirgin değişikliklerde iki kohort arasında gelişimsel bir denge sağlanmıştır. Ayrılanmı kohortlarını her ikisi de MI, ID-TLR (İskemik Kaynaklı Revaskülarizasyonu), MACE (Major Advers Kardiyak Olaylar) ve TLF (kardiyak ölüm, hedef damar ilişkili MI ve ID-TLR olarak tanımlanan Hedef Lezyon Yetmezliği) oranları 37, 193 ve 393. günlerde benzerdir. 1 yıllık temel sonuçların özeti Tablo 10'da gösterilmiştir. Ayrılanma sonrasında, Absorb BVS'ye (%4,15, 11,7/282) karşı XIENCE V (%5,63, 32/583) için rakamsal olarak daha düşük bir oran elde edilmek üzere, MACE (Major Advers Kardiyak Olaylar) oranları benzer kalır. İlgili iskele/stent trombozu oranları istatistiksel olarak farklı değildi (%0,40'a karşılık %0,52, P=0,80).

**Tablo 10: IPSW Ayrılanmı Kohortlardan Alınan 1 Yıllık Klinik Sonuçlar**

| 1 Yılda Klinik Sonuç                              | Absorb BVS<br>(N=282)  | XIENCE V<br>(N=583)    | P-değeri |
|---------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| MACE<br>[%95 CI]                                  | %4,15<br>[1,82, %6,47] | %5,63<br>[3,76, %7,50] | 0,35     |
| MI<br>[%95 CI]                                    | %2,64<br>[0,77, %4,51] | %2,52<br>[1,25, %3,80] | 0,92     |
| ID-TLR<br>[%95 CI]                                | %1,95<br>[0,33, %3,56] | %3,10<br>[1,70, %4,51] | 0,33     |
| TLF<br>[%95 CI]                                   | %4,15<br>[1,82, %6,47] | %5,09<br>[3,30, %6,87] | 0,54     |
| Kesin/Olası İskele/<br>Stent Trombozu<br>[%95 CI] | %0,40<br>[%0,0, %1,14] | %0,52<br>[%0,0, %1,11] | 0,80     |

**Tartışma:** Eğitim skoru ayrılanması yöntem, farklı ABSORB ve SPIRIT deneylerinden gelen, hem XIENCE V hem de Absorb BVS grupları arasında temel özellikleri dengeleme amacını karşılamıştı sağladı. Ayrılanmı sonuçları Absorb BVS'nin 6 aylık stent içi geçi kaybı XIENCE V stent implantasyondan sonra 6 aylık ve 1 yıllık klinik sonuçları açısından karşılaştırılabilir ve ayrılanmı verilerde bulunan yukarıdaki parametrelerde Absorb BVS ve XIENCE V arasında karşılaştırılabilirliği daha fazla onayladığını göstermiştir.

#### 8.5.3 2 Yıllık Eğitim Analizi

19 Temmuz 2013'teki veri kesintisinden bu yana, eğitim skoru eşleştirme analizinden önce 2 yılda toplamda 250 BVS ve 887 XV hasta vardı. Eşleştirmeden sonra karşılaştırmalı analiz için 178 BVS ve 293 V hastası kalır.

**Sonuçlar:** Eğitim skoru eşleştirme ayrılanması sonra 2 yıllık MACE ve TLF oranları Absorb BVS kohort ve XIENCE V kohort arasında benzer kalır (sırasıyla MACE için %6,7'ye karşı %8,9 ve TLF için %6,2'ye karşı %8,2). Farklar çok büyük olmasa da BVS kohort XIENCE V kohorta kıyasla daha düşük ID-TLR ve kardiyak ölüm oranı gösterdi. 2 yıllık TVF oranı BVS grubunda rakamsal açıdan daha düşüktü (%7,3'e karşı %12,3, p = 0,09). Absorb BVS ve XIENCE V arasındaki ayrılanması kesin/muhtemel iskele/stent tromboz oranları 2 yılda benzerdi (%0,6; %95 CI [%0,01, %3,09] a karşı %1,4; %95 CI [%0,37, %3,46], p = 0,65). Önemli verilerin özeti Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11: IPSW Ayrılanmı Kohortlardan Alınan 2 Yıllık Klinik Sonuçlar**

| 2 Yılda Klinik Sonuçlar                    | Absorb BVS<br>(N=178)  | XIENCE V<br>(N=293)     | P değeri |
|--------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
| Kardiyak Ölüm<br>[%95 CI]                  | %0,0<br>[0,00, %2,05]  | %1,4<br>[0,37, %3,46]   | 0,30     |
| MI<br>[%95 CI]                             | %4,5<br>[1,96, %8,66]  | %4,4<br>[2,38, %7,47]   | 1,00     |
| ID-TLR<br>[%95 CI]                         | %3,4<br>[1,25, %7,19]  | %3,8<br>[1,89, %6,62]   | 1,00     |
| TLF<br>[%95 CI]                            | %6,2<br>[3,12, %10,79] | %8,2<br>[5,32, %11,94]  | 0,47     |
| MACE<br>[%95 CI]                           | %6,7<br>[3,53, %11,48] | %8,9<br>[5,88, %12,73]  | 0,49     |
| TVF<br>[%95 CI]                            | %7,3<br>[3,95, %12,17] | %12,3<br>[8,76, %16,60] | 0,09     |
| Kesin/Olası İskele<br>Trombozu<br>[%95 CI] | %0,6<br>[0,01, %3,09]  | %1,4<br>[0,37, %3,46]   | 0,65     |

**Not:** Bileşenler (Kardiyak ölüm, MI ve ID-TLR) hiyerarşik olmayan olarak verilmiştir.

**Tartışma:** Absorb BVS'nin XIENCE V ile kıyaslanabilirliği 6 ayda (yalnızca Kohort B) iskele içi/stent geçi kaybı ile gösterilmiş olup 6 ay ve 1 yıldıki klinik sonuçları 2 yıllık implantasyon sonra işleme sağlanmıştır. Toplanan veri eğitim analizine göre Absorb BVS ile XIENCE V arasındaki kıyaslanabilirliği onaylamaktadır.

#### 8.6 Absorb Biyorezorb Olabilen İskele Teknolojisinin Faydası

Absorb BVS, ABSORB Kohort A klinik incelemesinde 5 yıla kadar herhangi bir kardiyak ölüm, ID-TLR, Q dalgalı MI ve iskele trombozu olmadan düşük MACE oranları uzun süreli klinik sonuçları vermiştir. ABSORB Kohort B klinik incelemesi XIENCE V'ye benzer açıkla da dahil olmak üzere bu bulguları 3 yıla kadar onaylamaktadır. Benzer şekilde 2 yıllık ABSORB EXTEND klinik sonuçları Kohort A ve B sonuçlarını desteklemektedir. Yani Absorb BVS kalıcı bir metal implantın yokluğu nedeniyle potansiyel faydaları sağlarken bir ilaç salınımı stentini tüm işlevlerini yerine getirmektedir. İskeletin zamanla kaybolması 2 yıla Vazomotor Fonksiyon Sonuçlarında açıklandı (Bölüm 8.2.4-8.2.5) vasküler iyileşme ve damar içiyle tekrar kazanılması olasılığı ortaya koymaktadır. Vasküler dokuda kalıcı bir metalik implant bulunmaması perkütan veya cerrahi yolla hedef damarda/lezyonda veya kan daldarda herhangi bir gerekli tedavi gerekliliği karşılayabilir ve böylece iskeletin biyorezorsiyonu sonrasında daha geniş bir giriş sağlenebilir. Son olarak, kalıcı metal implantların aksine, polimerik implantlar noninvaziv BT veya MR değerlendirmesi sırasında görüntü artırırlarına neden olmaz. Bu durum polimerik biyorezorb olabilen iskeleli metalik stentlere olan duruma göre giderek daha fazla klinikal noninvaziv takip görüntülemesiyle daha uyumlu olması şeklinde ek bir fayda sağlar ve hasta yönetimini kolaylaştırarak ekonomik faydaları getirmesi mümkündür.

#### 9.0 HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİSİ

##### 9.1 Tedavinin Kişiyi Uyarlanması

Yukarıda tanımlanan riskler ve faydalar Absorb BVS Sistemi'nin kullanımından önce her hastada değerlendirilmiştir. Hastalar seçilirken değerlendirilecek faktörler arasında antitromboz tedavisinin riskiyle ilgili olarak da karar verilmelidir. Yakan zamanı aktif gastrit veya peptik ülser hastalığı olan hastalarda dikkatli olarak değerlendirilmelidir.

Antitromboz ilaçları Absorb BVS ile birlikte kullanılmalıdır. Hekimler, genel uygulamada hastaları için kullanılacak özel antitromboz/antikoagülasyon rejimini ve süresini belirlemek için SPIRIT Klinik çalışmaları ve ABSORB çalışmaları arasında bilgiler ile birlikte ilaç salınımı stentler/iskeleler hakkında güncel literatür ve her bir hastanın kendine özgü ihtiyaçlarındarı faydalanmalıdır. En az altı aylık bir süre önerilir.

Hastanın prosedür sonrası antitromboz önerilerine uyması çok önemlidir. Uygulanan antitromboz tedavisinin zamanından önce brakılması yüksek tromboz, MI veya ölüm riski ile sonuçlanır. PCl'dan (Perkütan Koroner Girişim) önce, antitromboz tedavisinin zamanından önce brakılması veya geçici olarak kesilmesi gerekirken bir cerrahi veya diğ prosedürünün yapılma beklentisi varsa girişimi gerçekleştirilmeli ve/veya hasta, bir everolimus salınımı iskele ve bununla ilişkili önerilen antitromboz tedavisinin uygun PCl seçimi olup olmadığı üzerinde dikkatli düşünmelidir. PCl'ın ardından, bir cerrahi veya diğ prosedürü önerilmişse, prosedürün riskleri ve faydaları antitromboz tedavisinin zamanından önce brakılması veya geçici olarak kesilmesi ile ilişkili olası riskle karşı değerlendirilmelidir.

Önemli aktif kanamaya sekonder olarak antitromboz tedavisinin zamanından önce brakılması gereken hastalar kardiyak olayları açısından dikkatle izlenmeli ve stabilize edildikten sonra antitromboz tedavileri, tedavili uygulayan hekimlerinin inisiyatifine göre en kısa zamanda tekrar başlatılmalıdır.

#### 10.0 KLİNİSYEN KULLANIM BİLGİSİ

##### 10.1 Kullanım Öncesi Kontrol

Absorb BVS Sistemi kullanıldan önce sistemi ambalajından dikkatle çıkarın ve büküntü, katlanma ve başka hasar açısından inceleyin. İskeletin radyopak balmı içaretilerinin ilerisine geçmedikleri ve balon katetere sıkıca yerleştirilmiş olduğundan emin olun. Herhangi bir kusurla karşılaşırsanız kullanmayın.

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

**10.2 Gerekli Materyaller**

- Hedef damar için uygun şekilli 6F/0,070"/1,8 mm minimum iç çaplı kilavuz kateter(ler)
- 2-3 şırınga (10-20 ml)
- 1.000 u/500 ml heparinize normal salin (HepNS)
- 0,36 mm (0,014 inç) x 175 cm (minimum uzunluk) kilavuz tel
- İç çapı minimum 2,44 mm (0,096 inç) olan döner hemostatik valf
- Normal salinle 1:1 oranında seyreltilmiş kontrast madde
- Şişirme cihazı
- Üç yollu stopkok
- Tork cihazı
- Kilavuz tel giriş aparatı

**10.3 Damar ve Lezyon Seçimi**

- Uygun Absorb BVS büyüklüğü seçilmesi için başlangıçta hedef damar çapının değerlendirilmesi amacıyla kantitatif görüntüleme önerilir.
- İşlemede tedavi edilecek hedef damar çapı aralıkları aşağıdaki **Tablo 12** kullanılarak Absorb BVS çapı ile birlikte verilmştir.

**Tablo 12: Hedef Damar Çapı Aralıkları ve Kullanılacak Absorb BVS Çapı**

| Hedef Damar Çapı Distal ve Proksimal | Kullanılacak Absorb BVS Çapı |
|--------------------------------------|------------------------------|
| ≥ 2,0 mm ile ≤ 3,0 mm                | 2,5 mm                       |
| ≥ 2,5 mm ile ≤ 3,3 mm                | 3,0 mm                       |
| ≥ 3,0 mm ile ≤ 3,8 mm                | 3,5 mm                       |

- Hedef damar çapı ve hedef lezyon uzunluğu kombinasyonunun birden fazla iskele büyüklüğü ile tedavide uygun olduğu vakalarda iskele büyüklüğü seçimi doktorun inisiyatifine göre yapılabilir.

**10.4 Hazırlık****10.4.1 Paketin Açılması**

**Not: Folyo poşet steril bariyerdir. Steril ürün yalnızca bu poşet içindedir, ikincil bir poşet yoktur.**

- Poşeti üst köşesinden açın.
- Yerleştirme sisteminin hazırlanma için sistemi dikkatle koruyucu tüpünden çıkarın.
- Çıkarma sırasında hipotüpi eğmeyni veya kıvrımayın.

**10.4.2 Çift Katmanlı Kılıfın Çıkarılması**

- Distal kateter milini bir elinize tutarken diğer elinize **sadece** sarı kılıfın dışını kavrayın ve kılıfı yavaşça distal olarak kaydırın.
- İç kılıfta ulaşma distal olarak görünür hale gelecektir.
- Çift katmanlı kılıf ile stile kateter sisteminin dışına kadar sarı kılıf distal olarak sürekli kılınmayıda devam edilmesiyle stile ve çift katmanlı kılıf aynı anda yerleştirme sisteminin dışı çıkarılır. Bkz. **6.1 İskele Kullanımı – Önemli** Kılıf belirtildiği şekilde çıkarılıyorsa cihazı kullanmayın.
- Kılıfın radyopak balon işaretleyicilerinin ilerisine geçmediğinden ve herhangi bir iskele desteğinin kaldırılmadığından emin olun. **Herhangi bir kusurla karşılırsanız kullanmayın.**

**10.4.3 Kilavuz Tel Lümeninin Yıkınması**

- Kilavuz tel lümenini kilavuz tel çıkış çentiğinden sıvı çıkıncaya kadar HepNS ile yıkayın.
- Not:** İskelelerin balon üzerindeki yerini değiştirilebileceği için kilavuz teli lümenini yıkarken iskeleyi oynatmaktan kaçının.

**10.4.4 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması**

- Bir şişirme cihazı/şırıngayı seyreltilmiş kontrast madde ile hazırlayın.
- Stopkoka bir şişirme cihazı/şırıngayı takın; bunu ürünün şişirme portuna takın. Şişirme cihazına/şırıngaya takarken ürün hipotüpiünü bükmeyin.
- Yerleştirme sisteminin, ucu aşağıya gelecek şekilde dikey olarak yönlendirin.
- Stopkoku yerleştirme sistemine açın; 30 saniye boyunca negatif çekin; kontrast maddenin dolması için nötr konumuna bırakın.
- Stopkoku yerleştirme sistemine kapatın; şişirme cihazındaki/şırıngadaki tüm havayı boşaltın.
- Tüm hava boşalana dek adım 3-5'i tekrarlayın. Kabarcıklar devam ederse ürünü kullanmayın.
- Şırınga kullanılmışsa stopkoka hazırlanmış bir şişirme cihazı takın.
- Stopkoku yerleştirme sistemine açın.
- Nötr durumda bırakın.

**Not:** Etiketke iskele çapı iskelelerin açılış durumdaki iç çapını belirir.

**10.5 Yerleştirme İşlemi**

- Vasküler giriş bölgesini standart uygulamaya göre hazırlayın.
- Lezyonu bir perkütan translüminal koroner anjiyoplasti kateteri ile önceden dilate edin.** Ön dilatasyon önleme tavsiye edilir ve damarı doğru şekilde boyutlandırılması için kullanılabılır.
- Not:** Absorb iskelelerin sınırları dışında bir damar zedelenmesi bölgesi oluşturulmaktan kaçınmak için ön dilatasyon uzunluğunu PTCA balonuna göre sınırlandırın.
- Hedef bölgede RVD'yi sonlandırmadan önce standart dozda koroner içi nitrogliserin uygulayın.
- Şişirme cihazı üzerinde nötr basıncı muhafaza edin. Döner hemostatik valfi obaldığınce gevsetin.
- Hedef lezyonda kilavuz tel konumunu devam ettirmek yerleştirme sisteminin kilavuz teli proksimal kısmına geri yükleyin.
- Yerleştirme sisteminin, kilavuz tel üzerinden hedef lezyona yürütün. İskeleyi lezyon üzerinde konumlandırarak için radyopak balon işaretleyicilerini kullanın; iskele konumunu doğrulamak için anjiyografi yapın.
- Not:** Yerleştirmeden önce bir iskele sisteminin çıkarılması gerektirorsa kilavuz kateterin iskele yerleştirme sistemine göre koaksiyel olarak konumlandırılmış olduğundan emin olun ve iskele yerleştirme sisteminin dikkate kilavuz katetenden çıkarmak. İskeleyi kilavuz katetenden çıkarırken **anormal bir direnç** hissedilirse iskele yerleştirme sistemi ve kilavuz kateter **tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır**. Bu işlem floroskopiden doğrudan görselleştirme izlenerek yapılmalıdır.
- Döner hemostatik valfi sıkın. İskele artık yerine yerleştirmeye hazırdir.

**10.6 Yerine Yerleştirme İşlemi**

- DIKKAT: *in vitro* iskele iç çapı, nominal basınç ve RBP için ürün etiketine bakın.**
- Yerleştirmeden önce radyopak balon işaretleyicilerini kullanarak iskelelerin hedef lezyona göre doğru konumda olduğunu bir kez daha onaylayın.
- Yerleştirme sistemi basıncını, iskele tamamen şişinceye dek her 5 **saniyede bir 2 atmosfer** artırarak iskeleyi yerine yerleştirin. Basıncı 30 saniye süreyle bu seviyede tutun. Minimum seviyede nominal basıncı şişirerek iskeleyi tamamen genişletin. Kabul edilen uygulama genellikle referans damar çapının 1,1 katı iskele iç oranı elde edilebilecek başlangıç yerleştirme basıncını hedefler.
- DIKKAT: Etiketkeki 16 atm'lık (1621 kPa) nominal patlama basıncı RBP'yi veya iskelelerin maksimum yerleştirme çapını aşmayın.**
- Proksimal ve distal doğal koroner arter çaplarına (referans damar çapları) göre optimum iskele çapına doğru karar vermek için iskelelerin genişletilmesi sırasında floroskopik görselleştirme kullanılmalıdır. Optimal iskele genişletilmesi ve doğru yerleştirme için iskelelerin arter duvarına tamamen temas etmesi gerekir.
- Gerekirse iskelelerin arter duvarına tam oturmasını sağlamak üzere yerleştirme sistemi basıncı tekrar oluşturulabilir veya artırılabilir.
- Lezyonun bütününi ve balonla tedavi edilen bölgeyi (diseksiyonlar dahil) Absorb iskeleye tamamen kaplayarak lezyona proksimal ve distal olan sağlıklı dokunun iskeleye yeteri kadar kaplanmasını sağlayın.
- Şişirme cihazını 30 saniye süreyle negatif basınç oluşturacak şekilde çekerek balonu söndürün. Yerleştirme sisteminin hareket ettirmeden önce balonun tamamen söndürülmüş olduğundan emin olun. İskele yerleştirme sisteminin çıkarılması sırasında olağandışı bir direnç hissederseniz kilavuz kateter konumuna özellikle dikkat edin.
- Not:** İskele yerleştirme sisteminin çıkarılmasıyla ilgili talimatlar için bkz.
- 10.8 Çıkartma İşlemi.**
- Standart anjiyografik teknikler kullanarak iskelelerin konumunu ve yerleştirildiğini doğrulayın. Optimal sonuçlar için iskelelerin stenozlu arter segmentinin tamamını kaplaması gerekir. Proksimal ve distal koroner arter çapına göre optimum genişletilmiş iskele çapına doğru karar vermek için iskelelerin genişletilmesi sırasında floroskopik görselleştirme kullanılmalıdır. Optimal genişletme için iskelelerin arter duvarıyla tamamen temas etmesi gerekir. Bu işlem, rutin anjiyografi, intravasküler ultrason (IVUS) veya optik koherens tomografi (OCT) kullanılarak kolaylaştırılabilir.
- Postdilatasyon yapılan segment iskelelerin izin verilebilir genişleme sınırları dahilinde olmalıdır. 10.7 içindeki talimat izlenerek esnek olmayan bir balonla postdilatasyon önerilir.**

**10.7 YERİNE YERLEŞTİRİLMİŞ İSKELEİN DAHA FAZLA GENİŞLETİLMESİ**

- YERİNE YERLEŞTİRİLMİŞ İSKELELER YARI AÇILMIŞ BIRAKILMAMALIDIR.** Yerine yerleştirilmiş iskeleler damar duvarına iyi yerleştirilmelidir. Optimal iskele yerleştirmesini sağlamak için postdilatasyon yapılan segment iskelelerin izin verilebilir genişleme sınırları dahilinde olduğu sürece esnek olmayan bir balonla postdilatasyon yapılması önerilir. İskele geometrisini bozmaktan kaçınmak için iskele yerleştirilmiş segmentten prolaps oluşmuş bir kilavuz tel dikkate tekrar geçirilmelidir. Postdilatasyon, sadece iskele sınırları için uygun küçük ölçekli balonlar kullanılarak yapılmalıdır. **Esnek olmayan balonun uygunkul çizelgesi dilatasyon öncesinde dikkatlice gözden geçirilmeli ve iskelelerin aşırı dilatasyona maruz kalmadığından emin olmak için uygun olan maksimum basınç kullanılmalıdır.** Tüm iskelelyuttan için iskele dilatasyon sınırı, nominal çapın 0,5 mm üzerindedir.
- DIKKAT: İskeleyi, nominal çapın 0,5 mm üzerinde olan dilatasyon sınırını aşacak şekilde dilate etmeyin. Aşırı dilatasyon iskeleye zarar verebilir.**

| Nominal İskele Çapı | Dilatasyon Sınırı                   |
|---------------------|-------------------------------------|
| 2,5 mm              | 3,0 mm                              |
|                     | <b>Maksimum postdilatasyon çapı</b> |
| 3,0 mm              | 3,50 mm                             |
|                     | <b>Maksimum postdilatasyon çapı</b> |
| 3,5 mm              | 4,00 mm                             |
|                     | <b>Maksimum postdilatasyon çapı</b> |

- Lezyonu ve balonla tedavi edilen bölgeyi örtmek için birden fazla Absorb BVS gerekiyorsa aralık restenozo potansiyelinden kaçınmak için iskelelerin minimum 1 mm ve maksimum 4 mm örtüşürülmesi önerilir. İskeleler arasında aralık bulunmaması için ikinci Absorb BVS balon işaretleyicisi bantları genişletme öncesinde yerine yerleştirilmiş iskele içine konumlandırılmalıdır. Tek bir lezyonu tedavi etmek için ikiden fazla Absorb BVS'in kullanılması önerilmemektedir.
- İSKELEİN DOĞRU YERLEŞTİRİLMESİNİ SAĞLAMAK İÇİN** iskelelerin son çapının referans damar çapıyla eşleştirilinden emin olun. İskele konumu ile anjiyografik sonuçları yeniden onaylayın. Başarılı olana kadar şişirmeleri tekrarlayın.

**10.8 Çıkartma İşlemi**

**İskele yerleştirme kateterinin/postdilatasyon balonunun yerleştirilmiş iskeleden çıkarılması:**

- Şişirme cihazını negatif basınç oluşturacak şekilde çekerek balonu söndürün. Büyük ve uzun balonların söndürülmesi için gereken zaman daha küçük ve kısa balonlar için gerekenden daha fazladır (30 saniyeye kadar). Balonun söndüğünü floroskopik ile onaylayın.
- Şişirme cihazını "negatif" veya "nötr" basıncına konumlandırın.
- Döner hemostatik valfi tamamen gevsetin.
- Kilavuz kateterin konumunu koroner ostiyumun hemen dışında dengeleyin ve yerine sabitleyin. İskele yerleştirilmiş segment boyunca kilavuz tel konumunu koruyun.
- Yavaş ve sabit başlaşıca iskele yerleştirme sisteminin yavaşça çıkarmak.
- Döner hemostatik valfi sıkın.

**Kateterin yerleştirilmiş iskeleden çıkarılması sırasında dirençle karşılaşırsa balonun yeniden sarılması için aşağıdaki adımları uygulayın:**

- Balonu nominal basıncı kadar yeniden şişirin, söndürün ve basıncı nötr olarak değiştirin.
  - Yükarıdaki 1 ile 5 arasındaki adımları tekrarlayın.
  - Balon çıkarıldığında optimal yerleştirmeyi sağlamak için iskele yerleştirilmiş bölgeyi yeniden değerlendirin.
- Not:** Balonun yerleştirilmiş iskeleden başarıyla çıkarılmasının ardından iskele yerleştirme sisteminin yavaş postdilatasyon balonunu kilavuz katetenden çıkarırken **bir direnç hissedilirse sistemin tamamı tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır**. Yerleştirme sisteminin çıkarılmasıyla ilgili özel talimatlar için **6.4 İskelelin/Sistemin Çıkarılması – Önemli** bölümüne bakın.

# Absorb

## Systém bioresorbovatelnej cievnjej výstuže

### INFORMÁCIE PRE PREDPISUJÚCICH LEKÁROV

#### Obsah

- POPIS POMŮCKY
  - Tabuľka č. 1: Obsah liečiva v Absorb BVS
  - Tabuľka č. 2: Špecifické pomôcky *in vitro*
  - Tabuľka č. 3: Možnosti v okne indikátora TagAlert, návod na použitie a likvidáciu
- AKO SA DODÁVA
- INDIKÁCIE
- KONTRAINDIKÁCIE
- VÝSTRAHY
- BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA
  - Bezpečnostné opatrenia pri manipulácii s cievnou výstužou
  - Bezpečnostné opatrenia pri umiestňovaní cievnjej výstuže
  - Použitie v spojení s ďalšími postupmi
  - Bezpečnostné opatrenia pri odstraňovaní výstuže alebo systému
  - Postimplantačné bezpečnostné opatrenia
  - Vyhlasenie o MR
  - Liekové interakcie
  - Tehotenstvo
- NEŽIADUCÉ ÚČINKY
  - Pozorované nežiaduce účinky
  - Potenciálne nežiaduce účinky
- KLINICKE VÝSKUMY SYSTÉMU ABSORB BVS
  - Klinická skúška ABSORB
  - ABSORB kohorta A
    - Metodika a súčasný stav
    - Klinický výsledok po 5 rokoch
  - Tabuľka č. 4: Klinický výsledok po 5 rokoch
  - Výsledky angiografie, IVUS a OCT po 180 dňoch a 2 rokoch
  - Vázomotornické funkčné výsledky po 2 rokoch
  - Obrazok č. 1: Výsledky skúšok na acetylcholin a Methergin v proximálnom, výstuženom a distálnom segmente
  - Diskusia
- ABSORB kohorta B
  - Metodika a súčasný stav
  - Klinické výsledky za celú kohortu B
  - Tabuľka č. 5: Hierarchická klinická výsledky za kohortu B (populácia ITT)
  - Výsledky angiografie, IVUS a OCT po 180 dňoch, 1 roku, 2 a 3 rokoch
  - Diskusia
- ABSORB EXTEND
  - Metodika a súčasný stav
  - Zhrnutie klinických výsledkov do 1 roka (výber údajov za medzioddobie)
  - Tabuľka č. 6: Počty probandov ABSORB EXTEND s nežiaducimi účinkami vplyvom ischémie v priebehu 393 dní (registrovaná populácia všetkých probandov)
  - Zhrnutie klinických výsledkov do 2 rokov (výber údajov za medzioddobie)
  - Tabuľka č. 7: Počty probandov ABSORB EXTEND s nežiaducimi účinkami vplyvom ischémie v priebehu 758 dní (registrovaná populácia 250 probandov)
- Upravená analýza skóre propenzity systému Absorb BVS a XIENCE V
  - 6-mesačná analýza propenzity
  - Tabuľka č. 8: MACE po 6 mesiacoch z upravených údajov IPSW
  - Tabuľka č. 9: Angiografické výsledky po 6 mesiacoch z upravených údajov IPSW
  - 1-ročná analýza propenzity
  - Tabuľka č. 10: Klinické výsledky po 1 roku z kohort s úpravou IPSW
  - 2-ročná analýza propenzity
  - Tabuľka č. 11: Klinické výsledky po 2 rokoch z kohort s úpravou IPSW
- Prínosy technológie bioresorbovateľnej výstuže Absorb
- VÝBER A LIEČBA PACIENTOV
  - Individuálne posúdenie liečby
- INFORMÁCIA O KLINICKOM POUŽÍVANÍ
  - Kontrola pred použitím
  - Požadované vybavenie
  - Výber cievy a lezie
  - Tabuľka č. 12: Rozsahy prímerov cieľovej cievy a prímer Absorb BVS, ktoré je možné použiť
- Príprava
  - Odstánenie obalu
  - Odstánenie dvojvrstvového puzdra
  - Preplach lúmenu pre vodiaci drôt
  - Príprava zariadenia
- Postup zariadenia
- Postup umiestňovania
- Ďalšie rozťahovanie umiestnenej cievnjej výstuže
- Odstánenie

**1.0 POPIS POMŮCKY**

Systém bioresorbovateľnej cievnjej výstuže Absorb sa skladá z týchto častí:

- Predmontovaná polymérová poly (L-laktid) (PLLA) cievnja výstuž s povlakom zo zmesi antiproliferatívneho lieku everolimu a polyméru poly (D, L-laktid) (PDLLA) v pomere 1:1. Dostupná dávka everolimu na cievnnej výstuži sa uvádza v **tabuľke č. 1**.

**Tabuľka č. 1: Obsah liečiva v Absorb BVS**

| Príemer cievnjej výstuže (mm) | Dĺžka cievnjej výstuže (mm) | Dávka lieku (µg) |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| 2,5, 3,0                      | 8                           | 76               |
| 2,5, 3,0                      | 12                          | 114              |
| 2,5, 3,0                      | 18                          | 181              |
| 2,5, 3,0                      | 23                          | 228              |

| Priemer cievnjej výstuže (mm) | Dĺžka cievnjej výstuže (mm) | Dávka lieku (µg) |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| 2,5, 3,0                      | 28                          | 276              |
| 3,5                           | 12                          | 135              |
| 3,5                           | 18                          | 197              |
| 3,5                           | 23                          | 246              |
| 3,5                           | 28                          | 308              |

- Nakoľko Absorb BVS pod fluoroskopiou nie je viditeľná, na koncových krúžkoch cievnjej výstuže označujú dĺžku cievnjej výstuže pred nasadením a po roziahnutí v artérii štyri röntgenkontrastné značky.
- Dve röntgenkontrastné značky nachádzajúce sa pod balónikom fluoroskopicke označujú pracovnú dĺžku balónika a polohu neumiestnenej cievnjej výstuže systému na zavádzanie cievnjej výstuže.
- Systém Absorb BVS má rýchlovlmenný (RX) systém zavádzania cievnjej výstuže.
- Dve proximálne značky nadstavca zavádzacieho systému (95 cm a 105 cm proximálne voči distálnemu hrotu) ukazujú polohu zavádzacieho systému vzhľadom na koniec brachiálneho alebo femorálneho vodiaceho katétra. Pracovná dĺžka katétra je 143 cm.
- Zmena farby nadstavca označuje výstupný zárez vodiaceho drôtu.

Tabuľka č. 2: Špecifikácie pomôcky in vitro

| Priemer cievnjej výstuže (mm) | Dĺžka cievnjej výstuže (mm) | * Minimálna Kompatibilita veľkosti vodiaceho katétra (vnútorný priemer) | ** Menovitý tlak cievnjej výstuže in vitro |     | Menovitý tlak pretrhnutia – RBP |      | Voľná plocha cievnjej výstuže (%) |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----|---------------------------------|------|-----------------------------------|
|                               |                             |                                                                         | atm                                        | kPa | atm                             | kPa  |                                   |
| 2,5                           | 8                           | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 68                                |
| 2,5                           | 12                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 68                                |
| 2,5                           | 18                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 68                                |
| 2,5                           | 23                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 68                                |
| 2,5                           | 28                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 68                                |
| 3,0                           | 8                           | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 7                                          | 709 | 16                              | 1621 | 72                                |
| 3,0                           | 12                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 7                                          | 709 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,0                           | 18                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 7                                          | 709 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,0                           | 23                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 7                                          | 709 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,0                           | 28                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 7                                          | 709 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,5                           | 12                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,5                           | 18                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,5                           | 23                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 73                                |
| 3,5                           | 28                          | 6F (0,070 palca/1,8 mm)                                                 | 6                                          | 608 | 16                              | 1621 | 74                                |

\* Ekvivalent (F) sa uvádza v jednotlivých špecifikáciách výrobu.

\*\* Uistite sa, že cievnja výstuž je úplne umiestnená (pozri časť 10.6 Postup umiestňovania). Umiestňovacie tlaky sa musia určovať charakteristikami lézie.

- TagAlert je nesterilný monitor teploty počas prepravy a skladovania systému Absorb BVS. Pred použitím tohto výrobku skontrolujte indikátor TagAlert nachádzajúci sa oknom v zadnej časti balenia výrobku. Indikátor musí na digitálnom displeji zobrazovať iba OK (tabuľka č. 3A). Ak je obsah obrazovky odlišný (tabuľka č. 3B), výrobok nepoužívajte.

Tabuľka č. 3: Možnosti v okne indikátora TagAlert, návod na použitie a likvidáciu

|   | Indikátor v okne | Návod na použitie | Pokyny na likvidáciu                                                                                                                  |
|---|------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Použite           | <br>TagAlert je pomôcka s batériovým napájaním. Vyberte TagAlert z vonkajšieho obalu a zlikvidujte ho v súlade s miestnymi predpismi. |
| B |                  | Nepoužívajte      |                                                                                                                                       |

## 2.0 AKO SA DODÁVA

**Sterilné** – táto pomôcka je sterilizovaná žiarením elektrónového lúča. Nepyrognéne.

Nepoužívajte, ak je obal otvorený alebo poškodený.

Túto pomôcku na jedno použitie nemožno opätovne použiť v ďalšieho pacienta, pretože po prvom použití už nie je schopná zabezpečiť rovnaký účinok. Zmeny mechanických, fyzikálnych alebo chemických vlastností, ktoré nastanu za podmienok opakovaného použitia, čistenia alebo opakovanej sterilizácie môžu negatívne ovplyvniť celistvosť konštrukcie alebo materiálu, čo môže viesť ku kontaminácii v dôsledku účinkov štýrných alebo plôch, ako aj k zníženiu bezpečnosti alebo účinnosti pomôcky. Odstránenie povrchových štítkov môže mať za následok nesprávne použitie pomôcky a zároveň zabráňuje jej výsledovateľnosti. Odstránenie pôvodného balenia môže mať za následok poškodenie pomôcky, narušenie sterility a riziko zranenia pacienta alebo používateľa.

**Obsah** – jeden (1) systém bioreosorbovateľnej cievnjej výstuže (BVS) Absorb; jeden (1) monitor teploty TagAlert

**Skladovanie** – uchovávať pri teplote do 25 °C (77 °F); dovolené sú krátkodobé výkyvy až do 30 °C (86 °F).

## 3.0 INDIKÁCIE

Bioreosorbovateľná cievnja výstuž Absorb je dočasná cievnja výstuž indikovaná na zlepšenie priemeru koronárnych lúmenov, ktorá sa časom vstrebe a potencionálne napomáha normalizácii funkčnosti cievy u pacientov s ischemickou chorobou srdca spôsobenou natívnymi léziami koronárnej artérie de novo. Dĺžka ošetrovanej lézie musí byť menšia ako je menovitá dĺžka cievnjej výstuže (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) pri priemere referenčnej cievy ≥2,0 mm a ≤3,8 mm.

- Osobitná pozornosť sa musí venovať tomu, aby sa s cievnou výstužou žiadnym spôsobom nemaniipulovalo ani aby sa nenarušila cievnja výstuž na balóniku. Najdôležitejšie je to pri vyberaní katétra z obalu, zavádzaní po vodiacom drôte a pri prechode cez adapté otáčného hemostatického ventilu a hlavu vodiaceho katétra.
- S cievnou výstužou nemanipulujte ani sa jej nedotýkajte prstami, pretože to môže spôsobiť poškodenie povlaku, znečistenie alebo vytlačenie cievnjej výstuže zo zavádzacieho balónika.
- Na nafukovanie balónika používajte len vhodné médium. Na nafukovanie balónika nepoužívajte vzduch ani plyné médium, pretože to môže spôsobiť nerovnomerné rozšírenie a ťažkosti pri zavádzaní cievnjej výstuže.
- Implantáciu cievnjej výstuže môžu vykonávať len lekári, ktorí absolvovali príslušné školenie.
- Zavádzanie cievnjej výstuže sa musí vykonávať len v nemocniciach s možnosťami prístupu k pohotovostnej chirurgickej operácii premostenia koronárnej artérie štepom (CABG).
- Následné stenózy si môžu vyžadovať opakovanie dilatácie segmentu artérie s cievnou výstužou. Dlhodobý výsledok po opakovanej dilatácii endotelizovaných cievných výstuží v súčasnosti nie je známy.

## 6.2 Bezpečnostné opatrenia pri umiestňovaní cievnjej výstuže

- Pred umiestnením cievnjej výstuže zavádzací systém neprigruvajte ani nenafukujte inak, ako podľa pokynov. Použite techniku vypustenia balónika popísanú v časti 10.4.4 Príprava zavádzacieho systému.
- Vhodne dimenzujte referenčný priemer cieľovej lézie, aby sa predišlo nadmernému roziahnutiu cievnjej výstuže na zaistenie primeranej apozície cievnjej výstuže. Zníži to riziko poškodenia cievnjej výstuže.
- Pri zavádzaní zavádzacieho systému do cievy nevystavujte zavádzací systém podtlaku. To môže spôsobiť posunutie cievnjej výstuže voči balóniku.
- Nekrúťte katéter o viac ako jednu (1) otáčku.
- Pri zavádzaní pomôcky Absorb BVS cez léziu postupujte so zvýšenou opatnosťou. Opakované pokusy o prechod lézie môžu spôsobiť poškodenie alebo posunutie cievnjej výstuže.
- Implantovanie cievnjej výstuže môže spôsobiť disekciu cievy distálne alebo proximálne voči cievnnej výstuži a môže spôsobiť akútne uzavretie cievy, ktoré si vyžadá ďalší zákrok (CABG, ďalšia dilatácia, umiestnenie ďalších cievných výstuží alebo ine).
- Cievnju výstuž neroztáhujte, ak nie je správne umiestnená v cievi. (Pozri časť 6.4 Bezpečnostné opatrenia pri odstraňovaní cievnjej výstuže alebo systému.)
- Pri ľahbe viacpocetných lézií v tej istej cievi najprv umiestnite cievnju výstuž/stent do distálnej lézie a až potom umiestnite cievnju výstuž do proximálnej lézie. Pri umiestňovaní cievnjej výstuže alebo stentovani v tomto poradí nebude potrebné prekročiť proximálnu cievnju výstuž pri umiestňovaní distálnej cievnjej výstuže/stentu a znižuje sa tak pravdepodobnosť poškodenia alebo posunutia proximálnej cievnjej výstuže.
- Cievnju výstuž neumiestňujte do žiadnej z bočných vetiev s priemerom ≥ 2,0 mm.
- Priemer napušteneho balónika v systéme, ktorý sa používa na umiestnenie cievnjej výstuže, má byť približne rovnaký ako priemer cievy. Ak chcete zabezpečiť úplné roziahnutie cievnjej výstuže, napuštite balónik na minimálny menovitý tlak.
- Neprekračujte menovitý tlak pretrhnutia (RBP) uvedený na štítku výrobku. Pri nafukovaní sledujte tlaky v balóniku. Používanie tlakov vyšších ako je uvedené na štítku výrobku môže mať za následok prasknutie balónika s rizikom poškodenia vnútornej steny a disekciu cievy.
- Metódy vŕňovania cievnjej výstuže (použitím prídavných drôtov, sieťky alebo klieští) môžu spôsobiť ďalšie traumy koronárných cievy alebo cievného prístupu. Možné sú komplikácie ako krvácanie, hematóm alebo pseudoaneurizma.
- Ak sú potrebné viaceré bioreosorbovateľné cievnne výstuže Absorb a slučné stenty vylučujúce liečivo, musia sa používať iba bioreosorbovateľné cievnne výstuže Absorb alebo slučné stenty vylučujúce everolimus. Možné interakcie s inými slučnými stentmi vylučujúcimi liečivo alebo stentmi s povlakom neboli hodnotené a je potrebné sa im vyhnúť.
- Rozsah expozície pacienta účinkom lieku a polyméru je priamo úmerný počtu implantovaných cievných výstuží. Pacientovi môže byť zavádzaná cievnja výstuž v dĺžke až 94 mm.
- Bezpečnosť a účinnosť pomôcky Absorb BVS u pacientov s predchádzajúcou brachyterapiou cieľovej lézie alebo pri používaní brachyterapie na stenózu ošetrovaného miesta v Absorb BVS nebola zisťovaná. Cievnja brachyterapia I Absorb BVS spôsobujú zmeny stavby cievy. Synergické efekty medzi týmito dvoma zákrokmi neboli zistené.
- Odporúča sa postdilatacia pomocou nekompatibilného balónika podľa postupu v časti 10.7, ak je postdilatačný segment v dovolenom rozmedzí roziahnutia cievnjej výstuže.
- Neroztiahnutá cievnja výstuž sa môže vŕňať späť do vodiaceho katétra iba jeden raz. Neroztiahnutá cievnja výstuž sa nesmie znova zavádzať do artérie, ak už bola vŕňaná späť do vodiaceho katétra. Následný pohyb dovnútra a von cez distálny koniec vodiaceho katétra sa nesmie vykonávať, pretože cievnja výstuž by sa mohla poškodiť alebo posunúť pri vŕňovaní späť do vodiaceho katétra.
- Ak by ste kedykoľvek počas odstraňovania neumiestneného systému Absorb BVS pocítili akýkoľvek odpor, postupujte podľa postupu uvedeného v časti 6.4 Bezpečnostné opatrenia pri odstraňovaní cievnjej výstuže alebo systému.
- Vo vzácnom prípade akútnej oklúzie po umiestnení cievnjej výstuže sa môže zviazať a umiestniť sanáče implantát dovnútra cievnjej výstuže, a to tak, aby sanáči implantát úplne pokryl Absorb BVS. Všetky nálezy uzavretia sa musia považovať za urgentné stavy v zmysle štandardov nemocničnej starostlivosti.
- Poznámka:** Odporúča sa, aby boli sanáče zákroky vykonávané s metalickým cievnym stentom vhodnej veľkosti vylučujúcim everolimus.

## 6.3 Použitie v spojení s ďalšími postupmi

- Hoci môže príprava cievy v zložitých léziách zahŕňať použitie rôznych mechanických a aterektomických pomôcok, bezpečnosť a účinnosť pri použití s mechanickými aterektomickými pomôckami (smernové aterektomické katetre, rotačné aterektomické katetre) alebo laserovými angioplastickými katetrami v kombinácii s implantáciou Absorb BVS neboli formálne zisťované v klinických skúškach.

## 6.4 Bezpečnostné opatrenia pri odstraňovaní výstuže alebo systému

- Odstránenie zavádzacieho systému cievnjej výstuže pred umiestnením cievnjej výstuže: Ak sa pred umiestnením vyžaduje odstránenie systému cievnjej výstuže, uistite sa, že vodiaci katéter je vzhľadom na zavádzací systém cievnjej výstuže koaxiálne umiestnený, a zavádzací systém cievnjej výstuže opatrne vytiahnite do vodiaceho katétra. Ak by ste kedykoľvek počas vŕňovania cievnjej výstuže do vodiaceho katétra pocítili neobvyklý odpor, zavádzací systém cievnjej výstuže a vodiaci katéter musíte vytiahnuť ako jeden celok. Tento postup vykonávajte pomocou priamej fluoroskopie vizualizácie.

- Vytiahnutie zavadzacieho systému cievnej výstuže/postdilatačného balónika z umiestnenej cievnej výstuže:
- 1. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke balónik vypustíte. Väčšie a dlhšie balóniky sa budú vypúšťať dlhšie (až 30 sekúnd) ako menšie a kratšie balóniky. Pomocou fluoroskopie potvrdíte vypustenie balónika.
- 2. Tlak v nafukovacej pomôcke nastavte na podtlak alebo neutrálny tlak.
- 3. Stabilizujte polohu vodiaceho kábla hneď za ústím koronárnej artérie a upevnite ho na mieste. Udržiavajte polohu vodiaceho drôtu pozdĺž segmentu cievnej výstuže.
- 4. Pomocou pomalého a stáleho tlaku opatrne vytiahnite zavadzací systém cievnej výstuže.
- 5. Utlahnite otočný hemostatický ventil.

#### Poznámky:

- 1) **Ak počas vytáhovania kábla z umiestnenej cievnej výstuže pocítite odpor, na zipsenie opätovného vypustenia balónika vykonajte nasledujúce kroky:**
  - Balónik znovu napustite na nominálny tlak, potom ho vypustite a zmerajte tlak na neutrálny.
  - Zopakujte vyššie uvedené kroky 1 až 5.
- 2) Ak by ste **kedykoľvek** po úspešnom vytiahnutí balónika z umiestnenej cievnej výstuže a počas vytáhovania zavadzacieho systému cievnej výstuže alebo postdilatačného balónika do vodiaceho kábla pocítili **odpor, celý systém vytiahnite ako jeden celok.**
- Nedodržanie týchto krokov alebo použitie nadmernej sily na zavadzacom systéme môže mať za následok stratu alebo poškodenie cievnej výstuže alebo komponentov zavadzacieho systému.
- Ak je potrebné zachovať polohu vodiaceho drôtu pre ďalší prístup do artérie alebo lézie, vodiaci drôt nechajte na mieste a vyberte všetky ostatné komponenty systému.

#### 6.5 Postimplantačné bezpečnostné opatrenia

- **Ak je potrebné prejsť cez novo umiestnenú cievnu výstuž** s vodiacim drôtom, balónikom, zavadzacím systémom alebo snímkovacími káblami, postupujte opatrne, aby nedošlo k narušeniu geometrie cievnej výstuže.
- Po zákroku je nutné podať antiagregačnú liečbu (pozri časť **9.1 Individuálne posúdenie liečby**).

#### 6.6 Vyhliásenie o MR

Porovnanie s metalickými stentmi\* XIENCE PRIME vypovedá o tom, že systém Absorb BVS je podmienčne kompatibilný s prostredím MR a môže sa podrobiť snímkovaniu za nasledujúcich podmienok:

- statické magnetické pole 3 Tesla alebo menej,
- priestorový gradient 2500 Gauss/cm alebo menej,
- maximálna priemerná celotelová špecifická absorpčná dávka (SAR) 2,0 W/kg (normálny režim prevádzky) počas 15-minútového snímkovania pre každú sekvenciu.

Systém Absorb BVS by nemal v prostredí MR migrovat ani by nemali hroziť komplikácie v spojitosti so zahrievaním výstuže alebo značky. V spojitosti s vplyvom vyššie uvádzaného prostredia MR na obsah liečiva alebo rýchlosť uvoľňovania liečiva sa neočakávajú žiadne komplikácie. Vzhľadom na materiálové vlastnosti rovnaké podmienčne obmedzenia MR, ako platia pre stent XIENCE PRIME, platia v konzervatívnejšej forme aj pre systém Absorb BVS. Nie je známe, či kvalita snímkovania MR bude znížená v prípade, ak oblasť záujmu bude v presnej rovnakej oblasti alebo v relatívnej blízkosti systému Absorb BVS.

\* Neklinické testovanie bolo realizované na jednotkách XIENCE PRIME v samostatných a prekrývaných konfiguráciách s dĺžkou do 71 mm a je vedené v evidencii spoločnosti Abbott Vascular.

#### 6.7 Liekové interakcie

Everolimus je extenzívne metabolizovaný cytochrómom P4503A4 (CYP3A4) v črevnej stene a pečeni a je substrátom pre antitransporter P-glykoprotein. Bolo preukázané aj to, že everolimus znižuje klrens niektorých liekov na predpis, ak sa podáva perorálne spolu s cyklosporínom (CsA). Ak sa teda everolimus predpisuje ako liek na vnútorné použitie, môže vstupovať do interakcie s inými liekmi vrátane (avšak nielen s nimi) inhibítorov a induktorov izoenzýmov CYP3A4. Absorpciu a následné vylučovanie everolimu môžu ovplyvňovať lieky, ktoré ovplyvňujú tieto testy. Oficiálne testy liekových interakcií sa u Absorb BVS neuskutočnili. Pri rozhodovaní o umiestnení Absorb BVS u pacienta užívajúceho liek so známou interakciou s everolimom preto treba starostlivo posúdiť možnosti systémových i lokálnych liekových interakcií v cievnej stene.

Ak sa everolimus predpisuje ako liek na vnútorné použitie, môže vstupovať do interakcie s týmito liekmi či potravinami<sup>3, 2</sup>:

- inhibitory CYP3A4/PgP, ktoré môžu zvýšiť koncentráciu everolimu v krvi:
  - imunosupresívny cyklosporín,
  - antihypertotiká (napr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol ketokonazol),
  - makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín),
  - blokátory kalciových kanálov (napr. verapamil, nikardipín, diltiazem),
  - inhibitory proteázy (napr. neflinavir, indinavir, amprevanir),
  - iné látky (napr. cisaprid, metoklopramid, bromokriptín, cimetid, danazol).
- Induktory CYP3A4, ktoré môžu znížiť koncentráciu liečiva everolimus:
  - antibiotiká (napr. rifampín, rifabutín),
  - antikonvulzíva (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín),
  - nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, nevirapín),
  - glikokortikoidy (napr. dexametazón, prednizón, prednizolón),
  - inhibitory reduktázy HMGCoA (napr. simvastatin, lovastatin),
  - iné (napr. ľubovník bodkovaný)

#### 6.8 Tehotenstvo

Tento výrobok (systém Absorb BVS) a everolimus neboli testované u tehotných a dojčiacich žien ani u mužov, ktorí majú v úmysle splodiť dieťa. Účinky na vývoj plodu neboli skúmané. Niekoľko kontraindikácií neexistuje, riziká a účinky na reprodukciu sú v súčasnosti neznáme.

#### 7.0 NEŽIADUCE ÚČINKY

##### 7.1 Pozorované nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované pri klinických skúškach so systémom ABSORB, súvisiace s kľúčovými klinickými výsledkami smrť, srdcová smrť, infarkt myokardu (IM) (transmurálny a netransmurálny), revaskularizácia cieľovej lézie (TLR) (pomocou perkutánnej koronárnej intervencie [PCI] alebo premostenia koronárnych tepien štepom), tromboza cievnej výstuže a závažná nežiaduca srdcová príhoda (MACE) spôsobená ischémiou (zlúčená srdcová smrť, IM, TLR [ID-TLR] spôsobená ischémiou) sú uvedené v **tabuľke č. 4**. Všetky ostatné nežiaduce účinky sú uvedené v časti **7.2**.

#### 7.2 Potenciálne nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré môžu súvisieť s PCI, liečebnými postupmi a použitím cievnej výstuže v nativných koronárnych artériách, zahŕňajú okrem iného:

- náhle uzavretie,
- komplikácie súvisiace s prístupovým miestom,
- infarkt myokardu,
- alergické reakcie alebo precitlivenosť na kontrastnú látku alebo polymér poly (L-laktid) (PLLA), polymér poly (D, L-laktid) (PDLLA) a reakcie na antitrombotiká alebo na kontrastnú látku,
- aneurizmy,
- perforácia artérie,
- ruptúra artérie,
- arteriovenózna fistula,
- arytmie, vrátane atrálnej a ventrikulárnej,
- komplikácie s krvácami, ktoré si môžu vyžadovať transfúziu,
- zastavenie srdca,
- zlyhanie srdca, pľúc alebo obličiek,
- tamponáda srdca,
- spazmus koronárnej artérie,
- koronárna embólia alebo embólia cievnej výstuže,
- koronárna tromboza alebo tromboza cievnej výstuže,
- smrť,
- diskcia koronárnej artérie,
- distálna embólia (vzduchová, tkanivová alebo trombotická),
- urgentný alebo neurgentný chirurgický zákrok,
- horúčka,
- hypotenzia, resp. hypertenzia
- infekcia a bolesť,
- poranenie koronárnej artérie,
- ischémiia myokardu,
- nauzea a vracanie,
- palpitácie,
- perikardiálna efúzia,
- periférna ischémiia (v dôsledku poranenia cievy),
- poranenie periférneho nervu,
- pľúcny edém,
- pseudoaneurizmy,
- renálna insuficiencia/zlyhanie,
- restenóza vystuženého segmentu,
- šok,
- porážka, resp. cerebrovaskulárna príhoda a TIA (prechodný ischemický záchvat),
- úplná oklúzia koronárnej artérie,
- nestabílne alebo stabilná angina pectoris,
- cievne komplikácie vrátane cievneho prístupu, ktoré môžu vyžadovať reparáciu cievy,
- ventrikulárne arytmie vrátane fibrilácie komôr a komorovej tachykardie, diskcia cievy.

Nežiaduce účinky súvisiace s každodenným perorálnym podávaním everolimu môžete nájsť v informačnej brožúre k liečivu<sup>3, 4</sup> a zahŕňajú okrem iného:

- bolesť brucha,
- akné,
- anémia,
- angioneurotický edém,
- koagulopatia,
- hnačka,
- edém,
- embryo-fetálna toxicita,
- hemolyza,
- hemolyticko-uremický syndróm,
- poruchy pečene,
- hepatitída,
- hypercholesterolémia,
- hyperlipidémia,
- hypertenzia,
- hypertriglyceridémia,
- mužský hypogonadizmus,
- infekcia,
- intersticiálne pľúcne ochorenie,
- žltáčka,
- leukopénia,
- skreslené laboratórne testy (zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, glukózy v krvi a lipidov; zníženie hladiny hemoglobínu, neutrofilov a krvných doštičiek),
- abnormálne výsledky pečkových funkčných testov,
- lymfokéla,
- myalgia,
- nauzea,
- ulcerácie v ústach,
- bolesť,
- pankreatitída,
- perikardiálna efúzia,
- pleurálna efúzia,
- pneumónia,
- neinfekčná pneumonitída,
- pľúcna alveolárna proteínóza,
- pyelonefritída,
- vyrážky,
- zlyhanie obličiek,
- renálna tubulárna nekróza,
- sepsa,
- komplikácia chirurgickej rany,
- trombocytopenia,
- trombotická trombocytopenická purpura,
- infekcia močových ciest,
- vonzány tromboembolizmus,
- vírusové, bakteriálne a plesňové infekcie,
- vracanie,
- infekcia rany.

#### 8.0 KLINICKÉ VÝSKUMY SYSTÉMU ABSORB BVS

##### 8.1 Klinická skúška ABSORB

Klinický výskum systému ABSORB je prospektívna, jednovetová otvorená multicentrická medzinárodná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti Absorb BVS na koronárnych artériách. Táto štúdia bola koncipovaná na zaradenie max. 30 pacientov (kohorta A), nasledovaných približne 80 pacientmi (kohorta B) na približne 10 klinických pracoviskách v Európe a v ázijsko-tichooceánskom regióne.

**Kritériá pre účasť:** Pacienti vo veku najmenej 18 rokov s preukázanou angínou pectoris, ischémiou myokardu alebo pozitívnym funkčným testom; pacienti vo fertilnom veku s negatívnym teholským testom menej ako 7 dní pred úvodným zákrokom a účinnou antikonceptiou počas účasti v tomto klinickom výskume a pacienti, ktorí podpísali tlačivo informovaného súhlasu pred zaradením do štúdie. Angiografické kritéria zaradenia: Menovitý priemer cievy 3,0 mm, dĺžka lézie ≤ 8 mm podľa vizuálneho odhadu, rozšírená na ≤ 14 mm pre cievnú výstuž 3,0 x 18 mm; % priemer stenózy (%DS) ≥ 50 % a < 100 %; prietok TIMI ≥ 1. Kľúčové angiografické kritéria vylúčenia: aorto-ostálne umiestnenie, ľavé ľavé umiestnenie do 2 mm na pôvod LAD alebo LCX, nadmerne skrútenie proximálne k lézii alebo v rámci lézie, extrémne zalamenie (≥ 90°), ťažká kalcifikácia, restenotický po predchádzajúcom zákroku, cieľová cieva obsahujúca trombus, ďalšie klinicky významné lézie v cieľovej cieve alebo bočnej vetve.

**Stratégia liečby:** Povinná predilatacia cieľovej lézie. Nie je dovolená plánovaná prekryvajúca Absorb BVS. Akékoľvek sanačné zákroky sa musia uskutočňovať s prekryvujúcim stentom XIENCE V vhodnej dĺžky. Ak nie je k dispozícii, tak pomocou elučeného stentu CYPHER® vylučujúceho sirolimus. Sanácia pomocou Absorb BVS nebola dovolená. Postdilatacia sa vykonávala podľa udania operátora, avšak iba s použitím balónikov dimenzovaných tak, aby sa zmestili do hraníc cievnej výstuže.

**Dávková schéma antitrombotik:** Probandi neužívajúci lieky proti chronickej tromboze majú dostávať úvodnú dávku klopidoogrel bisulfátu ≥ 300 mg a aspirínu ≥ 300 mg v rámci možnosti 6 až 72 hodín pred úvodným zákrokom, najneskôr však do 1 hodiny po tomto zákroku. Všetkým pacientom sa počas implantácie cievnej výstuže musí podávať antikoagulačná a iná terapia zodpovedajúca štandardu starostlivosti daného klinického pracoviska. Všetci pacienti museli byť udržiavaní na dávke 75 mg klopidoogrel bisulfátu denne po dobu minimálne 6 mesiacov a ≥ 75 mg aspirínu denne počas trvania klinických skúšok (5 rokov). Pacienti, u ktorých sa zvyklosť citlivosti na klopidoogrel bisulfát, museli prejsť na tiklopidin hydrochlorid v dávke zodpovedajúcej štandardnej nemocničnej praxi.

#### 8.2 ABSORB kohorta A

##### 8.2.1 Metodika a súčasný stav

Do kohorty A bolo zaradených celkom 30 pacientov v období od 7. marca 2006 do 18. júla 2006 na štyroch klinických pracoviskách v Európe a na Novom Zélande. V skúške ABSORB kohorta A bola pacientom z jedinej *de novo* natívnu léziu koronárnej artérie implantované Absorb Cohort A BVS. Pri zápise do skúšky sa začínalo s veľkosťou 3,0 x 12 mm. Veľkosť 3,0 x 18 mm začala byť dostupná neskôr počas zápisu a použila sa len pre 2 pacientov.

K dispozícii je už klinické sledovanie po 30, 180, 270 dňoch, 1 roku, 18 mesiacoch, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch a tiež údaje angiografie, IVUS, IVUS-VH, palpografie, OCT po 180 dňoch a 2 rokoch. K dispozícii sú aj údaje MSCT po 18 mesiacoch a údaje koronárneho vazomotorického testu po 2 rokoch. ABSORB kohorta A nebude podstupovať žiadne ďalšie klinické pozorovania, keďže kontrola po 5 rokoch bola poslednou návštevou.

##### 8.2.2 Klinický výsledok po 5 rokoch

Po 5 rokoch dosiahli výskyt MACE spôsobených ischémiou (definované ako zlúčené koncové stavy srdcová smrť, infarkt myokardu alebo TLR spôsobená ischémiou) 3,4 % (**tabuľka č. 4**). Došlo len k jednému netransmurálnemu infarktu myokardu (vrcholová koncentrácia troponínu 2,21 µg/l) súvisiacemu s liečbou stenózy neobmedzujúci prietok (QCA stenóza priemeru 42 %) v Absorb BVS implantovanej pred 46 dňami u pacienta s jednou epizódou angíny v pokoji bez elektrokardiografických dôkazov ischémiie. Z dôvodov mimanej bezpečnosti bolo polymérna cievná výstuž pokrytá metalickým slučným stentom vylučujúcim liečivo. V období od 6 mesiacov do 5 rokov nebola zaznamenaná žiadna MACE. Nedošlo k žiadnym prípadom trombozy cievnej výstuže podľa protokolu ani podľa definícií Akademického výskumného konzorcia (ARC).

Tabuľka č. 4: Klinický výsledok po 5 rokoch

| Hierarchické hodnoty                                                                                                                                                                                                             | 6 mesiacov (N = 30) | 12 mesiacov (N = 29) † | 2 roky (N = 29) † | 3 roky (N = 29) † | 4 roky (N = 29) † | 5 rokov (N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Srdcová smrť, %</b>                                                                                                                                                                                                           | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| <b>IM, % (n)</b>                                                                                                                                                                                                                 | 3,3 (1)*            | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*           |
| Transmurálny IM                                                                                                                                                                                                                  | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| Netransmurálny IM                                                                                                                                                                                                                | 3,3 (1)*            | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*           |
| <b>TLR spôsobená ischémiou, %</b>                                                                                                                                                                                                | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| pomocou PCI                                                                                                                                                                                                                      | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| pomocou CABG                                                                                                                                                                                                                     | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| <b>MACE spôsobená ischémiou (srdcová smrť, IM alebo TLR spôsobená ischémiou), % (n)</b>                                                                                                                                          | 3,3 (1)*            | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*           |
| <b>Tromboza cievnej výstuže, %</b>                                                                                                                                                                                               | 0                   | 0                      | 0                 | 0                 | 0                 | 0                  |
| <b>Poznámky:</b>                                                                                                                                                                                                                 |                     |                        |                   |                   |                   |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denominátor vylučuje probandov bez údajov po kontrole a probandov, u ktorých sa nevyskytli nasledujúce príhody: smrť, IM, ľubovoľná forma revaskularizácie (TLR, TVR, NTVR).</li> </ul> |                     |                        |                   |                   |                   |                    |
| † Jeden proband po 6 mesiacoch oficiálne odstúpil so štúdie.                                                                                                                                                                     |                     |                        |                   |                   |                   |                    |
| * Tento proband tiež podstúpil TLR, bez kvalifikácie ID-TLR (DS = 42 %), po ktorom nasledovalo postprocedurálne zvýšenie troponínu kvalifikované ako IM typu non-Q a zomrel na Hodgkinovu chorobu po 888 dňoch po zákroku.       |                     |                        |                   |                   |                   |                    |

##### 8.2.3 Výsledky angiografie, IVUS a OCT po 180 dňoch a 2 rokoch

Výsledky QCA boli zbierané pri východiskovom vyšetrení, po zákroku, po 180 dňoch a po 2 rokoch. Údaje po 180 dňoch preukázali prijateľnú oneskorenú stratu v cievnej výstuži 0,43 ± 0,37 mm, ktorú možno vyvoláva biokompatívna zmes alebo mechanické oneskorené stiahnutie. Za obdobie od 180 dní do 2 rokov bola prestatva v oneskorenej strate cievnej výstuže veľmi nízka (0,48 ± 0,28 mm).

Analýza intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) po 180 dňoch v stupnici sivej preukázala významnú redukciu priemerneho prierezu lúmenu (6,04 ± 1,12 mm<sup>2</sup> po zákroku oproti 5,19 ± 1,33 mm<sup>2</sup> na 180. deň, p < 0,001). Priezor artérie zostával konštantný v období od začiatku do následného vyšetrenia na 180. deň (13,49 ± 3,74 mm<sup>2</sup> oproti 13,79 ± 3,84 mm<sup>2</sup>), čo preukazuje absenciu významnejšej expanzie alebo kontriktívnej prestatby. Hlavným zistením pozorovaným pri IVUS na stupnici sivej po 2 rokoch bolo zvýšenie minimálneho prierezu lúmenu a priemerneho prierezu/objemu lúmenu spolu s výrazným znížením plochy/objemu plaku v období od 6 mesiacov do 2 rokov.

<sup>1</sup> Certican® – písomná informácia o predpisovaní lieku, dátum poslednej revízie: 21. mája 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afintor® – súhrn charakteristických vlastností lieku, dátum povolenia: november 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® – písomná informácia o predpisovaní lieku, dátum poslednej revízie: 21. mája 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afintor® – súhrn charakteristických vlastností lieku, dátum povolenia: november 2013. Novartis.

180-dňová skupina OCT (n = 13) zabezpečila spolu 671 zdanilých vzierok na vizuálne posúdenie, pričom sa preukázalo, že 93 % hodnotených vzierok bolo v náležitom kontakte so stenou cievy a 99 percent vzierok bolo pokrytých inkantivom. Sériová skupina OCT (n = 7) mala následnú sériovú dátovú procedúru po 180 dňoch a 2 rokov (populácia podľa liečebného zameria). Počet zdanilých vzierok sa znížil zo 403 na začiatku na 368 po 180 dňoch a na 264 po 2 rokoch následného sledovania (34,3 % zníženie v priebehu dvoch rokov), všetky dobre pokryté a prieblužuje na steny cievy. Predklinická analýza priamo porovnávajúca OCT pre explantáciu s histológiou po explantácii naznačuje, že neexistuje korelácia medzi prítomnosťou alebo absenciou viditeľných prvkov OCT (zdanilých vzpery) a prítomnosťou alebo absenciou polyaktydového polyméru v cieve. Preto vizuálne prvky OCT (zdanilých vzpery) nie vždy indikujú absenciu resorpcie, avšak absencia zdanilých vzper pri OCT potvrdzuje resorpciu. Tvar lúmenu bol vo všetkých prípadoch pravidelný, s hladkými, dobre vymedzenými hranicami, a nebolo pozorované žiadne intraluminálne tkanivo. Dôležité je to, že minimálny a stredný prierez lúmenu sa významne znížil za obdobie od zákroku do 180 dní, avšak početne sa rozšíril v období od 180 dní do 2 rokov.

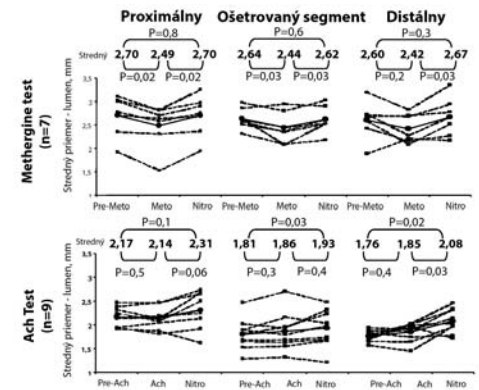
#### 8.2.4 Vazomotorické funkčné výsledky po 2 rokoch

Po 2 rokoch bola vyhodnotená vazomotorická funkcia proximálne, vnútri a distálne k ošetrovaniu (vystuženým) segmentom bud endotelovo nezávislým vazokonstriktorom metylepigonin-maleátom (Methergine, Novartis, Bazilej, Švajčiarsko), alebo endotelovo závislým vazokonstriktorom prípravkom acetylcholin (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japonsko), v závislosti od miestnej praxe.

V skupine Methergine (n = 7) bola pozorovaná výrazná vazokonstrikcia v proximálnom segmente i segmente s cievnou výstelou (obrázok 1). Hoci v acetylcholinovej skupine (n = 9) keďá zmena v rozmere cievy nebola štatisticky významná, vazodilácia bola pozorovaná u pliatich pacientov. Nitraty vyvolali výraznú vazodiláciu vo vystužených a distálnych segmentoch v porovnaní s vychodiskovým bodom (pred acetylcholinom) po období 2 rokov. Tieto výsledky naznačujú potenciálnu obnovu vazomotorickej funkcie v liečených segmentoch po resorpcii Absorb BVS kohorty A. Ďalšie údaje o vaskulárnych reakciách sa budú získavať z prebiehajúcich klinických skúok.

Na správanie porovnanie rôznych časových bodov bol použitý Wilcoxonov test označených poradí pre spojitú premennú.

Obrázok č. 1: Výsledky skúok na acetylcholin a Methergine v proximálnom, vystuženom a distálnom segmente



#### 8.2.5 Diskusia

V tejto prospektívnej jednoskupinovej otvorenej štúdiu preukázala Absorb BVS prenikavý úspech a bezpečnosť po prvých 30 dňoch od implantácie: 100 % úspešnosť procedúry, 94 % úspešnosť pomôcky a úspešná revascularizácia cieľovej lézie, ako evidencie potvrdzujú angiografická a IVUS analýzy po zákroku. Vynikajúca klinická bezpečnosť pretrvávala až 5 rokov bez zaznamenaných srdcovej smrti, trombozy cievnnej výstelky a len s jedným netransmurálnym infarktom myokardu do 5 rokov. Napriek vysadeniu tienopyridinových liekov sa do 5 rokov nevyškylala žiadna tromboza cievnnej výstelky ani nebola evidentná žiadna ďalšia stenóza cieľovej lézie spôsobená ischémiou.

Použitie viacerých snímavacích metód prinieslo niekoľko dôležitých zistení. Po 180 dňoch bola pozorovaná priateľná angiografia oneskorenej straty cievnnej výstelky do 0,43 mm, ktorá bola vyššia ako pozorovaná v minulosti s XIENCE V po 6 mesiacoch (SPIRIT FIRST), ktorá mohla byť vyvolaná bioaktívnou prestavbou alebo mechanickým oneskoreným stiahnutím. Výsledky IVUS preukázali nízku hyperpláziu novej vnútornej vrstvy cievy vnútri cievnnej výstelky: 5,32 % objemové zníženie priechodnosti vnútri cievnnej výstelky, 4,09 mm<sup>3</sup> objemu novej vnútornej vrstvy cievy vnútri cievnnej výstelky. To potvrdilo pozitívny účinok lieku pri potlačovaní restenózy.

Angiografické výsledky po 2 rokoch preukázali priateľnú oneskorenú stratu po 2 rokoch vnútri cievnnej výstelky rovnú 0,48 mm, pri minimálnej zmene za obdobie od 0,43 mm (0,43 mm) do 2 rokov. Naproti tomu údaje IVUS i OCT preukázali oneskorené zväčšenie lúmenu za obdobie od 6 mesiacov do 2 rokov. V budúcich klinických štúdiách ešte musia byť potvrdené rozporné zistenia pri použití angiografie a intrakoronárneho snímavania oľahdom oneskorenej rozmernej zmeny lúmenu.

Po 2 rokoch došlo k redukcii molekulárnej hmotnosti a hmoty v takom rozsahu, že echogenicita sa stratila a že výstupy viaz nebolo možné rozpoznať intravaskulárnym ultrazvukom, čo znamená, že zostal zachovaný len zlomok viditeľných charakteristík IVUS. Charakteristiky viditeľné na OCT v spojitosti s hojným cievy boli ornné u niektorých pacientov. U týchto pacientov OCT vykázalo opticky homogennú cievnú štruktúru, ktorá v kombinácii s potenciálnou obnovou pohybu cievy poukazuje na hojenie artérie.

#### 8.3 ABSORB kohorta B

##### 8.3.1 Metodika a súčasný stav

S ohľadom na silný bezpečnostný profil pozorovaný pre systém Absorb Cohort A BVS v kohorte A sa 19. marca 2009 pristúpilo ku kohorte B klinickým skúok ABSORB, v ktorej sa posudzoval systém Absorb BVS v prospektívnom, otvorenom, multicentrickom registri. Boli sem zaradení probandi s jednou až dvoma de novo natívnymi léziami koronárnej artérie v samostatných srdcových cieľach s vizuálne odhadnutými menovými priermi priemeru cievy 3,0 mm a dĺžkou lézie (lézií) ≤ 14 mm, ktorým bola implantovaná jedna Absorb BVS 3,0 x 18 mm na každú léziu. Na tejto štúdiu sa zúčastňovalo dvanásť klinických pracovísk v Európe, Austrálii a na Novom Zélande.

Zápis 101 pacientov (45 pacientov v skupine 1 so snímkaním po 180 dňoch a 2 rokoch a 56 pacientov v skupine 2 so snímkaním po 1 roku a 3 rokoch) do kohorty B bol dokončený 6. novembra 2009. V súčasnosti sú k dispozícii klinické výsledky po zákroku, po 6 mesiacoch, 9 mesiacoch, 1 roku, 2 rokoch a 3 rokoch. Okrem toho sú k dispozícii výsledky angiografie a IVUS po 2 rokoch pre probandov skupiny 1 a podobné údaje po 1 roku a 3 rokoch sú k dispozícii pre probandov skupiny 2. Následné sledovanie pokračuje. Pacienti budú sledovaní až 5 rokov.

##### 8.3.2 Klinické výsledky za celú kohortu B

Tabuľka č. 5: Uvádzá klinické výsledky všetkých probandov kohorty B ABSORB (101 osôb) počas 3 rokov.

|                                                                                               | 30 dní  | 6 mesiacov | 9 mesiacov | 1 rok   | 2 roky   | 3 roky    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|------------|---------|----------|-----------|
|                                                                                               | N = 101 | N = 101    | N = 101    | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Srdcová smrť, %                                                                               | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| IM, % (n)                                                                                     | 2,0 (2) | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Transmurálny IM                                                                               | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| Netransmurálny IM                                                                             | 2,0 (2) | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR spôsobená ischémiou, % (n)                                                                | 0       | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| pomocou PCI                                                                                   | 0       | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| pomocou CABG                                                                                  | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| MACÉ spôsobená ischémiou, srdcová smrť, infarkt myokardu alebo TLR spôsobená ischémiou, % (n) | 2,0 (2) | 5,0 (5)    | 5,0 (5)    | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Tromboza cievnnej výstelky (%)                                                                | 0       | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |

Údaje sú v % (počet pacientov); MACÉ = (srdcová smrť, IM alebo TLR spôsobená ischémiou)

\* Jeden proband bol po 2-ročnej návšteve vylúčený z následného sledovania

V celej kohorte B (101 pacientov) sa vyskytli tri netransmurálne infarkty myokardu, dva počas hospitalizácie a jeden na 43. deň po zákroku. Za 3 roky bolo hlásených sedem ID-ILR pomocou PCI. Celkový podiel MACÉ po 3 rokoch bol 10,0 % bez prípadov srdcovej smrti alebo trombozy cievnnej výstelky podľa protokolu čí podľa definície ARC.

Výsledky po 3 rokoch za celú kohortu B (101 pacientov) sú početne vyššie ako v prípade kohorty A (30 pacientov) po 3 rokoch. Klinické výsledky po 36 mesiacoch odhalili nízky podiel MACÉ 3,4 % v ABSORB kohorte A, resp. 10,0 % v celej ABSORB kohorte B. Navyše neboli zaznamenané žiadne prípady srdcovej smrti ani trombozy cievnnej výstelky v žiadnej zo skupín. Klinické výsledky kohorty B naďalej vypovedajú o náležitom výkone a bezpečnosti, ktoré boli zaznamenané už na základe výsledku kohorty A.

##### 8.3.3 Výsledky angiografie, IVUS a OCT po 180 dňoch, 1, 2 a 3 rokoch

Angiografické výsledky skupiny 1 z kohorty B po 180 dňoch (kohorta B1) preukázali oneskorenú stratu 0,19 mm (N = 42), čo zodpovedá 0,10 mm (N = 23) oneskorenej strate systému elučného koronárneho stentu 3,0 x 18 mm XIENCE V Everolimus (XIENCE V EECSS), zistení pri skúške SPIRIT FIRST First-In-Man a preukazuje priaznivé zistenie s ohľadom na oneskorenú stratu 0,43 mm (N = 26) z kohorty A.

Výsledky IVUS po 180 dňoch u kohorty B1 preukázali obmedzenú hyperpláziu novej vnútornej vrstvy cievy vnútri cievnnej výstelky, objemové zníženie priechodnosti (VO) dosiahol 1,2 (N = 40) a prierez hyperplázie novej vnútornej vrstvy cievy bol 0,08 mm<sup>3</sup> (N = 40). Tieto výsledky vyznievajú priaznivo v porovnaní s XIENCE V EECSS v skúške SPIRIT FIRST (VO 8,0 % [N = 21] a prierez NIH 0,56 mm<sup>3</sup> [N = 21]) a s kohortou A (VO 5,3 % [N = 25] a prierez NIH 0,29 mm<sup>3</sup> [N = 25]). Výsledky analýzy intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS) po 6 mesiacoch, podobne ako bolo pozorované v kohorte A, preukázali významnú redukciu priemerneho prierezu lúmenu (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] po zákroku proti 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] na 180. deň, p = 0,0048). Prierez cievy zostal porovnateľný v období od začiatku do následného vyšetrenia na 180. deň (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] proti 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), čo preukazuje absenciu významnejšej expanzívnej alebo konstriktívnej prestavy.

Angiografické výsledky po 1 roku skupiny 2 z kohorty B (kohorta B2) vykázali oneskorenú stratu 0,27 mm (N = 56), čo zodpovedá 0,23 mm (N = 22) oneskorenej strate v prípade 3,0 x 18 mm systému XIENCE V skúšaného v skúške SPIRIT FIRST. Po 1 roku výsledky IVUS z kohorty B2 (N = 54) vykázali obmedzenú vnútrovrstvou neointimálnu hyperpláziu, pričom percento upchatia vystuženej oblasti a oblasti neointimálnej hyperplázie bolo minimálne (1,43 % resp. 0,09 mm<sup>3</sup>). Po určitom čase bol zaznamenaný štatisticky významný (avšak klinicky irelevantný) nárast v celkovej plakovej oblasti s konkomitantným nárastom plchy cievy. Okrem toho stredná lúminálna plocha zostala v období od zákroku (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) do 1 roka (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>) stabilná. Z hľadiska OCT nedošlo k významnej zmene stredného minimálneho prierezu výstelky za obdobie od zákroku do 1 roka (N = 21). Došlo k zníženiu minimálnej plochy lúmenu, pričom sa výrazne znížila stredná plocha lúmenu v dôsledku rastu strednej neointimálnej plochy (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), pričom však uvedené hodnoty nie sú z klinického hľadiska významné. Nárast stenozy plochy lúmenu z 20,2 % po zákroku na 26,9 % po 1 roku bol klinicky významný, avšak bez klinickej relevance. Tieto údaje ďalej podporujú tvrdenie, že nedošlo k zníženiu výstužnej plochy.

Výsledky zobrazovania po 2 rokoch v rámci skupiny 1 z kohorty B (kohorta B1) preukázali vnútrovrstvou angiografickú oneskorenú stratu v hodnote 0,27 mm (N = 38), čo zodpovedá oneskorenej strate pozorovanej po 1 roku v prípade skupiny B2 z kohorty B. Ide však o nižšiu hodnotu ako 0,33 mm (N = 83), ktorá bola dosiahnutá v prípade systému XIENCE V v rámci skúšky SPIRIT II. Údaje IVUS po 2 rokoch (N = 33) odhalili zistenie jedinečne pre systém Absorb BVS, ktorým je zväčšenie strednej výstužnej plochy v období od 6 mesiacov do 2 rokov (6,42 proti 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Toto zväčšenie bolo výraznejšie ako pozorovaný nárast neointimálnej hyperplázie a vystúpilo do neskorého zvýšenia strednej lúminálnej plochy (6,36 proti 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Zistenia IVUS boli vykázané s komparatívnou párovou (sérovou) analýzou po zákroku, po 6 mesiacoch a po 2 rokoch. Podobné boli údaje OCT (N = 23) vykázané párovou (sérovou) analýzou – naznačili, že do 6 mesiacov do 2 rokov sa stredná oblasť jadra vzpery znížila z 0,20 na 0,15 mm<sup>3</sup> (p < 0,0001), stredná neointimálna plocha sa zvýšila, no zostala po 2 rokoch minimálna (1,43 proti 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001) a stredná lúminálna plocha zostala nezmenená. Okrem toho stredná výstužná plocha sa zvýšila z 7,47 na 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) od zákroku do 2 rokov po zákroku, čo signalizuje stratu mechanickej integrity výstelky a potenciálnu expanziu cievy. Pokrytie výstužnej vzpery neointimou bolo po 6 mesiacoch (98 %) a 2 rokoch (99 %) prakticky zavŕšené.

3 roky po zákroku výsledky IVUS v skupine 2 z kohorty B (kohorta B2, N = 44) odhalili zväčšenie cievnnej výstelky (priemerná plocha cievnnej výstelky 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 7,07 ± 1,55 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p < 0,0001) a zväčšenie priemeru plochy lúmenu (6,35 ± 1,18 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 6,81 ± 1,06 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p = 0,0006). Oneskorené zväčšenie lúmenu je veľmi zaujímavé, pretože prierez cievy sa zachoval (priemerný prierez cievy 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p = 0,407) napriek nárastu v neointimálnej ploche (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p < 0,0001). Výsledky OCT po 3 rokoch (N = 18) takisto odhalili zväčšenie cievnnej výstelky medzi 1 rokom a 3 rokmi (priemerná plocha cievnnej výstelky 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p = 0,0008). Stredná lúminálna plocha zostala pomerne konštantná (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p = 0,679). Prierez cievy sa nemenal, pretože OCT nedokázala označiť vonkajšie elastické väzivo. Vo všeobecnosti možno skonštatovať, že neointimálna hyperplázia zostala malá napriek jej zväčšeniu medzi 1 rokom a 3 rokmi (priemerná neointimálna plocha 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 1 roku proti 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 3 rokoch, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Diskusia

Do štúdie bolo zaradených celkovo 101 pacientov a k dispozícii sú klinické údaje až do 3 rokov za celú kohortu. Okrem toho sú k dispozícii snímavacie údaje po 180 dňoch a 2 rokoch pre 45 pacientov v kohorte B1 a po 1 roku a 3 rokoch pre 56 pacientov v kohorte B2. Celkovo možno konštatovať, že systém Absorb BVS preukázal aktuálnu úspešnosť (98 % úspešnosť zákroku a 100 % úspešnosť pomôcky) a bezpečnosť až do 3 rokov po implantácii. Po 3 rokoch sa udržiaval nízky podiel MACÉ rovný 3,4 % v kohorte A ABSORB, resp. 10,0 % v ABSORB kohorte B. Navyše neboli zaznamenané žiadne prípady srdcovej smrti ani trombozy cievnnej výstelky v žiadnej z kohort. Na základe týchto výsledkov možno povedať, že naďalej platia hodnotenia výkonu a bezpečnosti stanovené na základe štúdií kohorty A a kohorty B.

Snímavanie kohorty B naznačilo, že angiografická oneskorená strata sa medzi 1. a 3. rokom stabilizuje. V skupinách B1 a B2 výsledky IVUS naznačili oneskorené roztláčanie cievnnej výstelky a rozmerov lúmenu medzi 6 mesiacmi a 2 rokmi, respektíve medzi 1 a 3 rokmi, čo zodpovedá roztláčaniu cievnnej výstelky pozorovanému pomocou OCT. Tieto výsledky potvrdzujú bioresorpciu cievnnej výstelky, ktorá je spravidla záporným poklesom jej štruktúrnej integrity. Tento fenomén je charakteristický pre bioresorbovateľné cievnne výstelky a je v protiklade so sériovým zobrazovaním metalických DES pomocou IVUS, kde oneskorené roztláčanie lúmenu nebolo pozorované<sup>5</sup>. Následné sledovanie pokračuje. Pacienti budú sledovaní až 5 rokov.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Primárnym cieľom štúdie ABSORB EXTEND je pokračovať v hodnotení bezpečnosti a výkonu systému Absorb BVS na väčšej populácii pacientov z rôznych geografických lokalít. Táto skúška získava klinické údaje bez účinkov rozsiahleho snímavania. Liečenie lezie sú mierne komplikovanejšie ako tie, ktoré boli zahrnuté do predchádzajúcich skúok ABSORB. Dlhšie lezie sú povolené s použitím plánovanej prekryvajúcej Absorb BVS alebo pomocou dlhších Absorb BVS (keď budú dostupné). Nasledujúca časť sumarizuje koncepciu štúdie a priebežné klinické výsledky štúdie ABSORB EXTEND.

##### 8.4.1 Metodika a súčasný stav

ABSORB EXTEND je prospektívna, jednovetová, otvorená klinická štúdia, v rámci ktorej sa plánuje registrácia až 1000 probandov na maximálne 100 pracovísk po celom svete. Každý proband sa má stať nájemcom liečby max. dvoch de novo natívnymi koronárnymi léziami, pričom každá z lézií sa bude nachádzať v inej epikardiálnej cieve. Do štúdie ABSORB EXTEND je možné zaregistrovať probandov s cieľovou dĺžkou lézie ≤ 28 mm a rozmerom referenčnej cievy vhodným na liečenie pomocou systému Absorb BVS. Systém 3,0 x 18 mm Absorb BVS je k dispozícii od zahľadnia registrácie do skúšky. Systémy 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 a 3,5 x 28 mm budú postupne zahrnuté do skúšky ihneď po sprístupnení. Zápis do štúdie ABSORB EXTEND bol ukončený v októbri 2013. Zapisalo sa 807 pacientov. Búdu sledovaní až 3 roky.

##### 8.4.2 Zhmutie klinických výsledkov do 1 roka (výber údajov za medziodoblie)

Spomedzi celkovo 605 pacientov registrovaných do štúdie ABSORB EXTEND sú ku dňu 3. december 2012 k dispozícii analytické údaje po 37 dňoch (30 dní ± 7-dňové okno), 194 dňoch (180 dní ± 14-dňové okno) a 393 dňoch (365 dní ± 28-dňové okno) pre 591, 537 resp. 450 probandov (tabuľka č. 6). Tieto kompozitné koncové body sú prezentované pomocou protokolárnych definícií IM. Komponentné koncové body vychádzajú z nehierarchických počtov, pokiaľ sa neuvádza inak.

Tabuľka č. 6: Počty probandov ABSORB EXTEND s nezádušiacimi účinkami vplyvom ischémie v priebehu 393 dní (registrovaná populácia všetkých probandov)

| Príhody                     | ABSORB EXTEND 0-37 dní (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 dní (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 dní (N = 450) |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Hierarchické MACÉ           | 2,4 % (14/591)                   | 3,0 % (16/537)                    | 4,2 % (19/450)                    |
| Hierarchické TVF            | 2,4 % (14/591)                   | 3,4 % (18/537)                    | 4,7 % (21/450)                    |
| <b>Nehierarchické počty</b> |                                  |                                   |                                   |
| Srdcová smrť                | 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)                    |
| Transmurálny IM             | 0,7 % (4/591)                    | 0,6 % (3/537)                     | 0,9 % (4/450)                     |
| Netransmurálny IM           | 1,7 % (10/591)                   | 2,2 % (12/537)                    | 2,0 % (9/450)                     |
| ID-ILR                      | 0,3 % (2/591)                    | 0,6 % (3/537)                     | 1,8 % (8/450)                     |
| ID-non-TL TVR               | 0,0 % (0/591)                    | 0,6 % (3/537)                     | 0,9 % (4/450)                     |
| Tromboza cievnnej výstelky  | 0-30 dní                         | 0-194 dní                         | 0-393 dní                         |
| Zaručená                    | 0,3 % (2/591)                    | 0,4 % (2/536)                     | 0,7 % (3/449)                     |
| Pravdepodobná               | 0,2 % (1/591)                    | 0,2 % (1/536)                     | 0,2 % (1/449)                     |
| Zaručená/ pravdepodobná     | 0,5 % (3/591)                    | 0,6 % (3/536)                     | 0,9 % (4/449)                     |

**Poznámka:** Probandi sú započítavani iba raz za každú príhodu za každý časový interval.  
**Poznámka:** Všetky údaje v tabuľke boli vypočítané na základe údajov k hraničnícemu dátumu 3. december 2012.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzulyo W, Manari A, Varenke O, Suttorp MJ, Tjissen JG, Michel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

Hodnoty pre MACE a TVF po 37 dňoch na úrovni 2,4 % boli spôsobené príhodami IM (10 netransmurálnymi a 3 transmuralnými pri hierarchickom usporiadaní), z ktorých všetky boli spojené s cieľovou cieľou. Došlo k jednej srdcovej smrti podľa definície ARC. Celková hodnota pre nehierarchický IM po 37 dňoch dosiahla 2,4 % (14/591) (10 netransmurálnych a 4 transmuralných).

Výskyt MACE vzrástol na 3,0 % po 6 mesiacoch, čo možno pripísať najmä 15 hierarchickým IM a 1 srdcovej smrti. Výskyt TVF po 6 mesiacoch dosiahol 3,4 % (18/537 [1 srdcová smrť, 15 IM a 2 ID-TLVR s hierarchickým usporiadaním]). Jeden pacient, ktorý zomrel v 108. deň, vykázal srdcovú zástavu podľa definície ARC pre srdcovú zástavu (0,2 % po 194 dňoch, 1/537). V tomto prípade nebola do cieľovej lézie implantovaná žiadna Absorb BVS, pretože pri pokuse o penikultú lézie pomocou Absorb BVS nastali komplikácie. Namiesto toho bol implantovaný metalický stent vylučujúci everolimus. V priebehu rovnakeho obdobia výskyt ID-TLVR dosiahol 0,6 % (3/537) z dôvodu výskytu 2 príhod ID-TLVR prostredníctvom PCI a 1 príhody ID-TLVR prostredníctvom CABG. Výskyt ID-non-TLVR dosiahol 0,6 % (3/537) z dôvodu výskytu 2 príhod ID-non-TLVR prostredníctvom CABG a 1 príhody ID-non-TLVR prostredníctvom PCI.

Po 1 roku dosiahol výskyt MACE 4,2 % (19/450 [1 srdcová smrť, 13 IM (podľa protokolu) a 5 ID-TLVR v hierarchickom usporiadaní]). Výskyt TVF dosiahol 4,7 % (21/450 [1 srdcová smrť, 13 IM (podľa protokolu), 5 ID-TLVR a 2 ID-non-TLVR v hierarchickom usporiadaní]). Celková hodnota pre nehierarchický IM (podľa protokolu) po 393 dňoch dosiahla 2,9 % (13/450) (9 NQMI a 4 QMI).

#### 8.4.3 Zhmuriteľné klinických výsledkov do 2 rokov (výber údajov za medziobdobie)

V podskupine prvých 250 pacientov, ktorí dosiahli 2-ročné následné sledovanie (758 dň) (údaje k hraničnému dátumu 19. júla 2013), bol zaznamenaný jeden prípad srdcovej smrti, MACE po 758 dňoch a jeho výskyt bol nízky (7,3 %). Výskyt TLF a TVF boli rovnako nízke – 6,9 %, resp. 8,1 %. Okrem toho výskyt zarúčená a pravdepodobné trombozy výstupu podľa definície ARC počas 758 dňov pre túto populáciu predstavoval 0,8 %.

**Tažba 6. č. 7: Počet prípadov ABSORB EXTEND s nežiaducimi účinkami vplyvom ischémiu s priebehom 758 dňi (registračná populácia 250 prípadov)**

| Príhody                                                        | 30 dní,<br>n = 250<br>(30 ± 7 dň) | 6 mesiacov,<br>n = 250<br>(180 ± 24 dň) | 1 rok,<br>n = 250<br>(365 ± 28 dň) | 2 roky,<br>n = 250<br>(730 ± 28 dň) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierarchické, podľa protokolu                                  |                                   |                                         |                                    |                                     |
| MACE                                                           | 2,0% (5/250)                      | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                      | 7,3% (18/248)                       |
| TVF                                                            | 2,0% (5/250)                      | 3,2% (8/250)                            | 4,8% (12/250)                      | 8,1% (20/248)                       |
| TLF                                                            | 2,0% (5/250)                      | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                      | 6,9% (17/248)                       |
| Nehierarchické počty                                           |                                   |                                         |                                    |                                     |
| IM (podľa protokolu)                                           | 2,0% (5/250)                      | 2,4% (6/250)                            | 2,8% (7/250)                       | 4,0% (10/248)                       |
| Srdcová smrť                                                   | 0,0% (0/250)                      | 0,4% (1/250)                            | 0,4% (1/250)                       | 0,4% (1/248)                        |
| TLR spôsobená ischémiou                                        | 0,4% (1/250)                      | 0,4% (1/250)                            | 2,0% (5/250)                       | 4,0% (10/248)                       |
| Non-TL TVR spôsobená ischémiou                                 | 0,0% (0/250)                      | 0,4% (1/250)                            | 0,8% (2/250)                       | 2,0% (5/248)                        |
| Tromboza cieľnej výstupu<br>(Zaručená/Pravdepodobná podľa ARC) | 0,4% (1/250)                      | 0,4% (1/249)                            | 0,8% (2/249)                       | 0,8% (2/246)                        |

- Údaje sú vyjadrené v % (počet prípadov s príhodou/počet prípadov)
- TLR = revascularizácia cieľovej lézie, TV = cieľová cieva
- MACE = závažná nežiaduca srdcová príhoda (zlúčená srdcová smrť, IM, TLR spôsobená ischémiou)
- TLF = zlyhanie cieľovej lézie (zlúčená srdcová smrť, TVMI, TVR spôsobená ischémiou)
- TVF = zlyhanie cieľovej cievy (zlúčená srdcová smrť, IM, TLR spôsobená ischémiou, Non-TL TVR spôsobená ischémiou)

**Záver:** Predbežné výsledky zo štúdie ABSORB EXTEND naďalej naznačujú 12- a 24-mesačné bezpečnosť a náležitú funkčnosť systému Absorb BVS v rámci širšej populácie subjektov pri liečbe dlhších lézií. Pacienti budú sledovaní až 3 roky.

#### 8.5 Upravená analýza skóre propenzity systému Absorb BVS a XIENCE V

**Zodvodenie a metóda:** Spoločnosť Abbott Vascular vytvorila komplexný súbor historických klinických údajov o stenoch XIENCE V ako kontrolnú skupinu na porovnanie účinku aktuálne dostupným klinickým údajom Absorb BVS s použitím metódy propenzityho vyhodnocovania. Analýza propenzityho vyhodnocovania predstavuje zaužívanú štatistickú metódu, ktorá sa všeobecne akceptuje a bežne využíva v rámci klinických skúšok, ako aj vo vedeckých a štatistických kruhoch, na porovnanie údajov z nerandomizovaných štúdií. Tento prístup koriguje nerovnováhu východiskových bodov medzi testovými a kontrolnými skupinami, dosahuje lepšie zrovnávanie oboch skupín a tým pádom umožňuje reálne a potenciálne účelové komparatívne analýzy. Po korekcii propenzityho hodnotenia sú východiskové charakteristiky oboch skupín výraznejšie, vďaka čomu porovnania klinických výsledkov dosahujú vyššiu mieru spoľahlivosti. Kľúčové výsledky po 6 mesiacoch a 1 roku propenzityho analýzy (porovnávajúce údaje zo štúdií Absorb BVS a XIENCE V) sa prezentujú prostredníctvom metódy väzneného inverzného propenzityho hodnotenia (IPSW)<sup>6</sup>. Propenzitná analýza v neskorších časových okamihoch bude realizovaná formou doplnkových údajov po sprístupnení údajov z prebiehajúcich skúšok. Výsledky tohto porovnania sa overujú prostredníctvom prebiehajúcich klinických skúšok.

##### 8.5.1 6-mesačná analýza propenzity

Na účely tejto analýzy po 6 mesiacoch sa používajú údaje tridsaťosem pacientov z ABSORB skupiny 1 z kohorty B a 7 pacientov XIENCE V liečených pomocou 3,0 x 18 mm stentov zo skúšky SPIRIT FIRST a SPIRIT II s údajmi QCA po 6 mesiacoch. Nekorigovaný výskyt MACE po 6 mesiacoch dosahoval hodnoty 2,63 % (1/38) resp. 4,11 % (3/73).

**Výsledky:** Úpravou skóre propenzity vyplnila úprava veľkosti vzoriek na 34 (Absorb BVS) a 66 (XIENCE V) z 38, resp. 73 vo vetvách bez úpravy. Upravené údaje boli vyváženjšie z hľadiska východiskových demografických a angiografických charakteristík oboch vetiev. Po 6 mesiacoch boli ich klinické výsledky a angiografické výsledky porovnateľné. Upravené podiely MACE po 6 mesiacoch boli 2,01 % (0,7/34), resp. 5,27 % (3,5/66) pre vetvy Absorb BVS a XIENCE V (tažba č. 8) s nižším zaznamenaným podielom MACE u Absorb BVS, čo je trend, ktorý zodpovedá výsledkom z neupravených skupínach.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

**Tažba 6. č. 8: MACE po 6 mesiacoch z upravených údajov IPSW**

| Klinický výsledok po 6 mesiacoch | Systém Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)           | Hodnota P |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| MACE<br>[95 % CI]                | 2,01% (0,7)<br>[0,00%, 6,73%] | 5,27% (3,5)<br>[0,00%, 10,66%] | 0,4398    |

6-mesačná oneskorená strata v pomôcku vo vetvách na základe úpravy IPSW bola 0,14 ± 0,18 pre systém Absorb BVS v porovnaní s 0,12 ± 0,26 u XIENCE V EECSS, čo predstavuje nevýznamný rozdiel výsledkov medzi systémami Absorb BVS a XIENCE V EECSS (P = 0,68). Podobné ani rozdiely v priemere stenit v pomôcku, oneskorená strata v segmente a v priemere stenit v segmente neboli významne medzi dvoma pomocníkmi v tejto upravenej analýze skóre propenzity (tažba č. 9).

**Tažba 6. č. 9: Angiografické výsledky po 6 mesiacoch z upravených údajov IPSW**

| Výsledky QCA po 6 mesiacoch       | Systém Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Hodnota P |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------|
| Priemer stenózy v pomôcku v %     | 17,59 ± 8,61                  | 15,27 ± 9,50         | 0,2347    |
| Priemer stenózy v segmente v %    | 23,87 ± 9,48                  | 23,83 ± 12,23        | 0,987     |
| Oneskorená strata v pomôcku (mm)  | 0,14 ± 0,18                   | 0,12 ± 0,26          | 0,6849    |
| Oneskorená strata v segmente (mm) | 0,11 ± 0,29                   | 0,08 ± 0,28          | 0,7186    |

##### 8.5.2 1-ročná analýza propenzity

Pred úpravou propenzity bolo k dispozícii spolu 314 pacientov v štúdiu Absorb BVS zvolených z kohorty B a priebežného dátového súboru ABSORB EXTEND a 905 pacientov XIENCE V zvolených zo štúdií SPIRIT FIRST, SPIRIT II a SPIRIT III s 1-ročným následným sledovaním, bez ohľadu na veľkosť pomôcky použitej na liečbu. Nekorigovaný výskyt MACE po 1 roku dosahoval hodnoty 5,41 % (17/314) resp. 5,64 % (5/905).

**Výsledky:** Po úprave propenzity zostalo na účely komparatívnej analýzy 282 pacientov Absorb BVS a 583 pacientov XIENCE V. Zdokonalené vyváženie sa dosiahlo medzi oboma kohortami, pričom najvýraznejšie zmeny boli pozorované v charakteristikách lézií, ktoré sa medzi kohortami Absorb BVS a XIENCE V prestali líšiť. Výskyt IM, ID-TLVR, MACE a TLF (zlyhanie cieľovej lézie definované ako srdcová smrť, IM a ID-TLVR v spojitosti s cieľovou cieľou) sa porovnali medzi upravenými kohortami po 37, 193 a 393 dňoch. Zhmuriteľné kľúčových výsledkov po 1 roku je zaznamenané v **tažbe 6. č. 10**. Po úprave zostali výskyt MACE porovnateľné, pričom početné nižší výskyt bol dosiahnutý v prípade Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) v porovnaní s XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Príslušné výskyt trombozy výstupu/stentu neboli štatisticky odlišné (0,40 % v porovnaní s 0,52 %, P = 0,80).

**Tažba 6. č. 10: Klinické výsledky po 1 roku z kohort s úpravou IPSW**

| Klinické výsledky po 1 roku                                                   | Absorb BVS<br>(N = 282) | XIENCE V<br>(N = 583)   | Hodnota P |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| MACE<br>[95 % CI]                                                             | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,63%<br>[3,76%, 7,50%] | 0,35      |
| IM<br>[95 % CI]                                                               | 2,64%<br>[0,77%, 4,51%] | 2,52%<br>[1,25%, 3,80%] | 0,92      |
| ID-TLVR<br>[95 % CI]                                                          | 1,95%<br>[0,33%, 3,56%] | 3,10%<br>[1,70%, 4,51%] | 0,33      |
| TLF<br>[95 % CI]                                                              | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,09%<br>[3,30%, 6,87%] | 0,54      |
| Zaručená/<br>pravdepodobná<br>tromboza cieľnej<br>výstupu/stentu<br>[95 % CI] | 0,40%<br>[0,0%, 1,14%]  | 0,52%<br>[0,0%, 1,11%]  | 0,80      |

**Diskusia:** Metóda upraveného hodnotenia propenzity pomohla dosiahnuť vyvážené charakteristiky východiskových hodnôt medzi skupinami XIENCE V a Absorb BVS z rôznych skúšok ABSORB a SPIRIT. Upravené výsledky naznačili, že systém Absorb BVS je porovnateľný so stentom XIENCE V pokiaľ ide o vnútrostenit oneskorenú stratu po 6 mesiacoch a o klinické výsledky po 6 mesiacoch a 1 roku po implantácii, a zároveň potvrdzuje porovnateľnosť systémov Absorb BVS a XIENCE V vzhľadom na vyššie uvádzaných parametrov v nekorigovaných údajoch.

##### 8.5.3 2-ročná analýza propenzity

Podľa údajov k hraničnému dátumu 19. júla 2013 bolo pred analýzou párovania hodnotenia propenzity počty 2 rokov k dispozícii 250 pacientov BVS a 887 pacientov XV. Po párovaní zostalo na účely komparatívnej analýzy 178 pacientov BVS a 293 pacientov XV.

**Výsledky:** Po korekcii párovania hodnotenia propenzity výskyt MACE a TLF počas 2 rokov zostal medzi Absorb BVS kohortou a XIENCE V kohortou rovnaký (6,7 % oproti 6,9 % v prípade MACE a 6,2 % oproti 8,2 % v prípade TLF). V porovnaní s XIENCE V kohortou vykázala BVS kohorta trend nižšieho výskytu ID-TLVR a srdcovej smrti, ktoré rozdiely neboli až tak významné. Výskyt TVF počas 2 rokov sa v skupine BVS počtovo znižuje (7,3 % v porovnaní s 12,3 %, p = 0,09). Upravená zarúčená/pravdepodobná tromboza cieľnej výstupu/stentu bola po 2 rokoch rovnaká u Absorb BVS a XIENCE V (0,6 %; 95 % CI [0,01 %, 3,09 %] v porovnaní s 1,4 %; 95 % CI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Súhrn kľúčových údajov je uvedený v **tažbe 6. č. 11**.

**Tažba 6. č. 11: Klinické výsledky po 2 rokoch z kohort s úpravou IPSW**

| Klinické výsledky po 2 rokoch | Absorb BVS<br>(N = 178) | XIENCE V<br>(N = 293)   | Hodnota P |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| Srdcová smrť<br>[95 % CI]     | 0,0%<br>[0,00%, 2,05%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]  | 0,30      |
| IM<br>[95 % CI]               | 4,5%<br>[1,96%, 8,66%]  | 4,4%<br>[2,38%, 7,47%]  | 1,00      |
| ID-TLVR<br>[95 % CI]          | 3,4%<br>[1,25%, 7,19%]  | 3,8%<br>[1,89%, 6,62%]  | 1,00      |
| TLF<br>[95 % CI]              | 6,2%<br>[3,12%, 10,79%] | 8,2%<br>[5,32%, 11,94%] | 0,47      |

|                                                                        |                         |                          |      |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------|
| MACE<br>[95 % CI]                                                      | 6,7%<br>[3,53%, 11,48%] | 8,9%<br>[5,88%, 12,73%]  | 0,49 |
| TLF<br>[95 % CI]                                                       | 7,3%<br>[3,95%, 12,17%] | 12,3%<br>[8,76%, 16,60%] | 0,09 |
| Zaručená/<br>pravdepodobná<br>tromboza cieľnej<br>výstupu<br>[95 % CI] | 0,6%<br>[0,01%, 3,09%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]   | 0,65 |

**Poznámka:** Kompozity (srdcová smrť, IM a ID-TLVR) sa uvádzajú ako nehierarchické

**Diskusia:** Porovnateľnosť Absorb BVS a XIENCE V preukázala vnútroyštudijnou oneskorenú stratu po 6 mesiacoch (iba kohorta B) a klinické výsledky po 6 mesiacoch a 1 roku sa zachovali 2 roky po implantácii. Kolektívne údaje potvrdzujú porovnateľnosť Absorb BVS a XIENCE V podľa propenzitnej analýzy.

#### 8.6 Prínosy technológie bioresorbovateľnej výstupu Absorb

V rámci klinického výskumu ABSORB kohorty A systém Absorb BVS preukázal vynikajúce dlhodobé klinické výsledky s nízkym výskytom príhod MACE v období do 5 rokov s úplnou absenciou srdcovej smrti, ID-TLVR, netransmurálneho IM a trombozy cieľnej výstupu. Klinický výskum ABSORB kohorty B potvrdzuje tieto výsledky v období do 3 rokov vrátane výsledkov porovnateľných s XIENCE V. Takisto klinické výsledky ABSORB EXTEND po 2 rokoch potvrdzujú výsledky kohorty A a B. Absorb BVS tým pádom plní všetky funkcie účelného stentu vylučujúceho liečivo, pričom zároveň poskytuje potenciálne benefity s vylúčením do budúcnosti vzhľadom na absenciu permanentného metalického implantátu. Postupné zmiznutie cieľnej výstupu umožňuje priebeh vaskulárneho hojenia a obnovy funkcie cievy, ako sa uvádza vo výsledkoch vazomotorickej funkcie po 2 rokoch (časť **8.2.4–8.2.5**). Absencia permanentného metalického implantátu vo vaskulárnom tkanive môže uľahčiť retné opakované intervencie na cieľovej cievi/leži alebo postranných vetvách perkutánnymi alebo chirurgickými prostriedkami, čo umožňuje uplatniť širšie spektrum možností liečby po bioresorbci výstupu. V neposlednom rade, polymerické implantáty na rozdiel od permanentných metalických implantátov nespôsobujú vznik fragmentov na snímkach počas neinvazívneho vyhodnocovania CT alebo MR. Toľko se sebou prináša ďalšie výhody v podobe vyššej kompatibility polymerickej bioresorbovateľnej výstupu so stále hojnšie využívaným neinvazívnym kontrolným snímkovaním, ako je tomu v prípade metalických stentov, s čím sa môžu potenciálne spájať výhody nielen pri práci s pacientom, ale aj v ekonomickej sfére.

#### 9.0 VÝBER A LIEČBA PACIENTOV

##### 9.1 Individuálne posúdenie liečby

Pred použitím systému Absorb BVS treba u každého pacienta posúdiť vyššie popísané riziká a prínosy. Hodnotenie faktorov výberu pacientov má zahŕňať posúdenie rizika antiagregačnej terapie. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom s nedávnou aktívnou gastritídou alebo peptickým vredom.

So systémom Absorb BVS sa musia užívať antitrombotiká. Lekári má v rámci všeobecnej praxe pri určovaní konkrétneho/antikogulačného režimu pre svojich pacientov využívať informácie z klinických skúšok SPIRIT a skúšok systému ABSORB spolu s aktuálnou literatúrou o účyných stenoch vylučujúcich liečivo/cievných výstupu a o špecifických potrebách jednotlivých pacientov. Odporúča sa doba trvania najmenej šesť mesiacov.

Je veľmi dôležité, aby pacient po zákroku dodržiaval odporúčania týkajúce sa antitrombotickej liečby. Predčasné vysadenie predpísanej antiagregačnej medicíny môže spôsobiť zvýšenie rizika trombozy, IM alebo smrti. Ak sa pred PCI očakáva chirurgický alebo dentálny zákrok, ktorý si vyžaduje predčasné ukončenie alebo dočasné prerušenie antitrombotickej liečby, ošetrujúci lekár a pacient musia starostlivo zvážiť, či je cieľná cieva výstupu vylučujúca everolimus a súvisiaca odporúčaná antitrombotická terapia vhodná voľba pre PCI. Následne po PCI, ak by bol odporúčaný chirurgický alebo dentálny zákrok, musia byť zvažované riziká a prínosy zákroku z hľadiska možného rizika spojeného s predčasným alebo dočasným ukončením antitrombotickej terapie.

Pacientov, ktorí vyžadujú predčasné ukončenie antiagregačnej liečby sekundárne po významnom aktívnom krvácaní, treba pozorne monitorovať v súvislosti so srdcovými príhodami a ihneď po stabilizácii musia čo najskôr obnoviť antiagregačnú terapiu podľa uvažovania svojich ošetrujúcich lekárov.

#### 10.0 INFORMÁCIE O KLINICKOM POUŽÍVANÍ

##### 10.1 Kontrola pred použitím

Pred použitím systému Absorb BVS opatrne vyberte systém z obalu a skontrolujte, či nie je zohnutý, zlomený ani inak poškodený. Skontrolujte, či cievná výstuh nepresahuje za röntgenokontrastné značky balónika a či je stále dobre nalosovaná na balónikový katéter. Pri zistení akéhokoľvek poškodenia výstuh nepoužívajte.

##### 10.2 Požadované vybavenie

- vodiaci katéter (katéter) s minimálnym vnútorným priemerom 6F/0,070"/1,8 mm s tvarom vhodným pre cieľovú cieľ,
- 2–3 injekčné striekačky (10–20 ml),
- 1000/1500 ml heparinizovaného fyziologického roztoku (HepNS),
- 0,014 palcov (0,36 mm) x 175 cm (minimálna dĺžka) vodiaci drôt,
- obojstranný hemostatický ventil s minimálnym vnútorným priemerom 0,096 palca (2,44 mm),
- kontrastná látka nedejajúca v pomere 1:1 s fyziologickým roztokom,
- nafukovacia pomôcka,
- trojcestný uzatvárací kohút,
- rotátor,
- zavadzač vodiaceho drôtu.

##### 10.3 Výber cievy a lézie

- Na posúdenie vhodnosti minimálneho priemeru cieľovej cievy a výber vhodnej veľkosti Absorb BVS sa odporúča kvantitatívna technika zobrazovania.
- V **tažbe 6. č. 12** sa uvádzajú rozsahy priemerov cieľovej cievy, ktoré sa ošetrujú zákrokom, spolu s priemerom Absorb BVS, ktorý má byť použitý.

**Tažba 6. č. 12: Rozsahy priemerov cieľovej cievy a priemer Absorb BVS, ktoré je možné použiť**

| Distálny a proximálny priemer cieľovej cievy | Priemer Absorb BVS, ktorý má byť použitý |
|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm a ≤ 3,0 mm                          | 2,5 mm                                   |
| ≥ 2,5 mm a ≤ 3,3 mm                          | 3,0 mm                                   |
| ≥ 3,0 mm a ≤ 3,8 mm                          | 3,5 mm                                   |

- V prípadoch, keď je kombinácia priemeru cieľovej cievy a dĺžky cieľovej lézie vhodná na oštenie niekoľkými veľkosťami cieľnej výstuže, výber veľkosti cieľnej výstuže a je na posúdení lekára.

#### 10.4 Príprava

##### 10.4.1 Odstránenie obalu

**Poznámka:** Puzdro z hliníkovej fólie predstavuje sterilnú bariéru. Sterilný výrobok sa nachádza v tomto puzdre, t. j. neexistuje žiadne ďalšie puzdro.

1. Otvorte puzdro tak, že fóliu začnete odlepovať smerom od homého rohu.
2. Opatrne vytiahnite zavádzací systém z ochrannej trubice a pripravte ho.
3. Počas vytahovania systému trubici hypotube neohýbajte ani neskrúčajte.

##### 10.4.2 Odstránenie dvojvrstvového puzdra

1. Distálny katéter podržte jednou rukou a druhou rukou uchopíte iba žlté vonkajšie puzdro a opatrne ho vysúvajte distálne.
2. Pozdĺžne oddelenie na vnútornom puzdre sa otvorí a bude viditeľné.
3. Pokračujte v distálnom vysúvaní žltého puzdra, až kým sa vnútorná a vonkajšia vrstva dvojvrstvového puzdra aj styletu neuvolnía zo systému katétra, čím súběžne vytiahnete stylet a dvojvrstvové puzdro zo zavádzacieho systému. Pozri časť **6.1 Bezpečnostné opatrenia pri manipulácii s cievnou výstužou**. Zariadenie nepoužívajte, ak sa puzdro nedá odstrániť, ako je uvedené.
4. Skontrolujte, či cievná výstuž nepresahuje za röntgenkontrastné značky balónika a či nie sú zdvihnuté niektoré vzpery cieľnej výstuže. **Pri zistení akéhokoľvek poškodenia výstuž nepoužívajte.**

##### 10.4.3 Preplach lúmenu pre vodiaci drôt

1. Lúmen pre vodiaci drôt prepláchnite HepNS, kým kvapalina nevychádza z výstupného zárezu vodiaceho drôtu.  
**Poznámka:** Počas preplachovania lúmenu vodiaceho drôtu nemanipulujte s cievnou výstužou, pretože môže dôjsť k narušeniu umiestňovania cieľnej výstuže na balónik.

##### 10.4.4 Príprava zavádzacieho systému

1. Pripravte nafukovaciu pomôcku a injekčnú striekačku so zriedenou kontrastnou látkou.
2. Nafukovaciu pomôcku/injekčnú striekačku pripievite k uzatváraciemu kohútu; pripojte ju k nafukovaciemu otvoru. Počas pripájania trubice hypotube k nafukovacej pomôcku/injekčnej striekačke ju neohýbajte.
3. S hrotom nadol nasmerujte zavádzací systém do zvislej polohy.
4. Otvorte uzatvárací kohút do zavádzacieho systému, na 30 sekúnd pripojte podtlak, uvoľníte do neutrálnej polohy na naplnenie kontrastnou látkou.
5. Zatvorte uzatvárací kohút do zavádzacieho systému; vypustíte z nafukovacej pomôcky/injekčnej striekačky všetok vzduch.
6. Zopakujte kroky 3 až 5, kým neodstránite všetok vzduch. Ak sa budú bubliny naďalej tvoriť, nepoužívajte výrobok.
7. Ak sa používa injekčná striekačka, pripravenú nafukovaciu pomôcku pripojte k uzatváraciemu kohútu.
8. Otvorte uzatvárací kohút do zavádzacieho systému.
9. Nechajte v neutrálnej polohe.

**Poznámka:** Vyznačený priemer cieľnej výstuže znamená **vnútorný** priemer roziahnutej cieľnej výstuže.

##### 10.5 Postup zavádzania

1. Pripravte miesto cieľného prístupu podľa štandardnej praxe.
2. **Léziu vopred roziahnite pomocou perkutáneho transluminálneho koronárneho angioplastického katétra.** Odporúčame vykonať predbežnú dilatáciu, ktorú môžete použiť aj na nastavenie správnej veľkosti cievy.  
**Poznámka:** Obmedzte dĺžku predbežnej dilatácie pomocou balónika PTCA, aby ste zabránili vytvoreniu oblasti poranenia cievy, ktorá sa nachádza za hranicami cieľnej výstuže Absorb.  
3. Pred ukončením RVD v cieľovej zóne intrakoronárne podajte štandardnú dávku nitroglycerínu.
4. Udržiavajte neutrálny tlak na nafukovacej pomôcku. Otočný hemostatický ventil otvorte najširšie, ako dá.
5. Zavádzací systém potiahnite späť na proximálnu časť vodiaceho drôtu, pritom udržiavajte polohu vodiaceho drôtu pozdĺž cieľovej lézie.
6. Zasuňte zavádzací systém po vodiacom drôte do cieľovej lézie. Pomocou röntgenkontrastných značiek balónika umiestnite cievnú výstuž po dĺžke lézie. Polohu cieľnej výstuže potvrdte angiografiou.  
**Poznámka:** Ak sa pred umiestnením vyžaduje odstránenie systému cieľnej výstuže, uistite sa, že vodiaci katéter je vzhľadom na zavádzací systém cieľnej výstuže koxiálne umiestnený, a zavádzací systém cieľnej výstuže opatrne vytiahnite do vodiaceho katétra. Ak by ste **kedykoľvek** počas vytahovania cieľnej výstuže do vodiaceho katétra pocítili **neobvyklý odpor**, zavádzací systém cieľnej výstuže a vodiaci katéter musíte **vytiahnuť ako jeden celok**. Tento postup vykonávajte pomocou priamej fluoroskopie vizualizácie.  
7. Uťahnite otočný hemostatický ventil. Cievná výstuž je teraz pripravená na umiestnenie.

##### 10.6 Postup umiestňovania

1. **UPOZORNENIE: Vnútorný priemer cieľnej výstuže in vitro, nominálny tlak a RBP sa uvádzajú na etikete výrobku.**
2. Pred umiestnením pomocou röntgenkontrastných značiek balónika znovu potvrdte správnu polohu cieľnej výstuže vzhľadom na cieľovú léziu.
3. Cievnú výstuž umiestnite pomalým natlakovaním zavádzacieho systému s prírastkom po **2 atm vždy po 5 sekundách**, až kým cievná výstuž nebude úplne roziahnutá. Tlak udržiavajte počas 30 sekúnd. Napustením cieľnej výstuže na minimálny nominálny tlak ju úplne roziahnete. Uznávaná praxe sa vo všeobecnosti zameriava na počítačový tlak pri umiestňovaní, ktorý zvaží vnútorný pomer cieľnej výstuže a priemeru referenčnej cievy o 1,1.  
**UPOZORNENIE: Neprekračujte menovitý tlak RBP 16 atm (1621 kPa) uvedený na etikete výrobku ani maximálny umiestňovací priemer cieľnej výstuže.**

4. Na správne posúdenie priemeru cieľnej výstuže v porovnaní s priermi proximálnej a distálnej natívnej koronárnej artérie (priemery referenčných cievy) počas rozťahovania cieľnej výstuže použite vizualizáciu pomocou fluoroskopie. Optimálne roziahnutie a správne dosiahnutie cieľnej výstuže dosiahnete tak, že cievná výstuž sa bude úplne dotýkať steny artérie.
5. Ak je to potrebné, zavádzací systém môže byť opätovne natlakovaný, aby bola zaručená úplná apozícia cieľnej výstuže do steny artérie.  
Pomocou cieľnej výstuže Absorb úplne pokryte celú léziu a úsek oštetrený balónikom (vrátane disekcií), čím dosiahnete správne prekrytie zdravého tkaniva cievnou výstužou proximálne a distálne k lézii.
6. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke na 30 sekúnd balónik vypustíte. Skôr ako sa pokúsíte pohnúť zavádzacím systémom, uistite sa, že sa balónik úplne vypustil. Ak počas vytťahovania zavádzacieho systému cieľnej výstuže pocítite neobvyklý odpor, upriamte pozornosť na polohu vodiaceho katétra.  
**Poznámka:** Postup pri vytťahovaní zavádzacieho systému cieľnej výstuže nájdete v časti **10.8 Postup odstránenia**.
7. Pomocou štandardných angiografických techník potvrdte polohu cieľnej výstuže a jej umiestnenia. Ak chcete dosiahnuť optimálne výsledky, cievnou výstužou pokryte celý segment stenoticko artérie. Na správne posúdenie optimálneho priemeru roziahnutej cieľnej výstuže v porovnaní s priermi proximálnej a distálnej koronárnej artérie (priemery referenčných cievy) počas rozťahovania cieľnej výstuže použite vizualizáciu pomocou fluoroskopie. Optimálne roziahnutie dosiahnete vtedy, ak sa cievná výstuž bude úplne dotýkať steny artérie. Pomôžte vám v tom bežná angiografia, intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) alebo optická koherentná tomografia (OCT).
8. **Odporúča sa postdilatacia pomocou nekompatibilného balónika** podľa postupu v časti **10.7**, ak je postdilátovaný segment v dovolenom rozmedzí roziahnutia cieľnej výstuže.

##### 10.7 ĎALŠIE ROZŤAHOVANIE UMIESTNEJ CIEVNEJ VÝSTUŽE

1. **UMIESTNENÉ CIEVNE VÝSTUŽE NENECHÁVAJTE NEDOSTATOČNE DILATOVANÉ.** Umiestnená cievná výstuž by mala dobre dosádzať na stenu cievy. Ak chcete dosiahnuť optimálne dosiahnutie cieľnej výstuže, odporúčame vám vykonať postdilataciu pomocou nízkoprofilového, vysokotlakového, nekompatibilného balónika, ak je postdilátovaný segment v dovolenom rozmedzí roziahnutia cieľnej výstuže. Vystužený segment by mal byť opatrne prekřížený prolabovaným vodiacim drôtom, aby sa zabránilo narušeniu geometrie cieľnej výstuže. Postdilatacia sa musí vykonávať iba s balónikmi s veľkosťou v rámci medzných hodnôt cieľnej výstuže. **Pred dilatáciou ste povinní naštudovať si tabuľku zhody zvoleného nekompatibilného balónika a použiť náležitý maximálny tlak, aby nemohlo dôjsť k nadmernej dilatácii výstuže.** Limit dilatácie výstuže je 0,5 mm nad nominálnym priemerom v prípade všetkých rozmerov výstuží.  
**UPOZORNENIE: Cievnú výstuž nediatujte viac ako na limit dilatácie, ktorý predstavuje hodnotu 0,5 mm nad nominálnym priemerom. Nadmerná dilatácia môže spôsobiť poškodenie výstuže.**

| Menovitý priemer cieľnej výstuže | Limit dilatácie                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------|
| 2,5 mm                           | 3,00 mm<br>Maximálny postdilatačný priemer |
| 3,0 mm                           | 3,50 mm<br>Maximálny postdilatačný priemer |
| 3,5 mm                           | 4,00 mm<br>Maximálny postdilatačný priemer |
2. Ak je potrebná viac ako jedna Absorb BVS na pokrytie lézie a úseku oštetreného balónikom, navrhujeme, aby sa cievné výstuže prekryvali minimálne o 1 mm a najviac o 4 mm, aby sa tak predišlo restenóze medzery. Aby ste zaručili, že medzi cievnymi výstužami nezostanú žiadne medzery, páskové značky balónika na druhom Absorb BVS by sa pred roziahnutím mali nachádzať vnútri už umiestnenej cieľnej výstuže. Na oštenenie jednej lézie sa odporúča nepoužívať viac ako dve Absorb BVS.
3. Skontrolujte, či konečný priemer cieľnej výstuže zodpovedá priemeru referenčnej cievy, aby sa **ZARUČILO DOBRÉ PRILIEHANIE CIEVNEJ VÝSTUŽE K STENE CIEVY**. Opätovne potvrdte polohu cieľnej výstuže a výsledky angiografie. Opakujte nafukovanie dovtedy, kým ich nedosiahnete.

##### 10.8 Postup odstránenia

**Vytiahnutie zavádzacieho katétra cieľnej výstuže/postdilatačného balónika z umiestnenej cieľnej výstuže:**

1. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke balónik vypustíte. Väčšie a dlhšie balóniky sa budú vypúšťať dlhšie (až 30 sekúnd) ako menšie a kratšie balóniky. Pomocou fluoroskopie potvrdte vypustenie balónika.
  2. Tlak v nafukovacej pomôcke nastavte na podtlak alebo neutrálny tlak.
  3. Úplne otvorte otočný hemostatický ventil.
  4. Stabilizujte polohu vodiaceho katétra hneď za ústím koronárnej artérie a upevnite ho na mieste. Udržiavajte polohu vodiaceho drôtu pozdĺž vystuženého segmentu.
  5. Pomocou pomalého a stáleho tlaku opatrne vytiahnite zavádzací systém cieľnej výstuže.
  6. Uťahnite otočný hemostatický ventil.  
**Ak počas vytťahovania katétra z umiestnenej cieľnej výstuže pocítite odpor, na zlepšenie opätovného vypustenia balónika použite nasledujúce kroky:**
    - Balónik znovu napustite na nominálny tlak, potom ho vypustíte a zmeríte tlak na neutrálny.
    - Zopakujte vyššie uvedené kroky 1 až 5.
    - Ak chcete zabezpečiť optimálne priliehanie, po odstránení balónika znovu skontrolujte oblasť s cievnou výstužou.
- Poznámka:** Ak by ste **kedykoľvek** po úspešnom vytiahnutí balónika z umiestnenej cieľnej výstuže a počas vytťahovania zavádzacieho systému cieľnej výstuže alebo postdilatačného balónika do vodiaceho katétra pocítili **akýkoľvek odpor, celý systém vytiahnite ako jeden celok**. V časti **6.4 Bezpečnostné opatrenia pri odstraňovaní cieľnej výstuže alebo systému** nájdete konkrétne pokyny na odstránenie zavádzacieho systému.

# Absorb

## Система с биорезорбируемо съдово скеле

### ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРИ

#### Съдържание

- 1.0 ОПИСАНИЕ НА УРЕДА
- Таблица 1: Съдържание на медикамент в Absorb BVS
- Таблица 2: Спецификации на уреда *in vitro*
- Таблица 3: Показания на индикаторния прозорец TagAlert, инструкции за употреба и изхвърляне
- 2.0 КАК СЕ ДОСТАВЯ
- 3.0 ПОКАЗАНИЯ
- 4.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- 5.0 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
- 6.0 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ
- 6.1 Работа със скелето – предпазни мерки
- 6.2 Поставяне на скелето – предпазни мерки
- 6.3 Приложение заедно с други процедури
- 6.4 Отстраняване на скелето/системата – предпазни мерки
- 6.5 След имплантация – предпазни мерки
- 6.6 Безопасност при ядрено-магнитен резонанс
- 6.7 Лекарствени взаимодействия
- 6.8 Бременност
- 7.0 СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
- 7.1 Наблюдавани странични ефекти
- 7.2 Потенциални странични ефекти
- 8.0 КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА СИСТЕМАТА ABSORB BVS
- 8.1 Клинично изпитване ABSORB
- 8.2 Кохорта А на ABSORB
- 8.2.1 Методология и текущ статус
- 8.2.2 Клинични резултати след 5 години
- 8.2.3 Таблица 4: Клинични резултати след 5 години
- 8.2.4 Резултати от ангиография, IVUS и OCT след 180 дни и 2 години
- 8.2.4 Резултати за вазомоторната функция след 2 години
- 8.2.4 Фигура 1: Резултати от тестове с ацетихолини и Methergine за проксималния, третирания и дисталния сегмент
- 8.2.5 Обсъждане
- 8.3 Кохорта В на ABSORB
- 8.3.1 Методология и текущ статус
- 8.3.2 Клинични резултати за цялата Кохорта В
- 8.3.2 Таблица 5: Йерархични клинични резултати за Кохорта В (ITT популация)
- 8.3.3 Резултати от ангиография, IVUS и OCT след 180 дни, 1, 2 и 3 години
- 8.3.4 Обсъждане
- 8.4 ABSORB EXTEND
- 8.4.1 Методология и текущ статус
- 8.4.2 Обобщение на клиничните резултати до 1 година (междинни данни)
- 8.4.2 Таблица 6: ABSORB EXTEND Брой на пациентите с исхемично обусловени странични ефекти за 393 дни (Популация на всички регистрирани пациенти)
- 8.4.3 Обобщение на клиничните резултати до 2 години (междинни данни)
- 8.4.3 Таблица 7: ABSORB EXTEND Брой на пациентите с исхемично обусловени странични ефекти за 758 дни (Популация на всички регистрирани пациенти)
- 8.5 Анализ по коригиран скор за вероятност за системата Absorb BVS и XIENCE V
- 8.5.1 Вероятностен анализ след 6 месеца
- 8.5.1 Таблица 8: MACE след 6 месеца, изведени от коригираните чрез IPSW данни
- 8.5.1 Таблица 9: Ангиографски резултати след 6 месеца, изведени от коригираните чрез IPSW данни
- 8.5.2 Вероятностен анализ след 1 година
- 8.5.2 Таблица 10: Клинични резултати след 1 година от коригираните чрез IPSW кохорти
- 8.5.3 Вероятностен анализ след 2 години
- 8.5.3 Таблица 11: Клинични резултати след 2 години от коригираните чрез IPSW кохорти
- 8.6 Предимства на технологията с биорезорбируемо скеле Absorb
- 9.0 ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ
- 9.1 Индивидуален подход в лечението
- 10.0 ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ
- 10.1 Проверка преди употреба
- 10.2 Необходими материали
- 10.3 Избор на съд и лезия
- 10.3 Таблица 12: Диаметри на прицелния съд и съответен диаметър на Absorb BVS
- 10.4 Подготовка
- 10.4.1 Отстраняване на опаковката
- 10.4.2 Отстраняване на двупластовата обвивка
- 10.4.3 Промиване на лумена за водача
- 10.4.4 Подготовка на системата за подаване
- 10.5 Процедура по подаване
- 10.6 Процедура по разгръщане
- 10.7 Допълнително разширяване на разгънатото скеле
- 10.8 Процедура по отстраняване

#### 1.0 ОПИСАНИЕ НА УРЕДА

- Системата с биорезорбируемо съдово скеле (BVS) Absorb включва:
- Предварително монтирано скеле от полимер поли (L-лактид) (PLLA), покрито със смес от антипролиферативния медикамент everolimus и полимер поли (D,L-лактид) (PDLLA) в съотношение 1:1. Напичната доза everolimus на скелето е показана в **Таблица 1**.

Таблица 1: Съдържание на медикамент в Absorb BVS

| Диаметър на скелето (mm) | Дължина на скелето (mm) | Доза на медикамента (µg) |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 2,5; 3,0                 | 8                       | 76                       |
| 2,5; 3,0                 | 12                      | 114                      |
| 2,5; 3,0                 | 18                      | 181                      |
| 2,5; 3,0                 | 23                      | 228                      |
| 2,5; 3,0                 | 28                      | 276                      |
| 3,5                      | 12                      | 135                      |
| 3,5                      | 18                      | 197                      |
| 3,5                      | 23                      | 246                      |
| 3,5                      | 28                      | 308                      |

- Четири рентгеноконтрастни маркера, разположени на крайните пръстени на скелето, маркират дължината на скелето преди и след разгръщане в артерията, тъй като скелето Absorb BVS не е видимо под флуороскопски контрол.
- Два рентгеноконтрастни маркера, разположени под балона, маркират флуороскопски работната дължина на балона и местоположението на неразгънатото скеле на системата за подаване на скелето.
- Системата Absorb BVS има система за подаване на скелето с бърза смяна (RX).
- Два проксимални маркера на shaft на системата за подаване (95 cm и 105 cm проксимално спрямо дисталния връх) показват относителната позиция на системата за подаване спрямо края на брахиалния или феморалния водещ катетър. Работната дължина на катетъра е 143 cm.
- Изходът за водача е маркиран с различен цвят върху shaft.

Таблица 2: Спецификации на уреда *in vitro*

| Диаметър на скелето (mm) | Дължина на скелето (mm) | * Минимална съвместимост на водещия катетър (вътрешен диаметър) | ** Номинално налягане на скелето <i>in vitro</i> |     | Изчислено налягане на спукване – RBP |      | Свободна площ на скелето (%) |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|--------------------------------------|------|------------------------------|
|                          |                         |                                                                 | atm                                              | kPa | atm                                  | kPa  |                              |
| 2,5                      | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 68                           |
| 2,5                      | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 68                           |
| 2,5                      | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 68                           |
| 2,5                      | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 68                           |
| 2,5                      | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 68                           |
| 3,0                      | 8                       | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 7                                                | 709 | 16                                   | 1621 | 72                           |
| 3,0                      | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 7                                                | 709 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,0                      | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 7                                                | 709 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,0                      | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 7                                                | 709 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,0                      | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 7                                                | 709 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,5                      | 12                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,5                      | 18                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,5                      | 23                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 73                           |
| 3,5                      | 28                      | 6F (0,070"/1,8 mm)                                              | 6                                                | 608 | 16                                   | 1621 | 74                           |

- \* Вижте спецификациите на отделния производител за еквивалент на френския размер (F).
- \*\* Уверете се, че скелето е напълно разгънато (вижте раздел **10.6 Процедура по разгръщане**). Наляганятия за разгръщане трябва да се базират на характеристиките на лезията.

- TagAlert представлява нестерилизиран термодетектор за следене на температурата при транспортиране и съхранение на системата Absorb BVS. Преди да използвате този продукт, проверете индикатора на TagAlert, разположен в прозорчата отзад на кутията на продукта. Индикаторът трябва да показва само ОК на дигиталния дисплей, както е посочено (**Таблица 3А**). Ако се показва друг екран (**Таблица 3Б**), не използвайте продукта.

Таблица 3: Показания на индикаторния прозорец TagAlert, инструкции за употреба и изхвърляне

|   | Индикаторен прозорец | Инструкции за употреба | Инструкции за изхвърляне                                                                                                        |
|---|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А |                      | Използвайте            |                                                                                                                                 |
| Б |                      | Не използвайте         | TagAlert е устройство, което работи с батерии. Извадете TagAlert от картонената кутия и изхвърлете събрано местните разпоредби. |

#### 2.0 КАК СЕ ДОСТАВЯ

**Стерилизирно** – Това устройство е стерилизирано чрез облъчване с електронни лъчи. Апиrogenно. Не използвайте, ако пакетът е отворен или повреден.

Това устройство за еднократна употреба не може да се използва повторно при друг пациент, тъй като не е проектирано да функционира по предназначение след първата употреба. Промениите в механичните, физичните и/или химичните характеристики, настъпили в резултат на повторна употреба, почистване и/или повторна стерилизация, могат да нарушат цялостта на устройството и/или материалите и да причинят замърсяване поради стенични отвори и/или пространства, и понижена безопасност и/или функционалност на устройството. Липсата на оригиналния етикет може да доведе до неправилна употреба и до невъзможност за проследяване на устройството. Липсата на оригиналната опаковка може да доведе до повреда на устройството, загуба на стерилност, риск за пациента и/или потребителя.

**Съдържание** – Една (1) система с биорезорбируемо съдово скеле Absorb; един (1) термодетектор TagAlert

**Съхранение** – Съхранявайте при температури, по-ниски от 25°C (77°F); разрешават се изключения до 30°C (86°F).

#### 3.0 ПОКАЗАНИЯ

Биорезорбируемото съдово скеле (BVS) Absorb е временно скеле, предназначено да подобри диаметъра на коронарния лумен, което след време ще се резорбира и потенциално ще улесни нормализирането на съдовата функция при пациенти с исхемична болест на сърцето, дължаща се на де лоуо лезии на нативните коронарни артерии. Дължината на третирания лезия трябва да бъде по-малка от номиналната дължина на скелето (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) при диаметри на референтен съд  $\geq 2,0$  mm и  $\leq 3,8$  mm.

#### 4.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Системата Absorb BVS е противопоказана за приложение при:

- Пациенти, при които е противопоказано прилагането на антитромбоцитна и/или антикоагулантна терапия
- Пациенти с известна свръхчувствителност или противопоказания за прилагане на аспирин, хепарин и бивалирудин, клопидогрел, тиклопидин, прасутрел и тикагрелор, everolimus, поли (L-лактид), поли (D,L-лактид) или платина, или пациенти с чувствителност към контрастни вещества, при които не може да се приложи подходяща премедикация

#### 5.0 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Възможните дългосрочни ползи от коронарното устройство Absorb в сравнение с наличните терапии трябва да се потвърдят в допълнителни клинични проучвания.
- Този продукт не трябва да се използва при пациенти, които има вероятност да не спазват препоръчаната антитромбоцитна терапия.
- Пациентите трябва да се подбират внимателно, тъй като употребата на това устройство носи риск от тромбоза на скелето, съдови усложнения и/или кръвене.
- Гераралното приложение на everolimus в комбинация с циклоспорин е свързано с повишени серумни нива на холестерола и триглицеридите. Следователно пациентите трябва да се наблюдават за промяна в липидния профил.
- Лицата, алергични към поли (L-лактид), поли (D,L-лактид), everolimus или платина, могат да проявят алергична реакция към този имплант.
- Не се препоръчва лекуването на пациенти с лезия с прекомерна усуканост проксимално на лезията или в нейните рамки.
- Устройствата (т.е. лезиите), които намаляват вътрешния диаметър на водещия катетър извън минималната съвместимост на водещия катетър на системата Absorb BVS (**Таблица 2**), не трябва да се използват със системата Absorb

BVS. Не вкарвайте дежиле 5-в-6 или 6-в-7 във водещ катетър 6F или 7F, тъй като резултатът ще е вътрешен диаметър, който е прекалено малък, за да се използва със системата Absorb BVS.

- Дилататорът с балон на клетките на разгънатото скеле Absorb BVS може да доведе до неговата повреда.
- За да се минимализират евентуалните повреди на скелето при поставяне, диаметърът на референтния съд за прицелната лезия трябва да се подбере внимателно спрямо диаметъра на скелето и да се направи подходяща подготовка на лезията преди имплантиране на скелето. Не се препоръчва лекуване на пациенти с лезия, която не позволява пълното раздуване на балона за ангиопластика (например: силно калцирана лезия, която не е подготвена адекватно), или пациенти с лезия, която по визуална оценка има остатъчна стеноза над 40% след предварителна дилатация.

## 6.0 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

### 6.1 Работа със скелето – предпазни мерки

- Само за еднократна употреба, еднократно въвеждане.** Не стерилизирате и/или използвайте повторно. Обърнете внимание на срока на годност, отбелязан на опаковката.
- Не изваждайте скелето от системата за подаване,** тъй като това може да повреди скелето и/или да доведе до неговата емболизация. Системата на скелето е предназначена да работи като система.
- Тази система за подаване не трябва да се използва заедно с други стентове.
- Внимавайте да не докосвате или да не увредите по някакъв начин скелето върху балона. Това е много важно при изваждане на катетъра от опаковката, поставяне върху водача и въвеждане през адптера на върхътата се хемостатична клапа и накрайника на водещия катетър.
- Не манипулирайте и не пипайте скелето с пръсти,** тъй като това може да повреди покритието, да доведе до замърсяване или разместване на скелето от балона.
- Използвайте само среда, която е подходяща за раздуване на балона. Не използвайте въздух или друга газова среда, за да раздуате балона, тъй като това може да доведе до неравномерно разширяване и трудност при разгъването на скелето.
- Имплантирането на скелето трябва да се извършва **само** от лекари, които са преминали съответното обучение.
- Поставянето на скелето трябва да се извършва само в болници, в които има възможност за извършване на спешна операция за поставяне на коронарен байпас (CABG).
- При последваща стеноза може да се наложи повторна дилатация на артериалния сегмент, който съдържа скелето. Дългосрочният ефект от повторна дилатация на ендотелизирания скелет засега не е известен.

### 6.2 Поставяне на скелето – предпазни мерки

- Не подготвяйте и не раздувайте предварително системата за подаване преди разгъване на скелето,** освен като е посочено. Използвайте техниката за обхващане на балона, описана в раздел 10.4.4 Подготовка на системата за подаване.
- Определете правилно референтния диаметър за прицелната лезия, за да избегнете свръхразширяване на скелето и да обезпечите доброто му прилягане към стената на съда. Така ще намалите риска от повреждане на скелето.
- Когато въвеждате системата за подаване в съда, не прилагайте отрицателно налягане върху нея. Това може да доведе до разместване на скелето от балона.
- Не въртете катетъра с повече от един (1) пълнен оборот.
- Внимавайте, когато придвижвате напред системата Absorb BVS през лезията. Многократните опити да пресечете лезията могат да доведат до повреда или разместване на скелето.
- Имплантирането на скеле може да доведе до дисекция на съда, дистално или/или проксимално от скелето, и може да причини остро запушване на съда, което да изисква допълнителна интервенция (CABG, допълнителна дилатация, поставяне на допълнителни скелети или друго).
- Не разгъвайте скелето, ако не е поставено правилно в съда. (Вижте раздел 6.4 Отстраняване на скелето/системата – предпазни мерки.)
- При лечение на множество лезии в един и същ съд поставте скеле/стент на дисталната лезия, преди да поставите скеле на проксималната лезия. Поставянето на скеле/стентиранието в този порядък премахва необходимостта да се пресича проксималното скеле при поставяне на дисталното скеле/стент и намалява вероятността от повреда или разместване на проксималното скеле.
- Избягвайте да поставяте скеле през странични клонове с диаметър  $\geq 2.0$  mm.**
- Диаметърът на раздутия балон на системата, използвана за разгъване на скелето, трябва да се доближава до диаметъра на съда. За пълно разгъване на скелето балонът трябва да се раздуе минимум до номиналното налягане.
- Не надхвърляйте изчисленото налягане на спукване (RBP), обозначено на етикета на продукта.** Наблюдавайте наляганата на балона по време на раздуване. Използването на наляганя, по-високи от определените за този продукт на етикета, може да доведе до рутура на балона с възможно увреждане на интимата и дисекция.
- Методите за изтегляне на скелето (използване на допълнителни жила, примки или/или форцети) могат да доведат до допълнителна травма на коронарната съдова мрежа и/или на мястото на съдовия достъп. Усложненията могат да включват кръвене, хематом или псевдоаневризъм.
- Когато се налагат няколко биворезорбируеми съдови скелета Absorb и стентове, излъчващи медикамент, трябва да се използват само биворезорбируеми съдови скелета Absorb или стентове, излъчващи everolimus. Не е проучвано евентуалното взаимодействие с други стентове, излъчващи медикамент, или със стентове с покритие, и затова те трябва да се избягват.
- Стената на експозиция на пациента на медикамента и полимера е пряко свързана с броя на имплантираните скелета. Даден пациент може да получи обща дължина на скелето от 94 mm.
- Безопасността и ефективността на скелето Absorb BVS при пациенти с предишна брахитералия на прицелната лезия или използването на брахитералия при рестоноза в скелето Absorb BVS не са установени. Съдовата брахитералия и скелето Absorb BVS измества артериалното ремоделиране. Не е установено комбинацията между тези два вида лечение.
- Постдilatация с некомплектен балон се препоръчва** при спазване на инструкциите в раздел 10.7, стига постдilatиращият сегмент да е в рамките на допустимите граници на разширение на скелето.
- Неразгънатото скеле може да бъде прибрано във водещия катетър **само веднъж**. Неразгънатото скеле не трябва да се въвежда повторно в артерията, след като е било изтеглено обратно във водещия катетър. Не трябва да се

извършва последващо движение навътре и навън през дистанция край на водещия катетър, тъй като скелето може да се повреди или разместит при прибирането му във водещия катетър.

- Ако усетите съпротивление в който и да е момент по време на отстраняването на неразгънатата система Absorb BVS, **вижте стъпките, посочени в раздел 6.4 Отстраняване на скелето/системата – предпазни мерки.**

В редкия случай на остра оклузия след поставяне на скелето може да се постави бейлаут имплант и да се разгъне в рамките на скелето така, че скелето Absorb BVS да бъде напълно обхванато от бейлаут импланта. Всички влезни запущания трябва да се третират като спешен случай според болничния стандарт.

**Забележка:** Препоръчва се бейлаут интервенциите да се извършват с метален стент, излъчващ everolimus, с подходящия размер.

### 6.3 Използване заедно с други процедури

- Подготовката на съдовете при сложни лезии може да включва използване на различни механични устройства за атеректомия, но безопасността и ефективността не са установени формално при клинични изпитвания с използване на механични устройства за атеректомия (катетри за дирекционална атеректомия, катетри за ротациона атеректомия) или катетри за лазерна ангиопластика съвместно с имплантирането на Absorb BVS.

### 6.4 Отстраняване на скелето/системата – предпазни мерки

- Отстраняване на системата за подаване на скелето преди разгъване на скелето:
    - Ако се наложи отстраняване на системата на скелето преди разгъване, уверете се, че водещият катетър е коаксиално позициониран спрямо системата за подаване на скелето и внимателно изтеглете системата за подаване на скелето във водещия катетър. Ако усетите **необичайно съпротивление в който и да е момент** от изтеглянето на скелето във водещия катетър, системата за подаване на скелето и водещият катетър трябва да се **отстранят като едно цяло**. Това трябва да се извърши при директна визуализация с флуороскопия.
  - Изтегляне на системата за подаване на скелето/балона за постдilatация от разгънатото скеле:
    - Изпуснете балона, като приложите отрицателно налягане върху уреда за раздуване. Изпускането на по-големи и по-дълги балони отнема повече време (до 30 секунди) от по-малките и по-къси балони. Потвърдете изпускането на балона чрез флуороскопия.
    - Настройте уреда за раздуване на „отрицателно“ или „неутрално“ налягане.
    - Стабилизирайте позицията на водещия катетър непосредствено пред коронарния остium и го застопорете на място. Поддържайте позицията на водача в сегмента със скелето.
    - Внимателно отстранете системата за подаване на скелето с бавен и постоянен натиск.
    - Затегнете върхътата се хемостатична клапа.
- Забележки:**
- Ако по време на изтегляне на катетъра от разгънатото скеле възникне съпротивление, изпънете следните стъпки, за да успеете съгъването на балона:**
    - Раздуйте отново балона до номинално налягане, изпуснете го и променете налягането на неутрално.
    - Повторете стъпки от 1 до 5 по-горе.
  - Ако са успели успешно изтегляне на балона от разгънатото скеле усетите съпротивление в който и да е момент** при изтеглянето на системата за подаване на скелето или балона за постдilatация във водещия катетър, **отстранете цялата система като едно цяло**.
  - Неспазването на тези стъпки и/или прилагането на прекомерна сила към системата за подаване може да доведе до загуба или повреда на скелето и/или компонентите на системата за подаване.
  - Ако е необходимо да запазите позицията на водача за последващ достъп до артерията/лезията, оставете водача на място и отстранете всички други компоненти на системата.

### 6.5 След имплантация – предпазни мерки

- Ако се налага да пресичате новоразгънатото скеле с водач, балон, система за подаване или катетри за образни изследвания, внимавайте да не нарушите геометрията на скелето.**
- След процедурата трябва да се приложи антитромбоцитна терапия (вижте раздел 9.1 Индивидуален подход в лечението).

### 6.6 Безопасност при ядрено-магнитен резонанс

Сравнението с металните стентове XIENCE PRIME® показва, че системата Absorb BVS е безопасна при определени условия на ЯМР (MR Conditional) и сканирането е безопасно при следните условия:

- Статично магнитно поле от 3 T или по-малко
- Пространствен градиент от 2500 G/cm или по-малък
- Максимална среднена специфична скорост на абсорбция от цялото тяло (SAR) от 2.0 W/kg (нормален работен режим) за максимум 15 минути сканиране за всяка секвенция

Absorb BVS не би следвало да мигрира при тези условия на ЯМР и не трябва да съществуват притеснения във връзка с нагряване на скелето или маркера. Не се очакват проблеми, свързани с ефекта на горепосочените условия на ЯМР върху съдържанието на медикамента или скоростта на освобождаване на медикамента. Поради свойствата на материалите, ограничените изпитвания в условията за ЯМР, приложими за стента XIENCE PRIME, се отнасят по-консервативно към Absorb BVS. Не е известно дали качеството на образа от ЯМР ще бъде компрометирано, ако изследваната област съвпада или е сравнително близо до позицията на Absorb BVS.

\*За продуктите XIENCE PRIME е извършено неклинично изпитване при единични и перекрещици се конфигурации до 71 mm дължина и данните се съхраняват при Abbott Vascular.

### 6.7 Лекарствено взаимодействие

Everolimus се метаболизира екстензивно чрез цитохром P4503A4 (CYP3A4) в чревната стена и чревния дроб и е субстрат за транспортния белтък P-гликопротеин. Също така everolimus понижавя клиръса на някои предписани медикаменти, когато се приема перорално заедно с циклоспорин (CSA). Следователно при перорално приложение everolimus може да взаимодейства с други медикаменти, които включват (но не се ограничават до) инхибитори и индуктори на изоензимите на CYP3A4; абсорбцията и последващото отделяне на everolimus могат да бъдат повлияни от медикаментите, които засягат тези пътища. Официални проучвания за лекарствените взаимодействия

на системата Absorb BVS не са извършвани. Следователно при вземането на решение за поставяне на скеле Absorb BVS на пациент, който приема медикамент с известно взаимодействие с everolimus, трябва да се отчете рискът от системни и локални лекарствени взаимодействия в съдовата стена.

При перорален прием everolimus може да взаимодейства със следните медикаменти или храни<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4/Pp инхибитори, които може да повишат кръвните концентрации на everolimus:
  - Имуносупресор циклоспорин
  - Противъгъбични агенти (напр. флуконазол, кетоконазол, итраконазол, кетоконазол)
  - Макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин)
  - Блокери на калциевите канали (напр. верапамил, никардипин, дилтиазем)
  - Протеазни инхибитори (напр. нефпиривин, индинавир, ампренавир)
  - Други вещества (напр. цизаприд, метоклопрамид, бромокристин, циметидин, даназол)
- CYP3A4 индуктори, които могат да понижат концентрациите на медикамента everolimus:
  - Антибиотици (напр. рифампин, рифабутин)
  - Антикоагуланти (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)
  - Неуколюцидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. еfavirenц, неvirapин)
  - Глюкокортикоиди (напр. дексаметазон, преднизон, преднизолон)
  - HMGCoA редуктазни инхибитори (напр. сивмвастатин, ловастатин)
  - Други (напр. жълт кантарион)

### 6.8 Бременност

Този продукт (системата Absorb BVS) и everolimus не са тествани при бременни или кърмещи жени или при мъже, възнамеряващи да създават поколение. Не са изследвани ефектите върху развитието на плода. Въпреки че няма противопоказание, рисковете и ефектите върху репродуктивността не са известни към този момент.

### 7.0 СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

#### 7.1 Наблюдавани странични ефекти

Страничните ефекти, наблюдавани при клиничните изпитвания ABSORB, които са свързани с ключовите клинични крайни резултати като смърт, съречена смърт, миокарден инфаркт (MI) (с Q-ълна и без Q-ълна), ревазкуларизация на прицелната лезия (TLR) (чрез перкутана коронарна интервенция [PCI] или коронарен байпас), тромбоза на скелето и исхемично обусловени сериозни съречно-съдови инциденти (MACE) (включващи съречена смърт, MI, исхемично обусловена TLR [ID-TLR]), са представени в Таблица 4. Всички други странични ефекти са включени в раздел 7.2.

#### 7.2 Потенциални странични ефекти

Страничните ефекти, които могат да бъдат свързани с PCI, процедурите за лечение и използването на коронарно скеле в нативни коронарни артерии, включват, но не се ограничават до:

- |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Остро запушване                                                                                                                                                                                                             | Сърдечен арест                                                                         |
| Усложнения при мястото на достъп                                                                                                                                                                                            | Съречена, беподобна или бепречна недостатъчност                                        |
| Миккарден инфаркт                                                                                                                                                                                                           | Съречена тампонада                                                                     |
| Алергична реакция или свръхчувствителност към контрастното вещество или полимер поли (L-лактид) (PLLA), полимер поли (D,L-лактид) (PDLLA) и лекарствени реакции към антитромбоцитните медикаменти или контрастното вещество | Спазмъ на коронарна артерия                                                            |
| Аневризъм                                                                                                                                                                                                                   | Коронарна емболия или емболия на скелето                                               |
| Артериална перфорация                                                                                                                                                                                                       | Коронарна тромбоза или тромбоза на скелето                                             |
| Артериална рутура                                                                                                                                                                                                           | Смърт                                                                                  |
| Артериовенозна фистула                                                                                                                                                                                                      | Дисекция на коронарната артерия                                                        |
| Аритмии, вкл. предсърдни и камерни                                                                                                                                                                                          | Дистална емболия (въздушна, тъканна или тромботична)                                   |
| Усложнения поради кръвене, което може да наложи кръвопреливане                                                                                                                                                              | Спешна или планова операция                                                            |
| Исхемия, миккардна                                                                                                                                                                                                          | Треска                                                                                 |
| Гадене и повръщане                                                                                                                                                                                                          | Хипотония/хипертония                                                                   |
| Съречбене                                                                                                                                                                                                                   | Инфекция и болка                                                                       |
| Перикарден излив                                                                                                                                                                                                            | Увреждане на коронарната артерия                                                       |
| Периферна исхемия (в резултат на съдово увреждане)                                                                                                                                                                          | Шок                                                                                    |
| Увреждане на периферен нерв                                                                                                                                                                                                 | Мозъчен инсульт/мозъчно-съдов инцидент и транзиторна исхемична атака (TIA)             |
| Беподобен оток                                                                                                                                                                                                              | Нестабилна или стабилна стенокардия                                                    |
| Псевдоаневризъм                                                                                                                                                                                                             | Съдови усложнения, вкл. на входното място, които могат да наложат съдова реконструкция |
| Бепречна недостатъчност                                                                                                                                                                                                     | Камерни аритмии, вкл. камерно мъждене и камерна тахикардия                             |
| Рестоноза на сегмент с поставено скеле                                                                                                                                                                                      | Съдова дисекция                                                                        |

Страничните ефекти, свързани с ежедневния перорален прием на everolimus, могат да се намерят в информационната брошура за медикамента<sup>1,4</sup> и включват, но не се ограничават до:

- |                      |                              |
|----------------------|------------------------------|
| Абдоминална болка    | Ембрио-фетална токсичност    |
| Акне                 | Хемолиза                     |
| Анемия               | Хемолитично-уремичен синдром |
| Ангioneвротичен оток | Чернодробни нарушения        |
| Коагулопатия         | Хепатит                      |
| Диария               | Хиперхолестеролемия          |
| Оток                 | Хиперлипидемия               |

<sup>1</sup> Certican® - Лист за предписване на медикамент, дата на последно изменение: 21 май 2013 г. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® - Кратка характеристика на продукта, дата на разрешение: ноември 2013 г. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® - Лист за предписване на медикамент, дата на последно изменение: 21 май 2013 г. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® - Кратка характеристика на продукта, дата на разрешение: ноември 2013 г. Novartis.

- Хипертония
- Хипертриглицеридемия
- Хипогонадизъм при мъжете
- Инфекция
- Интерстициална белодробна болест
- Желтицеца
- Левкопения
- Изменения в лабораторните изследвания (повишен серумен креатинин, кръвна глюкоза и липиди; понижени хемоглобин, неутрофили и тромбоцити)
- Влошаване на чернодробната функция
- Лимфоцеле
- Мигалгия
- Гадене
- Орални язви
- Ботка
- Панкреатит
- Перикарден излив
- Плеврален излив
- Пневмония
- Неинфекциозен пневмонит
- Белодробна алвеоларна протеиноза
- Пиело нефрит
- Обрив
- Бъбречна недостатъчност
- Бъбречна тубуларна некроза
- Сепсис
- Усложнения от хирургична рана
- Тромбоцитопения
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура
- Инфекция на пикочните пътища
- Венозен тромбоемболизъм
- Вируси, бактериални и гъбични инфекции
- Повърхна
- Инфициране на рана

## 8.0 КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА СИСТЕМАТА ABSORB BVS

### 8.1 Клинично изпитване ABSORB

Клиничното изследване ABSORB е проспективно, открито, многоцентрово международно клинично проучване без контролна група за оценка на безопасността и функционалността на Absorb BVS в коронарните артерии. В проучването беше планирано да се включат максимум 30 пациенти (Кохорта А), следвани от приблизително 80 пациенти (Кохорта В) в приблизително 10 клинични центъра в Европа и Азиатско-тихоокеанския регион.

**Критерии за включване:** Пациенти, които са минимум 18-годишни, с данни за стенокардия, микродарна исхемия или положителен функционален тест; жени с детероден потенциал с отрицателен тест за бременност в рамките на 7 дни преди първоначалната процедура и ефективна контрацепция по време на участието им в клиничното изследване, както и пациенти, подписали информирано съгласие преди включването им. Ангиографските критерии за включване обхващат: Номинален диаметър на съда 3,0 mm; дължина на лезията по визуална преценка  $\geq 8$  mm до  $\leq 14$  mm; съгласе с размер  $3.0 \times 18$  mm; % стеноза на диаметъра (%SD)  $\geq 50\%$  и  $< 100\%$ ; ТКИ  $\geq 1$ . Ключовите ангиографски критерии за изключване обхващат: аорто-остнална локация; локация в лявата коронарна артерия в рамките на 2 mm от началото на лявата десцендентна артерия (LAD) или лявата циркумфлексна артерия (LCX); прекомерна усуканост проксимално на лезията или в нейните рамки; екстремна ангулация ( $\geq 90^\circ$ ); тежка калцификация; рестоноза от предходна интервенция; прицелен съд, съдържащ тромб; други клинично значими лезии в прицелния съд или страничен клон.

**Стратегия на лечението:** Предварителната дилатация на прицелната лезия беше задължителна. Планирано препоръчване на Absorb BVS не беше разрешено. Всяка бейпайп интервенция трябва да се направи с препоръчане със стент XIENCE V с подходяща дължина, а при липса на такъв, със стент CYPHER<sup>®</sup>, излъчващ sirolimus; бейпайп интервенции с Absorb BVS не бяха разрешени. Постдилатация беше извършена по преценка на оператора, но само с помощта на балони, чиито размери позволяват вместването им в границите на скелето.

**Антитромботичен режим:** Пациентите, които не са на хронична антитромбоцитна терапия, трябва да приемат натоварваща доза клопидогрел бисулат  $\geq 300$  mg и аспирин  $\geq 300$  mg 6 до 72 часа преди първоначалната процедура по възможност, но не по-късно от 1 час след процедурата. От всички пациенти се изискваше да приемат антиагреганти и друга терапия при имплантирането на скелето съгласно стандартите в клиничния център. Всички пациенти трябва да бъдат поддържащи със 75 mg клопидогрел бисулат дневно за минимум 6 месеца и  $\geq 75$  mg аспирин дневно за времетраенето на клиничното изследване (5 години). Пациентите, които развият чувствителност към клопидогрел бисулат, трябва да бъдат превърнати към тиклопидин хидрохлорид при доза в съответствие със стандартната болнична практика.

## 8.2 Кохорта А на ABSORB

### 8.2.1 Методология и текущ статус

Общо 30 пациенти бяха включени в Кохорта А между 7 март 2006 г. и 18 юли 2006 г. в четири клинични центъра в Европа и Нова Зеландия.

В Кохорта А на изпитването ABSORB бяха имплантирани скелета Absorb BVS Кохорта А на пациенти с единична *de novo* лезия на нативна коронарна артерия. Проучването започна с размера  $3.0 \times 12$  mm. Размерът  $3.0 \times 18$  mm стана достъпен на по-късен етап от записването и беше използван само при 2 пациенти.

В момента са налични данни от клиничното проследяване след 30, 180, 270 дни, 1 година, 18 месеца, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години, както и данни от ангиография, вътресъдов ултразвук (IVUS), вътресъдов ултразвук с виртуална хистология (IVUS-VH), паплогграфия, оптична кохерентна томография (OCT) след 180 дни и след 2 години. Разполагаме и с данните от многосезоновата компютърна томография (MCT) след 18 месеца и данните от теста за коронарните вазомоторни функции след 2 години. Няма да се извършват по-нататъшни клинични наблюдения върху Кохорта А на ABSORB, тъй като контролният преглед след 5 години се явява последен.

### 8.2.2 Клинични резултати след 5 години

След 5 години честотата на исхемично обусловените MACE (дефинирани като съставната крайна точка, включваща сърдечна смърт, MI или ID-TLR) беше 3,4% (Таблица 4). Имаше само един MI без Q-вълна (върхов тропонин  $2.21 \mu\text{g/L}$ ), свързан с лечението на неограничаваща кръвотока стеноза (стеноза на диаметъра 42%, определена чрез QCA) с имплантиране на Absorb BVS 46 дни по-рано при пациент, който е имал един епизод на стенокардия в покой без електрографски данни за исхемия. От съображения за безопасност полимерното скеле беше покрито с метален стент, излъчващ медикамент. В периода между 6 месеца и 5 години не са документирани нови случаи на MACE. Няма случаи на тромбоза на скелето по дефиницията в протокола на изпитването или на Консорциума за академични изследвания (Academic Research Consortium [ARC]).

Таблица 4: Клинични резултати след 5 години

| Иерархична честота                                                                 | 6 месеца (N = 30) | 12 месеца (N = 29)† | 2 години (N = 29)† | 3 години (N = 29)† | 4 години (N = 29)† | 5 години (N = 29)† |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Сърдечна смърт, %                                                                  | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| MI, % (n)                                                                          | 3,3 (1)*          | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| MI с Q-вълна                                                                       | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| MI без Q-вълна                                                                     | 3,3 (1)*          | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| Исхемично обусловена TLR, %                                                        | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| чрез PCI                                                                           | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| чрез CABG                                                                          | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| Исхемично обусловени MACE (сърдечна смърт, MI или исхемично обусловена TLR, % (n)) | 3,3 (1)*          | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| Тромбоза на скелето, %                                                             | 0                 | 0                   | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |

**Забележки:**

- \* Знаменателно изключва пациентите без данни от проследяване и тези, които не са претърпели някое от следните събития: смърт, MI, реваскуларизация (TLR, TVR, NTVR).
- † Един от пациентите официално се оттегли от проучването след 6 месеца.
- \* Този пациент също претърпя TLR, който не се квалифицира като ID-TLR (DS = 42%), последвана от постпроцедурно увеличаване на тропонина, определено като MI без Q-вълна, и почина от болестта на Ходжкин 888 дни след процедурата.

### 8.2.3 Резултати от ангиография, IVUS и OCT след 180 дни и 2 години

Количествена коронарна ангиография (QCA) беше проведена в базовия етап, след процедурата, след 180 дни и след 2 години. Данните след 180 дни показват приемлива късна загуба на лумен в скелето от  $0.43 \pm 0.37$  mm, вероятно породена от биоактивното ремоделиране или механичния късен рекой. От 180 дни до 2 години промяната в късната загуба на лумен в скелето беше много ниска ( $0.48 \pm 0.28$  mm).

Черна-бел вътресъдов ултразвук (IVUS) след 180 дни показа значително редуциране на средната площ на лумена ( $6.04 \pm 1.12$  mm<sup>2</sup> след процедурата спрямо  $5.19 \pm 1.33$  mm<sup>2</sup> след 180 дни,  $p < 0.001$ ). Площта на съда остана константна между базовия етап и контролния преглед след 180 дни ( $13.49 \pm 3.74$  mm<sup>2</sup> спрямо  $13.79 \pm 3.84$  mm<sup>2</sup>), което показва липсата на значително експанзивно или конструктивно ремоделиране. След 2 години основната находка, направена чрез черна-бел IVUS, беше увеличаване на минималната луменна площ и средната луменна площ/обем заедно със значително намаляване на площта/обема на плаката в периода между 6 месеца и 2 години.

След 180 дни в групата с оптична кохерентна томография (OCT) ( $n = 13$ ) имаше общо 671 видими страта за визуална оценка, която показа, че 93% от оценяваните стратове са добре прилегнали към съдовата стена, а 99% от стратите са покрити с тъкан. При серийната група с OCT ( $n = 7$ ) имаше серийни постпроцедурни данни след 180 дни и 2 години (популацията с намерение за лечение (ITT)). Броят на видимите стратове намаля от 403 в базовия етап до 368 след 180 дни и до 264 след 2 години (34,5% намаляване за две години), като всички бяха добре покрити и прилегнали към съдовата стена. Предклиничният анализ, директно сравняващ OCT преди експлантирането с хистологията след експлантирането, показва, че няма връзка между наличното или отсъствието на видимите чрез OCT характеристики (видими стратове) и наличното или отсъствието на полипидилнен полимер в съда. Следователно визуалните находки от OCT (видимите стратове) невинно са показател за липсата на резорбция, но отсъствието на видимии стратове при OCT потвърждава резорбцията. Формата на лумена беше правилна с гладки, добре очертани граници при всички случаи, и не се наблюдаваше вътрешна тъкан. От значение е, че минималната и средната луменна площ намаляха значително след процедурата до 180-ия ден, но се увеличила числено между 180-ия ден и 2-рата година.

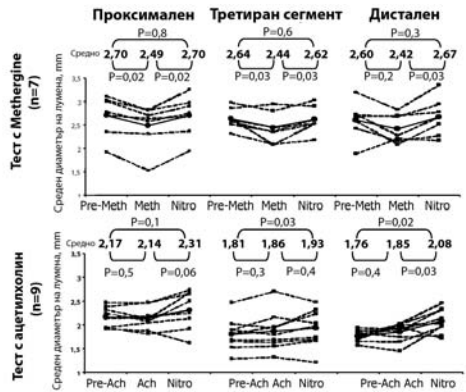
### 8.2.4 Резултати за вазомоторната функция след 2 години

Вазомоторната функция в рамките на третираните сегменти (с поставено скеле), както и проксимално и дистално на тях, след 2 години беше оценена с ендотелно-независими вазоконстриктивни метилергонови малает (Methergine, Novartis, Базел, Швейцария) или с ендотелно-зависими вазоконстриктивни агент ацетилхолин (Ovisol, Daiichi-Sankyo, Токио, Япония), в зависимост от местната практика.

При групата с Methergine ( $n = 7$ ) беше наблюдавана значителна вазоконстрикция в проксималните сегменти и в сегментите с поставено скеле (Фигура 1). При групата с ацетилхолин ( $n = 9$ ), въпреки че общата промяна в размерите на съда не беше статистически значима, при петима пациенти се наблюдаваша вазодилатация. Нитратите индиректно значима вазодилатация в сегментите с поставено скеле и в дисталните сегменти по отношение на базовата стойност (преди ацетилхолин) след 2 години. Тези резултати предполагат потенциално възстановяване на вазомоторната функция в третираните сегменти след резорбирането на Absorb BVS за Кохорта А. Следващите данни относно васкуларния отговор ще бъдат събрани от провеждащи се клинични изпитвания.

Бяха направени сравнения по двойки между различните времеви моменти чрез знаково-ранговия тест на Уилкоксън за непрекъснатите променливи.

Фигура 1: Резултати от тестове с ацетилхолин и Methergine за проксималния, третирания и дисталния сегмент



### 8.2.5 Обсъждане

В това проучване, открито проучване без контролна група скелето Absorb BVS демонстрира краткосрочен успех и безопасност след първите 30 дни след имплантирането: 100% успех на процедурата, 94% успех на устройството и успешна реваскуларизация на прицелната лезия, видно от постпроцедурните анализи с ангиография и IVUS. Отличните резултати за клинична безопасност се запазват през 5-те години без случаи на сърдечна смърт, ID-TLR или тромбоза на скелето, като до 5-тата година имаше само един MI без Q-вълна. Въпреки прекратяването на титропиридиновите медикаменти не настъпи тромбоза на скелето и нямаше данни за допълнителна исхемично обусловена рестоноза на прицелната лезия след 5 години.

Прилагането на различни средства за образна диагностика показва няколко важни находки. След 180 дни чрез ангиография беше открита допустима късна загуба на лумен в скелето от  $0.43$  mm; тя е по-голяма от по-рано наблюдаваната при XIENCE V на 6-ия месец (SPIRIT FIRST) и вероятно е породена от биоактивното ремоделиране или механичния късен рекой. Резултатите от IVUS показва ниска неовитимална хиперплазия в скелето: 5,32% обструкция на обема вътре в скелето, 4,09 mm<sup>2</sup> неовитимален обем вътре в скелето. Това потвърди положителното въздействие на медикамента за инхибиране на рестонозата.

След 2 години ангиографските резултати показва допустима късна загуба на лумен в скелето на 2-рата година от  $0.48$  mm с минимални промени от 6-ия месец ( $0.43$  mm) до 2-рата година. Данните от IVUS и OCT обаче показва късно разширяване на лумена между 6 месеца и 2 години. Контрастиращите находки от ангиографията и образното интракоронарно изследване по отношение на късните промени в луменния размер очакват потвърждение в бъдещите клинични проучвания.

След 2 години настъпи редуция в мускуларното тегло и маса до такава степен, че емогенността беше загубена, а стратите вече не се виждаха на вътресъдовия ултразвук, с което останаха малко характеристики, видими чрез IVUS. При няколко пациенти имаше характеристики, видими чрез OCT, свързани със задръжаването на съда. При тези пациенти OCT показва оптически хомогенна структура на съдовата стена, която, заедно с потенциалното възстановяване на вазомоториатата, предполага задръжаване на артерията.

## 8.3 Кохорта В на ABSORB

### 8.3.1 Методология и текущ статус

Въз основа на солидния профил за безопасност, наблюдаван при Кохорта А за скелето Absorb BVS за Кохорта А, изпитването ABSORB с Кохорта В започна на 19 март 2009 г., за да оцени системата Absorb BVS в проспективен, открит, многоцентров регистър. Бяха включени пациенти с максимум две *de novo* лезии на нативна коронарна артерия в отделини епикардилни съдове с визуално преценени номинални диаметри на съда  $3.0$  mm и дължина на лезията (лезияте)  $\leq 14$  mm, и им беше поставено по едно скеле Absorb BVS  $3.0 \times 18$  mm на всяка третирана лезия. В това проучване участваха 12 клинични центъра в Европа, Австралия и Нова Зеландия.

Записването на 101 пациенти (45 пациенти в Група 1 с контролно образно изследване след 180 дни и след 2 години), и 56 пациенти в Група 2 с контролно образно изследване след 1 и 3 години) в Кохорта В приключи на 6 ноември 2009 г. Към този момент разполагаме с клиничните резултати след процедурата, след 6 месеца, 9 месеца, 1, 2 и 3 години. Също така разполагаме с данните от ангиография и IVUS след 2 години на пациентите от Група 1 и подобни данни след 1 и 3 години на пациентите от Група 2. Проследяването продължава. Пациентите ще бъдат проследявани до 5 години.

### 8.3.2 Клинични резултати за цялата Кохорта В

Таблица 5 показва клиничните резултати за 3 години за всички пациенти в Кохорта В на изпитването ABSORB (101 пациенти).

| Таблица 5: Иерархични клинични резултати за Кохорта В (ITT популация) |         |          |          |          |          |          |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                       | 30 дни  | 6 месеца | 9 месеца | 1 година | 2 години | 3 години |
|                                                                       | N = 101 | N = 101  | N = 101  | N = 101  | N = 100* | N = 100* |
| Сърдечна смърт, %                                                     | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| MI, % (n)                                                             | 2,0 (2) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| MI с Q-вълна                                                          | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| MI без Q-вълна                                                        | 2,0 (2) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |

|                                                                                           | 30 дни  | 6 месеца | 9 месеца | 1 година | 2 години | 3 години  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|
|                                                                                           | N = 101 | N = 101  | N = 101  | N = 101  | N = 100* | N = 100*  |
| <b>Исхемично обусловена TLR, % (n)</b>                                                    | 0       | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4)  | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| чрез PCI                                                                                  | 0       | 2,0 (2)  | 2,0 (2)  | 4,0 (4)  | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| чрез CABG                                                                                 | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>Исхемично обусловени MACE (сърдечна смърт, MI или исхемично обусловена TLR), % (n)</b> | 2,0 (2) | 5,0 (5)  | 5,0 (5)  | 6,9 (7)  | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| <b>Тромбоза на скелето (%)</b>                                                            | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |

Данните са в % (брой пациенти); MACE = (сърдечна смърт, MI или исхемично обусловена TLR)

\* С един пациент беше изгубен контакт след посещението на 2-рата година

За цялата Кохорта В (101 пациенти) имаше три случая на MI без Q-вълна, като два настъпиха по време на хоспитализацията и един 43 дни след процедурата. За 3 години бяха отчетени 7 ID-TLR чрез PCI. Честотата на MACE след 3 години беше 10,0% без случаи на сърдечна смърт или тромбоза на скелето съгласно дефинициите в протокола на изпитванията на ARC.

Резултатите след 3 години на цялата Кохорта В (101 пациенти) са числено по-високи от тези на Кохорта А (30 пациенти) след 3 години. Клиничните резултати след 36 месеца показват честота на MACE от 3,4% и 10,0% съответно при Кохорта А и цялата Кохорта В на ABSORB. Нещо повече, при никак от групите нямаше случаи на сърдечна смърт или тромбоза на скелето. Клиничните резултати на Кохорта В продължават да демонстрират функционалността и безопасността, установени при изследването на Кохорта А.

#### 8.3.3 Резултати от ангиография, IVUS и OCT след 180 дни, 1, 2 и 3 години

Ангиографските резултати от Група 1 на Кохорта В (Кохорта B1) показваха късна загуба от 0,19 mm<sup>2</sup> (N = 42) след 180 дни, което е добър резултат спрямо късната загуба от 0,10 mm<sup>2</sup> (N = 23) при системата за коронарен стент 3,0 x 18 mm XIENCE V, излъчващ everolimus (XIENCE V EECS), наблюдавана по време на първото изпитване върху хора SPIRIT FIRST, и е благоприятен резултат спрямо късната загуба от 0,43 mm<sup>2</sup> (N = 26) при Кохорта А.

След 180 дни резултатите от IVUS при Кохорта B1 показваха ограничена неоптимална хиперплазия в скелето, като обемът на обструкция (VO) беше 1,2% (N = 40), а площта на неоптималната хиперплазия (NIH) беше 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Тези резултати са благоприятни спрямо XIENCE V EECS от SPIRIT FIRST (VO 8,0% [N = 21] и площ на NIH 0,56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) и с Кохорта А (VO 5,3% [N = 25] и площ на NIH 0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). След 6 месеца резултатите от IVUS при Кохорта А показва значителна редукция на средната площ на лумена (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] след процедурата спрямо 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] след 180 дни, p = 0,0048). Площта на съда остана сравнима между базовия етал и контролния преглед след 180 дни (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] спрямо 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), което показва липсата на значително експланзимно или конструктивно ремоделиране.

Ангиографските резултати от Група 2 на Кохорта В (Кохорта B2) след 1 година показваха късна загуба от 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 56), което е добър резултат спрямо късната загуба от 0,23 mm<sup>2</sup> (N = 22) при 3,0 x 18 mm XIENCE V, наблюдавана при изпитването SPIRIT FIRST. След 1 година резултатите от IVUS при Кохорта B2 (N = 54) показва ограничена неоптимална хиперплазия в скелето, а процентът на обструкция в скелето и площта на неоптималната хиперплазия бяха минимални (съответно 1,43% и 0,09 mm<sup>2</sup>). С течение на времето имаше статистически значимо, но не и клинично релевантно увеличение в общата площ на платката при същевременно увеличение на площта на съда. Нещо повече, средната площ на лумена остана стабилна в периода след процедурата (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup> до 1 година (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). OCT не показа съществена промяна в средната и минималната площ на скелето в периода след процедурата до 1 година (N = 21). Имаше намаляване на минималната площ на лумена, а средната площ на лумена намал а значително в резултат на нарастването на средната неоптимална площ (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), но това не беше от клинична значимост. Увеличението в площта на луменната стеноза беше статистически значимо от 20,2% след процедурата до 26,9% след 1 година, но не беше клинично релевантно. Тези данни допълнително потвърждават, че площта на скелето не е намалена.

Образните резултати след 2 години при Група 1 на Кохорта В (Кохорта B1) показват ангиографска късна загуба в скелето от 0,27 mm<sup>2</sup> (N = 38), което съпада с късната загуба, наблюдавана в Група B2 на Кохорта В след 1 година, но е по-ниска от загубата от 0,33 mm<sup>2</sup> (N = 83), отчетена от XIENCE V и SPIRIT II. Данните от IVUS след 2 години (N = 33) разкриват уникална за Absorb BVS находка – уголемяване на средната площ на скелето в периода между 6 месеца и 2 години (6,42 спрямо 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Това уголемяване е по-голямо от наблюдаваното увеличение на неоптималната хиперплазия и е придружено от късно увеличение на средната площ на лумена (6,36 спрямо 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Находките с IVUS бяха отчетени със сравнителен сдвоен (серийн) анализ след процедурата, след 6 месеца и след 2 години. Аналогично данните от OCT (N = 23) са отчетени със сдвоен (серийн) анализ и показват, че между 6 месеца и 2 години средната площ на ядрото на страта намалява от 0,20 до 0,15 mm<sup>2</sup> (p < 0,0001), средната неоптимална площ се увеличава, но остава минимална след 2 години (1,43 спрямо 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001), а средната площ на лумена остава непроменена. Нещо повече, средната площ на скелето се увеличи от 7,47 до 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) в периода след процедурата до 2-рата година, показвайки загуба на механична цялост на скелето и възможно разширяване на съда. Покриването на стратите на скелето от неоптимта беше почти завършило след 6 месеца (98%) и след 2 години (99%).

На 3-тата година след процедурата резултатите от IVUS от Група 2 на Кохорта В (Кохорта B2, N = 44) разкриват уголемяване на скелето (средна площ на скелето 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> след 3 години, p < 0,0001) и увеличена средна площ на лумена (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> след 3 години, p = 0,0006). Късното увеличение на лумена е от особен интерес, тъй като площта на съда е запазена (средна площ на съда от 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> след 3 години, p = 0,407) въпреки увеличението на неоптималната площ (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> след 3 години, p < 0,0001). Резултатите от OCT след 3 години (N = 18) също разкриват уголемяване на скелето между 1-вата и 3-тата година (средна площ на скелето от 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> след 3 години, p = 0,0008). Площта на лумена остана относително константа (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> след 3 години, p = 0,679). Площта на съда не беше измерена, защото OCT не може да

разграничи външната еластична ламина. Като цяло неоптималната хиперплазия остана малка, въпреки че имаше увеличение на неоптималната хиперплазия между 1-вата и 3-тата година (средна неоптимална площ от 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> след 1 година спрямо 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> след 3 години, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Обсъждане

Записани бяха общо 101 пациенти с налични клинични данни до 3-тата година за цялата Кохорта. В допълнение, разполагаме с данните от образните изследвания след 180 дни и след 2 години за 45 пациенти от Кохорта B1 и за 56 пациенти от Кохорта B2 след 1 и 3 години. Като цяло системата Absorb BVS демонстрира краткосрочен успех (98% успех на процедурата и 100% успех на устройството) и безопасност до 3 години след имплантация. На 3-тата година честотата на MACE остана ниска със стойности 3,4% и 10,0%, съответно в групите на Кохорта А и Кохорта В на ABSORB. Нещо повече, при никак от кохортите нямаше случаи на сърдечна смърт или тромбоза на скелето. Въз основа на тези резултати проучването за функционалност и безопасност продължава в изпитванията върху Кохорта А и Кохорта В.

Образните изследвания на Кохорта В показват, че ангиографската късна загуба изглежда се стабилизира между 1-вата и 3-тата година. При Група B1 и Група B2 резултатите от IVUS показват късно увеличение в размерите на скелето и на лумена между 6 месеца и 2 години, и съответно между 1-вата и 3-тата година, което съпада с разширяването на скелето, наблюдавано при OCT. Тези резултати подпохват биорезорбиране на скелето, придружено от загуба на структурна цялост. Това явление е уникално за биорезорбируемите съдови скелети и е в контраст с резултатите от серийното изобразяване с IVUS на метални стентове, излъчващи медикамент (DES), при които не се наблюдава късно разширение на лумена<sup>8</sup>. Проследяването продължава. Пациентите ще бъдат проследявани до 5 години.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Планата цел на проучването ABSORB EXTEND е да се продължи оценката на безопасността и функционалността на системата Absorb BVS при по-голяма популация пациенти в по-обширен глобален географски мащаб. Това проучване събира клинични данни без ефекта на обширни образни изследвания. Третипатни лезии са малко по-сложни от включените в предишните проучвания ABSORB. Разрешава се по-дълги лезии чрез използване на планирано прекриване на Absorb BVS или чрез използване на Absorb BVS с по-дълги размери, когато се предлагат. Следващият раздел обобщава дизайна на проучването и междинните клинични резултати от проучването ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Методология и текущ статус

ABSORB EXTEND е проспективно, открито клинично проучване без контролна група, за което се планира регистриране на максимум 1000 участници в до 100 центъра по целия свят. Всеки пациент трябва да получи лечение на максимум две де-ново лезии на нативните коронарни съдове, като всяка от лезиите е в различен епикардиален съд. В ABSORB EXTEND могат да се регистрират пациенти с дължина на лезията ≤ 28 mm и размери на референтния съд, които са подходящи за третиране с Absorb BVS. Absorb BVS с размер 3,0 x 18 mm се предлага от началото на регистрирането в изпитването. Размерите 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 и 3,5 x 28 mm бяха включени в изпитването, след като станали налични. Записването в ABSORB EXTEND завърши с 807 пациенти през октомври 2013 г. Пациентите ще бъдат проследявани максимум 3 години.

#### 8.4.2 Обобщение на клиничните резултати до 1 година (междинни данни)

От общо 605 регистрирани в ABSORB EXTEND пациенти към 3 декември 2012 г. данни от клинично проследяване след 37 дни (30 дни ± 7-дневен прозорец), 194 дни (180 дни ± 14-дневен прозорец) и 393 дни (365 дни ± 28-дневен прозорец) са налични съответно за 591, 537 и 450 пациенти (Таблица 6). Съставните крайни точки са представени чрез използване на протоколните дефиниции за MI. Съставните крайни точки се основават на неийерархичния брой, освен ако не е посочено друго.

| Таблица 6: ABSORB EXTEND брой на пациентите с исхемично обусловени странични ефекти за 393 дни (Популацията на всички регистрирани пациенти) |                                  |                                   |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Събития                                                                                                                                      | ABSORB EXTEND 0–37 дни (N = 591) | ABSORB EXTEND 0–194 дни (N = 537) | ABSORB EXTEND 0–393 дни (N = 450) |
| <b>Иерархични MACE</b>                                                                                                                       | 2,4% (14/591)                    | 3,0% (16/537)                     | 4,2% (19/450)                     |
| <b>Иерархични TVF</b>                                                                                                                        | 2,4% (14/591)                    | 3,4% (18/537)                     | 4,7% (21/450)                     |
| <b>Нейерархичен брой</b>                                                                                                                     |                                  |                                   |                                   |
| Сърдечна смърт                                                                                                                               | 0,2% (1/591)                     | 0,2% (1/537)                      | 0,2% (1/450)                      |
| MI                                                                                                                                           | 2,4% (14/591)                    | 2,8% (15/537)                     | 2,9% (13/450)                     |
| MI с Q-вълна                                                                                                                                 | 0,7% (4/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 0,9% (4/450)                      |
| MI без Q-вълна                                                                                                                               | 1,7% (10/591)                    | 2,2% (12/537)                     | 2,0% (9/450)                      |
| ID-TLR                                                                                                                                       | 0,3% (2/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 1,8% (8/450)                      |
| ID-non-TLR TVR                                                                                                                               | 0,0% (0/591)                     | 0,6% (3/537)                      | 0,9% (4/450)                      |
| <b>Тромбоза на скелето</b>                                                                                                                   | 0–30 дни                         | 0–194 дни                         | 0–393 дни                         |
| Потвърдена                                                                                                                                   | 0,3% (2/591)                     | 0,4% (2/536)                      | 0,7% (3/449)                      |
| Вероятна                                                                                                                                     | 0,2% (1/591)                     | 0,2% (1/536)                      | 0,2% (1/449)                      |
| Потвърдена/вероятна                                                                                                                          | 0,5% (3/591)                     | 0,6% (3/536)                      | 0,9% (4/449)                      |

**Забележка:** Участващите се броят само веднъж за всеки тип събитие за всеки период от време.

**Забележка:** Всички записи в таблицата са изчислени към крайна дата за събиране на междинни данни 3 декември 2012 г.

Честотата на MACE и TVF от 2,4% след 37 дни е обусловена от случаи на MI (10 MI без Q-вълна (NQMI) и 3 MI с Q-вълна (QMI) иерархично), като всички те са били свързани с пръснената съда. Настъпи една сърдечна смърт според дефиницията на ARC. Общата неийерархична честота на MI след 37 дни беше 2,4% (10/591) (10 NQMI и 4 QMI).

Честотата на MACE се увеличи на 3,0% на 6-ия месец, което се дължи най-вече на 15 иерархични MI и 1 сърдечна смърт. Честотата на TVF след 6 месеца беше 3,4% (18/537 [1 сърдечна смърт, 15 MI и 2 ID-non-TLR TVR иерархично]). Един пациент почина на 108-ия ден от сърдечна смърт по дефиницията на ARC за сърдечна смърт (0,2% след

<sup>8</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

194 дни, 1/537). В пръснената лезия на този пациент не беше имплантирано скеле Absorb BVS, тъй като беше трудно лезията да бъде пресечена от Absorb BVS. Вместо това беше имплантиран метален стент, излъчващ everolimus. За същия период честотата на ID-TLR беше 0,6% (3/537) поради възникването на 2 събития ID-TLR при PCI и 1 събитие ID-TLR при CABG. Честотата на ID-non-TLR TVR беше 0,6% (3/537) поради възникването на 2 събития ID-non-TLR TVR при CABG и 1 събитие ID-non-TLR TVR при PCI.

След 1 година честотата на MACE беше 4,2% (19/450 [1 сърдечна смърт, 13 MI (по протокола) и 5 ID-TLR иерархично]). Честотата на TVF беше 4,7% (21/450 [1 сърдечна смърт, 13 MI (по протокола), 5 ID-TLR и 2 ID-non-TLR TVR иерархично]). Общата неийерархична честота на MI (по протокола) след 393 дни беше 2,9% (13/450) (9 MI без Q-вълна и 4 MI с Q-вълна).

#### 8.4.3 Обобщение на клиничните резултати до 2 години (междинни данни)

В подбора от първите 250 пациенти, които достигнаха 2 годишното последващо наблюдение (758 дни) (крайна дата за събиране на данните 19 юли 2013 г.), има един случай на сърдечна смърт и ниска честота на MACE след 758 дни (7,3%). Честотата на TLF и TVF също беше ниска, съответно 6,9% и 8,1%. Освен това, честотата на потвърдени + вероятни тромбози на скеле по дефинициите на ARC за периода от 758 дни за тази популация беше 0,8%.

| Таблица 7: ABSORB EXTEND брой на пациентите с исхемично обусловени странични ефекти за 758 дни (Популацията на 250 регистрирани пациенти) |                              |                                  |                                  |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Събития                                                                                                                                   | 30 дни, n = 250 (30 ± 7 дни) | 6 месеца, n = 250 (180 ± 14 дни) | 1 година, n = 250 (365 ± 28 дни) | 2 години, n = 250 (730 ± 28 дни) |
| Иерархични, по протокола                                                                                                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| MACE                                                                                                                                      | 2,0% (5/250)                 | 2,8% (7/250)                     | 4,4% (11/250)                    | 7,3% (18/248)                    |
| TVF                                                                                                                                       | 2,0% (5/250)                 | 3,2% (8/250)                     | 4,8% (12/250)                    | 8,1% (20/248)                    |
| TLF                                                                                                                                       | 2,0% (5/250)                 | 2,8% (7/250)                     | 4,4% (11/250)                    | 6,9% (17/248)                    |
| Нейерархичен брой                                                                                                                         |                              |                                  |                                  |                                  |
| MI (по протокола)                                                                                                                         | 2,0% (5/250)                 | 2,4% (6/250)                     | 2,8% (7/250)                     | 4,0% (10/248)                    |
| Сърдечна смърт                                                                                                                            | 0,0% (0/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/250)                     | 0,4% (1/248)                     |
| Исхемично обусловена TLR                                                                                                                  | 0,4% (1/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 2,0% (5/250)                     | 4,0% (10/248)                    |
| TVR поради исхемия на неприщепенна лезия                                                                                                  | 0,0% (0/250)                 | 0,4% (1/250)                     | 0,8% (2/250)                     | 2,0% (5/248)                     |
| Тромбоза на скелето (потвърдена/вероятна по ARC)                                                                                          | 0,4% (1/250)                 | 0,4% (1/249)                     | 0,8% (2/249)                     | 0,8% (2/246)                     |

- Данните са в % (брой пациенти със събитие/брой пациенти)
- TLR = реваскуларизация на пръснената лезия TVF = пръснен съд
- MACE = сериозен сърдечно-съдов инцидент (съставна крайна точка от сърдечна смърт, MI, исхемично обусловена TLR)
- TLF = недостатъчност на пръснената лезия (съставна крайна точка от сърдечна смърт, миокарден инфаркт на пръсненя съд (TVM), исхемично обусловена TVR)
- TVF = недостатъчност на пръсненя съд (съставна крайна точка от сърдечна смърт, MI, исхемично обусловена TLR, реваскуларизация на пръсненя съд поради исхемия на неприщепенна лезия [ID-non-TLR TVR])

**Заключение:** Междинните резултати от ABSORB EXTEND допълнително демонстрират 12-месечната и 24-месечната безопасност и функционалността на Absorb BVS при по-голяма популация участници, при които могат да се третират по-дълги лезии. Пациентите ще бъдат проследявани максимум 3 години.

#### 8.5 Анализ по коригиран скор за вероятност за системата Absorb BVS и XIENCE V

**Обновка и метод:** Abbott Vascular използва големи си архив от исторически клинични данни за стентовете XIENCE V като контролна група за сравнение с текущите клинични данни за Absorb BVS, прилагайки метода „propensity score“ (скор за вероятност). Анализът по скор за вероятност е статистически валиден метод, който е добре приет и се използва повсеместно в клиничните изпитвания и в научните и статистическите среди за сравнение на данните от нерандомизирани проучвания. Този подход коригира изходния дисбаланс между изпитвателната и контролната група, създава по-добро съответствие между двете групи и съответстватона намалена реалното и потенциалното отклонение в сравнителния анализ. След корекцията по скор за вероятност изходните характеристики на двете групи са по-балансиранни, съответстватно сравнените на клиничните резултати стават по-надеждно. Представени са основните резултати от вероятностния анализ след 6 месеца и 1 година при сравняване на данните от Absorb BVS с XIENCE V, като е използван методът „inverse propensity score weighted“ (IPSW) (претегляне по скор за обратна вероятност)<sup>9</sup>. На следващи етапи ще се провежда вероятностен анализ при поставянето на допълнителни данни от провеждащите се изпитвания. Резултатите от сравнените са потвърдени от текущите клинични изпитвания.

#### 8.5.1 Вероятностен анализ след 6 месеца

Този 6-месечен анализ обхваща 38 пациента от Група 1 на Кохорта В на ABSORB и 73 пациенти, лекувани със стентовете XIENCE V 3,0 x 18 mm в рамките на SPIRIT FIRST и SPIRIT II с данни от QCA от 6-ия месец. Техните некоригирани данни за MACE след 6 месеца са съответно 2,63% (1/38) и 4,11% (3/73).

**Резултати:** Корекцията по скор за вероятност даде коригирани размери на извадките 34 (Absorb BVS) и 66 (XIENCE V) от съответно 38 и 73 в некоригираните размери. Коригираните данни са по-балансиранни по отношение на демографските и ангиографските характеристики на двете рамена. На 6-ия месец клиничните и ангиографските им резултати бяха сравними. Коригираната честота на MACE на 6-ия месец беше със стойности 2,01% (0,7/34) и 5,27% (3,5/66) съответно за рамената с Absorb BVS и XIENCE V (Таблица 8) с по-ниска честота на MACE, наблюдавана при Absorb BVS – тенденция, която отговаря на резултатите на некоригираните групи.

<sup>9</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

Таблица 8: MACE след 6 месеца, изведени от коригираните чрез IPSW данни

| Клинични резултати след 6 месеца | Система Absorb BVS (N = 34) | XIENCE V (N = 66)           | P-стойност |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| MACE [95% CI]                    | 2,01% (0,7, 6,73%)          | 5,27% (3,5) [0,00%, 10,66%] | 0,4398     |

Късната загуба на лумен в устройството след 6 месеца в коригираните чрез IPSW рамена беше 0,14 ± 0,18 mmп за системата Absorb BVS спрямо 0,12 ± 0,26 mmп за XIENCE V EECSS, което се явява незначителна разлика в резултатите на системата Absorb BVS и XIENCE V EECSS (P = 0,69). По същия начин разликите в процентната стеноза на диаметъра в устройството, късната загуба на лумен в сегмента и процентната стеноза на диаметъра в сегмента не бяха значителни между двете устройства според този анализ по коригирания скор за вероятност (Таблица 9).

Таблица 9: Ангиографски резултати след 6 месеца, изведени от коригираните чрез IPSW данни

| Резултати от QCA след 6 месеца                | Система Absorb BVS (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-стойност |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------|
| Процентна стеноза на диаметъра в устройството | 17,59 ± 8,61                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347     |
| Процентна стеноза на диаметъра в сегмента     | 23,87 ± 9,48                | 23,83 ± 12,23     | 0,987      |
| Късна загуба на лумен в устройството (mm)     | 0,14 ± 0,18                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849     |
| Късна загуба на лумен в сегмента (mm)         | 0,11 ± 0,29                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186     |

#### 8.5.2 Вероятностен анализ след 1 година

Преди корекцията по скор за вероятност имаше общо 314 пациенти от Кохорта В на Absorb BVS и междинен масив данни от ABSORB EXTEND, и 905 пациенти с XIENCE V от SPIRIT FIRST, SPIRIT II и SPIRIT III с 1-годишно проследяване, независимо от размера на устройствата, използвани за тяхното лечение. Техните некоригирани данни за MACE след 1 година са съответно 5,41% (17/314) и 5,64% (51/905).

**Резултати:** След корекцията по скор за вероятност останаха 282 пациенти с Absorb BVS и 583 пациенти с XIENCE V за сравнителния анализ. Беше постигнат подобрен баланс между двете кохорти, като най-драстичните промени се наблюдаваха в характеристиките на лезията, които вече не се различаваха статистически между кохортите с Absorb BVS и XIENCE V. Честотата на MI, ID-TLR, MACE и TLF (недостатъчен на прицелната лезия, дефинирана като сърдечна смърт, свързан с прицелния съд MI и ID-TLR) бяха сравними между двете коригирани кохорти след 37, 193 и 393 дни. Обобщението на ключовите резултати след 1 година е показано в **Таблица 10**. След корекцията честотата на MACE остана сравнима с числено изразени по-ниски стойности, получени за Absorb BVS (4,15%, 11,7/282) спрямо XIENCE V (5,63%, 32,8/583). Съответната честота на тромбоза на скелето/стената не се различава статистически (0,40% спрямо 0,52%, P = 0,80).

Таблица 10: Клинични резултати след 1 година от коригираните чрез IPSW кохорти

| Клинични резултати след 1 година                         | Absorb BVS (N = 282) | XIENCE V (N = 583)   | P-стойност |
|----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------|
| MACE [95% CI]                                            | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,63% [3,76%, 7,50%] | 0,35       |
| MI [95% CI]                                              | 2,64% [0,77%, 4,51%] | 2,52% [1,25%, 3,80%] | 0,92       |
| ID-TLR [95% CI]                                          | 1,95% [0,33%, 3,56%] | 3,10% [1,70%, 4,51%] | 0,33       |
| TLF [95% CI]                                             | 4,15% [1,82%, 6,47%] | 5,09% [3,30%, 6,87%] | 0,54       |
| Потвърдени/вероятни тромбози на скелето/стената [95% CI] | 0,40% [0,0%, 1,14%]  | 0,52% [0,0%, 1,11%]  | 0,80       |

**Обсъждане:** Корекцията по скор за вероятност постигна цента за балансиране на изходните характеристики между групите с XIENCE V и Absorb BVS от различни изпитвания ABSORB и SPIRIT. Коригираните резултати показваха, че Absorb BVS е сравним със стента XIENCE V по данните за късна загуба в стената след 6 месеца и клиничните резултати след 6 месеца и 1 година след имплантирането, като потвърждават допълнително сравнимостта между Absorb BVS и XIENCE V по горепосочените параметри в некоригираните данни.

#### 8.5.3 Вероятностен анализ след 2 години

Данните, събрани до 19 юли 2013 г., преди анализа по съпоставяния скор за вероятност, обхващат общо 250 пациенти с BVS и 887 пациенти с XV за 2 години. След съпоставянето останаха 178 пациенти с BVS и 293 пациенти с XV за сравнителния анализ.

**Резултати:** След корекцията по съпоставяния скор за вероятност честотата на MACE и TLF след 2 години остана подобна между кохортата с Absorb BVS и кохортата с XIENCE V (съответно 6,7% спрямо 8,9% за MACE и 6,2% спрямо 8,2% за TLF). Кохортата с BVS показва тенденция за по-ниска честота на ID-TLR и сърдечна смърт в сравнение с кохортата с XIENCE V, въпреки че разликите не бяха значители. Честотата на TVF след 2 години също беше числено по-ниска в групата с BVS (7,3% спрямо 12,3%, p = 0,09). Коригираната честота на потвърдени/вероятни тромбози на скелето/стената беше подобна между Absorb BVS и XIENCE V след 2 години (0,6%; 95% CI [0,01%, 3,09%] спрямо 1,4%; 95% CI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). Обобщение на ключовите резултати е показано по-долу в **Таблица 11**.

Таблица 11: Клинични резултати след 2 години от коригираните чрез IPSW кохорти

| Клинични резултати след 2 години                 | Absorb BVS (N = 178) | XIENCE V (N = 293)    | P-стойност |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| Сърдечна смърт [95% CI]                          | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30       |
| MI [95% CI]                                      | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00       |
| ID-TLR [95% CI]                                  | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00       |
| TLF [95% CI]                                     | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47       |
| MACE [95% CI]                                    | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49       |
| TVF [95% CI]                                     | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09       |
| Потвърдени/вероятни тромбози на скелето [95% CI] | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65       |

**Забележка:** Компонентите (сърдечна смърт, MI и ID-TLR) са представени като неиерархични.

**Обсъждане:** Сравнимостта на Absorb BVS с XIENCE V, демонстрирана с късна загуба в скелето/стената след 6 месеца (само за Кохорта В), и клиничните резултати след 6 месеца и 1 година се запазява в продължение на 2 години след имплантирането. Съвкупните данни потвърждават сравнимостта между Absorb BVS и XIENCE V въз основа на вероятностните анализи.

#### 8.6 Предимства на технологията с биорезорбируемо скеле Absorb

В клиничното изследване на Кохорта А на ABSORB, Absorb BVS показа отлични дългосрочни клинични резултати с ниска честота на MACE до 5 години без случаи на сърдечна смърт, ID-TLR, MI с Q-ълна и тромбоза на скелето. Клиничните изследвания на Кохорта В на ABSORB потвърждават тези находки до 3 години, вкл. проходимост на съда, сравнима с XIENCE V. По подобен начин клиничните резултати на ABSORB EXTEND до 2 години поддържат резултатите от Кохорта А и В. Следователно Absorb BVS изпълнява всички функции на медицинатно-излъчващ стент, предлагайки същевременно потенциални бъдещи ползи, произтичащи от липсата на постоянен метален имплант. Постепенното изчезване на скелето дава възможност за заздравяване на съда и възстановяване на функциите му, както стана дума в Резултати за вазомоторната функция след 2 години (раздели **8.2.4–8.2.5**). Липсата на постоянен метален имплант в тъканта на съда може да улесни евентуалните последващи интервенции в прицелния съд/лезия или страничните клонове както с перкутанти, така и с хирургични средства, разширявайки кръга от възможности за лечение след биорезорбирането на скелето. И накрая, за разлика от постоянните метални импланти, полимерните импланти не причиняват артефакти в образа при неинвазивна компютърна томография (СТ) или ядрено-магнитен резонанс (МР). Това осигурява допълнително предимство, тъй като полимерното биорезорбируемо скеле може да се съвмести по-добре с нарастващото приложение на неинвазивни контролни образни изследвания, отколкото металните стентове, което потенциално ще улесни лечението на пациентите и ще осигури икономически ползи.

### 9.0 ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ

#### 9.1 Индивидуален подход в лечението

Рисковете и ползите, описани по-горе, трябва да се имат предвид при всеки пациент преди използване на системата Absorb BVS. Факторите, които трябва да се оценяват при избор на пациент, включват оценка на риска от антитромбоцитна терапия. Особено внимание трябва да се обърне на пациентите със скрошен активен гастрит или пептична язвена болест.

Имплантирането на скеле Absorb BVS трябва да се комбинира с прием на антитромбоцитни медикаменти. Лекарите трябва да се съобразят с информацията от клиничните изпитвания SPIRIT и изпитванията ABSORB, заедно със съвременната литература за стентовете/скелетата, излъчващи медикамент, както и със специфичните нужди на отделните пациенти, за да определят точната антитромбоцитна/антикоагулантна доза и продължителност на терапията за своите пациенти в общата практика. Препоръчва се минимална продължителност от шест месеца.

Много е важно пациентът да спазва препоръките за антитромбоцитна терапия след процедурата. Преждевременното прекъсване на предписаното антитромбоцитно лечение може да доведе до повишен риск от тромбоза, MI или смърт. Преди перкутанна коронарна интервенция (PCI), ако се налага хирургична или стоматологична процедура, която изисква преждевременно прекратяване или временно прекъсване на антитромбоцитната терапия, лекарят и пациентът трябва внимателно да преценят дали скелето, излъчващо еверолimus, и свързаната с него препоръчителна антитромбоцитна терапия са подходящия избор за PCI. След перкутанна коронарна интервенция (PCI), ако се препоръчва хирургична или стоматологична процедура, рисковете и ползите от процедурата трябва да бъдат претеглени спрямо възможния риск, свързан с преждевременното или временното прекратяване на антитромбоцитната терапия. Пациентите, на които налага преждевременно прекратяване на антитромбоцитната терапия в резултат на значащо активно кървене, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за сърдечни събития и след стабилизирането им антитромбоцитната терапия трябва да се възобнови възможно най-скоро по преценка на лекуващите ги лекари.

### 10.0 ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ

#### 10.1 Проверка преди употреба

Преди използване на системата Absorb BVS внимателно извездете системата от опаковката и я огледайте за прегъвания, усуквания и други повреди. Проверете дали скелето не излиза извън рентгеноконтрастните маркери на балона и дали все още е добре нагнато върху балонния катетър. Не използвайте, ако забележите някакви дефекти.

### 10.2 Необходими материали

- Водещ катетър (катетри) с минимален вътрешен диаметър 6F/0,070"/1,8 mm с подходящата форма за прицелния съд
- 2–3 спринцовки (10–20 cc)
- 1000 cc/500 cc хепаринизиран нормален физиологичен разтвор (HepNS)
- Водач 0,014 инча (0,36 mm) x 175 cm (минимална дължина)
- Въртяща се хемостатична клапа с минимален вътрешен диаметър 0,096 инча (2,44 mm)
- Контрастно вещество, разтворено 1:1 с нормален физиологичен разтвор
- Уред за раздуване
- Тримпътен спиралетен кран
- Уред за въртене
- Интердосер на водач

### 10.3 Избор на съд и лезия

- Препоръчва се провеждане на количествено образно изследване за оценка на диаметъра на прицелния съд в базовия етап за избора на подходящ размер на скелето Absorb BVS.
- В **Таблица 12** са посочени диаметрите на прицелния съд, които ще се третираат, заедно със съответния диаметър на скелето Absorb BVS.

Таблица 12: Диаметри на прицелния съд и съответен диаметър на Absorb BVS

| Диаметър на прицелния съд дистално и проксимално | Съответен диаметър на скелето Absorb BVS |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm и ≤ 3,0 mm                              | 2,5 mm                                   |
| ≥ 2,5 mm и ≤ 3,3 mm                              | 3,0 mm                                   |
| ≥ 3,0 mm и ≤ 3,8 mm                              | 3,5 mm                                   |

- Когато комбинацията от диаметър на прицелния съд и дължина на прицелната лезия позволява третиране с повече от един размер скеп, размерът се избира по преценка на лекаря.

### 10.4 Подготовка

#### 10.4.1 Отстраняване на опаковката

**Забележка:** **Опаковката** представлява стерилна бариера. Стерилният продукт **се съдържа в този плик – няма вторична опаковка.**

- Обелете плика в горния ъгъл, за да го отворите.
- Внимателно извездете системата за подаване от нейната защитна тръба, за да я подготвите.
- Не огъвайте и не извивайте хипотърбата по време на изваждането.

#### 10.4.2 Отстраняване на дупластовата обвивка

- Държейки дистанция shaft на катетъра с една ръка, хванете **само** жплатата външна обвивка с другата ръка и внимателно я плъзнете дистално.
- Надлъжният прорез на вътрешната обвивка се открива и става видим.
- Стилетът и дупластовата обвивка се отстраняват едновременно от системата за подаване, като продължавате да плъзгате жплатата обвивка дистално, докато външният и вътрешният пласт на дупластовата обвивка, както и стилиетът, се освободят от системата на катетъра. Вижте раздел **6.1 Работа със скелето – предпазни мерки**. Не използвайте устройството, ако обвивката не може да бъде премахната по указанията.
- Проверете дали скелето не излиза извън рентгеноконтрастните маркери на балона и потвърдете, че стравотите на скелето не са повдигнати. **Не използвайте, ако забележите някакви дефекти.**

#### 10.4.3 Промиване на лумена за водача

- Промийте лумена за водача с хепаринизиран нормален физиологичен разтвор (HepNS), докато течността излезе от изхода за водача.
- Забележка:** Избягвайте манипулация със скелето, докато промивате лумена за водача, тъй като това може да наруши позицията на скелето върху балона.

#### 10.4.4 Подготовка на системата за подаване

- Подгответе уред за раздуване/спринцовка с разредено контрастно вещество.
- Прикрепете уреда за раздуване/спринцовката към спиралетния кран, прикрепете го към отвора за раздуване на продукта. Не огъвайте хипотърбата на продукта, докато я свързвате към уреда за раздуване/спринцовката.
- С връх, насочен надолу, ориентирайте системата за подаване вертикално.
- Отворете спиралетния кран към системата за подаване; упразнете отрицателно налягане за 30 секунди; върнете до неутрално налягане, за да се изпълни с контрастно вещество.
- Заотворете спиралетния кран към системата за подаване; обезвъздушете напълно уреда за раздуване/спринцовката.
- Повторете стъпки 3 до 5, докато излезе всичият въздух. Ако останат мехурчета, не използвайте продукта.
- Ако сте използвали спринцовка, прикрепете подготвения уред за раздуване към спиралетния кран.
- Отворете спиралетния кран към системата за подаване.
- Оставете на неутрално налягане.

**Забележка:** Диаметърът на скелето върху етикета се отнася за **външния** диаметър на разгнато скеле.

### 10.5 Процедура по подаване

- Подгответе мястото за достъп до съда според стандартната практика.
- Дилатирателни предварителни лезията с катетър за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.** Предварителна дилатация се препоръчва силно и може също така да се използва за правилно определяне на размера на съда.
- Забележка:** Ограничете дължината на предварителната дилатация с балона за PTCA, за да избегнете увреждане на дилатирателната дилатация с балона за PTCA, за да избегнете увреждане на съда извън границите на скелето Absorb.
- Приложете стандартна доза интракоронарен нитроглицерин, преди да финализирате диаметъра на референтния съд (RVD) в рамките на прицелната зона.

4. Поддържайте неутрално налягане върху уреда за раздуване. Отворите въртящата се хемостатична клапа, колкото се може по-широко.
5. Поставете системата за подаване върху проксималната част на водача, като поддържайте позицията на водача в прицелната лезия.
6. Въведете системата за подаване по водача до прицелната лезия. Използвайте рентгеноконтрастните маркери на балона, за да позиционирате скелето в лезията; извършете ангиография, за да потвърдите позицията на скелето.
- Забележка:** Ако се наложи отстраняване на системата на скелето преди разгръщане, уверете се, че водещият катетър е коаксиално позициониран спрямо системата за подаване на скелето и внимателно изтеглете системата за подаване на скелето във водещия катетър. Ако усетите **необичайно съпротивление в който и да е момент** от изтеглянето на скелето във водещия катетър, системата за подаване на скелето и водещият катетър трябва да се **отстранят като едно цяло**. Това трябва да се извърши при директна визуализация с флуороскопия.
7. Затегнете въртящата се хемостатична клапа. Сега скелето е готово за разгръщане.

10.6 Процедура по разгръщане

1. **ВНИМАНИЕ:** Вижте етикета на продукта за вътрешния диаметър на скелето *in vitro*, за номиналното налягане и за изчисленото налягане на спукване (RBP).
2. Преди разгръщане потвърдете отново правилната позиция на скелето спрямо прицелната лезия, като използвате рентгеноконтрастните маркери на балона.
3. Разгрънете скелето бавно, като повишавате налягането в системата за подаване с **2 atm на всеки 5 секунди**, докато скелето се разгръне напълно. Поддържайте налягането в продължение на 30 секунди. Разгрънете напълно скелето, раздувайки минимум до номиналното налягане. В общоприетата практика обикновено се цели налягането за първоначалното разгръщане да осигури съотношение от около 1,1 пъти вътрешен диаметър на скелето към диаметър на референтния съд.
- ВНИМАНИЕ:** Не надвишавайте изчисленото налягане на спукване (RBP) от 16 atm (1621 kPa), посочено на етикета, или максималния диаметър на разгръщане на скелето.
4. Разгръщането на скелето трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на скелето в сравнение с проксималния и дисталния диаметър на наляганата коронарна артерия (диаметрите на референтния съд). Оптималното разгръщане на скелето и правилното прилягане изискват скелето да бъде в пълен контакт със стената на артерията.
5. Ако е необходимо, системата за подаване може отново да се постави под налягане или да се нагнетят допълнително, за да се осигури пълно прилягане на скелето към стената на артерията.
- Скелето Absorb трябва да обхваща напълно цялата лезия и третирания с балон участък (вкл. дисекциите), както и здравата тъкан, проксимално и дистално на лезията.
6. Изпуснете балона, като приложите отрицателно налягане върху уреда за раздуване в продължение на 30 секунди. Потвърдете пълното изпускане на балона, преди да опитате да преместите системата за подаване. Ако усетите необичайно съпротивление по време на изтегляне на системата за подаване на скелето, обърнете специално внимание на позицията на водещия катетър.
- Забележка:** Вижте раздел 10.8 Процедура по отстраняване за инструкции относно изтеглянето на системата за подаване на скелето.
7. Потвърдете позицията и разгръщането на скелето, като използвате стандартни ангиографски техники. За оптимални резултати целият стенозиран артериален сегмент трябва да бъде покрит от скелето. Разгръщането на скелето трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на разгънатото скеле в сравнение с проксималния и дисталния диаметър на коронарната артерия. Оптималното разгръщане изисква скелето да бъде в пълен контакт със стената на артерията, което може да се улесни чрез използването на рутинна ангиография, вътресъдов ултразвук (IVUS) или оптична кохерентна томография (OCT).
8. **Постдилатация с некомпбиантен балон се препоръчва** при спазване на инструкциите в раздел 10.7, стига постдилатираният сегмент да е в рамките на допустимите граници на разширение на скелето.

10.7 ДОПЪЛНИТЕЛНО РАЗШИРЯВАНЕ НА РАЗГЪНАТОТО СКЕЛЕ

1. **РАЗГЪНАТИ СКЕЛЕТА НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ОСТАВЯТ НЕДОСТАТЪЧНО ДИЛАТИРАНИ.**
- Разгънатите скелета трябва да прилегат добре към съдовата стена. За да се постигне оптимално прилягане на скелето, се препоръчва постдилатация с некомпбиантен балон с нисък профил и високо налягане, стига постдилатираният сегмент да е в рамките на допустимите граници на разширение на скелето. Сегментът със скелето трябва да бъде пресечен внимателно с пролабирал водач, за да се избегне нарушаване на геометрията на скелето. Постдилатацията трябва да се извършва само с балони, чиито размери позволяват вместването им в границите на скелето. **Преди дилатацията трябва внимателно да се проучи таблицата за разтегливост на избрания некомпбиантен балон и да се използва подходящо максимално налягане, за да се избегне прекомерно дилатиране на скелето.** Границата за дилатация на скелето е 0,5 mm над номиналния диаметър за всички размери скелета.
- ВНИМАНИЕ:** Не дилатирайте скелето над границата за дилатация, която е 0,5 mm над номиналния диаметър. Прекомерното дилатиране може да доведе до повреда на скелето.
- | Номинален диаметър на скелето | Граница за дилатация                            |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| 2,5 mm                        | 3,00 mm<br>Максимален диаметър за постдилатация |
| 3,0 mm                        | 3,50 mm<br>Максимален диаметър за постдилатация |
| 3,5 mm                        | 4,00 mm<br>Максимален диаметър за постдилатация |

2. Ако за покриване на лезията и третирания с балон участък е необходимо повече от едно скеле Absorb BVS и с цел да се избегне евентуална рестеноза в необхванат сегмент, се препоръчва прекриване на скелетата от минимум 1 mm и максимум 4 mm. За да няма разстояние между скелетата, маркерите ленти на балона на второто скеле Absorb BVS трябва да бъдат позиционирани в разгънатото скеле преди разширяването. Не се препоръчва използването на повече от две скелета Absorb BVS за лечението на една лезия.
3. Уверете се, че окончателният диаметър на скелето съпада с диаметъра на референтния съд, за да **ОБЕЗПЕЧИТЕ ДОБРО ПРИЛЯГАНЕ НА СКЕЛЕТО**. Потвърдете отново позицията на скелето и ангиографските резултати. Повтаряйте раздуванията, докато е необходимо.

10.8 Процедура по отстраняване

Изтегляне на катетъра за подаване на скелето/балона за постдилатация от разгънатото скеле:

1. Изпуснете балона, като приложите отрицателно налягане върху уреда за раздуване. Изпускането на по-големи и по-дълги балони отнема повече време (до 30 секунди) от по-малките и по-къси балони. Потвърдете изпускането на балона чрез флуороскопия.
2. Настройте уреда за раздуване на „отрицателно“ или „неутрално“ налягане.
3. Отворете напълно въртящата се хемостатична клапа.
4. Стабилизирайте позицията на водещия катетър непосредствено пред коронарния остium и го застопорете на място. Поддържайте позицията на водача в сегмента със скелето.
5. Внимателно отстранете системата за подаване на скелето с бавен и постоянен натиск.
6. Затегнете въртящата се хемостатична клапа.
- Ако по време на изтегляне на катетъра от разгънатото скеле възникне съпротивление, изпънете следните стъпки, за да улесните съгъването на балона:**
- Раздуйте отново балона до номинално налягане, изпуснете го и променете налягането на неутрално.
  - Повторете стъпки 1–5 по-горе.
  - Оценете отново областта със скелето, след като балонът е отстранен, за да се уверите, че е постигнато оптимално прилягане.

**Забележка:** Ако след успешно изтегляне на балона от разгънатото скеле усетите **съпротивление в който и да е момент** при изтеглянето на системата за подаване на скелето или балона за постдилатация във водещия катетър, **отстранете цялата система като едно цяло**. Вижте раздел 6.4 Отстраняване на скелето/системата – предпазни мерки за конкретни инструкции относно изваждане на системата за подаване.

## Absorb

Sistem de eșafodaj vascular bioresorbabil

**INFORMATII PENTRU CLINICIENII PRESCRIPTORI**

## Cuprins

- |        |                                                                                                                                                            |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | DESCRIEREA DISPOZITIVULUI                                                                                                                                  |
|        | Tabelul 1: Conținutul medicamentelor al EVS Absorb                                                                                                         |
|        | Tabelul 2: Specificațiile <i>in vitro</i> ale dispozitivului                                                                                               |
|        | Tabelul 3: Opțiuni ale indicatorului din fereastra TagAlert, Instrucțiuni de utilizare și eliminare                                                        |
| 2.0    | MOD DE LIVRARE                                                                                                                                             |
| 3.0    | INDICAȚII                                                                                                                                                  |
| 4.0    | CONTRAINDICAȚII                                                                                                                                            |
| 5.0    | AVERTIZĂRI                                                                                                                                                 |
| 6.0    | MĂSURI DE PRECAUȚIE                                                                                                                                        |
| 6.1    | Manevrarea eșafodajului - Măsurile de precauție                                                                                                            |
| 6.2    | Amplasarea eșafodajului - Măsurile de precauție                                                                                                            |
| 6.3    | Utilizarea împreună cu alte proceduri                                                                                                                      |
| 6.4    | Extragerea eșafodajului/sistemului - Măsurile de precauție                                                                                                 |
| 6.5    | După implantare - Măsurile de precauție                                                                                                                    |
| 6.6    | Specificații pentru RMN                                                                                                                                    |
| 6.7    | Interacțiuni medicamentoase                                                                                                                                |
| 6.8    | Sarcina                                                                                                                                                    |
| 7.0    | EVENIMENTE ADVERSE                                                                                                                                         |
| 7.1    | Evenimente adverse observate                                                                                                                               |
| 7.2    | Evenimente adverse potențiale                                                                                                                              |
| 8.0    | INVESTIGAȚII CLINICE PENTRU SISTEMUL EVS ABSORB                                                                                                            |
| 8.1    | Studiul clinic ABSORB                                                                                                                                      |
| 8.2    | Cohorta A ABSORB                                                                                                                                           |
| 8.2.1  | Metodologia și situația actuală                                                                                                                            |
| 8.2.2  | Rezultatele clinice la 5 ani                                                                                                                               |
| 8.2.3  | Tabelul 4: Rezultatele clinice la 5 ani                                                                                                                    |
| 8.2.4  | Rezultatele angiografice, de ecografie intravasculară (IVUS) și de tomografie cu coerență optică (OCT) la 180 de zile și la 2 ani                          |
| 8.2.5  | Rezultatele funcției vasomotorii la 2 ani                                                                                                                  |
| 8.2.6  | Figura 1: Rezultatele testărilor cu acetilcolină și Methergin în segmentele proximal, stentat cu eșafodaj și distal                                        |
| 8.2.7  | Discuții                                                                                                                                                   |
| 8.3    | Cohorta B ABSORB                                                                                                                                           |
| 8.3.1  | Metodologia și situația actuală                                                                                                                            |
| 8.3.2  | Rezultatele clinice pentru întreaga Cohortă B                                                                                                              |
| 8.3.3  | Tabelul 5: Rezultatele clinice ierarhice pentru Cohorta B (Populația ITT)                                                                                  |
| 8.3.4  | Rezultatele angiografice, de ecografie intravasculară (IVUS) și de tomografie cu coerență optică (OCT) la 180 de zile, 1, 2 și 3 ani                       |
| 8.3.5  | Discuții                                                                                                                                                   |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                                              |
| 8.4.1  | Metodologia și situația actuală                                                                                                                            |
| 8.4.2  | Rezumatul rezultatelor clinice până la 1 an (termenul limită al datelor interimare)                                                                        |
| 8.4.3  | Tabelul 6: ABSORB EXTEND Număr de subiecți cu evenimente adverse determinate de ischemie timp de 393 de zile (întreaga populație de subiecți înregistrați) |
| 8.4.4  | Rezumatul rezultatelor clinice până la 2 ani (termenul limită al datelor interimare)                                                                       |
| 8.4.5  | Tabelul 7: ABSORB EXTEND Număr de subiecți cu evenimente adverse determinate de ischemie timp de 758 de zile (250 de subiecți înregistrați)                |
| 8.5    | Analiza corectată a scorului de tendință pentru Sistemul EVS Absorb și XIENCE V                                                                            |
| 8.5.1  | Analiza de tendință la 6 luni                                                                                                                              |
| 8.5.2  | Tabelul 8: EACM la 6 luni pe baza datelor corectate prin IPSPW                                                                                             |
| 8.5.3  | Tabelul 9: Rezultatele angiografice la 6 luni pe baza datelor corectate prin IPSPW                                                                         |
| 8.5.4  | Analiza de tendință la 1 an                                                                                                                                |
| 8.5.5  | Tabelul 10: Rezultatele clinice la 1 an pe baza cohortelor corectate prin IPSPW                                                                            |
| 8.5.6  | Analiza de tendință la 2 ani                                                                                                                               |
| 8.5.7  | Tabelul 11: Rezultatele clinice la 2 ani pe baza cohortelor corectate prin IPSPW                                                                           |
| 8.6    | Beneficiile tehnologiei de eșafodaj bioresorbabil Absorb                                                                                                   |
| 9.0    | SELECȚIA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR                                                                                                                        |
| 9.1    | Individualizarea tratamentului                                                                                                                             |
| 10.0   | INFORMAȚII PENTRU TRATAREA CLINCIENILOR                                                                                                                    |
| 10.1   | Verificarea înainte de utilizare                                                                                                                           |
| 10.2   | Materiale necesare                                                                                                                                         |
| 10.3   | Selectarea vasului și a leziunii                                                                                                                           |
| 10.4   | Tabelul 12: Vârșitiile diametrului vasului țintă și diametrul EVS Absorb care trebuie utilizat                                                             |
| 10.4.1 | Pregătirea                                                                                                                                                 |
| 10.4.2 | Îndepărtarea ambalajului                                                                                                                                   |
| 10.4.3 | Îndepărtarea tecii cu două straturi                                                                                                                        |
| 10.4.4 | Spălarea lumenului firului de ghidare                                                                                                                      |
| 10.4.5 | Pregătirea sistemului de amplasare                                                                                                                         |
| 10.5   | Procedura de amplasare                                                                                                                                     |
| 10.6   | Procedura de desfilasare                                                                                                                                   |
| 10.7   | Expansiunea suplimentară a eșafodajului desfășurat                                                                                                         |
| 10.8   | Procedura de extragere                                                                                                                                     |

## 1.0 DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Sistemul de esafodaj vascular bioresorbabil (EVS) Absorb include:

- Un eșafodaj premontat din polimer poli (L-lactidă) (PLLA) cu un înveliș compus dintr-un amestec de medicament antiproliferativ Everolimus și polimer poli (D,L-lactidă) (PDLLA) într-un raport de 1:1. Doza de Everolimus disponibilă pe eșafodaj este prezentată în **Tablelul 1**.

**Tabelul 1: Conținutul medicamentos al EVS Absorb**

| Diametrul eșafodajului (mm) | Lungimea eșafodajului (mm) | Doza de medicament (µg) |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 2,5, 3,0                    | 8                          | 76                      |
| 2,5, 3,0                    | 12                         | 114                     |
| 2,5, 3,0                    | 18                         | 181                     |
| 2,5, 3,0                    | 23                         | 228                     |
| 2,5, 3,0                    | 28                         | 276                     |
| 3,5                         | 12                         | 135                     |
| 3,5                         | 18                         | 197                     |
| 3,5                         | 23                         | 246                     |
| 3,5                         | 28                         | 308                     |

- Patru marcare radioapoe amplasate pe inelele terminale ale eșafodajului marchează lungimea acestuia înainte de desfășurare și după expansiunea în arteră, deoarece sistemul EVS Absorb nu este vizibil radioscopic.
- Două marcare radioapoe, amplasate sub balonaș, marchează radioscopic lungimea utilă a balonașului și localizarea porțiunii nedesfășurate a eșafodajului din sistemul de amplasare a acestuia.
- Sistemul EVS Absorb are un sistem de amplasare ce permite schimbul rapid (RX) al eșafodajului.
- Două marcare proximale, situate pe axul sistemului de amplasare (la 95 cm și la 105 cm proximal față de extremitatea distală), indică poziția relativă a sistemului de amplasare față de extremitatea cateterului de ghidare femural sau brahial. Lungimea utilă a cateterului este de 143 cm.
- O schimbare a culorii axului indică incizura de ieșire a firului de ghidare.

**Tabelul 2: Specificațiile *in vitro* ale dispozitivului**

| Diametrul eşafodajului<br>(mm) | Lungimea eşafodajului<br>(mm) | * Minim<br>Compatibilitatea cateterului de<br>ghidare (DI) | ** Presiunea nominală <i>in vitro</i> a<br>eşafodajului |     | Presiunea de spargere<br>estimată – PSE |      | Zona<br>liberă a<br>eşafodajului<br>(%) |
|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|------|-----------------------------------------|
|                                |                               |                                                            | atm                                                     | kPa | atm                                     | kPa  |                                         |
| 2,5                            | 8                             | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 68                                      |
| 2,5                            | 12                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 68                                      |
| 2,5                            | 18                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 68                                      |
| 2,5                            | 23                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 68                                      |
| 2,5                            | 28                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 68                                      |
| 3,0                            | 8                             | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 7                                                       | 709 | 16                                      | 1621 | 72                                      |
| 3,0                            | 12                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 7                                                       | 709 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,0                            | 18                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 7                                                       | 709 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,0                            | 23                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 7                                                       | 709 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,0                            | 28                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 7                                                       | 709 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,5                            | 12                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,5                            | 18                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,5                            | 23                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 73                                      |
| 3,5                            | 28                            | 6F (0,070*/1,8 mm)                                         | 6                                                       | 608 | 16                                      | 1621 | 74                                      |

\* Consultați specificațiile fiecărui producător în parte pentru valoarea echivalentă (F).

Asigurați desfășurarea completă a eșafodajului (consultați secțiunea **10.6 Procedura de desfășurare**). Presiunile de desfășurare vor fi stabilite în funcție de caracteristicile leziunii.

- TagAlert este un sistem nesteril de monitorizare a temperaturii pentru transportul și depozitarea sistemului EVS Absorb. Înainte de a utiliza produsul, verificați indicatorul TagAlert localizat în fereastra din partea din spate a cutiei produsului. Indicatorul trebuie să arate doar un OK, așa cum este indicat pe afișajul digital (**Tabelul 3A**). Dacă este prezent orice alt ecran (**Tabelul 3B**), nu utilizați produsul.

**Tabelul 3: Opțiuni ale indicatorului din fereastra TagAlert, Instrucțiuni de utilizare și eliminare**

|   | Indicatorul din fereastră | Instrucțiuni de utilizare | Instrucțiuni de eliminare                                                                                                                             |
|---|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                           | A se utiliza              |                                                                                                                                                       |
| B |                           | A nu se utiliza           | <p>TagAlert este un dispozitiv care funcționează cu baterii. Scoateți TagAlert din cutie și eliminați-l în conformitate cu reglementările locale.</p> |

## 2.0 MOD DE LIVRARE

**Steril** – Acest dispozitiv este sterilizat prin iradiere cu fascicul de electroni. Apirogen. Nu utilizați dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Acest dispozitiv de unică folosință nu poate fi reutilizat pentru un alt pacient, deoarece nu a fost proiectat pentru a mai funcționa corect după o primă utilizare. Modificările caracteristicilor mecanice, fizice și/sau chimice survenite ca urmare a utilizării, curățării și/sau a sterilizării repetate pot compromite integritatea dispozitivului și/sau a materialelor, conducând la contaminare datorită descinderilor și/sau spațiilor înguste și la reducerea gradului de siguranță și/sau a performanțelor dispozitivului. Lipsa etichetelor originale poate determina o utilizare necorespunzătoare și imposibilitatea urmăririi dispozitivului. Lipsa ambalajului original poate conduce la deteriorarea dispozitivului, la pierderea sterilității și la posibile răniiri grave ale pacientului și/sau utilizatorului.

**Conținut** – Un (1) sistem de eșafodaj vascular bioresorbabil Absorb; un (1) sistem de monitorizare a temperaturii TagAlert

**Depozitare** – A se păstra la o temperatură de cel mult 25 °C (77 °F); deviații permise până la 30 °C (86 °F).

### 3.0 INDICAȚII

EVS Absorb este o armătură temporară indicată pentru ameliorarea diametrului lumenal coronarian, care va fi resorbită în cele din urmă și care poate facilita normalizarea funcției vasului sanguin în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică datorată unor leziuni de *novo* ale arterelor coronare native. Lungimea leziunii tratate trebuie să fie mai mică decât lungimea nominală a eșafodajului (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) cu diametre ale vasului de referință  $\geq 2,0$  mm și  $\leq 3,8$  mm.

#### 4.0 CONTRAINDICAȚII

Utilizarea sistemului EVS Absorb este contraindicată:

- Pacienții cu contraindicație pentru tratamentul cu antiagregante plachetare și/sau cu anticoagulante.
- Pacienții cunoscători cu hipersensibilitate sau contraindicație la aspirină, atât heparină cât și bivalirudină, clopogred, ticlopidină, prasugrel și ticagrelor, Everolimus (L-lactidă), poli (D,L-lactidă) sau platină sau cu sensibilitate la substanțe de contrast, cărora nu se poate administra premedicația corespunzătoare.
- 5.0 AVERTIZĂRI**
- Beneficiile potențiale pe termen lung ale dispozitivului coronarian Absorb comparativ cu terapiile disponibile urmază să fie confirmate în studiile clinice suplimentare.
- Acest produs nu trebuie utilizat la pacienții care nu pot urma tratamentul recomandat cu antiagregante plachetare.
- Este necesară o selecție atentă a pacienților întrucât utilizarea acestui dispozitiv este asociată unui risc de tromboză de esșadaj, complicații vasculare și/sau incidente hemoragice.
- Administrarea pe cale orală de Everolimus în combinație cu ciclosporină a fost asociată cu o creștere a colesterolului seric și trigliceridelor. Din acest motiv, este necesară monitorizarea pacienților pentru decelarea eventualelor modificări ale profilurilor lipidice.
- Persoanele alergice la poli (L-lactidă), poli (D,L-lactidă), Everolimus sau platină pot suferi o reacție alergică la acest implant.
- Nu este recomandată tratarea pacienților care prezintă o leziune cu sinuozitate esșadaj proximală față de sau în interiorul leziunii.
- Dispozitivele (ș.a. țecile de ghidare) care diminuează diametrul interior al cateretului de ghidare peste compatibilitatea minimă a cateretului de ghidare a sistemului EVS Absorb (Tabelul 2) nu trebuie utilizate împreună cu sistemul EVS Absorb. Nu introduceți o țecă de ghidare de 5-in-6 sau 6-in-7 într-un cateret de ghidare de 6F sau 7F; introduceți acest lucru va determina un diametru interior prea mic pentru utilizarea ulterioară cu sistemul EVS Absorb.
- Dilatarea cu balonaj a oricăreia dintre celelele unui sistem EVS Absorb deja amplasat poate provoca deteriorarea esșadajului.

- Se recomandă selectarea atentă a diametrului vasului sanguin de referință care include leziunea țintă în funcție de diametrul eșafodajului și pregătirea adecvată a leziunii anterior implantării eșafodajului pentru a minimiza deteriorarea potențială a eșafodajului în timpul aplicării. Nu este recomandată tratarea pacienților care prezintă o leziune ce împiedică umflarea completă a unui balonaș pentru angioplastie (exemplu: o leziune cu un grad ridicat de calcificare pentru care nu s-a făcut o pregătire adecvată a leziunii) sau o leziune cu o stenoză restantă după predilatare mai mare de 40% conform estimării vizuale.

## 6.0 MĂSURI DE PRECAUȚIE

### 6.1 Manevrarea eșafodajului – Măsuri de precauție

- Exclusiv de unică folosință, doar pentru o singură introducere.** A nu se resteriliza sau reutiliza. Respectați data „Valabil până la” de pe ambalaj.
- Nu scoateți eșafodajul din sistemul de amplasare,** deoarece acest lucru îl poate deteriora și/sau poate conduce la embolizarea acestuia. Sistemul de eșafodaj este conceput pentru a funcționa unitar.
- Acest sistem de amplasare nu trebuie utilizat împreună cu alte stenturi.
- Trebuie avut în mod special grijă să nu se îndepărteze sau să se întrerupă în vreau fel legătura dintre eșafodaj și balonaș. Acest lucru este deosebit de important în special în timpul scoaterii catherului din ambalaj, al amplasării acestuia pe firul de ghidare și al înăntării prin adaptorul valvei hemostatice rotative și prin butucul catherului de ghidare.
- Nu manipulați, atingeți sau manevrați eșafodajul** cu degetele, întrucât acest lucru poate conduce la deteriorarea învelișului, la contaminarea sau la dislocarea eșafodajului de pe balonașul de amplasare.
- Utilizați numai substanțelor adecvate pentru umflarea balonașului. Nu utilizați aer sau orice alt gaz pentru a umfla balonașul, deoarece acest lucru poate determina o umflare inegală și dificultăți la desfășurarea eșafodajului.
- Implantarea eșafodajului trebuie să fie efectuată **numai** de către medici cu pregătire adecvată.
- Amplasarea eșafodajului trebuie să fie efectuată numai în spitale dotate corespunzător unde accesul la efectuarea intervențiilor chirurgicale de grefă de bypass arterial coronarian (GBAC) este disponibil.
- Restenozena ulterioară poate necesita repetarea procedurii de dilatare a segmentului arterial care conține eșafodajul. În prezent nu se cunosc consecințele pe termen lung ale repetării procedurii de dilatare a eșafodajelor endotelizate.

### 6.2 Amplasarea eșafodajului – Măsuri de precauție

- Nu pregătiți sau pre-umflați sistemul de amplasare înainte de desfășurarea eșafodajului** în alt mod decât cel recomandat. Utilizați tehnica de golire a balonașului descrisă la secțiunea **10.4.4 Pregătirea sistemului de amplasare**.
- Apreciați corect diametrul de referință al leziunii țintă pentru a evita expansiunea excesivă a eșafodajului și pentru a asigura o aplicare adecvată a acestuia. Aceasta va reduce riscul de deteriorare a eșafodajului.
- La introducerea sistemului de amplasare în vasul sanguin, nu exercitați presiune negativă asupra sistemului de amplasare. Acest lucru poate conduce la dislocarea eșafodajului de pe balonaș.
- Efectuați o singură (1) rotație completă a catherului.
- Avansați cu deosebită grijă sistemul EVS Absorb de-a lungul leziunii. Repetarea încercărilor de a traversa o leziune poate conduce la deteriorarea sau la dislocarea eșafodajului.
- Implantarea unui eșafodaj poate conduce la disecția vasului distal și/sau proximal față de acesta și poate provoca o obstrucție vasculară acută, necesitând o intervenție suplimentară (GBAC, dilatare suplimentară, amplasarea de eșafodaje suplimentare sau altele).
- Nu desfășurați eșafodajul după ceea ce este poziționat corect în vasul sanguin. (Consultați secțiunea **6.4 Extragerea eșafodajului/sistemului – Măsuri de precauție**)
- Când sunt tratate mai multe leziuni din cadrul aceluiași vas sanguin, armați/stentați leziunile distale înainte de cele proximale. Armarea/stentarea efectuată în această ordine anulează necesitatea de a traversa eșafodajul proximal pentru a plasa eșafodajul/stentul distal și reduce riscul deteriorării sau dislocării eșafodajului proximal.
- Evitați armarea de-a lungul oricăror ramificații secundare cu un diametru ≥2,0 mm.**
- Diametrul balonașului umflat al sistemului folosit pentru desfășurarea eșafodajului trebuie să corespundă cu aproximativ diametrul vasului sanguin. Pentru a asigura expansiunea completă a eșafodajului, balonașul trebuie umflat la o presiune nominală minimă.
- Nu depășiți presiunea de spargere estimată (PSE) indicată pe eticheta produsului.** Monitorizați presiunile din balonaș pe parcursul umflării. Utilizarea de presiuni mai mari decât cea specificată pe eticheta produsului poate provoca spargerea balonașului, cu posibilitatea de leziune intimă și disecție.
- Metodele de recuperare a eșafodajului (utilizarea de fire, anse și/sau pense suplimentare) pot provoca leziuni suplimentare ale vaselor coronariene și/sau ale zonei de accese vasculare. Complicațiile pot să includă hemoragii, hematome sau pseudoanevrisme.
- În cazul în care sunt necesare mai multe eșafodaje vasculare bioreabsorbibile Absorb și stenturi impregnate medicamente, trebuie utilizate numai eșafodaje vasculare bioreabsorbibile Absorb sau stenturi impregnate cu Everolimus. Nu au fost evaluate și trebuie evitate interacțiunile potențiale cu alte stenturi impregnate medicamente sau cu înveliș medicamentos.
- Gradul de expunere a pacientului la medicament și la polimer este direct proporțional cu numărul de eșafodaje implantate. Unui pacient i se pot implanta eșafodaje cu o lungime totală de până la 94 mm.
- Nu au fost determinate siguranța și eficacitatea EVS Absorb la pacienții cărora li s-a efectuat anterior brithierapie a leziunii țintă sau la cei la care s-a utilizat brithierapie pentru restenozena zonei tratate din interiorul unui EVS Absorb. Atât brithierapie vasculară cât și EVS Absorb modifică remodelarea arterială. Nu a fost determinată combinația dintre aceste două tratamente.
- Este recomandat postdilatarea cu un balonaș non-standard** cu respectarea instrucțiunilor din Secțiunea **10.7**, atât timp cât segmentul supus postdilatării se află în limitele permise de expansiune a eșafodajului.
- Un eșafodaj desfășurat poate fi retras în catherul de ghidare **numai o singură dată**. Nu este permisă reintroducerea în arteră a unui eșafodaj care a fost desfășurat după ce a fost retras în catherul de ghidare. Nu trebuie efectuate manevre ulterioare de avansare și de retragere prin capătul distal al catherului de ghidare, deoarece eșafodajul poate fi deteriorat sau dislocat în cursul retragerii în catherul de ghidare.
- În cazul în care se întâmplă rezistență în orice moment pe parcursul extragerii sistemului EVS Absorb necesită rezistență, vă rugăm să consultați pașii de la secțiunea **6.4 Extragerea eșafodajului/sistemului – Măsuri de precauție**.

- În rara eventualitate a unei ocuzii care ca urmare a amplasării unui eșafodaj, se poate introduce și desfășura un implant de urgență în interiorul eșafodajului, în așa fel încât EVS Absorb să fie complet acoperit de implantul de urgență. Toate obstrucțiile acute trebuie tratate ca urgențe conform normelor de îngrijire ale spitalului.
- Notă:** Este recomandat ca implantările de urgență să fie făcute cu un stent metallic impregnat cu Everolimus de dimensiune adecvată.

### 6.3 Utilizarea împreună cu alte proceduri

- În timp ce, în cazul leziunilor complexe, pregătirea vaselor sanguine poate include utilizarea a diverse dispozitive pentru aterectomie mecanică, studiile clinice nu au stabilit siguranța și eficacitatea utilizării niciuna dintre aceste (catherine pentru aterectomie direcțională, catherine pentru aterectomie rotațională) sau a catherelor pentru angioplastie cu laser împreună cu implantarea EVS Absorb.

### 6.4 Extragerea eșafodajului/sistemului – Măsuri de precauție

- Extragerea sistemului de amplasare a eșafodajului înainte de desfășurarea eșafodajului: Dacă este necesară extragerea sistemului de eșafodaj înainte de desfășurare, procedați astfel încât catherul de ghidare să fie poziționat coaxial față de sistemul de amplasare a eșafodajului și retrageți cu atenție sistemul de amplasare a eșafodajului în catherul de ghidare. În cazul în care se întâmplă o **rezistență neobișnuită în orice moment** pe parcursul retragerii eșafodajului în catherul de ghidare, sistemul de amplasare a eșafodajului și catherul de ghidare trebuie **extrase în bloc**. Acest lucru trebuie efectuat sub vizualizare radioscopică directă.
- Retragerea sistemului de amplasare a eșafodajului/balonașului de postdilatare din eșafodajul desfășurat:
  - Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonașelor mai mari și mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde) comparativ cu balonașele mai mici și mai scurte. Verificați radioscopic dezumflarea balonașelor.
  - Mențineți presiunea „negativă” sau „neutră” în dispozitivul de umflare.
  - Stabilizați catherul de ghidare în afara ostiumului sinusului coronar și fixați-l pe poziție. Mențineți poziția firului de ghidare de-a lungul segmentului de eșafodaj.
  - Extrageți cu atenție sistemul de amplasare a eșafodajului aplicând o presiune redusă și constantă.
  - Închideți strâns valva hemostatică rotativă.

#### Notă:

- 1) **În cazul în care se întâmplă rezistență pe parcursul retragerii catherului din eșafodajul desfășurat, parcurgeți următoarele etape pentru a îmbunătăți repierea balonașului:**
  - Umflați din nou balonașul până la presiunea nominală, dezumflați și schimbați presiunea la neutră.
  - Repetăți pașii de la 1 la 5 de mai sus.
- 2) După retragerea cu succes a balonașului din eșafodajul desfășurat, în cazul în care se întâmplă o **rezistență neobișnuită în orice moment** pe parcursul retragerii sistemului de amplasare a eșafodajului sau a balonașului de postdilatare în catherul de ghidare, **întregul sistem trebuie extras în bloc**.
- Nerespectarea acestor etape și/sau exercitarea unei forțe excesive asupra sistemului de amplasare poate provoca pierderea sau deteriorarea eșafodajului și/sau a componentelor sistemului de amplasare.
- Dacă este necesară menținerea pe poziție a firului de ghidare pentru accesul ulterior la nivelul arterei/leziunii, lăsați pe loc firul de ghidare și extrageți toate celelalte componente ale sistemului.

### 6.5 După implantare – Măsuri de precauție

- Dacă este necesar să traversați un eșafodaj recent desfășurat** cu un fir de ghidare, balonaș, sistem de amplasare sau cather de imagitică, aveți grijă să evitați deteriorarea geometriei eșafodajului.
- Tratamentul cu antiagregante plachetare trebuie administrat după procedură (consultați secțiunea **9.1 Individualizarea tratamentului**).

### 6.6 Specificații pentru RMN

Comparați cu stenturile metalice XIENCE PRIME<sup>®</sup> indică faptul că EVS Absorb este acceptabil pentru RMN, acesta putând fi scanat în siguranță în următoarele condiții:

- Câmp magnetic static de 3 Tesla sau mai puțin
- Un gradient spațial mai mic sau egal cu 2500 gauss/cm
- O rată de absorbție specifică medie pentru întregul corp (RAS) de maximum 2,0 W/kg (modul normal de funcționare) pentru până la 15 minute de scaneare pentru fiecare secvență

EVS Absorb nu ar trebui să migreze în acest mediu RMN și nici nu ar trebui să existe probleme de siguranță legate de încălzirea eșafodajului sau a marcapelur. Nu se anticipează niciun fel de probleme în ceea ce privește efectele condițiilor RMN de mai sus asupra conținutului medicamentos sau a ratei de eliberare a medicamentului. Datorită proprietăților materialului, aceleași restricții privind condițiile RMN aplicabile pentru stentul XIENCE PRIME sunt valabile într-o manieră mai conservatoare pentru EVS Absorb. Nu se știe dacă nivelul calitativ al imaginii RMN va fi compromis în cazul în care regiunea de interes este situată în exact aceeași zonă sau relativ aproape de poziția EVS Absorb.

\*Au fost efectuate teste nonclinice pe unitățile XIENCE PRIME, atât în configurații individuale, cât și în configurații suprapuse cu o lungime de până la 71 mm, iar datele rezultate sunt disponibile la Abbott Vascular.

### 6.7 Interacțiuni medicamentoase

Everolimus este metabolizat în mare măsură de către citocromul P4503A4 (CYP3A4) la nivelul peretelui intestinal și în ficat și constituie un substrat pentru glicoproteina P transportoare. S-a demonstrat și faptul că Everolimus reduce rata de eliminare a unor medicamente eliberate cu prescripție medicală, în cazul administrării acestuia pe cale orală împreună cu ciclosporina (CsA). Prin urmare, Everolimus, atunci când este prescris ca medicament cu administrare orală, poate interacționa cu alte medicamente care includ (dar nu se limitează la) inhibitori și inductorii ai izozimilor CYP3A4; absorbția și eliminarea ulterioară a Everolimus pot fi influențate de medicamente care afectează aceste procese. Nu au fost realizate studii formale de interacțiune medicamentoasă cu sistemul EVS Absorb. Prin urmare, atunci când se face decizia de montare a EVS Absorb la un pacient cărui i se administrează un medicament cu interacțiune cunoscută cu Everolimus, trebuie avută în vedere posibilitatea producerii de interacțiuni medicamentoase, atât sistemice cât și locale la nivelul peretelui vascular.

Everolimus, atunci când este prescris ca medicament cu administrare orală, poate interacționa cu următoarele medicamente sau alimente<sup>1,2</sup>:

- inhibitori ai CYP3A4/PgP care pot crește concentrațiile de Everolimus din sânge:
  - Imunosupresante – ciclosporina

- Agenți antifungici (de exemplu, fluconazol, ketoconazol, itraconazol ketoconazol)
- Antibiotice macrolide (de exemplu, claritromicină, eritromicină)
- Blocantele canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, nicardipină, diltiazem)
- Inhibitori de protează (de exemplu, neflavinir, indinavir, amprenavir)
- Alte substanțe (de exemplu, cisapridă, metoprololam, bromocriptină, cimetidină, danazol)
- Inductori CYP3A4 care pot reduce concentrațiile medicamentoase de Everolimus:
  - Antibiotice (de exemplu, rifampin, rifabutin)
  - Anticonvulsive (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoin)
  - Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu, efavirenz, nevirapină)
  - Glucocorticoizi (de exemplu, dexametazonă, prednisol, prednisolon)
  - Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, simvastatin, lovastatin)
  - Altele (de exemplu, sunătoarea)

### 6.8 Sarcina

Acest produs (sistemul EVS Absorb) și Everolimus nu au fost testate la femei însărcinate sau care alăptează ori la bărbați care intenționează să aibă copii. Nu au fost studiate efectele asupra fătului în dezvoltare. Cu toate că nu există contraindicații, în prezent nu se cunosc riscurile sau efectele asupra funcției de reproducere.

## 7.0 EVENIMENTE ADVERSE

### 7.1 Evenimente adverse observate

Evenimentele adverse observate în studiile clinice ABSORB de evaluare a parametrilor principali deces, deces cardiac, infarct miocardic (IM) (cu atât Q și fără undă Q), revascularizarea leziunii țintă (TLR) (prin intervenție coronariană percutanată [ICP] sau grefă de bypass a arterelor coronare), trombozarea eșafodajului și evenimentele adverse cardiace majore (EACM) (parametri compoziți al decesului cardiac, IM, TLR determinată de ischemie [ID-TLR]) sunt prezentate în **Tablelul 4**. Toate celelalte evenimente adverse sunt incluse în Secțiunea **7.2**.

### 7.2 Evenimente adverse potențiale

Evenimentele adverse care pot fi asociate cu ICP, proceduri de tratament și utilizarea unui eșafodaj coronarian în arterele coronare native includ, dar nu se limitează la, următoarele:

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Obstrucție acută</li> <li>Complicații la nivelul zonei de acces</li> <li>Infarct miocardic</li> <li>Reacție alergică sau hipersensibilitate la substanța de contrast sau la polimerul poli (L-lactid) (PLLA), polimerul poli (D,L-lactid) (PDLLA) și reacții medicamentoase la medicamentele antiplachetare sau la substanța de contrast</li> <li>Anevrism</li> <li>Perforație arterială</li> <li>Ruptură arterială</li> <li>Fistulă arteriovenoasă</li> <li>Aritmii, inclusiv atriale și ventriculare</li> <li>Complicații hemoragice, care pot să necesite transfuzie</li> <li>Stop cardiac</li> <li>Insuficiență cardiacă, pulmonară sau renală</li> <li>Tamponadă cardiacă</li> <li>Spasm al arterei coronare</li> <li>Embolie coronariană sau de eșafodaj</li> <li>Tromboză coronariană sau de eșafodaj</li> <li>Deces</li> <li>Disecția arterei coronare</li> <li>Emboli distale (gazoase, tisulare sau trombotice)</li> <li>Intervenție chirurgicală de urgență sau programată</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Febră</li> <li>Hipotensiune/hipertensiune</li> <li>Infecție și durere</li> <li>Leziune a arterei coronare</li> <li>Ischemie miocardică</li> <li>Grefuri și vărsături</li> <li>Palpitații</li> <li>Efuziune pericardică</li> <li>Ischemie periferică (cauzată de o leziune vasculară)</li> <li>Leziuni ale nervilor periferici</li> <li>Edem pulmonar</li> <li>Pseudoanevrism</li> <li>Disfuncție/insuficiență renală</li> <li>Restenozena segmentului cu eșafodaj</li> <li>Șoc</li> <li>Accident vascular cerebral și accident ischemic tranzitor (AIT)</li> <li>Ocluzie totală a arterei coronare</li> <li>Angine pectorale instabile sau stabilă</li> <li>Complicații vasculare, inclusiv la nivelul zonei de acces, care pot să necesite refacerea vasului sanguin</li> <li>Aritmii ventriculare, inclusiv fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară</li> <li>Disecție a vasului sanguin</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Evenimentele adverse asociate cu administrarea orală zinică de Everolimus se regăsesc în broșura de informații a medicamentului<sup>3</sup> și includ, dar nu se limitează la, următoarele:

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Dureri abdominale</li> <li>Acee</li> <li>Anemie</li> <li>Edem angioneurotic</li> <li>Coagulopatie</li> <li>Diaree</li> <li>Edem</li> <li>Toxicitate embrio-fetală</li> <li>Hemoliză</li> <li>Sindrom hemolitic uremic</li> <li>Tulburări hepatice</li> <li>Hepatită</li> <li>Hipercolestolemie</li> <li>Hiperlipidemie</li> <li>Hipertensiune</li> <li>Hipertrigliceridemie</li> <li>Hipogonadism masculin</li> <li>Infecție</li> <li>Pneumonie interstițială</li> <li>Icter</li> <li>Leucopenie</li> <li>Modificări ale testelor de laborator (nivele ridicate ale creatininei serice, glucozei sanguine și lipididelor; niveluri scăzute ale hemoglobinei, neutrofililor și trombocitelor)</li> <li>Modificarea testelor funcționale hepatice</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Limfocel</li> <li>Mialgii</li> <li>Greață</li> <li>Ulcerări bucale</li> <li>Dureri</li> <li>Pancreatită</li> <li>Efuziune pericardică</li> <li>Efuziune pleurală</li> <li>Pneumonie</li> <li>Pneumonită neinfecțioasă</li> <li>Proteinooză alveolară pulmonară</li> <li>Pleonetră</li> <li>Erupție cutanată</li> <li>Insuficiență renală</li> <li>Necroză tubulară renală</li> <li>Septicemie</li> <li>Complicații la nivelul plăgii chirurgicale</li> <li>Trombocitopenie</li> <li>Purpură trombocitopenică</li> <li>Infecții ale tractului urinar</li> <li>Tromboembolism venos</li> <li>Infecții virale, bacteriene și fungice</li> <li>Vărsături</li> <li>Infecții ale plăgilor</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Fișă de prescriere a medicamentului Certican<sup>®</sup>, data ultimei modificări, 21 mai 2013. Novartis.  
<sup>2</sup> Rezumatul caracteristicilor produsului Afinitor<sup>®</sup>, data autorizării, noiembrie 2013. Novartis.  
<sup>3</sup> Fișă de prescriere a medicamentului Certican<sup>®</sup>, data ultimei modificări, 21 mai 2013. Novartis.  
<sup>4</sup> Rezumatul caracteristicilor produsului Afinitor<sup>®</sup>, data autorizării, noiembrie 2013. Novartis.

8.0 INVESTIGAȚII CLINICE PENTRU SISTEMUL EVS ABSORB

8.1 Studiul clinic ABSORB

Investigația clinică ABSORB este un studiu clinic internațional, prospectiv, cu un singur brat, deschis, multicentric, pentru evaluarea siguranței și performanței EVS Absorb în arterele coronare. Studiul a fost conceput să înscrie până la 30 de pacienți (Cohorta A) urmați de aproximativ 80 de pacienți (Cohorta B) în aproximativ 10 locații clinice din Europa și din regiunea Asia-Pacific.

**Criterii de eligibilitate:** Pacienți în vârstă de cel puțin 18 ani cu manifestări de angină, ischemie miocardică sau cu un test funcțional pozitiv; femei de vârstă fertilă dar a testat de sarcină negativ cu cel mult 7 zile înainte de efectuarea procedurii și contracepție eficientă în timpul participării la această investigație clinică; și pacienți care au semnat un consimțământ informat înainte de înscriere. Criterii angiografice de includere: Diametrul nominal al vasului de 3,0 mm; lungimea leziunii ≤ 8 mm prin estimare vizuală și până la ≤ 14 mm pentru eșafodajul de 3,0 x 18 mm; și % stenozare din diametru (%SD) ≥ 50% și < 100%; lungime TIMI ≥ 1. Principalele criterii angiografice de excludere au fost: localizare aorto-ostială, localizare pe artera coronară stângă la cel mult 2 mm de originea arterei descendente anterioare stângi (LAD) sau arterei circumflexe stângi (LCX), sinuozitate excesivă proximal față de sau în interiorul leziunii, incurbare extremă (≥ 90°), calcificare intensă, restenozare după o intervenție anterioară, prezența unui tromb în vasul țintă, alte leziuni clinice semnificative în vasul țintă sau în ramificația secundară.

**Strategia de tratament:** Predilatarea leziunii țintă cu fost obligatorie. Nu a fost permisă suprapunerea planificată a EVS Absorb. Orice intervenție de urgență trebuia făcută prin suprapunerea unui stent XIENCE V cu o lungime adecvată, iar dacă acesta nu a fost disponibil, a unui stent CYPHER® impregnat cu sirolimus; nu au fost permise intervențiile de urgență cu EVS Absorb. Postdilatarea a fost efectuată la alegerea chirurgului, dar numai prin utilizarea unor baloane dimensionate să încapă în limitele eșafodajului.

**Regimul antiagregant plachetar:** Subiecților neflași sub tratament de lungă durată cu antiagregante plachetare a trebuit să li se administreze o doză de încărcare cu bisulfat de clopidogrel ≥ 300 mg și aspirină ≥ 300 mg cu o până la 72 ore înainte de efectuarea procedurii, dacă este posibil, dar nu mai târziu de 1 oră după procedură. A fost necesar să li se administreze tuturor pacienților terapie anticoagulantă și alte terapii în cursul implantării eșafodajului, în conformitate cu standardele de îngrijire din centrul clinic. Tutoor pacienților li s-a administrat o doză de întreținere de 75 mg bisulfat de clopidogrel zilnic, timp de cel puțin 6 luni și ≥ 75 mg aspirină zilnic pe întreaga durată a investigațiilor clinice (5 ani). Pacienților care au dezvoltat o sensibilitate la bisulfatul de clopidogrel li s-a înlocuit tratamentul cu ticlopidină într-o doză conformă cu standardele de îngrijire ale spitalului.

8.2 Cohorta A ABSORB

8.2.1 Metodologia și situația actuală

Un total de 30 de pacienți din Cohorta A au fost înscriși între 7 martie 2006 și 18 iulie 2006 în patru centre clinice din Europa și Noua Zeelandă. În cadrul studiului clinic Cohorta A ABSORB, au fost implantate sisteme EVS Absorb din Cohorta A la pacienți cu o singură leziune de *novo* a arterei coronare native. Înscirarea a început cu dimensiunea de 3,0 x 12 mm. Dimensiunea de 3,0 x 18 mm a fost disponibilă ulterior pe parcursul înscirării și a fost utilizată la numai 2 pacienți.

Sunt disponibile evaluările clinice la 30, 180, 270 de zile, 1 an, 18 luni, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani, precum și datele angiografice, IVUS, IVUS-VH, palografie, OCT la 180 de zile și 2 ani. Datele MISC la 18 luni și datele testului vasomotor coronarian la 2 ani sunt de asemenea disponibile. Nu se vor efectua alte observații clinice la Cohorta A ABSORB întrucât evaluarea la 5 ani a fost data ultimei vizite.

8.2.2 Rezultatele clinice la 5 ani

După 5 ani, rata EACM determinate de ischemie (definită prin criteriul final de evaluare compozit reprezentat de deces cardiac, IM sau ID-TLR) a fost 3,4% (Tabelul 4). S-a înregistrat doar un singur IM fără undă Q (nivelul maxim de troponină 2,21 μg/l) legat de tratamentul unei stenoză fără limitare de flux (stenoză cu un diametru de 42% prin QCA) a unui EVS Absorb implantat cu 46 de zile în urmă, la un pacient care a prezentat un episod de angină de repaus fără dovezi electrografice de ischemie. Din motive de siguranță, eșafodajul polimeric a fost acoperit cu un stent metallic impregnat medicamentos. Nu au fost înregistrate alte EACM noi între 6 luni și 5 ani. Nu s-au înregistrat accidente trombotice la nivelul eșafodajului conform protocolului sau definițiilor Consorțiului Academic de Cercetare (ARC).

Tabelul 4: Rezultatele clinice la 5 ani

| Rate ierarhice                                                                          | 6 luni<br>(N=30) | 12 luni<br>(N=29) † | 2 ani<br>(N=29) † | 3 ani<br>(N=29) † | 4 ani<br>(N=29) † | 5 ani<br>(N=29) † |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Deces cardiac, %                                                                        | 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 cu undă Q                                                                            | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| IM fără undă Q                                                                          | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          |
| TLR determinată de ischemie, %                                                          | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| prin ICP                                                                                | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| prin GBAC                                                                               | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |
| EACM determinate de ischemie (deces cardiac, IM sau TLR determinată de ischemie), % (n) | 3,3 (1)*         | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          |
| Tromboză de eșafodaj, %                                                                 | 0                | 0                   | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 |

**Note:**

- Punctul comun exclude subiecții fără date de monitorizare și care nu au suferit niciunul din următoarele evenimente: Deces, IM, orice revascularizare (TLR, TVR, NTVR).
- † Un subiect s-a retras oficial din studiu după 6 luni.
- \* Acest subiect a fost, de asemenea, supus unei TLR, care nu a fost considerată ca fiind ID-TLR (SD = 42%), urmată de creșterea post-procedurală a troponinei, considerat ca un IM fără undă Q, iar decesul a survenit în urma bolii Hodgkin de care suferea, la 888 de zile după procedură.

8.2.3 Rezultatele angiografice, de ecografie intravasculară (IVUS) și de tomografie cu coerență optică (OCT) la 180 de zile și la 2 ani

Rezultatele QCA au fost colectate la momentul inițial, după procedură, la 180 de zile și la 2 ani. Datele la 180 de zile au demonstrat o pierdere tardivă acceptabilă în interiorul eșafodajului de 0,43 ± 0,37 mm, posibil determinată de remodelarea bioactivă sau de reful mecanic tardiv. În perioada dintre 180 de zile și 2 ani, modificările pierderii tardive din interiorul eșafodajului au fost foarte reduse (0,48 ± 0,28 mm).

Analiza ecografiei intravasculare în scară gri (IVUS) la 180 de zile a demonstrat o reducere semnificativă a suprafeței lumenale medii (6,04 ± 1,12 mm² după procedură comparativ cu 5,19 ± 1,33 mm² la 180 de zile, p < 0,001). Suprafața vasului sângui a rămas constantă între momentul inițial și evaluarea la 180 de zile (13,49 ± 3,74 mm² comparativ cu 13,79 ± 3,84 mm²), demonstrând absența unei remodelări expansive sau constrictive semnificative. La 2 ani, principală observație oferită de IVUS în scară gri a fost creșterea suprafeței lumenale minime și a suprafeței/volumului lumenal mediu, împreună cu o reducere semnificativă a suprafeței/volumului plăcii între 6 luni și 2 ani.

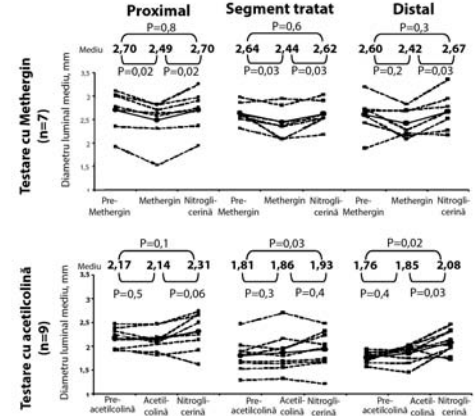
Grupul care a efectuat OCT la 180 de zile (n = 13) a oferit un total de 671 bare de comprimare aparente la evaluarea vizuală, care indicau faptul că 93% dintre barele de comprimare evaluate erau aplicate corespunzător pe perețele vasculare și că 99% din barele de comprimare erau acoperite de țesut. Grupul care a efectuat OCT în serie (n = 7) a avut serii de date după procedură, la 180 de zile și la 2 ani (populația supusă intenției de tratament). Numărul barelor de comprimare aparente a scăzut de la 403 la momentul inițial la 368 la 180 de zile și la 264 la evaluarea de 2 ani (o reducere de 34,5% în doi ani), toate fiind bine acoperite și aplicate pe perețele vasculare. Analiza precinetică care a comparat direct OCT înaintea explantării cu histologia post-explantare indică absența unei corelații între prezența sau absența elementelor vizibile OCT (bare de comprimare aparente) și prezența sau absența polimerului polilactic în vasul sângui. Prin urmare, caracteristicile vizuale OCT (bare de comprimare aparente) nu indică întotdeauna absența resorției, dar absența barelor de comprimare aparente la OCT confirmă resorbția. Forma lumenului a fost regulată, cu margini netede, bine delimitate în toate cazurile, și nu a fost observat țesut intraluminal. Important este faptul că suprafața lumenală minimă și cea medie au scăzut semnificativ între perioada de după procedură și 180 de zile, dar au crescut numeric între 180 de zile și 2 ani.

8.2.4 Rezultatele funcției vasomotorii la 2 ani

Funcția vasomotorie proximal, în interiorul, și distal de segmentele tratate (ca eșafodaj) la 2 ani a fost evaluată fie cu maleat de metelergometrină, un vasoconstrictor independent de endotelu (Ovison, Novartis, Basel, Elveția), fie cu acetilcolină, agent vasoactiv dependent de endotelu (Methergin, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japonia), în funcție de practica locală. În grupul cu Methergin (n = 7), a fost observată o vasoconstricție semnificativă în segmentele proximale și cel stentat cu eșafodaj (Figura 1). În grupul cu acetilcolină (n = 9), cele modificări generale ale dimensiunii vasului nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, a fost observată o vasodilatație la cinci pacienți. La 2 ani față de momentul inițial (înainte de administrarea de acetilcolină), nătrăii au dus la vasodilatație semnificativă în segmentele stentate cu eșafodaj și în cele distale. Aceste rezultate sugerează refacerea potențială a funcției vasomotorii în segmentele tratate, după resorbția EVS Absorb din Cohorta A. Date suplimentare cu privire la răspunsurile vasculare vor fi colectate în cadrul studiilor clinice aflate în desfășurare.

Au fost efectuate comparații impecabile între momente diferite de timp, cu ajutorul unui test Wilcoxon pentru variabile continue.

Figura 1: Rezultatele testărilor cu acetilcolină și Methergin în segmentele proximale, stentat cu eșafodaj și distal



8.2.5 Discuții

În acest studiu deschis, prospectiv, cu un singur grup, EVS Absorb a demonstrat eficacitate și siguranță în cazurile acute în primele 30 de zile după implantare: 100% succes al procedurii, 94% succes al dispozitivului și revascularizare reușită a leziunii țintă, evidențiată din analizele angiografice și IVUS după procedură. Siguranța clinică excelentă se menține de-a lungul a 5 ani fără înregistrarea niciunui deces cardiac, a niciunei revascularizări la leziuni țintă (TLR) determinată de ischemie sau tromboză de eșafodaj, și doar a unui singur infarct miocardic fără undă Q la 5 ani. În ciuda întreruperii tratamentului cu medicamente din clasa tienopiridinei, nu s-a produs niciun tromboză de eșafodaj și nu s-a înregistrat clinic nicio restenozare suplimentară a leziunii țintă determinată de ischemie până la 5 ani.

Folosirea unor modalități multiple de imagistică a relevat numeroase rezultate importante. La 180 de zile a fost observată o pierdere angiografică tardivă acceptabilă în interiorul eșafodajului de 0,43 mm; aceasta a fost mai mare decât cea observată inițial în XIENCE V la 6 luni (SPIRIT FIRST) și a fost posibil determinată de remodelarea bioactivă sau de reful mecanic tardiv. Rezultatele IVUS au arătat o hiperplazie neointimală redusă în interiorul eșafodajului; obstrucție de 5,32% a volumului din interiorul eșafodajului, volum neointimal de 4,09 mm³ în interiorul eșafodajului. Aceasta a confirmat un efect medicamentos pozitiv în ceea ce privește inhibarea restenozării.

La 2 ani, rezultatele angiografice au arătat o pierdere tardivă acceptabilă în interiorul eșafodajului pentru perioada de 2 ani de 0,48 mm cu modificări minime de la 6 luni (0,43 mm) la 2 ani. Prin contrast, atât datele IVUS cât și cele OCT au arătat o lărgire lumenală tardivă de la 6 luni la 2 ani. Rezultatele contrastante în ceea ce privește modificările tardive ale dimensiunii lumenului între angiografie și imagistica intracoronariană așteaptă confirmarea studiilor clinice viitoare.

La 2 ani, reducerea masei și greutatea moleculare a avut loc într-o așa măsură încât ecocigenitatea a fost pierdută, iar barele de comprimare nu mai puteau fi recunoscute la ecografia intravasculară, lăsând în urmă puține caracteristici vizibile la IVUS. La unii pacienți au fost prezente aspecte vizibile la OCT cunoscute ca fiind asociate cu vindecarea vasului. La acești pacienți, OCT a relevat o structură omogenă din punct de vedere optic a pereților vasului care, împreună cu posibila refacere a vasomotilității, sugerează vindecarea arterei.

8.3 Cohorta B ABSORB

8.3.1 Metodologia și situația actuală

Pe baza profilului puternic de siguranță observat pentru Sistemul EVS Absorb Cohorta A din Cohorta A, Cohorta B a studiului ABSORB a fost inițiată la 19 martie 2009 pentru a evalua Sistemul EVS Absorb într-o investigație prospectivă, deschisă și multicentrică. Au fost înscrși subiecți cu până la două leziuni de *novo* ale arterei coronare native în vase epicardice separate cu diametre vasculare nominale estimate vizual de 3,0 mm și lungimea leziunii(ori) ≤ 14 mm și li s-a administrat un singur EVS Absorb de 3,0 x 18 mm pentru fiecare leziune țintă. La acest studiu au participat douăsprezece centre clinice din Europa, Australia și Noua Zeelandă.

Înscirarea a 101 pacienți (45 de pacienți în Grupul 1 cu control imagistic la 180 de zile și 2 ani și 56 de pacienți în Grupul 2 cu control imagistic la 1 an și 3 ani) în Cohorta B a fost finalizată la 6 noiembrie 2009. În prezent sunt disponibile datele clinice post-procedurale la 6 luni, 9 luni, 1 an, 2 ani și 3 ani. În plus, sunt disponibile rezultatele angiografice și IVUS la 2 ani pentru subiecții din Grupul 1, precum și datele similare la 1 an și 3 ani pentru subiecții din Grupul 2. Evaluările de monitorizare sunt în curs de derulare. Pacienții vor fi urmăriți timp de 5 ani.

8.3.2 Rezultatele clinice pentru întreaga Cohortă B

Tabelul 5 arată rezultatele clinice pe parcursul a 3 ani pentru toți subiecții din studiul clinic ABSORB Cohorta B (101 subiecți).

Tabelul 5: Rezultatele clinice ierarhice pentru Cohorta B (Populația ITT)

|                                                                                         | 30 de zile | 6 luni  | 9 luni  | 1 an    | 2 ani    | 3 ani     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                                         | N = 101    | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Deces cardiac, %                                                                        | 0          | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| IM, % (n)                                                                               | 2,0 (2)    | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| IM cu undă Q                                                                            | 0          | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| IM fără undă Q                                                                          | 2,0 (2)    | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR determinată de ischemie, % (n)                                                      | 0          | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| prin ICP                                                                                | 0          | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| prin GBAC                                                                               | 0          | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |
| EACM determinate de ischemie (deces cardiac, IM sau TLR determinată de ischemie), % (n) | 2,0 (2)    | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Tromboză de eșafodaj (%)                                                                | 0          | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Datele sunt în % (număr de pacienți); EACM = (deces cardiac, IM sau TLR determinată de ischemie)

\* Un subiect a fost pierdut din urmărire după vizita de 2 ani

În întreaga Cohortă B (101 pacienți) s-au înregistrat trei infarct miocardice fără undă Q, două produse în timpul spitalizării și unul la 43 de zile după procedură. Au fost raportate șapte ID-TLR (revascularizări ale leziunii țintă determinate de ischemie) prin ICP pe parcursul a 3 ani. Rata totală a EACM la 3 ani a fost de 10,0% și nu au existat cazuri de deces cardiac sau prin tromboză de eșafodaj conform protocolului sau conform definițiilor ARC.

Rezultatele la 3 ani pentru întreaga Cohortă B (101 pacienți) sunt mai semnificative numeric față de rezultatele Cohortei A (30 de pacienți) la 3 ani. Rezultatele clinice la 36 de luni relevă o rată a EACM de 3,4% în ABSORB Cohorta A și, respectiv, de 10,0% în grupurile întregi Cohorte B. Mai mult decât atât, nu s-au înregistrat cazuri de deces cardiac sau tromboză de eșafodaj în niciunul dintre grupuri. Rezultatele clinice din Cohorta B continuă să susțină performanța și siguranța stabilite în investigația Cohortei A.

8.3.3 Rezultatele angiografice, de ecografie intravasculară (IVUS) și de tomografie cu coerență optică (OCT) la 180 de zile, 1 an, 2 ani și 3 ani

Rezultatele angiografice la 180 de zile din Grupul 1 al Cohortei B (Cohorta B1) au demonstrat o pierdere tardivă de 0,19 mm (N = 42) comparabilă cu pierderea tardivă de 0,10 mm (N = 23) a sistemului de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE V de 3,0 x 18 mm (XIENCE V EECSS) observată în studiul SPIRIT FIRST First-In-Man și arată o ameliorare favorabilă comparativ cu pierdere tardivă de 0,43 mm (N = 26) din Cohorta A.

La 180 de zile, rezultatele IVUS ale Cohortei B1 arătau o hiperplazie neointimală limitată în interiorul eșafodajului, obstrucția de volum (OV) fiind de 1,2% (N = 40), iar suprafața de hiperplazie neointimală de 0,08 mm² (N = 40). Aceste rezultate sunt comparabile cu sistemul XIENCE V EECSS din SPIRIT FIRST (OV de 8,0% [N = 21] și suprafața de HIN de 0,56 mm² [N = 21]) și cu Cohorta A (OV de 5,3% [N = 25] și suprafața de HIN de 0,29 mm² [N = 25]). După cum s-a observat în Cohorta A, rezultatele IVUS la 6 luni au arătat o reducere semnificativă a suprafeței lumenale medii (6,60 ± 1,22 mm² [N = 37] după procedură, comparativ cu 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] la 180 de zile, p = 0,0048). Suprafața vasului sângui a rămas comparabilă între momentul inițial și evaluarea la 180 de zile (14,22 ± 3,75 mm² [N = 37] comparativ cu 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), demonstrând absența unei remodelări expansive sau constrictive semnificative.

Rezultatele angiografice la 1 an din Grupul 2 al Cohortei B (Cohorta B2) au demonstrat o pierdere tardivă de 0,27 mm (N = 56) comparabilă cu pierderea tardivă de 0,23 mm (N = 22) a stentului XIENCE V de 3,0 x 18 mm, observată în cadrul studiului clinic SPIRIT FIRST. La 1 an, rezultatele IVUS ale Cohortei B2 (N = 54) arătau o hiperplazie neointimală limitată în interiorul eșafodajului, iar procentul de obstrucție de suprafață din interiorul eșafodajului și cel de suprafață de hiperplazie neointimală au fost minime (de 1,43% și, respectiv, 0,09 mm²). De-a lungul timpului s-a înregistrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic, dar nu și relevantă din punct de vedere clinic, a suprafeței totale a plăcii aterosclerotice, asociată cu o creștere concomitentă a suprafeței vasului sângui. Mai mult, suprafața lumenală medie a rămas stabilă după procedură (6,31 ± 0,95 mm²) până la 1 an (6,33 ± 1,17 mm²). În urma OCT, nu a existat nicio modificare semnificativă a suprafeței medii și minime a eșafodajului după procedură și până la 1 an (N = 21). S-a înregistrat o reducere a suprafeței lumenale minime, iar suprafața lumenală medie s-a redus semnificativ ca urmare a creșterii suprafeței neointimale medii (1,34 ± 0,67 mm²), însă această modificare nu au fost semnificativă clinic. Creșterea stenozării suprafeței lumenale a fost semnificativă din punct de vedere statistic, de la 20,2% după procedură la 26,9% la 1 an, însă fără relevanță clinică. Aceste date au probat și mai mult faptul că nu s-a înregistrat nicio reducere a zonei eșafodajului.

Rezultatele imagistice la 2 ani ale Grupului 1 din Cohorta B (Cohorta B1) au demonstrat o pierdere tardivă la nivel angiofajal în interiorul eșafodajului de 0,27 mm (N = 38), care corespunde pierderii tardive observate la 1 an pentru Grupul B2 al Cohortei B, însă este mai redusă față de cel 0,33 mm (N = 83) raportată pentru XIENCE V în cadrul studiului SPIRIT II. Datele IVUS la 2 ani (N = 33) au indicat o descoperire unică pentru EVS Absorb, și anume lărgirea suprafeței medii a eșafodajului între 6 luni și 2 ani (6,42 comparativ cu 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Această lărgire a fost mai mare decât creșterea observată a hiperplaziei neointimale și a fost însoțită de lărgirea suprafeței luminale medii tardive (6,36 comparativ cu 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Rezultatele IVUS au fost raportate în cadrul unei analize comparative impercheate (în serie) după procedură, la 6 luni și la 2 ani. În mod similar, datele OCT (N = 23) au fost raportate în cadrul unei analize impercheate (în serie) și au indicat că, de la 6 luni până la 2 ani, suprafața centrală medie a barelor de comprimare a scăzut de la 0,20 la 0,15 mm<sup>2</sup> (p < 0,0001), suprafața neointimale medie a crescut, dar a rămas la un nivel minim la 2 ani (1,43 comparativ cu 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001), iar suprafața luminale medie a rămas neschimbată. Mai mult, suprafața medie a eșafodajului a crescut de la 7,47 la 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) după procedură și până la 2 ani, indicând pierderea integrității mecanice a eșafodajului și posibila expanzare a vasului sanguin. Acoperirea barelor de comprimare ale eșafodajului de către neointimale a fost aproape finalizată la 6 luni (98%) și la 2 ani (99%). La 3 ani după procedură, rezultatele IVUS ale Grupului 2 din Cohorta B (Cohorta B2, N=44) au indicat o lărgire a eșafodajului (suprafața medie a eșafodajului de 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p<0,0001) și o creștere a suprafeței luminale medii (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p=0,0006). Lărgirea luminalei tardivă are o importanță deosebită deoarece suprafața vasului sanguin s-a menținut (suprafața medie a vasului sanguin de 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p=0,407), în ciuda mării suprafețe neointimale (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p<0,0001). De asemenea, rezultatele OCT la 3 ani (N=18) au indicat o lărgire a eșafodajului între 1 și 3 ani (suprafața medie a eșafodajului de 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p=0,0008). Suprafața luminale a rămas relativ constantă (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p=0,679). Suprafața vasului sanguin nu a fost măsurată deoarece OCT nu poate demarca lămina elastică externă. În general, hiperplazia neointimale și-a păstrat dimensiunile reduse, deși a existat o creștere a acesteia între 1 și 3 ani (suprafața neointimale medie de 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> la 1 an comparativ cu 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> la 3 ani, p<0,0001).

### 8.3.4 Discuții

Un total de 101 pacienți au fost înscrși cu date clinice disponibile până la 3 ani pentru întreaga cohorte. În plus, sunt disponibile datele de imagistică la 180 de zile și la 2 ani pentru cei 45 de pacienți din Cohorta B1 și la 1 an și 3 ani pentru cei 56 de pacienți din Cohorta B2. În general, sistemul EVS Absorb a demonstrat un succes în cazurile acute (98% succes al procedurilor și 100% succes al dispozitivului) și siguranță până la 3 de ani după implantare. La 3 ani, rata EACM a rămas scăzută la 3,4% în grupurile ABSORB Cohorta A și, respectiv, 10,0% în grupurile Cohortei B. Mai mult decât atât, nu s-au înregistrat cazuri de deces cardiac sau tromboză de eșafodaj în niciuna dintre cohorte. Pe baza acestor rezultate, performanța și siguranța continuă să fie stabilite în studiile Cohortei A și ale Cohortei B. Procedurile imagistice la nivelul Cohortei B au indicat că pierderea tardivă angiografică pare să se stabilizeze între 1 și 3 ani. În Grupul B1 și Grupul B2, rezultatele IVUS indică o extindere tardivă a dimensiunilor eșafodajului și lumenului între 6 luni și 2 ani, și respectiv între 1 și 3 ani, care este în concordanță cu expansiunea eșafodajului observată prin OCT. Aceste rezultate sugerează că bioresoarța eșafodajului este însoțită de o pierdere a integrității structurale. Fenomenul este unic eșafodajelor vasculare bioresoarabile și este în contrast cu IVUS în serie a DES metalice, unde expansiunea luminalei tardivă nu a fost observată<sup>5</sup>. Evaluările de monitorizare sunt în curs de derulare. Pacienții vor fi urmăriți timp de 5 ani.

### 8.4 ABSORB EXTEND

Obiectivul principal al studiului ABSORB EXTEND este acela de a continua evaluarea siguranței și performanței sistemului EVS Absorb la populații mai mari de pacienți din zone geografice cât mai extinse. Acest studiu colectează datele clinice fără efectele unei imagistici extinse. Leziunile tratate sunt ușor mai complexe decât cele incluse în studiile ABSORB anterioare. Sunt permise leziunile mai extinse folosind suprapunerea planificată a EVS Absorb, sau prin utilizarea dimensiunilor mai mari de EVS Absorb pe măsură ce acestea devin disponibile. Secțiunea care urmează expune pe scurt designul studiului și rezultatele clinice interimare din cadrul studiului ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Metodologia și situația actuală

ABSORB EXTEND este un studiu clinic deschis, prospectiv, cu un singur braț, care este programat să înregistreze până la 1.000 de subiecți în cel mult 100 de locații din întreaga lume. Fiecăru subiect i se va aplica tratament pentru maxim două leziuni de nivel ale arterei coronare native, fiecare leziune aflându-se în câte un vas epicardic difuz. Pot fi înregistrați în studiu ABSORB EXTEND subiecți care prezintă o lungime a leziunii țintă ≤ 28 mm și dimensiuni ale vasului de referință adecvate pentru tratamentul cu EVS Absorb. EVS Absorb de 3.0 x 18 mm a fost disponibil de la începutul perioadei de înscriere în studiu clinic. Versiunile de 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 și 3.5 x 28 mm au fost incluse în studiu pe măsură ce au devenit disponibile. Înscirerea la studiul ABSORB EXTEND a fost finalizată în octombrie 2013 cu 807 pacienți. Pacienții vor fi urmăriți timp de 3 ani.

#### 8.4.2 Rezumatul rezultatelor clinice până la 1 an (termenul limită al datelor interimare)

Din totalul de 605 pacienți înscrși în studiul ABSORB EXTEND la data de 3 decembrie 2012, au fost disponibile date de monitorizare clinică la 37 de zile (30 zile ± fereastră de 7 zile), 194 de zile (180 de zile ± fereastră de 14 zile) și 393 de zile (365 de zile ± fereastră de 28 de zile) pentru 591, 537 și respectiv 450 de subiecți (Tabelul 6). Criteriile finale de evaluare compozite sunt prezentate în baza definițiilor protocolului pentru IM. Criteriile finale de evaluare compozite se bazează pe contorizări neierarhice, cu excepția cazurilor când se menționează în mod diferit.

**Tabelul 6: ABSORB EXTEND Număr de subiecți cu evenimente adverse determinate de ischemie timp de 393 de zile (întreaga populație de subiecți înregistrați)**

| Evenimente                     | ABSORB EXTEND<br>0-37 zile (N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 zile (N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 zile (N=450) |
|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>EACM ierarhice</b>          | 2,4% (14/591)                      | 3,0% (16/537)                       | 4,2% (19/450)                       |
| <b>TVF ierarhice</b>           | 2,4% (14/591)                      | 3,0% (18/537)                       | 4,7% (21/450)                       |
| <b>Contorizări neierarhice</b> |                                    |                                     |                                     |
| Deces cardiac                  | 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)                       |
| QMI                            | 0,7% (4/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 0,9% (4/450)                        |

|                             |               |               |              |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------------|
| NQMI                        | 1,7% (10/591) | 2,2% (12/537) | 2,0% (9/450) |
| ID-TLR                      | 0,3% (2/591)  | 0,6% (3/537)  | 1,8% (8/450) |
| ID-non-TLR TVR              | 0,0% (0/591)  | 0,6% (3/537)  | 0,9% (4/450) |
| <b>Tromboză de eșafodaj</b> | 0-30 zile     | 0-194 zile    | 0-393 zile   |
| Stabilită                   | 0,3% (2/591)  | 0,4% (2/536)  | 0,7% (3/449) |
| Probabilită                 | 0,2% (1/591)  | 0,2% (1/536)  | 0,2% (1/449) |
| Stabilită/probabilită       | 0,5% (3/591)  | 0,6% (3/536)  | 0,9% (4/449) |

**Nota:** Subiecții sunt numărați o singură dată pentru fiecare tip de eveniment în fiecare perioadă de timp.  
**Nota:** Toate intrările din tabel au fost calculate în baza datelor disponibile la data limită de 3 decembrie 2012.

Ratele EACM și TVF de 2,4% la 37 de zile au fost derivate din evenimentele de IM (10 NQMI și 3 QMI ierarhice), toate fiind asociate vasului țintă. A existat un deces cardiac conform definiției ARC. Rata totală de IM neierarhică la 37 de zile a fost de 2,4% (14/591) (10 NQMI și 4 QMI). Rata EACM a crescut la 3,0% după 6 luni, aspect atribuit în mare parte celor 15 IM ierarhice și unui (1) singur caz de deces cardiac. Rata TVF la 6 luni a fost de 3,4% (18/537) (1 deces cardiac, 15 IM și 2 ID-non-TLR TVR, ierarhice). Un pacient care a decedat în ziua 108 a fost atribuit drept deces cardiac conform definiției ARC pentru acest tip de deces (0,2% după 194 de zile, 1/537). La acest pacient nu a fost implantat niciun EVS Absorb în leziunea țintă, deoarece a apărut o dificultate în traversarea leziunii cu EVS Absorb. În schimb, a fost implantat un stent metalic impregnat cu Everolimus. În aceeași perioadă, rata ID-TLR a fost de 0,6% (3/537) din cauza apariției a 2 cazuri de ID-TLR prin ICP și unui (1) caz de ID-TLR prin GBAC. Rata ID-non-TLR TVR a fost de 0,6% (3/537) din cauza apariției a 2 cazuri de ID-non-TLR TVR prin GBAC și a unui (1) caz de ID-non-TLR TVR prin ICP.

La 1 an, rata EACM a fost de 4,2% (19/450) (1 deces cardiac, 13 IM (conform protocolului) și 5 ID-TLR, ierarhice). Rata TVF a fost de 4,7% (21/450) (1 deces cardiac, 13 IM (conform protocolului), 5 ID-TLR și 2 ID-non-TLR TVR, ierarhice). Rata totală a IM neierarhic (conform protocolului) la 393 de zile a fost de 2,9% (13/450) (9 NQMI și 4 QMI).

#### 8.4.3 Rezumatul rezultatelor clinice până la 2 ani (termenul limită al datelor interimare)

În subsetul cu primii 250 de pacienți care au ajuns la evaluarea de 2 ani (758 de zile) (termenul limită la 19 iulie 2013), a existat un caz de deces cardiac, iar rata EACM la 758 de zile a fost redusă (7,3%). Ratele TLF și TVF au fost de asemenea reduse la 6,9%, și respectiv 8,1%. În plus, rata trombozei de eșafodaj stabilită + probabilită conform definiției ARC timp de 758 de zile pentru această populație a fost de 0,8%.

**Tabelul 7: ABSORB EXTEND Număr de subiecți cu evenimente adverse determinate de ischemie timp de 758 de zile (250 de subiecți înregistrați)**

| Evenimente                                   | 30 de zile,<br>n=250<br>(30 ± 7 zile) | 6 luni,<br>n=250<br>(180 ± 14 zile) | 1 an,<br>n=250<br>(365 ± 28 zile) | 2 ani,<br>n=250<br>(730 ± 28 zile) |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Ierarhice, conform protocolului</b>       |                                       |                                     |                                   |                                    |
| EACM                                         | 2,0% (5/250)                          | 2,8% (7/250)                        | 4,4% (11/250)                     | 7,3% (18/248)                      |
| TVF                                          | 2,0% (5/250)                          | 3,2% (8/250)                        | 4,8% (12/250)                     | 8,1% (20/248)                      |
| TLF                                          | 2,0% (5/250)                          | 2,8% (7/250)                        | 4,4% (11/250)                     | 6,9% (17/248)                      |
| <b>Contorizări neierarhice</b>               |                                       |                                     |                                   |                                    |
| IM (conform protocolului)                    | 2,0% (5/250)                          | 2,4% (6/250)                        | 2,8% (7/250)                      | 4,0% (10/248)                      |
| Deces cardiac                                | 0,0% (0/250)                          | 0,4% (1/250)                        | 0,4% (1/250)                      | 0,4% (1/248)                       |
| TLR determinată de ischemie                  | 0,4% (1/250)                          | 0,4% (1/250)                        | 2,0% (5/250)                      | 4,0% (10/248)                      |
| TVR non-TLR determinată de ischemie          | 0,0% (0/250)                          | 0,4% (1/250)                        | 0,8% (2/250)                      | 2,0% (5/248)                       |
| Tromboză de eșafodaj (stab/prob conform ARC) | 0,4% (1/250)                          | 0,4% (1/249)                        | 0,8% (2/249)                      | 0,8% (2/246)                       |

1. Datele sunt % (numărul de subiecți cu eveniment/numărul de subiecți)
2. TLR=revascularizarea leziunii țintă TV=vasul țintă
3. EACM=evenimente adverse cardiace majore (criteriul final de evaluare compozit reprezentat de deces cardiac, IM sau TLR determinată de ischemie)
4. TLF=esecul revascularizării leziunii țintă (criteriul final de evaluare compozit reprezentat de deces cardiac, TVMI, TVR determinată de ischemie)
5. TVF=esecul revascularizării vasului țintă (criteriul final de evaluare compozit reprezentat de deces cardiac, IM sau TLR determinată de ischemie, TVR în afara segmentului stentat și a marginilor acestuia determinată de ischemie)

**Concluzie:** Rezultatele interimare ale studiului ABSORB EXTEND continuă să demonstreze siguranța și performanța la 12 și 24 de luni a EVS Absorb la o populație mai extinsă de subiecți ale căror leziuni pot fi tratate. Pacienții vor fi urmăriți timp de 3 ani.

#### 8.5 Analiza corectată a scorului de tendință pentru Sistemul EVS Absorb și XIENCE V

**Metodă și argumentare:** Abbott Vascular își utilizează corpul extins de date clinice din trecut privind stenturile XIENCE V drept grup de control pentru a le compara cu datele clinice despre EVS Absorb disponibile în prezent, utilizând metoda scorului de tendință. Analiza scorului de tendință este o metodă statistică validată care este larg acceptată și utilizată desori în cadrul studiilor clinice și în cadrul comunității științifice și statistice pentru compararea datelor din studiile nerandomizate. Această abordare corectează dezechilibrul de la momentul inițial între grupul de testare și cel de control, creează o mai bună corespondență între cele două grupuri și, prin urmare, reduce distorsiunea reală și potențialul din cadrul analizei comparative. După corectarea scorului de tendință, caracteristicile de la momentul inițial între cele două grupuri sunt mult mai echilibrate, astfel încât comparațiile între rezultatele clinice devin mai fiabile. Sunt prezentate rezultatele cheie pentru o analiză a tendințelor la 6 luni și la 1 an comparând datele pentru EVS Absorb și XIENCE V folosind metoda de ponderare a scorului de tendință inversă (IPSWY). Va fi efectuată o analiză a tendinței la momente ulterioare, pe măsură ce devin disponibile date suplimentare din studiile aflate în desfășurare. Rezultatele acestei comparații sunt confirmate prin studii clinice în curs de desfășurare.

#### 8.5.1 Analiza de tendință la 6 luni

Pentru această analiză la 6 luni sunt folosiți treizeci și opt de pacienți din Grupul 1 al Cohortei B din cadrul ABSORB și 73 de pacienți din cadrul XIENCE V care au fost tratați cu stenturi de 3,0 x 18 mm din cadrul SPIRIT FIRST și SPIRIT II cu date QCA la 6 luni. Ratele acestora EACM necorectate la 6 luni sunt de 2,63% (1/38) și respectiv 4,11% (3/73).

**Rezultate:** Corectarea scorului de tendință a condus la stabilirea unei corecții a mărimilor eșantionelor la 34 (EVS Absorb) și 66 (XIENCE V), de la 38 și respectiv 73 în brațele fără corecție. Datele corectate au fost mai echilibrate în ceea ce privește caracteristicile demografice ale pacienților la momentul inițial și caracteristicile angiografice între ambele brațe. La 6 luni, rezultatele clinice și cele angiografice ale acestora au fost comparabile. Ratele corectate ale EACM la 6 luni au fost de 2,01% (0,7/34) și respectiv 5,27% (3,5/66) pentru brațele EVS Absorb și XIENCE V (Tabelul 8) cu un EACM mai redus observat în cazul EVS Absorb, tendință care este în concordanță cu rezultatele din grupurile fără corecție.

**Tabelul 8: EACM la 6 luni pe baza datelor corectate prin IPSW**

| Rezultat clinic la 6 luni | Sistemul EVS Absorb<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)           | Valoarea P |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------|
| EACM [95% CI]             | 2,01% (0,7)<br>[0,00%, 6,73%]   | 5,27% (3,5)<br>[0,00%, 10,66%] | 0,4398     |

Pierderea tardivă la 6 luni din interiorul dispozitivului pentru brațele corectate prin IPSW a fost de 0,14 ± 0,18 mm pentru Sistemul EVS Absorb comparativ cu 0,12 ± 0,26 mm pentru XIENCE V. EECSS, aceasta reprezentând o diferență nesemnificativă între rezultatele Sistemului EVS Absorb și XIENCE V EECSS (P = 0,68). În mod asemănător, diferențele în ceea ce privește % de stenozare din diametrul intra-dispozitiv, pierderea tardivă intra-segment și % de stenozare din diametrul intra-segment nu au fost semnificative între cele două dispozitive în cadrul acestor analize corectate a scorului de tendință (Tabelul 9).

**Tabelul 9: Rezultatele angiografice la 6 luni pe baza datelor corectate prin IPSW**

| Rezultatele QCA la 6 luni                     | Sistemul EVS Absorb<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Valoarea P |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|------------|
| % de stenozare din diametrul intra-dispozitiv | 17,59 ± 8,61                    | 15,27 ± 9,50         | 0,2347     |
| % de stenozare din diametrul intra-segment    | 23,87 ± 9,48                    | 23,83 ± 12,23        | 0,987      |
| Pierdere tardivă intra-dispozitiv (mm)        | 0,14 ± 0,18                     | 0,12 ± 0,26          | 0,6849     |
| Pierdere tardivă intra-segment (mm)           | 0,11 ± 0,29                     | 0,08 ± 0,28          | 0,7186     |

#### 8.5.2 Analiza de tendință la 1 an

Înainte de corectarea tendinței, au fost disponibili un total de 314 pacienți EVS Absorb extrași din Cohorta B și un set de date interimare din cadrul ABSORB EXTEND și 905 pacienți XIENCE V extrași din cadrul SPIRIT FIRST, SPIRIT II și SPIRIT III cu monitorizare de 1 an, indiferent de dimensiunile dispozitivului folosit pentru tratarea acestora. Ratele EACM necorectate la 1 an ale acestora sunt de 5,41% (17/314) și respectiv 5,64% (51/905).

**Rezultate:** După corectarea tendinței, au rămas 282 pacienți EVS Absorb și 583 pacienți XIENCE V în vederea analizei comparative. A fost obținut un echilibru îmbunătățit între ambele cohorte cu cele mai remarcabile modificări observate la nivelul caracteristicilor leziunii, care nu au mai prezentat diferențe statistice între cohortele EVS Absorb și XIENCE V. Ratele IM, ID-TLR, EACM și TLF (esecul revascularizării leziunii țintă definită drept deces cardiac, IM și ID-TLR asociat vasului țintă) au fost comparabile între ambele cohorte corectate la 37, 193 și 393 de zile. **Tabelul 10** prezintă un rezumat al rezultatelor cheie la 1 an. După corectare, ratele EACM au rămas comparabile, cu o rată mai scăzută numeric pentru EVS Absorb (4,15%, 11/7/282) față de XIENCE V (5,63%, 32/8/583). Ratele respective pentru tromboza la nivelul eșafodajului/stentului nu au fost diferite din punct de vedere statistic (0,40% față de 0,52%, P = 0,80).

**Tabelul 10: Rezultatele clinice la 1 an pe baza cohortei corectate prin IPSW**

| Rezultate clinice la 1 an                                      | EVS Absorb<br>(N=282)   | XIENCE V<br>(N=583)     | Valoarea P |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| EACM [95% CI]                                                  | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,63%<br>[3,76%, 7,50%] | 0,35       |
| IM [95% CI]                                                    | 2,64%<br>[0,77%, 4,51%] | 2,52%<br>[1,25%, 3,80%] | 0,92       |
| ID-TLR [95% CI]                                                | 1,95%<br>[0,33%, 3,56%] | 3,10%<br>[1,70%, 4,51%] | 0,33       |
| TLF [95% CI]                                                   | 5,09%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,09%<br>[3,30%, 6,87%] | 0,54       |
| Tromboza eșafodajului/stentului stabilită/probabilită [95% CI] | 0,40%<br>[0,0%, 1,14%]  | 0,52%<br>[0,0%, 1,11%]  | 0,80       |

**Discuții:** Metoda de corectare a scorului de tendință și-a atins scopul de a echilibra caracteristicile de la momentul inițial între ambele grupuri XIENCE V și EVS Absorb din diferitele studii clinice ABSORB și SPIRIT. Rezultatele corectate au indicat că EVS Absorb este comparabil cu stentul XIENCE V în ceea ce privește pierderea tardivă intra-stent la 6 luni și rezultatele clinice la 6 luni și 1 an după implantare, și confirmă suplimentar comparabilitatea între EVS Absorb și XIENCE V în ceea ce privește parametrii de mai sus în datele necorectate.

#### 8.5.3 Analiza de tendință la 2 ani

Termenul limită din 19 iulie 2013, anterior analizei de corespondență a scorului de tendință, un total de 250 pacienți EVS și 887 XV au fost disponibili timp de 2 ani. După corespondență, au rămas 178 pacienți EVS și 293 pacienți XV în vederea analizei comparative.

**Rezultate:** După corectarea corespondenței scorului de tendință, ratele EACM și TLF pentru 2 ani au fost similare între cohorte EVS Absorb și coarta XIENCE V (6,7% comparativ cu 8,9% pentru EACM, și respectiv 6,2% comparativ cu 8,2% pentru TLF). Cohorta EVS a prezentat o tendință de scădere a ratei ID-TLR și de deces cardiac comparativ cu cohorta XIENCE V, deși diferențele nu au fost semnificative. De asemenea, rata TVF pentru 2 ani a fost mai scăzută în grupul EVS (12,3% comparativ cu 12,3%, p = 0,09). Ratele corectate pentru tromboza de eșafodaj/stent stabilită/probabilită au fost similare între EVS Absorb și XIENCE V după 2 ani (0,6%; 95% CI [0,01%, 3,09%] comparativ cu 1,4%; 95% CI [0,37%, 3,46%], p = 0,65). **Tabelul 11** prezintă un rezumat al datelor cheie.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruzlylo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tjissen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

| Tabelul 11: Rezultatele clinice la 2 ani pe baza cohortelor corectate prin IPSW |                      |                       |            |  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------|--|
| Rezultate clinice la 2 ani                                                      | EVS Absorb (N=178)   | XIENCE V (N=293)      | Valoarea P |  |
| Deces cardiac [95% CI]                                                          | 0,0% [0,00%, 2,05%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,30       |  |
| IM [95% CI]                                                                     | 4,5% [1,96%, 8,66%]  | 4,4% [2,38%, 7,47%]   | 1,00       |  |
| ID-TLR [95% CI]                                                                 | 3,4% [1,25%, 7,19%]  | 3,8% [1,89%, 6,62%]   | 1,00       |  |
| TLF [95% CI]                                                                    | 6,2% [3,12%, 10,79%] | 8,2% [5,32%, 11,94%]  | 0,47       |  |
| EACM [95% CI]                                                                   | 6,7% [3,53%, 11,48%] | 8,9% [5,88%, 12,73%]  | 0,49       |  |
| TVF [95% CI]                                                                    | 7,3% [3,95%, 12,17%] | 12,3% [8,76%, 16,60%] | 0,09       |  |
| Tromboză de eșafodaj stabilită/ probabilă [95% CI]                              | 0,6% [0,01%, 3,09%]  | 1,4% [0,37%, 3,46%]   | 0,65       |  |

**Notă:** Componentele (deces cardiac, IM și ID-TLR) sunt prezentate în formă neieratică

**Discuții:** Compatibilitatea dintre EVS Absorb și XIENCE V demonstrată prin pierderea tardivă în interiorul eșafodajului la nivelul stentului la 6 luni (doar Cohorta B) și rezultatele clinice la 6 luni și 1 an s-au menținut timp de 2 ani după implant. Datele colective confirmă compatibilitatea dintre EVS Absorb și XIENCE V pe baza analizelor de tendință.

#### 8.6 Beneficiile tehnologiei de eșafodaj bioresorbabil Absorb

În cadrul studiului clinic al Cohortei A ABSORB, EVS Absorb a prezentat rezultate clinice excelente pe termen lung în rate EACM scăzute până la 5 ani, cu absența oricărei deces cardiac, ID-TLR, IM cu undă Q și tromboză de eșafodaj. Studiul clinic al Cohortei B ABSORB confirmă aceste rezultate până la 3 ani, inclusiv permeabilitatea comparabilă cu cea a XIENCE V. În mod similar, rezultatele clinice ABSORB EXTEND până la 2 ani susțin rezultatele Cohortelor A și B. Așadar, EVS Absorb îndeplinește toate funcțiile unui stent impregnat medicamentos, oferind în același timp potențiale beneficii viitoare ca urmare a absenței unui implant metallic permanent. Dispariția graduală a eșafodajului oferă posibilitatea vindecării vasculare, precum și restaurarea funcției vasculare, conform celor dezbătute în cadrul secțiunii Rezultatele funcției vasomotorii la 2 ani (Secțiunile **8.2.4–8.2.5**). Absența unui implant metallic permanent în țesutul vascular poate facilita orice intervenție ulterioară necesară la nivelul vasului sanguin/lezunii țintă sau al ramurilor secundare prin mijloace percutanate sau chirurgicale, permițând astfel o gamă mai largă de opțiuni de tratament după bioresorbția eșafodajului. În sfârșit, spre deosebire de implanturile metalice permanente, implanturile pe bază de polimeri nu provoacă artefacte de imagistică pe parcursul CT noninvaziv sau evaluării RMN. Acest lucru conferă beneficiul suplimentar că un eșafodaj bioresorbabil pe bază de polimeri poate fi mai compatibil cu utilizarea din ce în ce mai frecventă a imagisticii noninvazive de monitorizare decât este cazul stenturilor metalice, facilitând la nivel potențial îngrijirea pacienților și generând beneficii economice.

### 9.0 SELECȚIA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR

#### 9.1 Individualizarea tratamentului

Înainte de a utiliza sistemul EVS Absorb, riscurile și beneficiile descrise mai sus trebuie să fie analizate pentru fiecare pacient în parte. Factori de selecție a pacienților, care trebuie evaluați, includ și analiza riscului legat de tratamentul cu antiagregante plachetare. Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților diagnosticați recent cu activităă sau ulcer peptic.

Trebuie utilizate antiagregante plachetare în combinație cu EVS Absorb. În practica curentă, medicii trebuie să utilizeze informațiile obținute în urma studiilor clinice SPIRIT și a studiilor ABSORB, alături de cele actuale din literatura referitoare la stenturile/eșafodajele impregnate medicamentos și neville specifice ale fiecărui pacient în parte, pentru a stabili care este doza specifică de antiagregante plachetare/anticoagulante și durata pentru care acestea trebuie să fie administrate pacienților lor. Este recomandată o durată de minimum șase luni.

Este foarte important ca pacienții să respecte întocmai recomandările de tratament antiplachetar post-procedural. Întreruperea prematură a medicației antiagregante plachetare prescrise poate avea ca rezultat creșterea riscului de tromboză, IM sau deces. În cazul în care, înainte de intervenția coronariană percutanată (ICP), se anticipează necesitatea efectuării unei proceduri chirurgicale sau dentare care ar necesita întreruperea prematură sau întreruperea temporară a tratamentului antiplachetar, medicii care urmează să efectueze intervenția trebuie să analizeze cu atenție împreună cu pacientul dacă eșafodajul impregnat cu Everolimus și tratamentul antiplachetar asociat recomandată reprezintă opțiunea adecvată pentru ICP. În cazul în care după ICP este recomandată efectuarea unei proceduri chirurgicale sau dentare, riscurile și beneficiile acestei proceduri trebuie analizate ținându-se seama de riscurile posibile asociate întreruperii premature sau temporare a tratamentului antiplachetar.

Pacienții care necesită întreruperea prematură a tratamentului antiagregant plachetar ca urmare a unei săngerări active semnificative trebuie monitorizați atent pentru evenimente cardiace, iar după stabilizare trebuie reîncepuți cât mai curând cu puțină tratamentul antiagregant plachetar, decizia aparținând în întregime medicului lor curant.

### 10.0 INFORMAȚII PENTRU UZUL CLINICIENILOR

#### 10.1 Verificarea înainte de utilizare

Înainte de a utiliza sistemul EVS Absorb, scoateți cu grijă sistemul din ambalaj și verificați dacă prezintă indicii, răsurci și alte semne de deteriorare. Asigurați-vă că eșafodajul nu se întinde dincolo de marcajele radioopace ale balonașului și că acesta continuă să fie bine prins pe caterul cu balonaș.

Nu utilizați în cazul în care observați un defect.

#### 10.2 Materiale necesare

- Cater(e) de ghidare de formă adecvată pentru vasul țintă cu diametru interior minim de 6F(0,070)/1,8 mm
- 2–3 seringi (10–20 ml)
- 1.000 u/500 ml de ser fiziologic heparinizat (SFHep)
- Fir de ghidare de 0,36 mm (0,014 inch) x 175 cm (lungimea minimă)
- Valvă hemostatică rotativă cu un diametru interior minim de 2,44 mm (0,096 inch)
- Substanță de contrast diluată 1:1 cu ser fiziologic
- Dispozitiv de umflare
- Robinet cu trei căi
- Dispozitiv de rotire
- Dispozitiv de introducere a firului de ghidare

#### 10.3 Selectarea vasului și a leziunii

- Este recomandată explorarea imagistică cantitativă pentru evaluarea diametrului vasului țintă la momentul inițial, pentru alegerea corectă a dimensiunii EVS Absorb.
- Variațiile diametrului vasului țintă permise în cadrul procedurii sunt indicate în **Tabelul 12** de mai jos, împreună cu diametrul EVS Absorb care trebuie utilizat.

**Tabelul 12: Variațiile diametrului vasului țintă și diametrul EVS Absorb care trebuie utilizat**

| Diametrul distal și proximal al vasului țintă | Diametrul EVS Absorb care trebuie utilizat |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm și ≤ 3,0 mm                          | 2,5 mm                                     |
| ≥ 2,5 mm și ≤ 3,3 mm                          | 3,0 mm                                     |
| ≥ 3,0 mm și ≤ 3,8 mm                          | 3,5 mm                                     |

- În cazurile în care combinația dintre diametrul vasului țintă și lungimea leziunii țintă se pretează pentru un tratament cu mai mult de o dimensiune a eșafodajului, selecția dimensiunii sistemului din urmă poate fi făcută în baza raționamentului medicului.

#### 10.4 Pregătirea

##### 10.4.1 Îndepărtarea ambalajului

**Notă:** Săculețul din folie reprezintă bariera sterilă. Produsul steril este conținut în acest săculeț - nu există un săculeț secundar.

- Desfaceți săculețul din colțul de sus.
- Scoateți cu atenție sistemul de amplasare din tubul de protecție în vederea pregătirii acestuia.
- Nu îndoiți sau răsuciți hipotubul în timpul îndepărtării.

##### 10.4.2 Îndepărtarea tecii cu două straturi

- În timp ce țineți axul caterului distal cu o mână, prindeți *doar* teaca exterioră galbenă cu cealaltă mână și glisați ușor teaca distal.
- Pe teaca interioră se va deschide și va fi vizibilă o fantă longitudinală.
- Silețul și teaca cu două straturi sunt îndepărtate simultan din sistemul de amplasare prin glisarea continuă distală a tecii galbene până când straturile interior și exterior ale tecii cu două straturi și silețul sunt eliberate din sistemul caterului. A se consulta secțiunea **6.1 Manevrarea eșafodajului – Măsuri de precauție**. Nu utilizați dispozitivul dacă teaca nu poate fi scoasă conform indicațiilor.
- Verificați ca eșafodajul să nu fie poziționat în afara marcajelor radioopace ale balonașului și ca niciuna dintre barele de comprimare ale eșafodajului să nu fie ridicată. **Nu utilizați în cazul în care observați orice defect.**

##### 10.4.3 Spălarea lumenului firului de ghidare

- Îrugați lumenul pentru firul de ghidare cu SFHep până când lichidul iese prin incizura de ieșire a firului de ghidare.
- Notă:** Evitați manevrarea eșafodajului când spălați lumenul firului de ghidare deoarece acest lucru poate afecta amplasarea eșafodajului pe balonaș.

##### 10.4.4 Pregătirea sistemului de amplasare

- Pregătiți un dispozitiv de umflare/o seringă cu substanță de contrast diluată.
- Atașați un dispozitiv de umflare/o seringă la robinet; atașați-/atașați-o la orificiul de umflare al produsului. Nu îndoiți hipotubul produsului când faceți conexiunea la dispozitivul de umflare/seringă.
- Cu vârful îndreptat în jos, orientați sistemul de amplasare în poziție verticală.
- Deschideți robinetul către sistemul de amplasare; aplicați presiune negativă timp de 30 de secunde; reveniți la presiune neutră pentru umplerea cu substanță de contrast.
- Închideți robinetul către sistemul de amplasare; evacuați tot aerul din dispozitivul de umflare/seringă.
- Repetati pașii de la 3 la 5 până când este eliminat tot aerul. Nu utilizați produsul dacă bulele de aer persistă.
- Dacă a fost utilizată o seringă, atașați la robinet un dispozitiv de umflare pregătit.
- Deschideți robinetul către sistemul de amplasare.
- Lăsați-l în poziție neutră.

**Notă:** Diametrul de pe eticheta eșafodajului se referă la diametrul interior al eșafodajului desfășurat.

#### 10.5 Procedura de amplasare

- Pregătiți zona de acces vascular în conformitate cu practica standard.
- Predilatați leziunea cu un cater de angioplastie coronariană transluminară percutanată.** Predilatarea este recomandată cu fermitate și poate fi utilizată de asemenea pentru dimensionarea adecvată a vasului sanguin.

**Notă:** Limitați lungimea de predilatare cu ajutorul balonașului PTCA pentru a preveni crearea unei zone de leziune vasculară în afara marginilor eșafodajului Absorb.
- Administrați intracoronarian o doză standard de nitroglicerină înainte de finalizarea diametrului vasului sanguin de referință (RVD) în zona țintă.
- Mențineți presiunea neutră în dispozitivul de umflare. Deschideți la maximum valva hemostatică rotativă.
- Introduceți retrograd sistemul de amplasare peste porțiunea proximală a firului de ghidare, menținând poziția firului de ghidare pe toată lungimea leziunii țintă.
- Înaintați sistemul de amplasare peste firul de ghidare până la leziunea țintă. Utilizați marcajele radioopace ale balonașului pentru a poziționa eșafodajul de-a lungul leziunii; efectuați angiografia pentru a confirma poziția eșafodajului.

**Notă:** Dacă este necesară extragerea sistemului de eșafodaj înainte de desfășurare, procedați astfel încât caterul de ghidare să fie poziționat coaxial față de sistemul de amplasare a eșafodajului și retrageți cu atenție sistemul de amplasare a eșafodajului în caterul de ghidare. În cazul în care se întâmplă o **rezistență neobișnuită în orice moment** pe parcursul retragerii eșafodajului în caterul de ghidare, sistemul de amplasare a eșafodajului și caterul de ghidare trebuie **extrase în bloc**. Acest lucru trebuie efectuat sub control radioscopic direct.
- Închideți strâns valva hemostatică rotativă. Eșafodajul este acum pregătit pentru a fi desfășurat.

#### 10.6 Procedura de desfășurare

- ATENȚIE! Consultați eticheta produsului pentru diametrul interior, presiunea nominală și PSE *in vitro* a eșafodajului.**
- Înainte de desfășurări, verificați poziționarea corectă a eșafodajului raportat la leziunea țintă folosind marcajele radioopace ale balonașului.

- Amplasați lent eșafodajul prin creșterea treptată a presiunii din sistemul de amplasare, în incrementuri de **2 atmosfere la fiecare 5 secunde**, până când eșafodajul este desfășurat complet. Mențineți presiunea timp de 30 de secunde. Desfășurați eșafodajul prin umflarea cel puțin la presiunea nominală. În general, în practică se urmărește o presiune inițială de desfășurare care să determine un raport intern al eșafodajului de 1:1 față de diametrul vasului sanguin de referință.

**ATENȚIE! Nu depășiți presiunea de spargere estimată PSE indicată pe etichetă de 16 atmosfere (1621 kPa) sau diametrul maxim de desfășurare a eșafodajului.**
- Vizualizarea radioscopică în timpul expansiunii eșafodajului trebuie utilizată pentru stabilirea adecvată a diametrului optim al eșafodajului comparativ cu diametrele proximal și distal ale arterei coronare native (diametrele vaselor sanguine de referință). Expansiunea optimă a eșafodajului și aplicarea corespunzătoare necesită contactul complet al eșafodajului cu perețele arteriei.
- Dacă este necesar, sistemul de amplasare poate să fie reprisurizat sau presurizat suplimentar pentru a se asigura aplicarea completă a eșafodajului pe perețele arteriei. Acoerțiți complet întreaga leziune și suprafața tratată cu balonaș (inclusiv disjecțiile) cu eșafodajul Absorb, permițând acoperirea adecvată a eșafodajului în țesutul sănătos proximal și distal față de leziune.
- Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare timp de 30 de secunde. Verificați dezumflarea completă a balonașului înainte de a încerca să deplasați sistemul de amplasare. În cazul în care se întâmplă o rezistență neobișnuită în timpul retragerii sistemului de amplasare a eșafodajului, accordați o atenție deosebită poziției caterului de ghidare.

**Notă:** Consultați secțiunea **10.8 Procedura de extragere** pentru instrucțiuni privind retragerea sistemului de amplasare a eșafodajului.
- Verificați poziția și desfășurarea eșafodajului folosind tehnicile angiografice standard. Pentru rezultate optime, întregul segment arterial stenozat trebuie să fie acoperit de eșafodaj. Vizualizarea radioscopică în timpul expansiunii eșafodajului trebuie utilizată pentru stabilirea adecvată a diametrului optim al eșafodajului desfășurat comparativ cu diametrele proximal și distal ale arterei coronare. Expansiunea optimă necesită ca eșafodajul să fie în contact complet cu perețele arteriei, fapt care poate fi facilitat cu ajutorul angiografiei de rutină, a ecografiei intravasculare (IVUS) sau a tomografiei cu coerență optică (OCT).
- Este recomandată postdilatarea cu un balonaș non-standard** respectând instrucțiunile din Secțiunea **10.7**, atât timp cât segmentul supus postdilatarei se află în limitele permise de expansiune a eșafodajului.

#### 10.7 EXPANSIUNEA SUPLEMENTARĂ A EȘAFODAJULUI DESFĂȘURAT

- EȘAFODAJELE DESFĂȘURATE NU TREBUIE LĂSATE SUBDILATATE.**

Eșafodajele desfășurate trebuie să fie aplicate corespunzător pe perețele vascular. Pentru o aplicare optimă a eșafodajului, este recomandată postdilatarea cu un balonaș non-standard, cu profil mic și presiune înaltă, atât timp cât segmentul supus postdilatarei se află în limitele permise de expansiune a eșafodajului. Segmentul stentat cu eșafodaj trebuie retraversat cu grijă cu un fir de ghidare probat, pentru a se evita modificarea geometriei eșafodajului. Postdilatarea trebuie efectuată numai prin utilizarea unor balonaș dimensionale să încapă în limitele eșafodajului. **Trebuie consultat cu atenție tabelul de conformitate pentru balonașul non-standard selectat înainte de dilatare și trebuie aplicată o presiune maximă adecvată pentru a nu supra dilata eșafodajul.** Limita de dilatare a eșafodajului este de 0,5 mm peste diametrul nominal pentru toate dimensiunile de eșafodaj.

**ATENȚIE! Nu dilatați eșafodajul dincolo de limita de dilatare, care este de 0,5 mm peste diametrul nominal. Supradilatarea poate conduce la deteriorarea eșafodajului.**

| Diametrul nominal al eșafodajului | Limita de dilatare                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| 2,5 mm                            | 3,00 mm<br>Diametrul maxim postdilatare |
| 3,0 mm                            | 3,50 mm<br>Diametrul maxim postdilatare |
| 3,5 mm                            | 4,00 mm<br>Diametrul maxim postdilatare |
- Dacă este nevoie de mai mult de un EVS Absorb pentru acoperirea leziunii și a suprafeței tratate cu balonaș, este recomandat ca, pentru a evita potențialele restenoziări ale spațiilor intermediare, eșafodajele să fie suprapuse minimum 1 mm și maximum 4 mm. Pentru a vă asigura că nu există spații goale între eșafodaje, benzile de marcare ale balonașului celui de-al doilea EVS Absorb trebuie poziționate în interiorul eșafodajului desfășurat înainte de expansiune. Este recomandat să nu utilizați mai mult de două EVS Absorb pentru tratarea unei singure leziuni.
- Asigurați-vă că diametrul final al eșafodajului corespunde cu diametrul vasului sanguin de referință pentru **A ASIGURA O APLICARE CORESPUNZĂTOARE A EȘAFODAJULUI**. Verificați din nou poziția eșafodajului și rezultatele angiografice. Umflați de mai multe ori până obțineți rezultatul dorit.

#### 10.8 Procedura de extragere

**Retragerea caterului de amplasare a eșafodajului/balonașului de postdilatare din eșafodajul desfășurat:**

- Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonașelor mai mari și mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde) comparativ cu balonașe mai mici și mai scurte. Verificați radioscopic dezumflarea balonașelor.
  - Mențineți presiunea „negativă” sau „neutră” în dispozitivul de umflare.
  - Deschideți complet valva hemostatică rotativă.
  - Stabilizați caterul de ghidare în afara ostiumului sinusului coronar și fixați-l pe poziție. Mențineți poziția firului de ghidare de-a lungul segmentului stentat cu eșafodaj.
  - Extrageți cu atenție sistemul de amplasare a eșafodajului aplicând o presiune redusă și constantă.
  - Închideți strâns valva hemostatică rotativă.
- În cazul în care se întâmplă rezistență pe parcursul retragerii caterului din eșafodajul desfășurat, parcurgeți următoarele etape pentru a îmbunătăți reperierea balonașului:**
- Umflați din nou balonașul până la presiunea nominală, dezumflați și schimbați presiunea la neutră.
  - Repetati etapele de la 1 la 5 de mai sus.
  - Evaluați din nou zona stentată cu eșafodaj după extragerea balonașului pentru a asigura aplicarea optimă.
- Notă:** După îndepărtarea cu succes a balonașului din eșafodajul desfășurat, în cazul în care se întâmplă **rezistență în orice moment** pe parcursul retragerii sistemului de amplasare a eșafodajului sau a balonașului postdilatare în caterul de ghidare, **întreg sistemul trebuie extras în bloc**. Consultați secțiunea **6.4 Extragerea eșafodajului/sistemului – Măsuri de precauție** pentru instrucțiuni specifice extragerii sistemului de amplasare.

Русский / Russian

Absorb

Система для имплантации саморассасывающегося сосудистого каркаса

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Содержание

|        |                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА                                                                                                                                                     |
|        | Таблица 1. Содержание лекарственного препарата в CCK Absorb                                                                                                             |
|        | Таблица 2. Спецификации устройства <i>in vitro</i>                                                                                                                      |
|        | Таблица 3. Варианты показаний индикатора TagAlert в окне, инструкции по применению и утилизации                                                                         |
| 2.0    | ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ                                                                                                                                            |
| 3.0    | ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ                                                                                                                                                  |
| 4.0    | ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ                                                                                                                                                        |
| 5.0    | ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ                                                                                                                                                         |
| 6.0    | МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ                                                                                                                                                   |
| 6.1    | Меры предосторожности при работе с каркасом                                                                                                                             |
| 6.2    | Меры предосторожности при установке каркаса                                                                                                                             |
| 6.3    | Использование в сочетании с другими процедурами                                                                                                                         |
| 6.4    | Меры предосторожности при извлечении каркаса или всей системы                                                                                                           |
| 6.5    | Меры предосторожности после имплантации                                                                                                                                 |
| 6.6    | Положение о совместимости с МРТ                                                                                                                                         |
| 6.7    | Взаимодействие с другими лекарственными препаратами                                                                                                                     |
| 6.8    | Беременность                                                                                                                                                            |
| 7.0    | НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ                                                                                                                                               |
| 7.1    | Наблюдаемые нежелательные последствия                                                                                                                                   |
| 7.2    | Возможные нежелательные последствия                                                                                                                                     |
| 8.0    | КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ CCK ABSORB                                                                                                                |
| 8.1    | Клиническое испытание ABSORB                                                                                                                                            |
| 8.2    | ABSORB: когорта А                                                                                                                                                       |
| 8.2.1  | Методология и текущее состояние                                                                                                                                         |
| 8.2.2  | Клинические результаты по прошествии 5 лет                                                                                                                              |
| 8.2.3  | Таблица 4. Клинические результаты по прошествии 5 лет                                                                                                                   |
| 8.2.3  | Результаты ангиографии, ВСУЗИ и ОКТ по прошествии 180 дней и 2 лет                                                                                                      |
| 8.2.4  | Результаты оценки вазомоторной функции по прошествии 2 лет                                                                                                              |
| 8.2.4  | Рисунк 1. Результаты теста с ацетихолином и метерином в проксимальном, дистальном сегментах и в сегменте установки каркаса.                                             |
| 8.2.5  | Обсуждение                                                                                                                                                              |
| 8.2.5  | ABSORB: когорта В                                                                                                                                                       |
| 8.3.1  | Методология и текущее состояние                                                                                                                                         |
| 8.3.2  | Клинические результаты для полной когорты В                                                                                                                             |
| 8.3.2  | Таблица 5. Иерархические клинические результаты для когорты В (ITT-популяция («с назначенным лечением»))                                                                |
| 8.3.3  | Результаты ангиографии, ВСУЗИ и ОКТ по прошествии 180 дней, 1 года, 2 и 3 лет                                                                                           |
| 8.3.4  | Обсуждение                                                                                                                                                              |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                                                           |
| 8.4.1  | Методология и текущее состояние                                                                                                                                         |
| 8.4.2  | Обзор клинических результатов по прошествии 1 года (промежуточный срок сбора данных)                                                                                    |
| 8.4.2  | Таблица 6. ABSORB EXTEND – количество пациентов с нежелательными последствиями, вызванными ишемией, в течение 393 дней (вся зарегистрированная группа участников)       |
| 8.4.3  | Обзор клинических результатов по прошествии 2 лет (промежуточный срок сбора данных)                                                                                     |
| 8.4.3  | Таблица 7. ABSORB EXTEND – количество пациентов с нежелательными последствиями, вызванными ишемией, в течение 758 дней (популяция из 250 зарегистрированных участников) |
| 8.5    | Скорректированный анализ меры склонности для системы для имплантации CCK Absorb и XIENCE V                                                                              |
| 8.5.1  | 6-месячный анализ меры склонности                                                                                                                                       |
| 8.5.1  | Таблица 8. Показатель MACE по прошествии 6 месяцев, исходя из данных, скорректированных с использованием метода IPSW (оценки обратной меры склонности)                  |
| 8.5.1  | Таблица 9. Результаты ангиографии по прошествии 6 месяцев, исходя из данных, скорректированных с использованием метода IPSW                                             |
| 8.5.2  | Анализ меры склонности на протяжении 1 года                                                                                                                             |
| 8.5.2  | Таблица 10. Клинические результаты по прошествии 1 года, исходя из когорт, скорректированных с использованием метода IPSW                                               |
| 8.5.3  | Анализ меры склонности на протяжении 2 лет                                                                                                                              |
| 8.5.3  | Таблица 11. Клинические результаты по прошествии 2 лет, исходя из когорт, скорректированных с использованием метода IPSW                                                |
| 8.6    | Преимущества технологии применения саморассасывающегося каркаса Absorb                                                                                                  |
| 9.0    | ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ                                                                                                                                               |
| 9.1    | Подбор индивидуальных вариантов лечения                                                                                                                                 |
| 10.0   | ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ                                                                                                                                     |
| 10.1   | Осмотр перед использованием                                                                                                                                             |
| 10.2   | Необходимые материалы                                                                                                                                                   |
| 10.3   | Выбор сосуда и пораженного участка                                                                                                                                      |
| 10.4   | Подготовка                                                                                                                                                              |
| 10.4.1 | Подготовка сосуда                                                                                                                                                       |
| 10.4.1 | Снятие упаковки                                                                                                                                                         |
| 10.4.2 | Удаление двухслойной гильзы                                                                                                                                             |
| 10.4.3 | Промывание просвета для проводника                                                                                                                                      |
| 10.4.4 | Подготовка системы доставки                                                                                                                                             |
| 10.5   | Процедура доставки                                                                                                                                                      |
| 10.6   | Процедура раскрытия                                                                                                                                                     |
| 10.7   | Дальнейшее расширение раскрытого каркаса                                                                                                                                |
| 10.8   | Процедура извлечения                                                                                                                                                    |

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

Система для имплантации саморассасывающегося сосудистого каркаса (CCK) Absorb включает в себя следующее:

- Предварительно смонтированный каркас из полимерного поли-L-лактида (PLLA), покрытого смесью из антипролиферативного лекарственного препарата зверолимуса и полимерного поли-D,L-лактида (PDLA) в соотношении 1:1. Доза зверолимуса, содержащегося в покрытии каркаса, приведена в **Таблице 1**.

Таблица 1. Содержание лекарственного препарата в CCK Absorb

| Диаметр каркаса (мм) | Длина каркаса (мм) | Доза препарата (мкг) |
|----------------------|--------------------|----------------------|
| 2,5, 3,0             | 8                  | 76                   |
| 2,5, 3,0             | 12                 | 114                  |
| 2,5, 3,0             | 18                 | 181                  |
| 2,5, 3,0             | 23                 | 228                  |
| 2,5, 3,0             | 28                 | 276                  |
| 3,5                  | 12                 | 135                  |
| 3,5                  | 18                 | 197                  |
| 3,5                  | 23                 | 246                  |
| 3,5                  | 28                 | 308                  |

- Четыре рентгеноконтрастные метки, расположенные на конечных кольцах каркаса, позволяют увидеть длину каркаса до раскрытия и после расширения в артерии, поскольку CCK Absorb невидим при рентгеноскопии.
- Две рентгеноконтрастные метки в нижней части баллона позволяют отслеживать рабочую длину баллона и расположение нераскрытого каркаса системы доставки каркаса во время рентгеноскопии.
- Система для имплантации CCK Absorb оснащена монорельсовой (быстрой замены, RX) системой доставки каркаса.
- Две проксимальные метки на стержне системы доставки (95 см и 105 см проксимальнее дистального конца) отмечают положение системы доставки относительно конца проводникового катетера при использовании бедренного или плечевого доступа. Рабочая длина катетера составляет 143 см.
- Изменение цвета стержня катетера указывает на выходное отверстие для проводника.

Таблица 2. Спецификации устройства *in vitro*

| Диаметр каркаса (мм) | Длина каркаса (мм) | * Минимальный диаметр совместимого проводникового катетера (внутренний диаметр) | ** Номинальное давление каркаса <i>in vitro</i> |     | Давление разрыва баллона (ДРБ) |      | Отношение площади ячеек каркаса к его общей площади (%) |
|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|--------------------------------|------|---------------------------------------------------------|
|                      |                    |                                                                                 | атм                                             | кПа | атм                            | кПа  |                                                         |
| 2,5                  | 8                  | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                                                      |
| 2,5                  | 12                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                                                      |
| 2,5                  | 18                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                                                      |
| 2,5                  | 23                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                                                      |
| 2,5                  | 28                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                                                      |
| 3,0                  | 8                  | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 72                                                      |
| 3,0                  | 12                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,0                  | 18                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,0                  | 23                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,0                  | 28                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,5                  | 12                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,5                  | 18                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,5                  | 23                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                                                      |
| 3,5                  | 28                 | 6F (0,070 дюйма/1,8 мм)                                                         | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 74                                                      |

\* Эквивалентные значения (F) приведены в спецификациях производителя.

\*\* Убедитесь в полном раскрытии каркаса (см. п. **10.6 «Процедура раскрытия»**). Давление для раскрытия каркаса рассчитывается, исходя из особенностей пораженного участка.

- TagAlert – нестерильный индикатор температуры для использования при транспортировке и хранении системы для имплантации CCK Absorb. Перед использованием данного изделия проверьте индикатор TagAlert, который выден в окошке на задней стороне упаковки изделия. Индикатор должен показывать только «OK», как показано на цифровом экране (**таблица 3А**). Если отображается что-либо другое (**таблица 3В**), не используйте изделие.

Таблица 3. Варианты показаний индикатора TagAlert в окне, инструкции по применению и утилизации

|   | Показания индикатора в окне | Инструкции по применению | Инструкции по утилизации                                                                                                                                                   |
|---|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                             | Можно использовать       | <br><br>TagAlert – устройство, работающее от автономного элемента питания. Извлеките TagAlert из картонной упаковки и утилизируйте в соответствии с местными требованиями. |
| B |                             | Нельзя использовать      |                                                                                                                                                                            |

2.0 ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ

**Стерильно:** данное устройство стерилизовано путем электронно-лучевой обработки. Апиrogenно. Не использовать, если нарушена герметичность упаковки.

Это устройство для однократового использования. Его нельзя использовать повторно для процедур с другим пациентом, поскольку после первого применения оно утрачивает необходимые функциональные свойства. Изменение механических,

физических и (или) химических свойств вследствие повторного применения, очистки и (или) повторной стерилизации могут привести к нарушению целостности устройства и (или) разрушению материалов, из которых оно сделано, что, в свою очередь, способствует загрождению (инфицированию) устройства по причине образования узких щелей и (или) надрывов, снижает безопасность применения устройства и (или) ухудшает его функциональные свойства. Отсутствие оригинальной маркировки может стать причиной неверного использования и исключить возможность отслеживания очередности применения устройства. Отсутствие оригинальной упаковки может стать причиной повреждения устройства, нарушить стерильность и создать опасность получения травмы как для пациента, так и для пользователя.

**Комплектация:** одна (1) система для имплантации саморассасывающегося сосудистого каркаса Absorb; один (1) индикатор температуры TagAlert.

**Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °C (77 °F); возможны отклонения в пределах 30 °C (86 °F).

3.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

CCK Absorb является временным каркасом, предназначенным для расширения диаметра просвета коронарных сосудов, который с течением времени рассасывается и потенциально способствует нормализации сосудистой функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной возникшими *de novo* поражениями нативных коронарных артерий. Длина пораженного участка не должна превышать номинальную длину каркаса (8 мм, 12 мм, 18 мм, 23 мм, 28 мм) при должном диаметре просвета сосуда  $\geq 2,0$  мм и  $\leq 3,8$  мм.

4.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Использование системы для имплантации CCK Absorb противопоказано в следующих случаях:

- при наличии у пациентов противопоказаний к антитромбоцитарной и (или) антикоагулянтной терапии;
- при наличии у пациентов известной гиперчувствительности или противопоказания к применению аспирина, гепарина и бивалирудина, протидогреля, тиклопидина, прасутрела, а также тикагрелора, зверолимуса, поли-L-лактида, поли-D,L-лактида или платины или при наличии чувствительности к контрастному веществу, которым невозможно провести надлежащую премедикацию.

5.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Потенциальные долгосрочные преимущества коронарного устройства Absorb в сравнении с существующими методами терапии необходимо подтвердить в дополнительных клинических исследованиях.
- Данное устройство не следует применять для лечения пациентов, которые, вполне вероятно, не будут соблюдать рекомендации антитромбоцитарной терапии.
- Данное вмешательство должно проводиться только по строгим показаниям, поскольку при использовании этого устройства существует риск развития тромбоза каркаса, сосудистых осложнений и (или) кровотечений.
- Пероральный прием веролюлимуса в сочетании с циклоsporином сопровождается повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. В связи с этим необходимо следить за показателями липидов крови.
- У пациентов с гиперчувствительностью к поли-L-лактиду, поли-D,L-лактиду, веролюлимусу или платине могут возникать аллергические реакции на данный имплантат.
- Не рекомендуется для лечения пациентов при наличии пораженного участка с чрезмерной извитостью сосуда proximally к пораженному участку или внутри него.
- Не следует использовать с системой для имплантации CSK Absorb устройства (например, гильзы проводников), уменьшающие внутренний диаметр проводникового катетера до значений, которые меньше указанных минимальных значений диаметра совместимого проводникового катетера (таблица 2). Не вводите гильзу проводника 5-в-6 или 6-в-7 в проводниковый катетер диаметром 6F или 7F, поскольку после этого внутренний диаметр окажется слишком маленьким для использования с системой для имплантации CSK Absorb.
- Баллонная дилатация любых янчек раскрытого CSK Absorb может привести к повреждению каркаса.
- Для свердения к минимуму потенциального повреждения каркаса в процессе его установки рекомендуется провести тщательный подбор должного диаметра просвета сосуда пораженного участка к диаметру каркаса, а также выполнить надлежащую подготовку пораженного участка к имплантации каркаса. Не рекомендуется применять для лечения пациентов с пораженными участками, в которых невозможно полное раскрытие ангиопластического баллона (например: поражение с выраженной кальцификацией без достаточной подготовки пораженного участка), или пораженными участками с остаточным стенозом более 40% после преддилатации, согласно визуальной оценке.

6.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

6.1 Меры предосторожности при работе с каркасом

- **Только для однократового использования.** Для однократного введения. Для однократового использования, не подлежит повторной стерилизации. Следует обратить внимание на дату истечения срока годности на упаковке продукта.
- **Не следует извлекать каркас из системы доставки,** поскольку это может привести к его повреждению и (или) эмболизации. Каркас и система доставки представляют собой единую систему, с которой следует обращаться как с единым целым.
- Данная система доставки не предназначена для использования совместно с другими стентами.
- При обращении с системой доставки необходимо соблюдать предельную осторожность: не следует касаться смонтированного на баллоне каркаса руками или инструментами во избежание его смещения или деформации. Это условие является наиболее важным при извлечении катетера из упаковки, надевании на проводник, продвижении через переходник вращающегося гемостатического клапана и через разъем проводникового катетера.
- **Не следует дотрагиваться до каркаса пальцами,** поскольку это может повредить его покрытие, привести к загрязнению или смещению каркаса с баллона системы доставки.
- Для раздувания баллона можно использовать только рекомендуемые среды. Не используйте воздух или другие газовые смеси для раздувания баллона, поскольку это может привести к неравномерному расширению баллона и затруднить раскрытие каркаса.
- Имплантация каркаса должна проводиться **только** врачами, прошедшими специальную подготовку.
- Установка каркаса должна проводиться только в условиях тех медицинских учреждений, где возможно выполнение экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ).
- При развитии ретензоа может потребоваться повторная дилатация сегмента артерии с установленным каркасом. В настоящее время неизвестны отдаленные результаты повторной дилатации эндотелизированных каркасов.

6.2 Меры предосторожности при установке каркаса

- **Подготавливая систему доставки к установке каркаса или раздувать баллон следует** только в строгом соответствии с приведенными указаниями. Для сдувания баллона использовать методику, описанную в п. 10.4.4 «Подготовка системы доставки».
- Следует определять размер должного диаметра целевого пораженного участка надлежащим образом, чтобы не допустить чрезмерного раскрытия каркаса и обеспечить его достаточное прилегание. Это будет способствовать снижению риска повреждения каркаса.
- При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательное давление. Это может привести к смещению каркаса с баллона.
- Запрещается проворачивать катетер более чем на один (1) полный оборот.
- При продвижении CSK Absorb по пораженному участку необходимо соблюдать осторожность. Повторные попытки прохождения через пораженный участок могут привести к повреждению или смещению каркаса.
- Имплантация каркаса может привести к расхождению стенки сосуда на proximally и (или) distally относительно каркаса участка и привести к острому закрытию сосуда, в результате чего потребуются дополнительные вмешательства (выполнение АКШ, дальнейшая дилатация, установка дополнительных каркасов или др.).
- Не следует раскрывать каркас до тех пор, пока он не будет расположен точно в нужном участке сосуда (см. п. 6.4. «Меры предосторожности при извлечении каркаса или всей системы»).
- При лечении нескольких пораженных участков одного сосуда сначала следует устанавливать дистальные каркасы/стенты, а затем proximally. Данный способ установки каркасов/стентов позволяет избежать проведения дистального каркаса/стента через proximally и тем самым снизить вероятность повреждения или смещения proximallyного каркаса.
- **Следует избегать установки каркаса через боковые ветви диаметром ≥2,0 мм.**

- Диаметр раздутого баллона системы, используемой для раскрытия каркаса, должен быть приблизительно равен диаметру сосуда. Для обеспечения полного раскрытия каркаса баллон необходимо раздуть, как минимум, до номинального давления.
- **Не следует превышать давление разрыва баллона (ДРБ), которое указано на этикетке продукта.** Необходимо следить за давлением в баллоне в процессе раздувания. Использование давления, превышающего значение, указанное на этикетке продукта, может привести к разрыву баллона и повреждению интимы с расхождением стенки сосуда.
- Извлечение каркаса с использованием дополнительных средств (проводников, петель и (или) зажимов) может вызвать дополнительное повреждение коронарного русла и (или) сосуда, через который вводились интервенционные инструменты. К возможным осложнениям относятся кровотечение, гематома или формирование ложной аневризмы.
- Если необходимо установить несколько саморассасывающихся сосудистых каркасов Absorb и стентов, выделяющих лекарственный препарат, следует использовать только саморассасывающиеся сосудистые каркасы Absorb или стенты, выделяющие веролюлимус. Исследования возможного взаимодействия с другими стентами, выделяющими лекарственные препараты, или стентами с лекарственным покрытием не проводились. Такого взаимодействия следует избегать.
- Степень воздействия лекарственного препарата и полимеров на организм пациента находится в прямой зависимости от числа имплантированных каркасов. Пациенту можно установить несколько каркасов общей длиной до 94 мм.
- Испытания безопасности и эффективности CSK Absorb у пациентов, которым ранее проводилась брахиотерия целевого пораженного участка или брахиотерия ретензоа участка сосуда после установки CSK Absorb, не проводились. Как сосудистая брахиотерия, так и установка CSK Absorb изменяют артериальное ремоделирование. Синергизм этих двух методов лечения не установлен.
- **При необходимости может быть выполнена постдилатация с помощью низкопрофильного баллона** в соответствии с инструкциями п. 10.7, при условии что размер сегмента, подвергаемого постдилатации, будет находиться в пределах допустимого диаметра расширения каркаса.
- Нераскрытый каркас можно втянуть обратно в проводниковый катетер **только один раз.** После втягивания нераскрытого каркаса в проводниковый катетер его повторная установка в артерию не допускается. Последующее продвижение каркаса внутрь или наружу через дистальный конец проводникового катетера не допускается, поскольку втягивание каркаса в проводниковый катетер может привести к повреждению или смещению каркаса.
- В случае появления ощущения сопротивления в процессе извлечения нераскрытой системы для имплантации CSK Absorb необходимо придерживаться инструкций, приведенных в п. 6.4 «Меры предосторожности при извлечении каркаса или всей системы».
- В редких случаях острой окклюзии, последующей за установкой каркаса, может быть проведено неотложное введение и установка имплантата внутри каркаса таким образом, чтобы CSK Absorb был полностью покрыт этим имплантатом. Во всех случаях внезапного закрытия сосуда должна быть оказана неотложная медицинская помощь, и лечение в соответствии со стандартами терапии медицинского учреждения.
- **Примечание.** Для неотложного имплантирования рекомендуется применение выделяющих веролюлимус металлических стентов соответствующего размера.

6.3 Использование в сочетании с другими процедурами

- Хотя подготовка сосуда в случае сложных поражений может включать в себя применение различных инструментов для механической атеротомии, безопасность и эффективность использования инструментов для механической атеротомии (катетеров для прямой атеротомии, катетеров для ротационной атеротомии) или катетеров для лазерной ангиопластики в участках сосудов, в которых имплантированы CSK Absorb, официально в клинических испытаниях не установлены.

6.4 Меры предосторожности при извлечении каркаса или всей системы

- Извлечение системы доставки каркаса до раскрытия каркаса: если требуется извлечь систему каркаса до раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен каксимально по отношению к системе доставки каркаса, и осторожно втянуть систему доставки каркаса в проводниковый катетер. **В любой момент** при появлении ощущения **сопротивления** в процессе втягивания каркаса в проводниковый катетер **систему доставки** каркаса и проводниковый катетер необходимо извлечь **единым блоком.** Данная процедура выполняется с использованием рентгеновской визуализации.
- Извлечение системы доставки каркаса/баллона для постдилатации из раскрытого каркаса:
  1. Сдуть баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Необходимо контролировать сдувание баллона посредством рентгеноскопии.
  2. Необходимо установить отрицательное или нейтральное давление для устройства для раздувания.
  3. Следует стабилизировать направляющий катетер в непосредственной близости от устья коронарных артерий и зафиксировать его на месте. Необходимо удерживать проводник на сегменте каркаса.
  4. Аккуратно извлечь систему доставки каркаса при замедленной, но стабильной подаче давления.
  5. Плотно затянуть вращающийся гемостатический клапан.
- **Примечания.**
  - 1) В случае появления ощущения сопротивления в процессе извлечения катетера из раскрытого каркаса необходимо **выполнить следующие действия, чтобы лучше завернуть баллон:**
    - повторно раздуть баллон до номинального давления, сдуть и сменить давление на нейтральное;
    - повторить действия согласно пунктам 1–5 выше.
  - 2) После успешного извлечения баллона из раскрытого каркаса в **любой момент** в случае появления **какого-либо ощущения сопротивления** в процессе извлечения системы доставки каркаса или баллона для постдилатации в направляющий катетер **необходимо извлечь всю систему единым блоком.**
  3. Невыполнение указанных действий и (или) приложение чрезмерных усилий к системе доставки может привести к отсоединению или повреждению каркаса и (или) компонентов системы доставки.
  4. Если необходимо сохранить местоположение проводника неизменным для последующего доступа к артерии/пораженному участку, следует оставить проводник на месте и извлечь все остальные компоненты системы.

6.5 Меры предосторожности после имплантации

- Если необходимо провести проводник, баллонный катетер, систему доставки или катетеры для визуализации через недавно установленный каркас, следует соблюдать осторожность во избежание деформации каркаса.
- Антитромбоцитарная терапия проводится после выполнения процедуры (см. п. 9.1 «Подбор индивидуальных вариантов лечения»).

6.6 Положение о совместимости с МРТ

Сравнение с металлическими стентами XIENCE PRIME\* показало, что наличие CSK Absorb не является противопоказанием к проведению МРТ и обеспечивает безопасность сканирования при следующих условиях:

- напряженность статического магнитного поля не превышает 3 тесла;
- пространственный градиент не более 2500 гаусс/см;
- максимальная удельная поглощаемая мощность (SAR), усредненная для всего тела, — 2,0 Вт/кг (обычный рабочий режим) при сканировании в течение не более 15 минут для каждой последовательности.

При таких условиях во время МРТ не происходит смещения CSK Absorb, а также отсутствует риск нагрева каркаса или метки. Не предвидится рисков, связанных с влиянием МРТ на содержание или скорость высвобождения лекарственного препарата. По причине различий в свойствах материалов ограничения условий для проведения МРТ, применимые к стенту XIENCE PRIME, являются менее жесткими для CSK Absorb. Неизвестно, может ли относительная близость CSK Absorb к диагностической зоне или его нахождение в этой зоне неблагоприятно отразиться на качестве изображений, полученных при МРТ.

\*Доклинические испытания были проведены для одного стента и для систем из нескольких перекрывающихся стентов XIENCE PRIME общей длиной до 71 мм и внесены в документацию компании Abbott Vascular.

6.7 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Веролюлимус в значительной степени метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в стенках кишечника и печени и является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина. Веролюлимус снижает клиренс некоторых репутурных препаратов при пероральном применении вместе с циклоsporином A. Следовательно, при пероральном приеме веролюлимус может взаимодействовать с другими лекарственными веществами, в том числе (но не ограничиваясь перечисленным) с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP3A4, всасывание и последующее выведение веролюлимуса может зависеть от препаратов, которые влияют на указанные выше пути метаболизма. Формальные исследования взаимодействия веролюлимуса в составе системы для имплантации CSK Absorb с другими лекарственными препаратами не проводились. Поэтому следует принимать во внимание вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия лекарственных веществ при планировании установки CSK Absorb пациенту, принимающему лекарственный препарат, вступающий в лекарственные взаимодействия с веролюлимусом.

При пероральном приеме веролюлимус может взаимодействовать со следующими лекарственными веществами или пищевыми продуктами<sup>1,2</sup>:

- ингибиторы CYP3A4/PpP, способствующие увеличению концентрации веролюлимуса в крови:
  - иммунодепрессант циклоsporин;
  - противогрибковые средства (например, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, кетоконазол);
  - макролидные антибиотики (например, кларитромицин, эритромицин);
  - блокаторы кальцевых каналов (например, верапамил, никардипин, дилтиазем);
  - ингибиторы протезы (например, неффинавир, индинавир, ампренавир);
  - другие вещества (например, цизаприд, метопролол, бромкриптин, циметидин, даназол);
- индукторы CYP3A4, способствующие снижению концентрации веролюлимуса в крови:
  - антибиотики (например, рифамицин, рифабутин);
  - противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
  - неункоузные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, неврирапин);
  - глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
  - ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин, ловастатин);
  - другие вещества (например, зверобой).

6.8 Беременность

Не проводились исследования данного изделия (системы для имплантации CSK Absorb) и веролюлимуса с участием беременных или кормящих женщин, или мужчин, планирующих зачать ребенка. Воздействие на развитие плода не изучалось. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риск и влияние на репродуктивную функцию на данный момент неизвестны.

7.0 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

7.1 Наблюдаемые нежелательные последствия

Нежелательные последствия, наблюдаемые в клинических исследованиях ABSORB, относящиеся к ключевым клиническим результатам: смерть, кардиальная смерть, инфаркт миокарда (ИМ) (Q-зубовой и не Q-зубовой), реваскуляризация целевого пораженного участка (TLR) (путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования), тромбоз каркаса, а также серьезные кардиальные осложнения (MACE), обусловленные ишемией (композитная конечная точка сердечной смерти, ИМ, реваскуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии (D-TLR)), представлены в таблице 4. Все остальные нежелательные последствия приведены в п. 7.2.

7.2 Возможные нежелательные последствия

Нежелательные последствия, которые могут быть связаны с ЧКВ, терапевтическими процедурами и установкой коронарного каркаса в нативных коронарных артериях, включают в себя, помимо прочего, следующие:

- острое закрытие сосуда;
- осложнения в зоне доступа;
- инфаркт миокарда;
- остановка сердца;
- сердечная, легочная или почечная недостаточность;
- тампонада сердца;

<sup>1</sup> Certican® лист по медицинскому применению препарата, дата внесения последней поправки — 21 мая 2013 года. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® краткая характеристика лекарственного препарата, дата регистрации — ноябрь 2013 года. Novartis.

- атерлическая реакция или реакция гиперчувствительности на контрастное вещество или полимерный поли-L-лактид (PLLA), полимерный поли-DL-лактид (PDLLA), а также медикаментозная аллергия на антитромбоцитарный препарат или контрастное вещество;
- формирование аневризм;
- перфорация артерии;
- разрыв артерии;
- артериовенозная фистула;
- аритмии, как предсердные, так и желудочковые;
- кровотечения, которые могут потребовать переливания крови или ее продуктов;
- ишемия миокарда;
- тошнота и рвота;
- учащенное сердцебиение;
- перикардиальный выпот;
- ишемия периферических сосудов (вызванная поражением сосуда);
- периферичное поражение нерва;
- отек легких;
- ложная аневризма;
- почечная недостаточность;
- рестеноз сегмента с установленным кармском;
- спазм коронарных артерий;
- коронарная эмболия или эмболия каркаса;
- коронарный тромбоз или тромбоз каркаса;
- смерть;
- расхождение стенки коронарной артерии;
- эмболия дистальных отделов (воздушная, кусочками тканей или тромба);
- экстренная или плановая операция;
- лихорадка;
- гипотензия/гипертензия;
- инфицирование и боль;
- повреждение коронарной артерии;
- шок;
- инсульт/острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки (ТИА);
- полная окклюзия коронарной артерии;
- нестабильная или стабильная стенокардия;
- сосудистые осложнения, включая осложнения в месте введения системы, которые могут потребовать реконструкции просвета сосуда;
- желудочковая аритмия, включая желудочковую фибрилляцию и желудочковую тахикардию;
- расхождение стенки сосуда.

Нежелательные последствия, связанные с ежедневным пероральным введением эверолimusа, описаны в информационной брошюре лекарственного препарата<sup>3,4</sup> и включают в себя, помимо прочего, следующие:

- боль в животе;
- анемия;
- ангионевротический отек;
- коагулопатия;
- диарея;
- отек;
- эмбриотоксичность;
- гемоллиз;
- гемолитический уремический синдром;
- нарушения со стороны печени;
- гепатит;
- гиперхолестеринемия;
- гиперлипидемия;
- гипертензия;
- гипертриглицеридемия;
- гипогонадизм у мужчин;
- инфлюорение;
- интерстициальная легочная болезнь;
- желтуха;
- лейкопения;
- изменения в лабораторных испытаниях (превышение сувороточного креатинина, глюкозы в крови и липидов; снижение уровня гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов);
- отклонения показателей функции печени от нормы;
- лимфоцитозе;
- миалгия;
- тошнота;
- образование язв при пероральном введении;
- боль;
- панкреатит;
- перикардиальный выпот;
- плевральный выпот;
- пневмония;
- неинфекционный пневмонит;
- легочно-алвеолярный протеиноз;
- пилелонефрит;
- сыпь;
- почечная недостаточность;
- некроз канальцев почек;
- сепсис;
- послеоперационное осложнение раны;
- тромбоцитопения;
- тромбоцитопенический акроангиотромбоз;
- инфекция мочевыводящих путей;
- венозная тромбоэмболия;
- вирусные, бактериальные и грибковые инфекции;
- рвота;
- инфицирование раны.

## 8.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ CCK ABSORB

### 8.1 Клиническое испытание ABSORB

Клиническое испытание ABSORB является проспективным несравнительным открытым многоотчетным международным клиническим испытанием для оценки безопасности и функционирования CCK Absorb в коронарных артериях. Исследование предусматривает включение до 30 пациентов (когорты А), после чего следует включение около 80 пациентов (когорты В) приблизительно в 10 клиниках Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона.

**Критерии для включения в исследование.** Пациенты в возрасте не моложе 18 лет с проявленными стенокардией, ишемией миокарда или с положительной функциональной пробой; женщины с репродуктивным потенциалом с отрицательным тестом на беременность в пределах 7 дней до индексной процедуры и эффективной контрацепцией во время участия в данном клиническом исследовании; и пациенты, подписавшие информированное согласие до включения в исследование. К ангиографическим критериям включения в исследование относятся: номинальный диаметр сосуда 3,0 мм, длина пораженного участка ≤ 8 мм по визуальной оценке, расширяющийся до ≤ 14 мм для каркаса размером 3,0 × 18 мм; % диаметра стеноза (% DS) ≥ 50 % и < 100 %; степень кровотока по классификации TIMI ≥ 1. К ключевым ангиографическим критериям исключения из исследования относятся: расположение в устье артерии; расположение в левой главной коронарной артерии в пределах 2 мм от начала передней нисходящей ветви или обматывающей ветви; чрезмерная извитость проксимально или в пределах пораженного участка; чрезмерный перегиб (≥ 90°);

<sup>3</sup> Certican® лист по медицинскому применению препарата, дата внесения последней поправки — 21 мая 2013 года. Novartis.  
<sup>4</sup> Afinitor® краткая характеристика лекарственного препарата, дата регистрации — ноябрь 2013 года. Novartis.

значительная кальцификация; рестенозирование после предыдущего вмешательства; наличие тромбов в целевом сосуде; другие клинические существенные поражения в целевом сосуде или в боковой ветви.

**Терапевтическая стратегия.** В обязательном порядке проводилась предлдиация целевого пораженного участка. Запрещалось запланированное перекрытие CCK Absorb. Любое неотложное имплантирование должно было выполняться с применением перекрывающего стента XIENCE V соответствующей длины, а в случае его недоступности — с применением выдвигющего сирингуемого стента CYPHER® неотложное имплантирование с применением CCK Absorb не допускалось. Постлдиация осуществлялась по усмотрению оператора, но только с применением баллона, подходящего по размеру для установки в пределах границ каркаса.

**Схема антитромбоцитарной терапии.** Испытуемые, не получавшие хроническую терапию с помощью антитромбоцитарного препарата, получали ударную дозу клопидогреля бисульфата ≥ 300 мг и аспирина ≥ 300 мг в промежутке времени от 6 до 72 часов до индексной процедуры, по возможности, но не позднее 1 часа после процедуры. Всем пациентам требовалось проведение антикоагулянтной и другой терапии в процессе имплантации каркаса согласно стандарту лечения в медицинском учреждении. Все пациенты получали поддерживающую терапию по 75 мг клопидогреля бисульфата ежедневно в течение минимум 6 месяцев и по ≥ 75 мг аспирина ежедневно на всем протяжении клинического исследования (5 лет). Пациентов, у которых развились чувствительность к клопидогрелю бисульфату, пришлось перевести на тиклопидина гидрохлорид с дозами, соответствующими стандартной госпитальной практике.

### 8.2 ABSORB: когорты А

#### 8.2.1 Методология и текущее состояние

Всего в когорту А было включено 30 пациентов с 7 марта 2006 г. по 18 июля 2006 г. в четырех клиниках Европы и Новой Зеландии.

В испытании ABSORB в когорте А проводилась имплантация CCK Absorb в когорте А пациентам с единственным поражением нативной коронарной артерии *de novo*. Включение в исследование начиналось с размера 3,0 × 12 мм. Размер 3,0 × 18 мм стал доступен позднее в процессе включения и использовался только у 2 пациентов. В настоящий момент доступны сведения о последующих наблюдениях за пациентами по прошествии 30, 180, 270 дней, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет и 5 лет, а также данные их ангиографии, ВСУЗИ, ВСУЗИ с функцией «Виртуальная гистология» (VH), пальпаторной и КТ по прошествии 180 дней и 2 лет. Кроме того, имеются также данные мультиспиральной КТ-исследования (МСКТ) по прошествии 18 месяцев и коронарного вазомоторного исследования по прошествии 2 лет. Никакие дальнейшие клинические наблюдения в когорте А для ABSORB проводиться не будут, поскольку посещение для обследования через 5 лет является посещением.

#### 8.2.2 Клинические результаты по прошествии 5 лет

По прошествии 5 лет показатель MACE, обусловленных ишемией (определяемых как комбинированная конечная точка кардиальной смерти, ИМ или ID-TLR), у пациентов составил 3,4 % (таблица 4). Был только один случай не Q-зубового ИМ (пиковый уровень тропонина 2,21 мкг/л), относящийся к терапии стеноза без ограничения потока (диаметр стеноза по результатам количественной коронарной ангиографии (QCA) составил 42 %) с имплантированным 46 днями ранее CCK Absorb у пациента, имеющего один эпизод стенокардии в покое без электрокардиографического подтверждения ишемии. В целях безопасности полимерный каркас был покрыт металлическим стентом, выделяющим лекарственный препарат. В период от 6 месяцев до 5 лет не было зарегистрировано новых MACE. Согласно протоколу или по определению Академического научно-исследовательского консорциума (Academic Research Consortium [ARC]) случаев тромбоза каркаса не возникло.

Таблица 4. Клинические результаты по прошествии 5 лет

| Иерархические коэффициенты                                                                                                                                                                                                                                                       | 6 месяцев (N = 30) | 12 месяцев (N = 29) † | 2 года (N = 29) † | 3 года (N = 29) † | 4 года (N = 29) † | 5 лет (N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Кардиальная смерть, %                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| ИМ, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*         |
| Q-зубовый ИМ                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| Не Q-зубовый ИМ                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*         |
| Реваскуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии, %                                                                                                                                                                                                               | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| при ЧКВ                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| при АКШ                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| MACE, обусловленные ишемией (кардиальная смерть, ИМ или реваскуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии), % (n)                                                                                                                                                  | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*          | 3,4 (1)*         |
| Тромбоз каркаса, %                                                                                                                                                                                                                                                               | 0                  | 0                     | 0                 | 0                 | 0                 | 0                |
| <b>Примечания.</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                       |                   |                   |                   |                  |
| • Знаменатель исключает пациентов без данных последующего наблюдения и пациентов, у которых не наблюдались любые из следующих последствий: смерть, ИМ, любой вид реваскуляризации (TLR, TVR, NTVR).                                                                              |                    |                       |                   |                   |                   |                  |
| † Один пациент был официально исключен из исследования спустя 6 месяцев.                                                                                                                                                                                                         |                    |                       |                   |                   |                   |                  |
| * Этому пациенту также была выполнена TLR, не квалифицированная как ID-TLR (диаметр стеноза = 42 %), с последующим повышением показателя тропонина, отвечающим критериям не Q-зубового ИМ; пациент умер от болезни Ходжкина, которой он страдал, через 888 дней после процедуры. |                    |                       |                   |                   |                   |                  |

### 8.2.3 Результаты ангиографии, ВСУЗИ и ОКТ по прошествии 180 дней и 2 лет

Результаты количественной коронарной ангиографии были получены на исходном этапе, после проведения процедуры, через 180 дней и через 2 года. Данные, полученные по прошествии 180 дней, демонстрируют приемлемую позднюю потерю просвета каркаса величиной  $0,43 \pm 0,37$  мм, возможно, вызванную биокатинным ремоделированием или поздним механическим уменьшением просвета сосуда. Со 180-го дня и до истечения 2 лет изменение поздней потери просвета каркаса было очень незначительным ( $0,48 \pm 0,28$  мм).

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) в режиме реального шкалы через 180 дней показало значительное сокращение средней площади просвета ( $6,04 \pm 1,12$  мм<sup>2</sup> после процедуры по сравнению с  $5,19 \pm 1,33$  мм<sup>2</sup> на 180-й день,  $p < 0,001$ ). Площадь сосуда оставалась постоянной с исходного состояния до 180-го дня последующего наблюдения ( $13,49 \pm 3,74$  мм<sup>2</sup> по сравнению с  $13,79 \pm 3,84$  мм<sup>2</sup>), демонстрируя отсутствие значительного расширения или конструктивного ремоделирования. По прошествии 2 лет основным наблюдением по результатам ВСУЗИ в режиме реального шкалы стало увеличение минимальной площади просвета и средней площади/объема просвета наряду со значительным уменьшением площади/объема бляшек в период с 6-го месяца до 2 лет.

На 180-й день в группе пациентов ОКТ (n = 13) была предоставлена для визуальной оценки в общей сложности 671 видимая ячейка каркасов, что свидетельствует о том, что 93 % оцененных ячеек каркасов хорошо прилегали к стенкам сосудов, а 99 % ячеек были покрыты тканью. Для группы пациентов серийной ОКТ (n = 7) имелись серийные данные на момент после процедуры, через 180 дней и через 2 года (ITT-популяция («с назначенным лечением»)). Число видимых ячеек каркаса снизилось с 403 на момент исходного состояния до 368 через 180 дней и до 264 через 2 года последующего наблюдения (сокращение на 34,5 % за два года). Все ячейки были хорошо покрыты и прилегали к стенкам сосудов. Доклинический анализ, непосредственно сравнивающий результаты ОКТ до эксплантации с гистологическим исследованием после эксплантации, указывает, что между наличием или отсутствием видимых на ОКТ признаков (видимых ячеек каркаса) и наличием или отсутствием полиакридного полимера в сосудах взаимосвязь отсутствует. Следовательно, видимые на ОКТ признаки (видимые ячейки каркаса) не всегда являются показателем недостатка резорбции, но отсутствие видимых ячеек каркаса по результатам ОКТ подтверждает резорбцию. Форма просвета была нормальной, с гладкими, хорошо выраженными границами во всех случаях. Внутривисеротной ткани не наблюдалось. Важно, что минимальная и средняя площадь просвета снизилась значительно в период, начиная с момента после процедуры и до 180-го дня, но увеличилась численно в период со 180-го дня до 2-х лет.

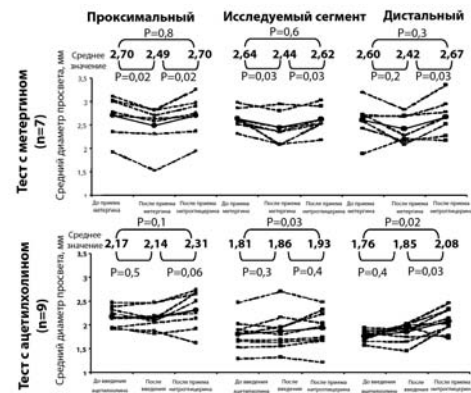
### 8.2.4 Результаты оценки вазомоторной функции по прошествии 5 лет

Оценка вазомоторной функции проксимального, внутреннего и дистального сегментов по отношению к обрабатываемому сегменту (с имплантированным кармском) по прошествии 2 лет проводилась либо с применением эндотелиально-независимого вазоконстрикторного метилэргонамина малеата (метергин, Novartis, Базель, Швейцария), либо с применением эндотелиально-зависимого вазодилататора агента ацетилхолина (овисет, Daiichi-Sankyo, Токио, Япония).

В группе, принимающей метергин (n = 7), наблюдалась значительная вазоконстрикция в проксимальном сегменте и сегменте с установленным кармском (рисунок 1). В группе ацетилхолина (n = 9), несмотря на то что общее изменение размера сосуда не было статистически значимым, у пяти пациентов наблюдалась вазодилатация. По прошествии 2 лет читаты индуцированы существующая вазодилатация относительно исходного состояния (до применения ацетилхолина) в сегменте с установленным кармском и дистальном сегменте. Эти результаты подтверждают возможность восстановления вазомоторной функции в обрабатываемых сегментах после резорбции CCK Absorb в когорте А. Дальнейшие данные о сосудистых реакциях будут получены в результате текущих клинических исследований.

Были проведены парные сравнения для разных моментов времени с применением знакового рангового критерия Уилкоксона для непрерывных переменных.

Рисунок 1. Результаты теста с ацетилхолином и метергином в проксимальном, дистальном сегментах и в сегменте установки каркаса.



### 8.2.5 Обсуждение

В настоящем проспективном открытом исследовании одной группы CCK Absorb продемонстрирован большой успех и безопасность в первые 30 дней после имплантации: 100 % — успех процедуры, 94 % — успех устройств; а также успешная реваскуляризация целевого пораженного участка, видимая во время последующей ангиографии и ВСУЗИ. Превосходная клиническая безопасность сохранялась на протяжении 5 лет при отсутствии случаев кардиальной смерти, ID-TLR или зарегистрированного тромбоза каркаса, а также при наличии только одного случая не Q-зубового ИМ за 5 лет. Несмотря на прерывание приема тиклопидинового препарата, случаи тромбоза каркаса не возникли, и не было документировано случаев дополнительных рестенозов целевого пораженного участка вследствие ишемии в течение 5 лет.

Применение нескольких методов медицинской визуализации позволило сделать несколько важных выводов. Через 180 дней наблюдалась приемлемая ангиографическая потеря просвета каркаса 0,43 мм. Этот показатель выше наблюдаемого ранее у XIENCE V по окончании 6 месяцев (SPIRIT FIRST) и,

возможно, обусловлен биокативным ремоделированием или поздним механическим уменьшением просвета сосуда. Результаты ВСУЗИ демонстрируют низкую внутрикардную неинтимальную гиперплазию: объем внутрикардной обструкции 5,32 %, внутрикардасный неинтимальный объем 4,09 мм<sup>3</sup>. Это подтверждает положительный лекарственный эффект при ингибировании рестеноза.

По прошествии 2 лет ангиографические результаты продемонстрировали приемлемую 2-годичную поздную потерю просвета караска величиной 0,48 мм при минимальных изменениях в период от 6 месяцев (0,43 мм) до 2 лет. В отличие от этого, данные как ВСУЗИ, так и ОКТ доказывают позднее увеличение просвета в период от 6 месяцев до 2 лет. Противоречивые выводы о поздних изменениях размера просвета между ангиографией и интракоронарной визуализацией ожидают своего подтверждения в будущих клинических исследованиях.

По прошествии 2 лет произошло уменьшение молекулярной веса и массы до такой степени, что эхогенность была потеряна, и ячейки караска больше не обнаруживались внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, оставаясь несколько видимыми на ВСУЗИ признаках. У некоторых пациентов имелись видимые на ОКТ характерные особенности, свидетельствующие о заживлении сосудов. У этих пациентов ОКТ демонстрировало оптически гомогенную структуру стенок сосуда, что вместе с возможным восстановлением сосудоэпителиальной функции предполагает заживление артерии.

### 8.3 ABSORB: корогорта В

#### 8.3.1 Методология и текущее состояние

На основании убедительных показателей безопасности, наблюдаемых для системы для имплантации CCK Absorb в корогрте А, 19 марта 2009 г. было начато испытание ABSORB корогорты В с целью проведения оценки системы для имплантации CCK Absorb с использованием перспективного открытого многоцентрового метода. В испытание были включены испытуемые при наличии вплоть до двух *de novo* пораженных участков нативной коронарной артерии в отдельных эпикардальных сосудах при визуальном оцененных номинальных диаметрах сосудов величиной 3,0 мм и длине (длина) пораженных участков ≤14 мм. Установлено по однокру CCK Absorb размером 3,0 x 18 мм для лечения каждого пораженного участка. В настоящем исследовании участвовали двенадцать медицинских учреждений, расположенных в Европе, Австралии и Новой Зеландии.

Включение 101 пациента (45 пациентов в группе 1 с последующим наблюдением (визуализационные исследования) по прошествии 180 дней и 2 лет, а также 56 пациентов в группе 2 с последующим наблюдением (визуализационные исследования) по прошествии 1 года и 3 лет) в корогру В было завершено 6 ноября 2009 г. В настоящее время клинические данные доступны на момент после проведения процедуры, по прошествии 6 месяцев, 9 месяцев, 1 года, 2 лет и 3 лет. Кроме того, доступны результаты ангиографии и ВСУЗИ по прошествии 2 лет для пациентов группы 1 и аналогичные данные по прошествии 1 года и 3 лет для пациентов группы 2. В настоящее время проводятся последующие наблюдения. Наблюдение за пациентами будет проводится на протяжении 5 лет.

#### 8.3.2 Клинические результаты для полной корогорты В

В **таблице 5** представлены клинические результаты по прошествии 3 лет для всех пациентов в испытании ABSORB корогорты В (101 пациент).

**Таблица 5. Иерархические клинические результаты для корогорты В (ITT-популяция («с назначенным лечением»))**

|                                                                                       | 30 суток | 6 месяцев | 9 месяцев | 1 год   | 2 года   | 3 года    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                                       | N = 101  | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Кардиальная смерть, %                                                                 | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| ИМ, % (n)                                                                             | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-зубовый ИМ                                                                          | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Не Q-зубовый ИМ                                                                       | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| TLR вследствие ишемии, % (n)                                                          | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| при ЧКВ                                                                               | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| при АКШ                                                                               | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MACE, обусловленные ишемией (кардиальная смерть, ИМ или TLR вследствие ишемии), % (n) | 2,0 (2)  | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Тромбоз караска (%)                                                                   | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |

Данные приведены в процентах (в скобках указано число пациентов). Серьезные кардиальные осложнения (MACE) = кардиальная смерть, ИМ или реваскуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии.

\* С одним пациентом был утерян контакт после визита через 2 года, дальнейшее наблюдение не велось

В полной корогрте В (101 пациент) произошло три случая не Q-зубового ИМ, два из которых произошли во время госпитализации и один – на 43-й день после процедуры. В течение 3 лет было зарегистрировано семь ID-TLR при ЧКВ. Общая частота MACE через 3 года составила 10,0%. Случаев кардиальной смерти или тромбоза караска согласно протоколу или определениям ARC зарегистрировано не было.

Результаты по прошествии 3 лет в полной корогрте В (101 пациент) численно выше, чем результаты, полученные в корогрте А (30 пациентов) по истечении 3 лет. Клинические результаты по прошествии 36 месяцев демонстрируют низкий показатель MACE, равный 3,4 % и 10,0 % в группах корогорты А и полной корогорты В ABSORB соответственно. Более того, ни в той, ни в другой корогрте не было случаев кардиальной смерти или тромбоза караска. Исправное функционирование и безопасность, установленные в исследовании для корогорты А, продолжают подтверждаться клиническими результатами, полученными для корогорты В.

#### 8.3.3 Результаты ангиографии, ВСУЗИ и ОКТ по прошествии 180 дней, 1 года, 2 и 3 лет

По прошествии 180 дней ангиографические результаты для группы 1 корогорты В (корогрта В1) показали поздную потерю просвета величиной 0,19 мм (N = 42), что хорошо сравнимо с поздной потерей просвета величиной 0,10 мм (N = 23) для корогорты А для установки коронарного стента XIENCE V (XIENCE V EECSS), выделяющего звероимпус, размером 3,0 x 18 мм, наблюдаемой в исследовании первого

применения у человека SPIRIT FIRST, а также показали положительную динамику по сравнению с поздной потерей просвета величиной 0,43 мм (N = 26), наблюдаемой в корогрте А.

По прошествии 180 дней результаты ВСУЗИ для корогорты В1 показали ограниченную внутрикардную неинтимальную гиперплазию. Общим объемом (VO) составил 1,2 мм<sup>3</sup> (N = 40), а площадь неинтимальной гиперплазии составляла 0,08 мм<sup>2</sup> (N = 40). Эти результаты положительно сравнимы с результатами системы XIENCE V EECSS в исследовании SPIRIT FIRST (VO = 8,0 мм<sup>3</sup> [N = 21] и площадь неинтимальной гиперплазии (NIH) – 0,56 мм<sup>2</sup> [N = 21]) и с результатами корогорты А (VO = 5,3 мм<sup>3</sup> [N = 25] и площадь NIH – 0,29 мм<sup>2</sup> [N = 25]). Согласно наблюдениям в корогрте А, результаты ВСУЗИ через 6 месяцев показали значительное уменьшение средней площади просвета (6,60 ± 1,22 мм<sup>2</sup> [N = 37] после процедуры в сравнении с 6,37 ± 1,12 мм<sup>2</sup> [N = 37] на 180-й день, p = 0,0048). Площадь сосуда осталась сравнимой в период от исходного уровня до 180-го дня наблюдения (14,22 ± 3,75 мм<sup>2</sup> [N = 37] в сравнении с 14,49 ± 3,67 мм<sup>2</sup> [N = 37]), что свидетельствует об отсутствии значительного экспансивного или конструктивного ремоделирования.

По прошествии 1 года ангиографические результаты для группы 2 корогорты В (корогрта В2) показали поздную потерю просвета величиной 0,27 мм (N = 56), что хорошо сравнимо с поздной потерей просвета величиной 0,23 мм (N = 22) для стента XIENCE V размером 3,0 x 18 мм, наблюдавшейся в исследовании SPIRIT FIRST. По прошествии 1 года результаты ВСУЗИ в корогрте В2 (N = 54) показали ограниченную внутрикардную неинтимальную гиперплазию; процент площади внутрикардной обструкции и площадь неинтимальной гиперплазии были минимальными (1,43 % и 0,09 мм<sup>2</sup>, соответственно).

Со временем наблюдались статистически значимое, но не значимое с клинической точки зрения увеличение общей площади биплеч и сопутствующее увеличение площади сосуда. Кроме того, средняя площадь просвета оставалась стабильной после процедуры (6,31 ± 0,95 мм<sup>2</sup> и по прошествии 1 года (6,33 ± 1,17 мм<sup>2</sup>). По данным ОКТ не наблюдалось значимого изменения средней и минимальной площади караска по прошествии 1 года (N = 21) по сравнению с теми же данными после процедуры. Наблюдалось сокращение минимальной площади просвета и значительное уменьшение средней площади просвета в результате роста средней неинтимальной площади (1,34 ± 0,67 мм<sup>2</sup>), но это уменьшение не было значимым с клинической точки зрения. Увеличение стеноза просвета от 20,2 % после процедуры до 26,9 % по прошествии 1 года было статистически значимым, но не значимым с клинической точки зрения. В дальнейшем эти данные подтвердили, что площадь караска не сократилась.

По прошествии 2 лет результаты визуализации для группы 1 корогорты В (корогрта В1) показали ангиографическую поздную потерю просвета караска величиной 0,27 мм (N = 38), что соответствует поздной потере просвета, наблюдавшейся по прошествии 1 года для группы 2 корогорты В, но меньше 0,33 мм (N = 83) для XIENCE V и SPIRIT II. Данные ВСУЗИ по истечении 2 лет (N = 33) позволили выявить уникальное для CCK Absorb явление, представляющее собой среднее увеличение площади караска за период от 6 месяцев до 2 лет (6,42 в сравнении с 7,08 мм<sup>2</sup>, p < 0,0001). Это увеличение было большим, чем наблюдаемое увеличение неинтимальной гиперплазии, и его результатом стало позднее увеличение средней площади просвета (6,36 в сравнении с 6,85 мм<sup>2</sup>, p = 0,0105). Данные ВСУЗИ приводились со сравнительным парным (серийным) анализом после процедуры, через 6 месяцев и через 2 года. Аналогичным образом, данные ОКТ (N = 23) приводились со сравнительным парным (серийным) анализом и показали, что в период от 6 месяцев до 2 лет средняя площадь сердивини караска сократилась с 0,20 до 0,15 мм<sup>2</sup> (p < 0,0001), средняя неинтимальная площадь увеличилась, но оставалась минимальной к 2 годам (1,43 по сравнению с 2,11 мм<sup>2</sup>, p < 0,0001), а средняя площадь просвета осталась без изменений. Более того, средняя площадь караска в период от момента после процедуры до 2 лет увеличилась с 7,47 до 8,24 мм<sup>2</sup> (p = 0,0155), что указывает на утрату механической целостности караска и потенциальное расширение сосуда. Покрытие явек караска неинтимальной практически завершилось к 6 месяцам (98 %) и 2 годам (99 %).

По прошествии 3 лет после процедуры, данные ВСУЗИ, полученные от группы 2 корогорты В (корогрта В2, N=44) выявили увеличение караска (средняя площадь караска 6,35 ± 0,99 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 7,08 ± 1,55 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p < 0,0001) и увеличение средней площади просвета (6,35 ± 1,17 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 6,81 ± 1,62 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p = 0,0006). Позднее увеличение просвета представляет особый интерес, поскольку площадь сосуда была сохранена (средняя площадь сосуда 14,43 ± 2,64 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 14,58 ± 2,67 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p = 0,407) несмотря на увеличение неинтимальной площади (0,08 ± 0,13 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 0,28 ± 0,41 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p < 0,0001). Результаты ОКТ по прошествии 3 лет (N=18) также выявили увеличение караска в период между 1 и 3 годами (средняя площадь караска 7,51 ± 0,95 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 8,64 ± 2,15 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p = 0,0008). Площадь просвета оставалась относительно постоянной (6,01 ± 1,29 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 6,09 ± 1,67 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p = 0,679). Площадь сосуда не измерялась, поскольку ОКТ не может определить границы внешней эластичной оболочки. В целом, неинтимальная гиперплазия оставалась небольшой, хотя и наблюдалось увеличение неинтимальной гиперплазии в период между 1 и 3 годами (средняя неинтимальная площадь: 1,41 ± 0,68 мм<sup>2</sup> по прошествии 1 года по сравнению с 2,35 ± 0,68 мм<sup>2</sup> по прошествии 3 лет, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Обсуждение

В исследовании были включен всего 101 пациент с клиническими данными, доступными на период до 3 лет для полной корогорты. Кроме того, доступны данные исследований визуализации по прошествии 180 дней и 2 лет для 45 пациентов в корогрте В1 и по прошествии 1 года и 3 лет для 56 пациентов в корогрте В2. В целом применение системы для имплантации CCK Absorb оказалось весьма успешным (успех процедуры 98 % и успех устройства 100 %) и безопасным в период до 3 лет после имплантации. По прошествии 3 лет частота MACE оставалась низкой, на уровне 3,4 % и 10,0 % в группах корогорты А и корогорты В ABSORB соответственно. Более того, ни в той, ни в другой корогрте не было случаев кардиальной смерти или тромбоза караска. На основании этих результатов исправное функционирование и безопасность продолжают устанавливаться в исследованиях для корогорты А и корогорты В.

Визуализация корогорты В показала, что ангиографическая поздная потеря, по-видимому, стабилизируется между 1 и 3 годами. В группе В1 и В2 результаты ВСУЗИ указывают на позднее увеличение размеров караска и просвета в период от 6 месяцев до 2 лет и в период от 1 года до 3 лет, соответственно, что согласуется с расширением караска, которое наблюдалось при ОКТ. Данные результаты позволяют предположить биорассасывание караска, сопровождающееся потерей структурной целостности. Это явление является уникальным для саморассасывающихся сосудов карасков и отличается от серийной визуализации металлического DES при ВСУЗИ, где позднее расширение просвета не наблюдалось<sup>5</sup>. В настоящее время проводятся последующие наблюдения. Наблюдение за пациентами будет проводиться на протяжении 5 лет.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijl MA, Legrand V, Ruzlylo W, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tijssen JG, Michel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JJ. Two-year clinical, angiographic and intracatheter follow-up of the XIENCE V evolutionary-eluting stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

### 8.4 ABSORB EXTEND

Главная цель исследования ABSORB EXTEND состоит в продолжении анализа безопасности и эффективности системы для имплантации CCK Absorb на более многочисленной группе пациентов и с более широким географическим охватом. В настоящем испытании собираются клинические данные без обширной визуализации. Подтверждаемое лечение пораженных участков несколько сложнее, чем то, которые включены в предыдущие испытания ABSORB. Допускается работа с более протяженными пораженными участками благодаря использованию запатентованного перекрывания CCK Absorb или благодаря использованию более длинных CCK Absorb по мере того, как они появляются в наличии. В следующем разделе обобщены схема исследования и промежуточные клинические результаты, полученные в ходе исследования ABSORB EXTEND.

#### 8.4.1 Методология и текущее состояние

ABSORB EXTEND является проспективным открытым клиническим испытанием в одной группе, которое организовано для регистрации до 1000 пациентов из не менее чем 100 мест по всему миру. Каждый пациент должен получать лечение в максимум двух *de novo* пораженных участках нативной коронарной артерии, причем эти пораженные участки находятся в разных эпикардальных сосудах. В ABSORB EXTEND могут быть зарегистрированы пациенты с длиной целевого пораженного участка ≤ 28 мм и такими должными размерами сосуда, которые пододят для лечения CCK Absorb. CCK Absorb 3,0 x 18 мм доступен с момента начала регистрации испытания. Системы 3,0 x 28 мм, 2,5 x 18 мм, 2,5 x 28 мм, 3,5 x 12 мм, 3,5 x 18 мм и 3,5 x 28 мм включались в испытание, как только они появлялись в наличии. В испытание ABSORB EXTEND было включено 807 пациентов. Регистрация пациентов завершилась в октябре 2013 года. Последующее наблюдение пациентов будет проводится в течение периода до 3 лет.

#### 8.4.2 Обзор клинических результатов по прошествии 1 года (промежуточный срок сбора данных)

Из общего числа 605 пациентов, зарегистрированных в испытании ABSORB EXTEND на 03 декабря 2012 г., данные последующего клинического наблюдения на 37 день (30 дней ± 7-дневное окно), 194 день (180 дней ± 14-дневное окно) и 393 день (365 дней ± 28-дневное окно) доступны для 591, 537 и 450 пациентов соответственно (**таблица 6**). Комбинированные конечные точки представляются при использовании определенного протокола для ИМ. Комбинированные конечные точки основаны на неиерархических подсчетах, если не указано иное.

**Таблица 6. ABSORB EXTEND – количество пациентов с нежелательными последствиями, вызванными ишемией, в течение 393 дней (всх зарегистрированная группа участников)**

| Осложнения                                                                         | ABSORB EXTEND 0-37 дней (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 дней (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 дней (N = 450) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Иерархические MACE                                                                 | 2,4 % (14/591)                    | 3,0 % (16/537)                     | 4,2 % (19/450)                     |
| Иерархические неудачные исходы лечения целевого сосуда (TVF)                       | 2,4 % (14/591)                    | 3,4 % (18/537)                     | 4,7 % (21/450)                     |
| Число неиерархических подсчетов                                                    |                                   |                                    |                                    |
| Кардиальная смерть                                                                 | 0,2 % (1/591)                     | 0,2 % (1/537)                      | 0,2 % (1/450)                      |
| Инфаркт миокарда (ИМ)                                                              | 2,4 % (14/591)                    | 2,8 % (15/537)                     | 2,9 % (13/450)                     |
| Q-зубовый ИМ                                                                       | 0,7 % (4/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 0,9 % (4/450)                      |
| Не Q-зубовый ИМ                                                                    | 1,7 % (10/591)                    | 2,2 % (12/537)                     | 2,0 % (9/450)                      |
| Реваскуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии                    | 0,3 % (2/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 1,8 % (8/450)                      |
| Реваскуляризация целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевого пораженного участка | 0,0 % (0/591)                     | 0,6 % (3/537)                      | 0,9 % (4/450)                      |
| Тромбоз караска                                                                    | 0-30 дней                         | 0-194 дней                         | 0-393 дней                         |
| Подтвержденный                                                                     | 0,3 % (2/591)                     | 0,4 % (2/536)                      | 0,7 % (3/449)                      |
| Вероятный                                                                          | 0,2 % (1/591)                     | 0,2 % (1/536)                      | 0,2 % (1/449)                      |
| Подтвержденный/ вероятный                                                          | 0,5 % (3/591)                     | 0,6 % (3/536)                      | 0,9 % (4/449)                      |

**Примечание.** Участники исследования учитывались только один раз для каждого типа осложнения в каждый период времени.

**Примечание.** Все записи в таблице рассчитаны на основе сбора данных на 3 декабря 2012 г.

Допи серьезных кардиальных осложнений (MACE) и неудачного исхода лечения целевого сосуда (TVF) на 37 день, равные 2,4 %, были обусловлены инфарктом миокарда (ИМ) (10 не Q-зубовых ИМ и 3 Q-зубовых ИМ, иерархически). Все они относились к целевому сосуду. ИМм место один случай кардиальной смерти согласно определению ARC. Суммарная неиерархическая доля ИМ на 37 день составила 2,4 % (14/591) (10 не Q-зубовых ИМ и 4 Q-зубовых ИМ).

К 6 месяцам доля MACE увеличилась до 3,0 %. Она была обусловлена, главным образом, 15 иерархическими ИМ и 1 случаем кардиальной смерти. Доля TVF к 6 месяцам составила 3,4 % (18/537 [1 кардиальная смерть, 15 ИМ и 2 случая реваскуляризации целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевого пораженного участка, иерархически]). Случай одного пациента, умершего на 108 день, классифицировали как кардиальную смерть согласно определению кардиальной смерти ARC (0,2 % на 194 день, 1/537). В этом случае CCK Absorb не имплантировали в целевой пораженный участок из-за сложности с перекрыванием пораженного участка CCK Absorb. Вместо этого был имплантирован металлический стент, выделяющий звероимпус. За тот же период

доля ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии составила 0,6 % (3/537), что обусловлено 2 случаями ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии при ЧКВ и 1 случае ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии при АКШ. Доля ревакуляризации целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевой пораженный участок, составила 0,6 % (3/537). Это было обусловлено 2 случаями ревакуляризации целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевой пораженный участок, при АКШ и 1 случае ревакуляризации целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевой пораженный участок, при ЧКВ.

Через 1 год доля MACE составила 4,2 % (19/450 [1 кардиальная смерть, 13 ИМ (по протоколу)] и 5 случаев ревакуляризации целевого поражения вследствие ишемии, иерархически). Доля TVF составила 4,7 % (21/450 [1 кардиальная смерть, 13 ИМ (по протоколу)], 5 случаев ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии и 2 случая ревакуляризации целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевой пораженный участок, иерархически). Общая неиерархическая доля ИМ на 393 день (по протоколу) составила 2,9 % (13/450) (9 не Q-зубовых ИМ и 4 Q-зубовых ИМ).

8.4.3 Обзор клинических результатов по прошествии 2 лет (промежуточный срок сбора данных)

В период наблюдения из 250 пациентов, которые перешли к этапу 2-летнего последующего наблюдения (7758 дней) (сбор данных 19 июля 2013 года), наблюдался один случай средней смерти, а показатели MACE и частота их возникновения на 758-й день были низкими (7,3 %). Показатели неудачного исхода лечения пораженного участка (TLF) и неудачного исхода лечения целевого сосуда (TVF) также были низкими – 6,9 % и 8,1 %, соответственно. Кроме того, ARC установил, что интенсивность подтвержденного + вероятного тромбоза каркаса на протяжении 758 дней для данной популяции составила 0,8 %.

Таблица 7. ABSORB EXTEND – количество пациентов с нежелательными последствиями, вызванными ишемией, в течение 758 дней (популяция из 250 зарегистрированных участников)

| Осложнения                                                       | 30 дней, n=250<br>(30 ± 7 дней) | 6 месяцев, n=250<br>(180 ± 14 дней) | 1 год, n=250<br>(365 ± 28 дней) | 2 года, n=250<br>(730 ± 28 дней) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Иерархически, по протоколу                                       |                                 |                                     |                                 |                                  |
| MACE                                                             | 2,0 % (5/250)                   | 2,8 % (7/250)                       | 4,4 % (11/250)                  | 7,3 % (18/248)                   |
| TVF                                                              | 2,0 % (5/250)                   | 3,2 % (8/250)                       | 4,8 % (12/250)                  | 8,1 % (20/248)                   |
| TLF                                                              | 2,0 % (5/250)                   | 2,8 % (7/250)                       | 4,4 % (11/250)                  | 6,9 % (17/248)                   |
| Число неиерархических подсчетов                                  |                                 |                                     |                                 |                                  |
| ИМ (по протоколу)                                                | 2,0 % (5/250)                   | 2,4 % (6/250)                       | 2,8 % (7/250)                   | 4,0 % (10/248)                   |
| Кардиальная смерть                                               | 0,0 % (0/250)                   | 0,4 % (1/250)                       | 0,4 % (1/250)                   | 0,4 % (1/248)                    |
| Ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии   | 0,4 % (1/250)                   | 0,4 % (1/250)                       | 2,0 % (5/250)                   | 4,0 % (10/248)                   |
| Ревакуляризации нецелевого пораженного участка вследствие ишемии | 0,0 % (0/250)                   | 0,4 % (1/250)                       | 0,8 % (2/250)                   | 2,0 % (5/248)                    |
| Тромбоз каркаса (подтвержденный/вероятный согласно ARC)          | 0,4 % (1/250)                   | 0,4 % (1/249)                       | 0,8 % (2/249)                   | 0,8 % (2/246)                    |

- Данные приведены в процентах (количество пациентов в соотношении событие/количество пациентов)
- TLR – ревакуляризация целевого пораженного участка, TV – целевой сосуд
- MACE – серьезные кардиальные осложнения (комбинированная конечная точка кардиальной смерти, ИМ, ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии)
- TLF – неудачный исход лечения пораженного участка (комбинированная конечная точка кардиальной смерти, ИМ целевого сосуда, ревакуляризация целевого сосуда вследствие ишемии)
- TVF – неудачный исход лечения целевого сосуда (комбинированная конечная точка кардиальной смерти, ИМ, ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии, ревакуляризация нецелевого пораженного участка вследствие ишемии)

**Заключение.** Промежуточные итоги ABSORB EXTEND также показывают безопасность и эффективность CCK Absorb за 12-месячный и 24-месячный периоды в большей группе пациентов, у которых можно проводить лечение более длинного пораженного участка. Последующее наблюдение пациентов будет проводиться в течение периода до 3 лет.

8.5 Скорректированный анализ меры склонности для системы для имплантации CCK Absorb и XIENCE V

**Обоснование и метод.** Компания Abbott Vascular использует большой объем предыдущих клинических данных по стентам XIENCE V в качестве контрольной группы для сравнения с доступными на данный момент клиническими данными по CCK Absorb с применением метода анализа меры склонности. Анализ меры склонности является достоверным статистическим методом, общепринятым и широко применяемым при клинических испытаниях, а также в научном и статистическом сообществе для сравнения результатов нерандомизированных исследований. Этот подход позволяет сбалансировать исходный дисбаланс между тестовой и контрольной группами, получить лучшее соответствие между обеими группами и, следовательно, снизить реальное и потенциальное отклонение при сравнительном анализе. После корректировки меры склонности исходные характеристики двух групп становятся более сбалансированными и, следовательно, сравнение клинических результатов становится более надежным. Ключевые результаты для 6-месячного и 1-годового анализа меры склонности, в котором сравнивались данные для CCK Absorb и XIENCE V, представлены с использованием метода оценки обратной меры склонности (IPSW)<sup>6</sup>. Анализ меры склонности для более поздних моментов времени будет проводиться по мере поступления дополнительных данных по текущим испытаниям. Результаты сравнения подтверждаются текущими клиническими испытаниями.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

8.5.1 6-месячный анализ меры склонности

Для настоящего 6-месячного анализа использованы тридцать восемь пациентов из группы B в группы 1 ABSORB и 73 пациента XIENCE V с установленными стентами 3,0 x 18 мм из испытаний SPIRIT FIRST и SPIRIT II с результатами количественной коронарной ангиографии (QCA) за 6 месяцев. Нескорректированные доли MACE за 6 месяцев составили 2,63 % (1/38) и 4,1 % (3/73) соответственно.

**Результаты.** Коррекция меры склонности для скорректированных размеров выборки 34 (CCK Absorb) и 66 (XIENCE V) из соответственно 38 и 73 в нескорректированных ветвях. Скорректированные данные были более сбалансированными в отношении исходных демографических данных пациентов и ангиографических характеристик в двух ветвях. Через 6 месяцев клинические и ангиографические результаты были сравнимы. Скорректированные доли MACE по прошествии 6 месяцев составили 2,01 % (0,7/34) и 5,27 % (3,5/66) соответственно для групп CCK Absorb и XIENCE V (таблица 8) при более низких долях MACE, наблюдаемых для CCK Absorb. Данная тенденция согласуется с результатами, полученными в нескорректированных группах.

Таблица 8. Показатель MACE по прошествии 6 месяцев, исходя из данных, скорректированных с использованием метода IPSW (оценки обратной меры склонности)

| Клинические результаты по прошествии 6 месяцев | Система для имплантации CCK Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66)              | Значение P |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|------------|
| MACE [95 % КП]                                 | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %]               | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398     |

Результаты поздней потери просвета в каркасе по прошествии 6 месяцев в ветвях, скорректированных с использованием метода IPSW, составили 0,14 ± 0,18 мм для системы для имплантации CCK Absorb по сравнению с 0,12 ± 0,26 мм для XIENCE V EECSS, что дает незначительное различие по результатам между системой для имплантации CCK Absorb и XIENCE V EECSS (P = 0,68). Аналогичным образом, различие между процентом сужения просвета устройства, поздней потерей просвета в сегменте и процентом сужения просвета в сегменте были незначительными при сравнении между двумя устройствами в рамках данного скорректированного анализа меры склонности (таблица 9).

Таблица 9. Результаты ангиографии по прошествии 6 месяцев, исходя из данных, скорректированных с использованием метода IPSW

| Результаты QCA через 6 месяцев          | Система для имплантации CCK Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | Значение P |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------|
| Процент сужения диаметра устройства     | 17,59 ± 8,61                                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347     |
| Процент сужения диаметра сегмента       | 23,87 ± 9,48                                | 23,83 ± 12,23     | 0,987      |
| Поздняя потеря просвета устройства (мм) | 0,14 ± 0,18                                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849     |
| Поздняя потеря просвета сегмента (мм)   | 0,11 ± 0,29                                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186     |

8.5.2 Анализ меры склонности на протяжении 1 года

Перед корректировкой меры склонности выбрали всего 314 пациентов с CCK Absorb из группы B и промежуточного набора данных по ABSORB EXTEND и 905 пациентов с XIENCE V из испытаний SPIRIT FIRST, SPIRIT II и SPIRIT III с 1-годовым сроком наблюдения после процедуры, независимо от размера устройства, использованного для лечения. Нескорректированные доли MACE за 1 год составили 5,41 % (17/314) и 5,64 % (51/905) соответственно.

**Результаты.** После корректировки меры склонности для сравнительного анализа были оставлены 282 пациента с CCK Absorb и 583 пациента с XIENCE V. Между когортами был достигнут улучшенный баланс с наиболее сильными изменениями характеристик поражения, которые более не имели статистических различий между когортами CCK Absorb и XIENCE V. Доли ИМ, ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии, MACE и неудачного исхода лечения пораженного участка (неудачный исход лечения пораженного участка, определяемый как кардиальная смерть, ИМ, связанный с целевым сосудом, или ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии) к 37, 193 и 393 дням у двух скорректированных когорт были сопоставимы. Сводные данные по ключевым результатам за 1 год представлены в таблице 10. После корректировки доли MACE оставались сопоставимыми, и численная величина доли для CCK Absorb (4,15 %; 11,7/282) была ниже, чем для XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Соответствующие доли тромбоза каркаса/стента статистических различий не имели (0,40 % в сравнении с 0,52 %, P = 0,80).

Таблица 10. Клинические результаты по прошествии 1 года, исходя из когорт, скорректированных с использованием метода IPSW

| Клинические результаты по прошествии 1 года                              | Система для имплантации CCK Absorb (N = 282) | XIENCE V (N = 583)      | Значение P |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------|
| MACE [95 % КП]                                                           | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %]                      | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35       |
| ИМ [95 % КП]                                                             | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %]                      | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92       |
| Ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии [95 % КП] | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %]                      | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33       |
| Неудачный исход лечения пораженного участка [95 % КП]                    | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %]                      | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54       |

|                                                           |                        |                        |      |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Подтвержденный/вероятный тромбоз каркаса/стента [95 % КП] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %] | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %] | 0,80 |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------|

**Обсуждение.** Метод сопоставления мер склонности позволил несколько сбалансировать исходные характеристики групп XIENCE V и CCK Absorb, относящихся к разным клиническим испытаниям ABSORB и SPIRIT. Скорректированные результаты показали, что CCK Absorb сопоставим со стентами XIENCE V по поздней потере просвета стента через 6 месяцев и по клиническим результатам через 6 месяцев и через 1 год после имплантации, и также подтверждают сопоставимость Absorb BVS и XIENCE V по вышеуказанным параметрам, определяемым в нескорректированных данных.

8.5.3 Анализ меры склонности на протяжении 2 лет

На момент сбора данных 19 июля 2013 года, перед проведением парных анализов меры склонности, в общей сложности на протяжении 2 лет были доступны 250 пациентов из группы применения CCK и 887 пациентов из группы применения XV. После сопоставления осталось 178 пациентов из группы применения CCK и 293 пациента из группы применения XV для проведения сравнительного анализа.

**Результаты.** После парной корректировки меры склонности показатели, наблюдаемые в течение 2 лет для MACE и неудачного исхода лечения пораженного участка, оставались аналогичными для когорты CCK Absorb и когорты XIENCE V (6,7 % по сравнению с 8,9 % для MACE, и 6,2 % по сравнению с 8,2 % для показателей неудачного исхода лечения пораженного участка, соответственно). Когорта CCK выявила тенденцию к более низким показателям ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии и кардиальной смерти по сравнению с когортой XIENCE V, хотя различия не были значительными. Показатели неудачного исхода лечения целевого сосуда, наблюдаемые в течение 2 лет, были также численно ниже в группе CCK (7,3 % по сравнению с 12,3 %, p = 0,09). Скорректированные показатели подтвержденного/вероятного тромбоза каркаса/стента были похожи у групп CCK Absorb и XIENCE V в течение 2 лет (0,6 %; 95 % КП [0,01 %, 3,09 %] по сравнению с 1,4 %; 95 % КП [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Сводные данные по ключевым результатам представлены в таблице 11.

Таблица 11. Клинические результаты по прошествии 2 лет, исходя из когорт, скорректированных с использованием метода IPSW

| Клинические результаты по прошествии 2 лет                               | Система для имплантации CCK Absorb (N = 178) | XIENCE V (N = 293)      | Значение p |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------|
| Кардиальная смерть [95 % КП]                                             | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]                       | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]  | 0,30       |
| ИМ [95 % КП]                                                             | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]                       | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]  | 1,00       |
| Ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии [95 % КП] | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]                       | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]  | 1,00       |
| Неудачный исход лечения пораженного участка [95 % КП]                    | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %]                      | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %] | 0,47       |
| MACE [95 % КП]                                                           | 6,7 [3,53 %, 11,48 %]                        | 8,9 [5,88 %, 12,73 %]   | 0,49       |
| MACE [95 % КП]                                                           | 7,3 [3,95 %, 12,17 %]                        | 12,3 [8,76 %, 16,60 %]  | 0,09       |
| Подтвержденный/вероятный тромбоз каркаса/стента [95 % КП]                | 0,6 [0,01 %, 3,09 %]                         | 1,4 [0,37 %, 3,46 %]    | 0,65       |

**Примечание.** Компоненты (кардиальная смерть, ИМ и ревакуляризация целевого пораженного участка вследствие ишемии) представлены как неиерархические.

**Обсуждение.** Сопоставимость CCK Absorb и XIENCE V подтверждена посредством поздней потери просвета каркаса/стента в течение 6 месяцев (только в когорте B), и клинические результаты по прошествии 6 месяцев и 1 года сохранились в течение 2 лет после имплантации. Общие данные подтверждают сопоставимость CCK Absorb и XIENCE V на основании анализов меры склонности.

8.6 Преимущества технологии применения саморассасывающегося каркаса Absorb

В клиническом исследовании когорты A ABSORB CCK Absorb продемонстрировал отличные долгосрочные клинические результаты с низкими долями MACE для периода до 5 лет при отсутствии кардиальной смерти, ревакуляризации целевого пораженного участка вследствие ишемии, Q-зубового ИМ и тромбоза каркаса. В клиническом исследовании когорты B ABSORB эти данные подтверждаются вплоть до периода 3 лет, в том числе по поддержанию сосуда в раскрытом состоянии, которое сравнимо с XIENCE V. Аналогично, клинические результаты исследования ABSORB EXTEND, полученные за период 2 лет, подтверждают результаты, наблюдаемые в когорте A и когорте B. Таким образом, CCK Absorb выполняет все функции стента, выделяющего лекарственных препаратов, и в дальнейшем предоставляет преимущества, связанные с отсутствием постоянного металлического имплантата. Согласно результатам оценки вазомоторной функции по прошествии 2 лет (пп. 8.2.4–8.2.5), постепенное исчезновение каркаса обеспечивает возможность заживления сосуда и восстановления его функции. Отсутствие постоянного металлического имплантата в сосудистой ткани может облегчить любые необходимые повторные чрескожные или хирургические вмешательства на целевом сосуде/пораженном участке или боковых ветвях, что позволяет применять более широкий спектр методов лечения после биорассасывания каркаса. Наконец, в отличие от постоянных металлических имплантатов, полимерные имплантаты не вызывают артефакты изображений во время неинвазивного КТ- и МРТ-исследования. Дополнительное преимущество состоит в том, что полимерный саморассасывающийся каркас в большей степени совместим с неинвазивными контрольными визуализационными исследованиями, чем с металлическими стентами – это потенциально облегчает ведение пациентов и обеспечивает экономические выгоды.

9.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

9.1 Подбор индивидуальных вариантов лечения

Прежде чем принять решение об использовании системы для имплантации CCK Absorb для каждого пациента, следует рассмотреть все изложенные выше риски и преимущества. Помимо прочих факторов отбора пациентов, следует учитывать риск проведения антимембранной терапии. Особо тщательно следует рассматривать вопрос о возможности установки каркаса пациентам, недавно перенесшим обострение гастрита или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Установку CCK Absorb следует использовать в комбинации с антимембранной терапией. При подборе доз и продолжительности антимембранной/антикоагуляционной терапии для своих пациентов в рамках своей практики врач должен руководствоваться данными, полученными в клинических испытаниях SPIRIT и испытаниях ABSORB, в сочетании с современными данными о стентах/каркасах, выделяющих лекарственные препараты, и учитывать конкретные потребности каждого пациента. Минимальная рекомендуемая продолжительность терапии составляет шесть месяцев.

Очень важно, чтобы пациент придерживался рекомендаций по антимембранной терапии после установки каркаса. Преждевременное прекращение приема назначенного антимембранного препарата может повысить риск тромбоза, инфаркта миокарда или летального исхода. Если пациенту планируется проведение хирургической операции или лечение зубов, которые могут потребовать преждевременного или временного прекращения антимембранной терапии вскоре после проведения ЧКВ, врач и пациент должны серьезно обсудить, является ли подходящий выбором установка каркаса, выделяющего эвлозимис, и связанная с этим рекомендуемая антимембранная терапия. Если после ЧКВ пациенту рекомендовано хирургическое вмешательство или лечение зубов, то следует взвесить риски и преимущества этой процедуры в сравнении с возможным риском, связанным с преждевременным или временным прекращением антимембранной терапии. Пациенты, которым требуется преждевременное прекращение антимембранной терапии вследствие выраженного кровотечения, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для своевременного выявления кардинальных осложнений. После стабилизации состояния следует как можно раньше возобновить антимембранную терапию. Решение о возобновлении антимембранной терапии принимает лечащий врач.

10.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

10.1 Осмотр перед использованием

Перед применением системы для имплантации CCK Absorb следует аккуратно извлечь ее из упаковки и осмотреть на наличие перегибов, перекручивания и других повреждений. Каркас не должен выходить за пределы, обозначенные рентгеноконтрастными метками баллона, и должен хорошо обжимать баллонный катетер. Не использовать при наличии каких-либо повреждений.

10.2 Необходимые материалы

- Проводниковый катетер (катетеры) с внутренним диаметром 6F/ 0,070 дюйма/1,8 мм соответствующей формы для целевого сосуда
- 2–3 шприца (10–20 куб. см)
- Гепаринизированный физиологический раствор, 1000 ЕД/500 куб. см
- Проводник диаметром 0,014 дюйма (0,36 мм) и длиной минимум 175 см
- Вращающийся гемостатический клапан с минимальным внутренним диаметром 0,096 дюйма (2,44 мм)
- Контрастное вещество, разведенное 1:1 физиологическим раствором
- Устройство для раздувания
- Треходовой запорный кран
- Поворотное устройство
- Интродьюсер для проводника

10.3 Выбор сосуда и пораженного участка

- Рекомендовать проведение количественной визуализации для оценки диаметра целевого пораженного участка на исходном этапе для выбора надлежащего размера CCK Absorb.
- Диапазоны диаметра целевого сосуда, позволяющие проводить лечение с помощью данной процедуры, приведены в таблице 12, наряду с диаметром каркаса CCK Absorb, предназначенного для применения.

| Таблица 12. Диапазоны диаметра целевого сосуда и диаметр CCK Absorb, предназначенного для применения |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Диаметр дистального и проксимального участка целевого сосуда                                         | Используемый диаметр CCK Absorb |
| ≥ 2,0 мм и ≤ 3,0 мм                                                                                  | 2,5 мм                          |
| ≥ 2,5 мм и ≤ 3,3 мм                                                                                  | 3,0 мм                          |
| ≥ 3,0 мм и ≤ 3,8 мм                                                                                  | 3,5 мм                          |

- В тех случаях, когда сочетание диаметра целевого сосуда и длины целевого пораженного участка подходит для лечения с каркасом более одного размера, окончательный выбор размера каркаса может быть сделан по усмотрению врача.

10.4 Подготовка

10.4.1 Снятие упаковки

Примечание. Саше из фольги является стерильным барьером. Стерильное устройство содержится в одном саше, дополнительное саше не предусмотрено.

1. Для открытия необходимо отрезать верхний угол саше.
2. Для подготовки системы доставки следует осторожно вынуть систему из защитной трубки.
3. Не следует сгибать или перегибать проксимальную часть в процессе извлечения.

10.4.2 Удаление двухслойной гильзы

1. Удерживая дистальный стержень катетера одной рукой, другой рукой взять только живую внешнюю гильзу и аккуратно сдвинуть гильзу дистально.
2. Откроется и будет виден продольный разрез на внутренней гильзе.

3. Стиллет и двухслойная гильза извлекаются из системы доставки одновременно посредством сдвигания желтой гильзы дистально до тех пор, пока внутренний и внешний слой двухслойной гильзы, а также стиллет не будут полностью извлечены из системы катетера. См. п. 6.1 «Меры предосторожности при работе с каркасом». Не использовать, если гильзу не удается удалить согласно инструкции.
4. Каркас не должен выходить за пределы, обозначенные рентгеноконтрастными метками баллона, а речейки каркаса не должны быть принюжены. **Не использовать при обнаружении дефектов.**

10.4.3 Промывание просвета для проводника

1. Промывать просвет для проводника гепаринизированным физиологическим раствором до тех пор, пока жидкость не появится из выходного отверстия для проводника.
- Примечание. Следует избегать манипуляций с каркасом в процессе промывания просвета для проводника, так как это может нарушить установку каркаса на баллоне.

10.4.4 Подготовка системы доставки

1. Подготовить устройство для раздувания/шприц с разбавленным раствором контрастного вещества.
2. Подсоединить устройство для раздувания/шприц к запорному крану; подсоединить его к порту для раздувания. Не сгибать проксимальную часть устройства при подключении к устройству для раздувания/шприцу.
3. Расположить систему доставки вертикально концом вниз.
4. Открыть запорный кран на системе доставки. Создать отрицательное давление на 30 секунд. Отпустить для возврата к нейтральному давлению и заполнения контрастным веществом.
5. Закрывать запорный кран на системе доставки. Выпустить весь воздух из устройства для раздувания/шприца.
6. Повторить шаги 3–5 до тех пор, пока весь воздух не будет удален. При наличии пузырьков использовать устройство не следует.
7. Если использовался шприц, подсоединить подготовленное устройство для раздувания к запорному крану.
8. Открыть запорный кран на системе доставки.
9. Давление должно оставаться нейтральным.

Примечание. Диаметр, указанный на этикетке каркаса, соответствует внутреннему диаметру раскрытого каркаса.

10.5 Процедура доставки

1. Подготовить сосуд, через который будут введены интервенционные инструменты, в соответствии со стандартной процедурой.
2. **Выполнить предрезательную дилатацию пораженного участка с помощью катетера для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.** Настоятельно рекомендуется проводить предрезательную. Предрезательная также может быть использована для правильного определения размера сосуда.
- Примечание. Следует ограничить длину предрезательной при помощи баллона для ЧТКА, чтобы избежать создания области травмирования сосуда, которая находится за пределами каркаса Absorb.
3. Необходимо ввести стандартную дозу интракоронарного нитроглицерина для достижения полного диаметра просвета сосуда в целевой зоне.
4. Необходимо поддерживать нейтральное давление в устройстве для раздувания. Открыть вращающийся гемостатический клапан как можно шире.
5. Надеть систему доставки на проксимальный конец проводника, удерживая проводник в целевом пораженном участке.
6. Провести систему доставки по проводнику до целевого пораженного участка. В качестве ориентира для установки каркаса в пораженном участке следует использовать рентгеноконтрастные метки на баллоне. Для подтверждения правильности положения каркаса выполнить ангиографию.
- Примечание. Если требуется извлечь систему каркаса до раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки каркаса, и осторожно вытянуть систему доставки каркаса в проводниковый катетер. **В любой момент** при появлении **ощущения сопротивления** в процессе вытягивания каркаса в проводниковый катетер систему доставки каркаса и проводниковый катетер необходимо извлечь **единым блоком**. Данная процедура выполняется с использованием рентгеновской визуализации.
7. Плотно затянуть вращающийся гемостатический клапан. Каркас готов к раскрытию.

10.6 Процедура раскрытия

1. **ВНИМАНИЕ! Внутренний диаметр каркаса *in vitro*, номинальное давление и DRP указаны на этикетке продукта.**
2. Перед раскрытием следует еще раз проверить правильность установки каркаса по отношению к целевому поражению при помощи рентгеноконтрастных меток на баллоне.
3. Медленно раскрывать каркас путем повышения давления в системе доставки, увеличивая давление в шаге **2 атм каждые 5 секунд** до тех пор, пока каркас полностью не раскроется. Поддерживать давление в течение 30 с. Полностью раскрыть каркас за счет раздувания при минимальном номинальном давлении. Согласно принятой практике обычно достигается начальное давление раскрытия, при котором внутренний диаметр каркаса в 1,1 раза превышает должный диаметр просвета сосуда.
- ВНИМАНИЕ! Не следует превышать указанные на этикетке расчетное давление разрыва баллона (DRB)16 атм (1621 кПа) или максимальный диаметр раскрытия каркаса.**
4. Необходимо использовать рентгеновскую визуализацию в процессе расширения каркаса, чтобы должным образом оценить оптимальный диаметр каркаса по сравнению с проксимальным и дистальным диаметрами нативной коронарной артерии (должными диаметрами просвета сосуда). Оптимальное расширение каркаса и его правильное прилегание требуют полного присоединения к стенке артерии.
5. При необходимости давление в системе доставки можно снизить или дополнительно увеличить, чтобы добиться полного прилегания каркаса к стенке артерии. Необходимо полностью покрыть пораженный участок и обрабатываемую баллоном площадь (включая расположение) каркасом Absorb, обеспечивая надлежащее покрытие здоровой ткани, расположенной проксимально и дистально по отношению к пораженному участку.

6. Сдуть баллон, поддерживая отрицательное давление в устройстве для раздувания в течение 30 секунд. Прежде чем начать перемещать систему доставки, необходимо убедиться, что баллон полностью сдут. При появлении ощущения сопротивления в процессе извлечения системы доставки каркаса следует обратить особое внимание на расположение проводникового катетера.
- Примечание. См. п. 10.8 «Процедура извлечения», в котором описана процедура извлечения системы доставки каркаса.
7. Проверка положения и раскрытия каркаса осуществляется при помощи стандартных ангиографических методов.
- Для получения оптимальных результатов весь стенозированный сегмент артерии должен быть покрыт каркасом. Необходимо использовать рентгеновскую визуализацию в процессе расширения каркаса, чтобы должным образом оценить оптимальный диаметр раскрытия каркаса по сравнению с проксимальным и дистальным диаметрами нативной коронарной артерии. Для оптимального расширения необходимо, чтобы каркас полностью прилегал к стенке артерии. Для обеспечения данного процесса можно использовать обычную ангиографию, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или оптическое когерентное томографию (ОКТ).
8. **При необходимости может быть выполнена постдилатация с помощью низкопрофильного баллона** в соответствии с инструкциями п. 10.7, при условии что размер сегмента, подвергаемого постдилатации, будет находиться в пределах допустимого диаметра расширения каркаса.

10.7 ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАСШИРЕНИЕ РАСКРЫТОГО КАРКАСА

1. **НЕ СЛЕДУЕТ ОСТАВЛЯТЬ НЕДИЛАТИРОВАННЫМ РАСКРЫТЫЙ КАРКАС** Раскрытые каркасы должны хорошо прилегать к стенке сосуда. Для достижения оптимального прилегания каркаса рекомендуется проводить постдилатацию с использованием низкопрофильного баллона с высоким давлением, при условии что размер сегмента, подвергаемого постдилатации, будет находиться в пределах допустимого диаметра расширения. Через обработанный сегмент следует опять осторожно провести проводник с J-образной формой кончика, чтобы не допустить деформации каркаса. Постдилатация следует осуществляться только с применением баллонов, подходящих по размеру для установки в пределах границ каркаса. **Перед дилатацией необходимо тщательно изучить шкалу растяжимости выбранного баллона для дилатации высокого давления.** Следует применять соответствующее максимальное давление, гарантирующее, что каркас не будет расширен слишком сильно. Предел дилатации для каркасов всех размеров составляет 0,5 мм выше номинального диаметра.
  - ВНИМАНИЕ! Запрещается превышать пределы дилатации каркаса, равные 0,5 мм выше номинального диаметра. Чрезмерная дилатация может привести к повреждению каркаса.**
- | Номинальный диаметр каркаса | Предел дилатации                                 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| 2,5 мм                      | 3,0 мм<br>Максимальный постдилатационный диаметр |
| 3,0 мм                      | 3,5 мм<br>Максимальный постдилатационный диаметр |
| 3,5 мм                      | 4,0 мм<br>Максимальный постдилатационный диаметр |
2. Если для покрытия пораженного участка и обработанной баллоном площади требуется применение более одного CCK Absorb, то предлагается во избежание потенциального целевого рестеноза устанавливать каркасы с перекрытием минимум на 1 мм и максимум на 4 мм. Чтобы обеспечить отсутствие щелей между каркасами, рентгеноконтрастные метки на баллоне второго устройства CCK Absorb должны располагаться в установленных каркасах до расширения. Рекомендуется использовать не более двух CCK Absorb для терапии одного пораженного участка.
  3. Необходимо убедиться, чтобы конечный диаметр каркаса соответствовал должному диаметру просвета сосуда, чтобы **ОБЕСПЕЧИТЬ ОПТИМАЛЬНОЕ ПРИЛЕГАНИЕ КАРКАСА**. Еже раз проверить положение каркаса и ангиографические результаты. Если необходимо, еще раз выполнить раздувание.

10.8 Процедура извлечения

Извлечение системы доставляющего катетера/баллона для постдилатации из раскрытого каркаса:

1. Сдуть баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуются больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Необходимо контролировать сдувание баллона посредством рентгеноскопии.
  2. Необходимо установить отрицательное или нейтральное давление для устройства для раздувания.
  3. Полностью открыть вращающийся гемостатический клапан.
  4. Следует стабилизировать направляющий катетер в непосредственной близости от устья коронарных артерий и зафиксировать его на месте. Необходимо удерживать проводник на сегменте каркаса.
  5. Аккуратно извлечь систему доставки каркаса при замедленной, но стабильной подаче давления.
  6. Плотно затянуть вращающийся гемостатический клапан.
- В случае появления ощущения сопротивления в процессе извлечения катетера из раскрытого каркаса необходимо выполнить следующие действия, чтобы лучше завернуть баллон:**
- Повторно раздуть баллон до номинального давления, сдуть и сменить давление на нейтральное.
  - Повторить действия согласно пунктам 1–5 выше.
  - Еще раз проверить область, покрытую каркасом, после удаления баллона, чтобы убедиться в оптимальном прилегании каркаса.
- Примечание. После успешного извлечения баллона из раскрытого каркаса в **любой момент в случае появления какого-либо ощущения сопротивления** в процессе извлечения системы доставки каркаса или баллона для постдилатации в направляющий катетер необходимо извлечь всю систему единым блоком. См. п. 6.4 «Меры предосторожности при извлечении каркаса или всей системы» для получения конкретных инструкций по извлечению системы доставки.

# Absorb

## Bioresorboituva verisuonen tukirakennejärjestelmä

### TIETOA LÄÄKETTÄ MÄÄRÄÄVILLE LÄÄKÄREILLE

Sisällysluettelo

|        |                                                                                                                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | LAITTEEN KUVAUS                                                                                                                                                       |
|        | Taulukko 1: Absorb BVS -järjestelmän lääkemäärä                                                                                                                       |
|        | Taulukko 2: Tekniset määritykset <i>in vitro</i>                                                                                                                      |
|        | Taulukko 3: TagAlert-monitorin indikaattorin näytöt, käyttöohjeet ja hävittäminen                                                                                     |
| 2.0    | TOIMITUSTAPA                                                                                                                                                          |
| 3.0    | INDIKAATIOT                                                                                                                                                           |
| 4.0    | KONTRAINDIKAATIOT                                                                                                                                                     |
| 5.0    | VAROITUKSET                                                                                                                                                           |
| 6.0    | VAROTOIMET                                                                                                                                                            |
| 6.1    | Tukirakenteen käsitteleminen – varotoimet                                                                                                                             |
| 6.2    | Tukirakenteen sijoittaminen – varotoimet                                                                                                                              |
| 6.3    | Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä                                                                                                                               |
| 6.4    | Tukirakenteen/järjestelmän poistaminen – varotoimet                                                                                                                   |
| 6.5    | Implantointiin jälkeen – varotoimet                                                                                                                                   |
| 6.6    | MRI-tiedot                                                                                                                                                            |
| 6.7    | Lääkkeiden yhteisvaikutukset                                                                                                                                          |
| 6.8    | Raskaus                                                                                                                                                               |
| 7.0    | HAITTAVAIKUTUKSET                                                                                                                                                     |
| 7.1    | Havaitut haittavaikutukset                                                                                                                                            |
| 7.2    | Mahdolliset haittavaikutukset                                                                                                                                         |
| 8.0    | ABSORB BVS -JÄRJESTELMÄN KLINISET TUTKIMUKSET                                                                                                                         |
| 8.1    | Kliininen ABSORB-tutkimus                                                                                                                                             |
| 8.2    | ABSORB-ryhmä A                                                                                                                                                        |
| 8.2.1  | Metodologia ja nykyinen tila                                                                                                                                          |
| 8.2.2  | Kliiniset tulokset viiden (5) vuoden kuluttua                                                                                                                         |
| 8.2.3  | Taulukko 4: Kliiniset tulokset viiden (5) vuoden kuluttua                                                                                                             |
| 8.2.3  | Angiografiset, suonsisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) ja valokeroskuvauksen tulokset 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurannassa                                    |
| 8.2.4  | Vasomotoriikan toiminnan tulokset kahden (2) vuoden seurannassa                                                                                                       |
|        | Kuva 1: Asetylykoliini ja Metherginin koetulokset proksimaali-, tukirakenne- ja distaalisegmenteissä                                                                  |
| 8.2.5  | Tutkimuslöödösten tarkastelu                                                                                                                                          |
| 8.3    | ABSORB-ryhmä B                                                                                                                                                        |
| 8.3.1  | Metodologia ja nykyinen tila                                                                                                                                          |
| 8.3.2  | K kaikki ryhmän B kliiniset tulokset                                                                                                                                  |
|        | Taulukko 5: Ryhmän B hierarkkiset kliiniset tulokset (hoitoaikkeen mukainen ryhmä)                                                                                    |
| 8.3.3  | Angiografian, suonsisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) ja valokeroskuvauksen tulokset 180 päivän sekä yhden (1), kahden (2) ja kolmen (3) vuoden seurannassa          |
| 8.3.4  | Tutkimuslöödösten tarkastelu                                                                                                                                          |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                                                         |
| 8.4.1  | Metodologia ja nykyinen tila                                                                                                                                          |
| 8.4.2  | Yhden (1) vuoden ajalta saatujen kliinisten tulosten yhteenveto (tietojen välikärsä)                                                                                  |
|        | Taulukko 6: ABSORB EXTEND Iskemiasta johtuvien haittavaikutusten tutkimushenkilömäärät 393 päivän aikana (kaikki tutkimushenkilöt kuului rekisteröityyn populaatioon) |
| 8.4.3  | Kahden (2) vuoden ajalta saatujen kliinisten tulosten yhteenveto (tietojen välikärsä)                                                                                 |
|        | Taulukko 7: ABSORB EXTEND Iskemiasta johtuvien haittavaikutusten tutkimushenkilömäärät 758 päivän aikana (250 tutkimushenkilöä kuului rekisteröityyn populaatioon)    |
| 8.5    | Absorb BVS -järjestelmän ja XIENCE V -stentin ominaisvakiointianalyysi                                                                                                |
| 8.5.1  | Kuuden (6) kuukauden alttiusanalyysi                                                                                                                                  |
|        | Taulukko 8: Vakavat sydäntapahtumat kuuden (6) kuukauden kuluttua ominaisusvakioiduista tiedoista                                                                     |
|        | Taulukko 9: Angiografiset tulokset kuuden (6) kuukauden kuluttua ominaisusvakioiduista tiedoista                                                                      |
| 8.5.2  | Yhden (1) vuoden alttiusanalyysi                                                                                                                                      |
|        | Taulukko 10: Kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua ominaisusvakioiduista ryhmistä                                                                              |
| 8.5.3  | Kahden (2) vuoden alttiusanalyysi                                                                                                                                     |
|        | Taulukko 11: Kliiniset tulokset kahden (2) vuoden kuluttua ominaisusvakioiduista ryhmistä                                                                             |
| 8.6    | Bioresorboituvan Absorb-tukirakenneteknologian etu                                                                                                                    |
| 9.0    | POTILAAAN VALINTA JA HOITO                                                                                                                                            |
| 9.1    | Potilaskohtainen hoito                                                                                                                                                |
| 10.0   | KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE                                                                                                                                               |
| 10.1   | Käyttöä edeltävä tarkastaminen                                                                                                                                        |
| 10.2   | Tarvittavat materiaalit                                                                                                                                               |
| 10.3   | Verisuonen ja leesiokohdan valinta                                                                                                                                    |
| 10.4   | Järjestelmän läpimitta                                                                                                                                                |
| 10.5   | Valmisteleminen                                                                                                                                                       |
| 10.4.1 | Pakkauksen poistaminen                                                                                                                                                |
| 10.4.2 | Kaksikerroksisen hollin poistaminen                                                                                                                                   |
| 10.4.3 | Ohjainvajerin lumeniin huuhteleminen                                                                                                                                  |
| 10.4.4 | Sisäänvienti-järjestelmän valmisteleminen                                                                                                                             |
| 10.5   | Sisäänvientitoimenpide                                                                                                                                                |
| 10.6   | Aktivoituminenpide                                                                                                                                                    |
| 10.7   | Aktivoidun tukirakenteen laajentaminen edelleen                                                                                                                       |
| 10.8   | Poistotoimenpide                                                                                                                                                      |

Bioresorboituva suunniteltu Absorb-tukirakennejärjestelmä (BVS) sisältää seuraavat osat:

- Valmiiksi kiinnitetty polymeeripoly-(L-laktidi)-tukirakenne (PLLA), joka on pinnoitettu antiproliferatiivisella everolimuusilääkkeellä ja polymeeripoly-(D,L-laktidi)-materiaalilla (PDLLA) suhteessa 1:1. Tukirakenteessa oleva everolimuusimäärä esitetään **taulukossa 1**.

Taulukko 1: Absorb BVS -järjestelmän lääkemäärä

| Tukirakenteen läpimitta (mm) | Tukirakenteen pituus (mm) | Lääkeannos (µg) |
|------------------------------|---------------------------|-----------------|
| 2,5, 3,0                     | 8                         | 76              |
| 2,5, 3,0                     | 12                        | 114             |
| 2,5, 3,0                     | 18                        | 181             |
| 2,5, 3,0                     | 23                        | 228             |
| 2,5, 3,0                     | 28                        | 276             |
| 3,5                          | 12                        | 135             |
| 3,5                          | 18                        | 197             |
| 3,5                          | 23                        | 246             |
| 3,5                          | 28                        | 308             |

- Neljä tukirakenteen päätyrenkaissa sijaitsevaa röntgenpositiivista merkkiä osoittavat tukirakenteen pituutta ennen aktivointia ja laajentumisen jälkeen valtimossa, sillä Absorb BVS -järjestelmä ei näy läpivalaisussa.
- Kaksi pallon alapuolella sijaitsevaa röntgenpositiivista merkkiä osoittavat pallon työskentelypituutta läpivalaisussa ja tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän aktivoimattoman tukirakenteen sijaintia.
- Absorb BVS -järjestelmässä on tukirakenteen RX-sisäänvientijärjestelmä.
- Kaksi proksimaalista, sisäänvientijärjestelmän varressa olevaa merkkiä (95 cm:n ja 105 cm:n päässä distaalkärjestä) osoittavat sisäänvientijärjestelmän suhteellisen sijainnin olka- tai reisivaltimon ohjainkateetrin päähän nähden. Kateetrin työskentelypituus on 143 cm.
- Varsi on eristetty ohjainvajerin ulostuloloven kohdalla.

Taulukko 2: Tekniset määritykset *in vitro*

| Tukirakenteen läpimitta (mm) | Tukirakenteen pituus (mm) | * Ohjainkateetrin vähimmäis-yhteensopivuus (sisäläpimitta) | ** <i>In vitro</i> -tukirakenteen nimellispaine |     | Nimellinen puhkeamispaine, RBP |      | Tukirakenteen vapaa alue (%) |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|--------------------------------|------|------------------------------|
|                              |                           |                                                            | atm                                             | kPa | atm                            | kPa  |                              |
| 2,5                          | 8                         | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                           |
| 2,5                          | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                           |
| 2,5                          | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                           |
| 2,5                          | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                           |
| 2,5                          | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 68                           |
| 3,0                          | 8                         | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 72                           |
| 3,0                          | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,0                          | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,0                          | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,0                          | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 7                                               | 709 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,5                          | 12                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,5                          | 18                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,5                          | 23                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 73                           |
| 3,5                          | 28                        | 6F (1,8 mm/0,070 tuumaa)                                   | 6                                               | 608 | 16                             | 1621 | 74                           |

\* Lisätietoja F-kokoa vastaavista yksikoista on laitevalmistajan teknisissä määrittäyksissä.

\*\* Tukirakenteen aktivoituminen kokonaan on varmistettava (katso osaa **10.6 Aktivoituminenpide**). Aktivointipaineen on vastattava leesiokohdan ominaisuuksia.

- TagAlert on eristetty lämpötilamonitori, jota käytetään Absorb BVS -järjestelmän kuljetuksen ja varastoinnin aikana. Tarkasta ennen tämän tuotteen käyttöä tuotteen pakkauslaatikon takana olevasta ikkunasta näkyvä TagAlert-monitorin indikaattori. Indikaattorin digitaalisessa näytössä pitäisi lukea vain OK (**taulukko 3A**). Jos näytössä näkyy jokin muuta (**taulukko 3B**), tuotetta ei saa käyttää.

Taulukko 3: TagAlert-monitorin indikaattorin näytöt, käyttöohjeet ja hävittäminen

|   | Ikunna indikaattori | Käyttöohjeet   | Hävittämisohjeet                                                                                                        |
|---|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                     | Saa käyttää    | <br>TagAlert-monitori on paristokäyttöinen. Ota TagAlert-monitori laastikosta ja hävitä paikallisten säännösten mukaan. |
| B |                     | Ei saa käyttää |                                                                                                                         |

### 2.0 TOIMITUSTAPA

**Sterili** – Tämä laite on steriloitu elektronisuihkusäätymenettelmällä. Pyrogeeniton. Ei saa käyttää, jos pakkaus on avattu tai vaurioitunut.

Tätä kertakäyttöistä laitetta ei voi käyttää uudelleen toisella potilaalla, sillä sitä ei ole suunniteltu toimimaan käyttötarkoituksen mukaisesti ensimmäisen käytön jälkeen. Toistuvan käytön, puhdistuksen ja/tai uudelleensteriloinnin aiheuttamat mekaaniset, fyysiset ja/tai kemialliset muutokset voivat vaurioittaa laitteen rakennetta ja/tai materiaaleja ja aiheuttaa kapeista koloista ja/tai väleistä aiheutuvaa kontaminaatiota, heikentää laitteen käyttöturvallisuutta ja/tai aiheuttaa toimintahäiriöitä. Alkuperäisten tuotetarjojen puuttuminen voi johtaa virheelliseen käyttöön ja estää lähteä jättämisestä. Alkuperäisen pakkauksen puuttuminen voi johtaa laitevaurioon, steriiliden menetykseen ja potilaan ja/tai käyttäjän vammautumisiin.

**Säilytys** – Yksi (1) bioresorboituva verisuonen Absorb-tukirakennejärjestelmä ja yksi (1) TagAlert-lämpötilamonitori

**Säilytys** – Säilytettävä korkeintaan 25 °C:ssa (77 °F:ssa); poikkeamat sallittu 30 °C:een (86 °F:iin).

### 3.0 INDIKAATIOT

Absorb BVS on tilapäinen tukirakenne ja tarkoitettu sepevaltimon lumenin läpimittan parantamiseen. Lopulta se resorboituu ja edistää mahdollisesti verisuonen normaalin

toiminnan palautumista potilailla, joilla esiintyy sepevaltimon nativeista *de novo* -leesiosta johtuvaa iskeemistä sydänsairautta. Hoidettavan leesiokohdan pituuden on oltava tukirakenteen nimellistä pituutta (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) lyhyempi ja viiteosuuden läpimittojen on oltava  $\geq 0,2$  mm ja  $\leq 3,8$  mm.

### 4.0 KONTRAINDIKAATIOT

Absorb BVS -järjestelmän käyttö on kontraindikoitu seuraavasti:

- potilaat, joille antitrombosyytti- ja/tai antikoagulanttahoito on kontraindikoitu
- potilaat, joilla tiedetään olevan ylikkyyttä tai kontraindikaatioita asetyylisalisyylihapolle, sekä hepariinille että bivalirudiinille, klopidoogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille sekä tikagrelorille, everolimuusille, poly(D,L-laktidille), poly(D,L-laktidille) tai platinalle, ja joilla on ylikkyyttä varjopaineelle ja joille ei voi antaa riittävästi profylaktista lääkitystä.

### 5.0 VAROITUKSET

- Absorb-sepevaltimolaitteen mahdolliset pitkän aikavälin hyödyt verrattuna saatavilla oleviin hoitoihin vahvistetaan kliinisissä lisätutkimuksissa.
- Tätä tuotetta ei saa käyttää potilailla, jotka eivät todennäköisesti noudata suositeltua antitrombosyyttihoitoa.
- Potilaiden huolellinen valinta on tarpeen, koska tämän laitteen käyttöön liittyy tukirakenteen tromboosin, verisuonikomplikaatioiden ja/tai verenvuodon riski.
- Everolimuusin ottoon suun kautta yhdessä sytkösporiniin kanssa on havaittu liittyvän seerumin kolesteroliarvoja ja triglyseridiarvon nousua. Tästä syystä potilaiden lipidiprofiilien muutoksia on monitoroitava.
- Tämä implanti voi aiheuttaa allergisen reaktion henkilöille, jotka ovat allergisia poly (L-laktidille), poly(D,L-laktidille), everolimuusille tai platinalle.
- Ei suositella sellaisten potilaiden hoitoon, joiden leesiokohdan proksimaalipuolella tai leesiokohdassa on huomattavaa mukaisuutta.
- Absorb BVS -järjestelmän kanssa ei saa käyttää laitteita (ts. ohjainholkkeja), jotka pienentävät ohjainkateetrin sisäänläpimittaan Absorb BVS -järjestelmän ohjainkateetrin vähimmäissisäläpimittaan yhteensopivuuden ulkopuolelle (**taulukko 2**), 5-in-6- tai 6-in-7-ohjainholkkeja ei saa työntää 6F:n (2 mm) kokoiseen tai 7F:n (2,33 mm) kokoiseen ohjainkateetriin, sillä tästä seuraa, että sisäläpimitta on liian pieni käyttöön Absorb BVS -järjestelmän kanssa.
- Minkä tahansa aktivoidun Absorb BVS -järjestelmän osan laajentaminen pallolla voi aiheuttaa tukirakenteen vaurioita.
- On suositeltavaa valita leesiokohdan viiteosuuden läpimitta huolellisesti tukirakenteen läpimittaan nähden ja valmistella leesiokohhta riittävästi ennen tukirakenteen implantointia, jotta tukirakenteen mahdolliset vauriot sen sijoittamisen aikana ovat mahdollisimman vähäiset. Sellaisia potilaita, joiden leesio estää angioplastiapallon täyttämisen kokonaan täyteen (esimerkiksi vakavasti kalkkeutunut leesio, jota ei ole valmiiksi riittävästi hyvin) tai joiden leesiosta esilaajentamisen jälkeen silmämääräisesti arvioituna on jäljellä yli 40 % ahtamasta, ei suositella hoidettavaksi.

6.0 VAROTOIMET

6.1 Tukirakenteen käsitteleminen – varoitimet

- Ainoastaan kerkäyttöön; sisäänvientiin ainoastaan yhden kerran.** Ei saa steriloida tai käyttää uudelleen. Huomaa pakkaukseen merkitty tuotteen viimeinen käyttöpäivä.
- Tukirakennetta ei saa poistaa sisäänvientijärjestelmästä,** sillä poistaminen voi vaurioittaa tukirakennetta ja/tai johtaa tukirakenteen embolisaatioon. Tukirakenne on tarkoitettu käytettäväksi yhtenä yksikönä.
- Pallon sisäänvientijärjestelmää ei saa käyttää yhdessä muiden stenttien kanssa.
- Pallon päällä olevaa tukirakennetta ei saa käsitellä eikä koskettaa millään tavalla. Tämä on erityisen tärkeää, kun katetriä poistetaan pakkauksesta, sijotetaan ohjainvajerin päälle ja viedään kääntyvän hemostaasiventtiin liittimen ja ohjainkatetrin kannan kautta sisään.
- Tukirakennetta ei saa liikuttaa, koskettaa tai käsitellä** sormin, sillä pinnoite saattaa vaurioitua tai tukirakenne saattaa kontaminoitua tai irrota sisäänvientipallosta.
- Käytä ainoastaan asianmukaisia pallon täyttöaineita. Ilmaa tai muita kaasumaisia aineita ei saa käyttää pallon täyttämiseen, koska tukirakenne saattaa laajentua epätasaisesti ja tukirakenteen aktivointi vaikeutua.
- Tukirakenteen implantointiin saavat suorittaa **vain** lääkärit, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen.
- Tukirakenteen saa implantoida vain sairaalassa, jossa hätätilanteessa voidaan suorittaa sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG).
- Uusi uudeleenahtamaa voi vaatia tukirakenteen sisältävän valtimosegmentin laajennuksen uudelleen. Pitkän aikavälin tuloksia odotellessi kiinnitysmenetiden tukirakenteiden toistuvien laajennusten jälkeen ei tällä hetkellä tunneta.

6.2 Tukirakenteen sijoittaminen – varoitimet

- Sisäänvientijärjestelmää ei saa valmistella tai esitäyttää ennen tukirakenteen aktivoitua** muutoin kuin ohjeiden mukaisesti. Noudata osan 10.4.4 kohdassa **Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen** kuvattua pallon tyhjentymismenetelmää.
- Mittaa leesion viiteläpimitä asianmukaisesti, jotta tukirakenteen yliaajeneminen estetään ja sen riittävä asettuminen suonen seinämää vasten varmistetaan. Tämä vähentää tukirakenteen vaurioitumisen riskiä.
- Kun sisäänvientijärjestelmää viedään sisään verisuoneen, sisäänvientijärjestelmää ei saa alipainistaa. Tukirakenne saattaa muuten irrota pallosta.
- Katetriä ei saa kiristää enempää kuin yhden (1) täyden kierroksen.
- Työnää Absorb BVS -järjestelmää varovasti leesiokohdassa poikki. Jos tätä on yritettävä useita kertoja, tukirakenne voi vaurioitua tai irrota.
- Tukirakenteen implantointi voi johtaa distaalisen ja/tai proksimaalisen verisuonen dissektion ja aiheuttaa verisuonen akuutin sulkeutuksen, mikä vaatii lisätoimenpiteitä (sepelvaltimon ohitusleikkaus, lisälaajennus, lisätukirakenteiden sijoitus ym.).
- Tukirakennetta ei saa laajentaa, jos sitä ei ole asetettu oikein suoneen.
- Kotdessa 6.4 Tukirakenteen järjestelmän poistaminen – varoitimet.**
- Käsittelemässä samassa verisuonessa olevia useita leesiota on tukirakenne/ stentti sijoitettava leesion distaalipuolelle ennen proksimaalisen tukirakenteen/ stenttin asettamista tässä järjestyksessä poistaa tarpeen muna proksimaalisen tukirakenteen yli distaalista tukirakenteen/stenttiä asetettaessa ja vähentää proksimaalisen tukirakenteen vaurioitumisen tai palikatlan siirtymisen vaaraa.
- Tukirakennetta ei saa asettaa läpimitaltaan ≥ 2,0 mm olevien sivuhaarojen poikki.**
- Tukirakenteen aktivoimiseen käytettyä sisäänvientijärjestelmää täytettyn pallon läpimitän on vastattava suunnilleen verisuonen läpimittää. Jotta varmistetaan, että tukirakenne laajentuu kokonaan, pallo on täytettävä vähimmäisläpimittään saakka.
- Tuotetarrassa ilmoitettua nimellistä puhkeamispainetta (RBP) ei saa ylittää.** Pallon painetta on monitoroitava täytön aikana. Tuotetarran merkittävää painetta korkeampien paineiden käyttö voi johtaa pallon repeytymiseen ja mahdolliseen sisäiseen vaurioon ja dissektioon.
- Tukirakenteen poistomenetelmä (lisävajajerien, tarttujen ja/tai pihien käyttö) voivat aiheuttaa sepelisuonioston ja/tai suonen sisäänmuokkaan lisätraumajoja. Komplikaatioita voivat olla verenvuoto, hematooma tai valeneurysma.
- Kun toimenpiteessä on käytettävä useita bioresoorbittuvia verisuonen Absorb-tukirakenteita ja lääkainetta vapauttavia stenttejä, ainoastaan bioresoorbittuvia verisuonen Absorb-tukirakenteita tai everolimusla vapauttavia stenttejä saa käyttää. Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkainetta vapauttavien tai pinnoitettujen stenttien kanssa ei ole arvioitu ja näiden käyttöä on välttävää.
- Potilaan altistuminen lääkainelle ja polymerialle on suoraan suhteessa implantointitien tukirakenteiden määrään. Potilaalle voidaan implantoida tukirakenteita yhteensä 94 mm:n pituudella.
- Absorb BVS -järjestelmän turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole määritetty potillailla, joilla kohdelesiota on aiemmin hoidettu brakyterapialla, eikä potillailla, joilla aiemmin Absorb BVS -järjestelmällä hoidetun leesion uudeleenahtamaa hoidetaan brakyterapialla. Sekä suomen brakyterapialla että Absorb BVS -järjestelmällä muuttavat valtimon rakennetta. Näiden kahden hoitomuodon yhdistelmä ei ole määritetty.
- On suositeltavaa laajentaa tukirakennetta edelleen järeällä pallolla** osan 10.7 ohjeiden mukaisesti siten, että edelleen laajennettu osa pysyy tukirakenteen sallittujen laajennusrajojen sisällä.
- Laajentumattoman tukirakenteen saa vetää takaisin ohjainkatetrin ainoastaan yhden kerran. Laajentumattonta tukirakennetta ei saa viedä takaisin valtimoon sen jälkeen, kun se on vedetty takaisin ohjainkatetrin. Tukirakennetta ei saa enää liikuttaa sisään-tai ulospäin ohjainkatetrin distaalipäässä, sillä se on voinut vaurioitua tai irrota, kun se vedettiin takaisin ohjainkatetrin.
- Mikali aktivoimattoman Absorb BVS -järjestelmän poistamisen missä tahansa vaiheessa tuntuu vastusta, katso osassa 6.4 **Tukirakenteen järjestelmän poistaminen – varoitimet** esitetyt vaiheet.
- Niissä harvoissa tapauksissa, joissa tukirakenteen sijoittamisen jälkeen suoni tukeutuu äkillisesti, hätästentti (balloot) voidaan viedä sisään ja aktivoida tukirakenteen sisällä siten, että Absorb BVS -järjestelmä on kokonaan häätästetty (balloot) peittäimä. Kaikkia äkillisiä suonen sulkeutumisia on käsiteltävä hätätilanteissa sairaalan vakiohoitomenetelmien mukaisesti.
- Huomaat:** suosittelemme, että häätästentaus suoritetaan sopivan kokoisella everolimusla vapauttavalla metallistentillä.

6.3 Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä

- Vaikka muiden valmistelu monimukaisissa leesioidissa voi sisältää erilaisten mekaanisten aterekomiatilaiteiden käyttöä, turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole virallisesti määritetty tutkimuksissa käyttämällä mekaanisia aterekomiatilaiteita (suuntautuvia tai pyöriviä aterekomiatilaiteja) tai laserangioplastikatetrejä Absorb BVS -implantointin yhteydessä.

6.4 Tukirakenteen järjestelmän poistaminen – varoitimet

- Tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän poistaminen ennen tukirakenteen aktivoitua: Jos tukirakennetta järjestelmää on poistettava ennen aktivoitua, varmista, että ohjainkatetri on asetettu samansuuntaisesti tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän kanssa, ja vedä tukirakennetta sisäänvientijärjestelmä varovasti ohjainkatetrin sisään. Jos **epätavallista vastusta** tuntuu **missä tahansa vaiheessa** vedettäessä tukirakennetta ohjainkatetrin sisään, tukirakenteen sisäänvientijärjestelmää ja ohjainkatetri on **poistettava yhtenä yksikönä**. Tämä on tehtävä suoraalla visuaalisoinnilla läpivalaisua käyttämällä.
- Tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän/edelleen laajentamiseen käytettävä pallon poistaminen aktivoidusta tukirakenteesta:
  - Tyhjennä pallo alipainistamalla täyttölaitetta. Suuren ja pitkien pallojen tyhjennys kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Varmista pallon tyhjentymisen läpivalaisulla.
  - Alipainista täyttölaitetta tai aseta se neutraaliin paineeseen.
  - Aseta ohjainkatetri tukevasti aivan sepelvaltimon aukon ulkopuolelle ja kiinnitä se paikalleen. Aseta ohjainvajeri tukirakennesegmentin poikki.
  - Poista tukirakenteen sisäänvientijärjestelmä varovasti hitaalla ja tasaisella paineella.
  - Kiristä kääntyvä hemostaasiventtiili.**Huomaatukset:**
  - Jos poistettaessa kaaletria aktivoidusta tukirakenteesta havaitaan vastusta, paranna pallon kääntymistä uudelleen kokoon seuraavalla tavalla:**
    - Täytä pallo uudelleen nimellispaineseen, tyhjennä se ja vahda paine neutraaliin.
    - Toista edellä olevat vaiheet 1–5.
  - Jos sen jälkeen, kun pallo on onnistuneesti poistettu aktivoidusta tukirakenteesta, tuntuu **vastusta missä tahansa vaiheessa** vedettäessä tukirakenteen sisäänvientijärjestelmää tai edelleen laajentamiseen käytettyä palloa ohjainkatetrin sisään, **koko järjestelmä on poistettava yhtenä yksikönä**.
  - Näiden ohjeiden laiminlyöminen ja/tai sisäänvientijärjestelmän käyttäminen liiallisella voimalla voi aiheuttaa tukirakenteen ja/tai sisäänvientijärjestelmän osien irtoamisen tai vaurioitumisen.
  - Jos on tarpeen säilyttää ohjainvajerin paikka seuraavaa valtimoon/leesiokohtaan pääsyä varten, jätä ohjainvajeri paikalleen ja poista kaikki muut järjestelmän komponentit.
- Implantoinnin jälkeen – varoitimet**
  - Jos juuri aktivoidun tukirakenteen yli on mentävä ohjainvajeri, palloa, sisäänvientijärjestelmää tai kuvantamiskatetriä** käyttäen, tukirakenteen sijaintikohtaa on varottava liikuttamasta.
  - Toimenpiteen jälkeen on annettava antitrombosyyttiohoitoa (katso osa 9.1 **Potilaskohtainen hoito**).

6.5 MRI-tiedot

Vertailu XIENCE PRIME -metallistentteihin\* osoittaa, että Absorb BVS -tukirakenne on MRI-ehdollinen ja se voidaan kuvata turvallisesti seuraavissa olosuhteissa:

- staattinen magneettikenttä enintään 3 teslaa
- spatialinen gradienti enintään 2 500 gaussia/cm
- suurin koko kehon keskimääräinen ominaisabsorptiosuute (SAR) 2,0 W/kg (normaalissa käytössä) enintään 15 minuutin kuvantamista kohti kunkin jakson aikana.

Absorb BVS -tukirakenteen ei pitäisi siirtyä paikaltaan näissä magneettikuvantamisolosuhteissa eikä tukirakenteeseen tai merkin kuumentumiseen liittyviä turvaongelmia pitäisi esiintyä. Edellä kuvatuissa magneettikuvantamisolosuhteissa lääkkeen määrässä tai vapautumisponeudessa ei ole odotettavissa ongelmia. Materiaalioinaisuusien takia samat MRI-ehdollisuuden rajoitukset kuin XIENCE PRIME -stenttiä koskevat rajoitukset ovat voimassa konservatiivisemmin Absorb BVS -järjestelmän kohdalla. Ei tiedetä, voiko magneettikuvan laatu heikentyä, jos kohdealue on tasmälleen samassa kohdassa tai suhteellisen lähellä Absorb BVS -järjestelmän sijaintikohtaa.

\*XIENCE PRIME -stentteillä suoritettiin ei-kliniinen testi yhdellä stentillä ja päällekkäisten, enintään 71 mm pituisten stenttien kokoonpanolla. Tiedot ovat Abbott Vascularin markkinoissa.

6.7 Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Everolimusla metaboloiu tytokromi P4503A4:n (CYP3A4) kautta huomaattavassa määrin suolen seinämässä ja maksassa, ja se on kantajaproteiini P-glykoproteiinin suostattava. Everolimusin on myös todettu vähentävän joidenkin reseptilääkkeiden poistumaa, kun sitä otetaan suun kautta yhdessä syklosporinin (CSA) kanssa. Tästä syystä suun kautta otettuna everolimusilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat (niihin kuittekan ja rajoittumatta) CYP3A4-isoentsymin inhibiittorit ja induktorit. Näihin reittein vaikuttavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa everolimusin imeytymiseen ja sitä seuraavaan poistumiseen. Absorb BVS -järjestelmää ei ole suoritettu virallisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia. Tästä syystä on otettava huomioon mahdolliset systeemiset ja paikalliset lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset suonen seinämässä, kun Absorb BVS -järjestelmän implantointia tarkkaatn potillaale, joka saa everolimusin kanssa yhteisvaikuttavaa lääkettä.

Suun kautta otettuna everolimusilla voi olla yhteisvaikutuksia seuraavien lääkkeiden tai ruoka-aineiden kanssa<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4-/PgP-inhibiittorit, jotka voivat lisätä everolimusin määrää veressä:
  - immuunivastetta vähentävä syklosporini
  - senilääkkeet (esim. flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli)
  - makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
  - kalsiuminestäjät (esim. verapamiili, nikardipini, diltatseemi)
  - proteaasin estäjät (esim. neflavinä, indinaviiri, amprevaviiri)
  - muut aineet (esim. sisapridi, metoklopramiidi, bromokriptiini, simetidiini, danatsoli)
- CYP3A4-induktorit, jotka saattavat vähentää everolimusilääkkeen määrää:
  - antibiootit (esim. rifampisiini, rifabutiini)
  - antikovulantit (esim. karbamatesepiini, fenobarbitaali, fenytoiini)
  - nonnukleosiidi-RT-estäjät (esim. efavirenzi, nevirapiini)
  - glukokortikoidit (esim. deksametasoni, prednisoni, prednisoloni)
  - HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini)
  - muut (esim. makiluisma).

6.8 Raskaus

Tätä tuotetta (Absorb BVS -järjestelmä) ja everolimusia ei ole tutkittu miehillä, jotka aikovat hankkia lapsia, tai raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Vaikutuksia kehittyvälle sikiölle ei ole tutkittu. Vaikka käytölle ei ole kontraindikaatiota, riskejä ja vaikutusta lisääntymiskykyyn ei tiedetä tässä vaiheessa.

7.0 HAITTAVAIKUTUKSET

7.1 Havaitut haittavaikutukset

ABSORB-järjestelmän kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, jotka liittyvät kuolemaan, sydänkuolemaan, sydänfarktiin (Q-aalto ja ei-Q-aalto), kohdelesiön revaskularisaatioon (perutaanisella sepelvaltimotoineniteellä tai sepelvaltimon ohitusleirteellä), tukirakenteen tromboosiin ja iskemian aiheuttamiin vakaviin sydäntapahtumiin (sydänpysähtyminen, sydänfarkin ja iskemian aiheuttaman kohdelesiön revaskularisaation yhdistelmä) esitetään **taulukossa 4**. Kaikki muut haittavaikutukset on luettu osassa 7.2.

7.2 Mahdolliset haittavaikutukset

Sepelvaltimon palloajavaukseen, hotoitoimenpiteisiin ja sepelvaltimon tukirakenteen käyttämiseen naitteissa sepelvaltimossa voi liittyä muun muassa seuraavia haittavaikutuksia:

- akiliinen sulkeutuminen
- sisäänmuokkohdan komplikaatiot
- sydänfarkit
- allerginen reaktio tai yliherkkyys varjoaineelle tai polymeeripoly-(L-laktidi) (PLLA)
- allerginen reaktio tai yliherkkyys poly(meeripoly-(D,L-laktidi) (PDLLA) ja lääkeainereaktiot antitrombosyyttilääkkeisiin tai varjoaineeseen
- aneurysma
- valtimoperforaatio
- valtimorepeämä
- valtimo-laskimofisteli
- rytmihäiriöt, eteis- ja kammioperäiset
- verenvuotokomplikaatiot, mahdollisesti transfusiota vaativat
- iskemia, sydänpäras
- sydämenpysähdys
- sydämen, keuhkojen tai munuaisen toimintahäiriö
- sydämen tamponaatio
- sepelvaltimon spasmii
- sepelvaltimon tai tukirakenteen embolia
- sepelvaltimon tai tukirakenteen tromboosi
- kuolema
- sepelvaltimon dissektio
- distaaliset veritulpat (ilma-, kudos- tai tromboottiset tulpat)
- hätä-tai leikkauk
- kuume
- hypotensio/hypertensio
- infektio ja kipu
- sepelvaltimovamma
- pahoinvointi ja oksentelu
- sydämenlykyty
- perikardiaalinen effuusio
- ääreiversionistion iskemia (suonivammaa johtuva)
- ääreishemovamma
- kuuhkopö
- valeneurysma
- munaisen vajaatoiminta/ toimintahäiriö
- tuetun segmentin uudeleenahtama
- shokki
- alohaivaus/avoverisuonioston tapahtuma ja tilapäinen avoverenkiertohäiriö
- sepelvaltimon täydellinen tukkeutuminen
- epävakaa tai vakaa angina pectoris
- verisuonikomplikaatiot (mukaan lukien sisäänmuokkoita), jotka voivat vaatia suonen korjaustoimenpidettä
- kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kammiövärinä ja kammiotakykardia
- suonen dissektio.

Päivittäiseen suun kautta annettavan everolimusin käyttöön liittyvät haittavaikutukset esitetään lääketä koskevassa esitteessä<sup>3,4</sup>, ja niihin kuuluvat muun muassa seuraavat mahdolliset haittavaikutukset:

- vatsoakipu
- akme
- anemia
- angioneuroottinen turvotus
- koagulopatia
- ripuli
- turvotus
- alkion/sikion myrkytystia
- hemolysia
- hemolyttis-ureeminen oireyhtymä
- hepaattiset toimintahäiriöt
- hepaatti
- hyperkolesterolemia
- hyperlipidemia
- hypertensio
- hypertigrysemia
- miehen hypogonadismi
- infektio
- interstitiaalinen keuhkotauti
- keltatauti
- leukopenia
- muutokset laboratoriotuloksissa (seerumin kreatiniini, veren glukoosiin ja rasva-arvojen kohoaminen; hemoglobiini-, neutrofiili- ja verihäiläarvojen aleneminen)
- maksatoiminnan testi epänormaali
- lymfoseele
- lihaskipu
- pahoinvointi
- suun haavaumat
- kipu
- haimatulehdus
- perikardiaalinen effuusio
- pleuraalinen effuusio
- kuuhkokoume
- ihottuma
- munaisen toimintahäiriö
- munaisen tubulaarinen nekroosi
- sepsis
- kirurgisen haavan komplikaatio
- trombosytopenia
- tromboottinen trombosytopeninen purppura
- virtsatieulehdus
- laskimon tromboembolia
- virus-, bakteeri- ja sieniperäiset infektiot
- oksentelu
- haavan infekto.

8.0 ABSORB BVS -JÄRJESTELMÄN KLINISET TUTKIMUKSET

8.1 Kliininen ABSORB-tutkimus

Kliininen ABSORB-tutkimus on prospektiivinen, yksiaarainen, avoin, monikeskuksinen, kansainvälinen kliininen tutkimus, jossa arvioidaan Absorb BVS -tukirakennearjestelmän turvallisuutta ja toimintaa sepelvaltimossa. Tutkimussuunnitelman mukaan tutkimukseen otettiin enintään 30 potilasta (ryhmä A) ja sen jälkeen noin 80 potilasta (ryhmä B) noin 10 tutkimuskeskuksessa Euroopassa sekä Asian ja Tynenmeren alueella.

**Valintaperusteet:** Vähintään 18-vuotiaat potilaat, joilla esiintyi rintakipu, sydäniskemiaa tai positiivinen toiminnallinen koe, hedelmällisessä iässä olevat naispotilaat, joiden raskaustesti oli negatiivinen seitsemän (7) päivän aikana ennen tutkimustoimenpidettä ja jotka käyttivät tehokasta ehkäisyä tähän kliiniseen tutkimukseen osallistumisen ajan, ja potilaat, jotka allekirjoittivat tietoon perustuvan suostumuksen ennen tutkimukseen osallistumista. Angiografiset valintaperusteet olivat seuraavat: Verisuonen nimellinen läpimitti 3,0 mm; leesion pituus ≤ 8 mm silmämääräisesti tarkasteltuna ja nostettu ≤ 14 mm:iin tukirakenteen koon ollessa 3,0 × 18 mm; ahtautaman läpimittaprocentti (%DS) ≥ 50 % ja < 100 %; TIMI-

<sup>1</sup> Certican®-lääkemääräystiedot, muutettu viimeksi 21. toukokuuta 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor®-valmisteyhteenveto, vahvistettu marraskuussa 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican®-lääkemääräystiedot, muutettu viimeksi 21. toukokuuta 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor®-valmisteyhteenveto, vahvistettu marraskuussa 2013. Novartis.

virtaus  $\geq 1$ . Tärkeimmät angiografiset poissulkuperusteet olivat seuraavat: aorto-ostiaalinen sijainti; vasemman päähaaran sijainti 2 mm:n etäisyydellä vasemman sepelvaltimon etummaisesta laskevasta haaraasta (LAD) tai vasemman sepelvaltimon takaise kiertävästä haaraasta (LCX); iliaalinen laskuvissa leesion proksimaalipolulla tai sisällä; jyrkkä kulma ( $\geq 90^\circ$ ); huomattava kalkkeutuminen; aiemman intervention jälkeen uudelleentahtuma; vertiluppa kohdesuonessa; muita kliinisesti merkittäviä leesioita kohdesuonessa tai sivuhaarassa.

**Hoitostrategia:** Kohdesuonen esilaajentaminen oli pakollinen. Suunniteltu Absorb BVS -tukirakenteiden päällekkäisyys oli kielletty. Mikä tahansa hätästenttaus (balout) suoritettava sopivan pituisella XIENCE V -stentillä, ja jos sellaista ei ole saatavilla, siroilmuissa vapauttavalla CYPHER®-stentillä; hätätoimenpide Absorb BVS -tukirakenteella oli kielletty. Jälkeenpäin tehty laajennus suoritettiin käyttäjän harkinnan mukaan, mutta käyttäjän vain palokokoja, jotka sopivat tukirakenteen rajojen sisälle.

**Antitrombosyyttitoimet:** Tutkimushenkilöt, jotka eivät saaneet kroonista antitrombosyyttilääkitystä, saivat mahdollisuus mukaan latausannoksen kloridogreeli-bisulfatilla  $\geq 300$  mg ja asetsalisilylilapsoo  $\geq 300$  mg 6–72 tuntia ennen tutkimustumennepidettä, mutta kuitenkin vähintään yksi (1) tunti toimenpiteen jälkeen. Kaikille potilaille oli annettava antikoagulanttilääkitystä ja muita lääkityksiä tukirakenteen implantointiin aikana kliinisen tutkimuskeskuksen vakohoitomenetelmien mukaisesti. Kaikki potilaat saivat 75 mg kloridogreeli-bisulfatitilääkitystä päivittäin vähintään kuuden (6) kuukauden ajan ja  $> 75$  mg asetsalisilylilapsoo päivittäin kolme kuukautta tutkimuksen keston ajan (viisi (5) vuotta). Potilaille, jolle kehittyi yllenkyyttä kloridogreeli-bisulfatille, annettiin sen sijaan tikopidiini-hydrokloritilääkitystä vakohoitomenetelmien mukaisella annoksella.

## 8.2 ABSORB-ryhmä A

### 8.2.1 Metodologia ja nykyinen tila

Yhteensä 30 potilasta otettiin mukaan ryhmään A 7.3.2006 ja 18.7.2006 välisenä aikana neljässä kliinisessä tutkimuskeskuksessa Euroopassa ja Uudessa-Seelannissa. ABSORB-ryhmän A tutkimuksessa implantoitiin Absorb-ryhmän A tukirakenteita potilaille, joilla oli yksi nativi de novo -sepevaltimoleesio. Tutkimukseen otettiin ensin 3,0 x 12 mm:n kokoa vaativat potilaat. 3,0 x 18 mm:n koko oli saatavana myöhemmin ja sitä käytettiin vain kahdella (2) potilaalla.

Kliiniset seurantatiedot 30, 180, 270 päivän, yhden (1) vuoden, 18 kuukauden, kahden (2) vuoden, kolmen (3) vuoden, neljän (4) vuoden ja viiden (5) vuoden seurantakäynnillä ja angiografiset, suonensisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS), suonensisäisen IVUS-VH-tutkimuksen, ultraäänipapografian sekä valokeroskuvauksen tiedot 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurantakäynnillä ovat saatavilla. MISC-kuvat 18 kuukauden seurantakäynnillä ja sepelvaltimon vasomotoriset testitiedot kahden (2) vuoden seurantakäynnillä ovat myös saatavilla. Muita kliinisiä seurantoja ei suoritettu ABSORB-ryhmällä A, koska viiden (5) vuoden seuranta oli viimeinen käytäntönsä.

### 8.2.2 Kliiniset tulokset viiden (5) vuoden kuluttua

Viiden (5) vuoden seurannassa iskemiasta johtuvan vakavan sydäntapahduman (määritetään sydänpulmonen, sydäninfarktin tai iskemiasta johtuvan kohdelesion revaskularisaation yhdistelmäolosuhteina) prosenttiosuus oli 3,4 % (taulukko 4). Ainoastaan yksi ei-Q-aaltoon liittyvä sydäninfarkti (troponiiniluippu 2.21 µg/l) esiintyi ei-virtausta johtavasta ahtauman (QCA-varjoainekuvauksessa ahtauman läpimitta 42 %) hoidossa Absorb BVS -järjestelmällä, joka oli 46 päivää aiemmin implantoitu potilaalle, jolla oli yksi rintakipuepisoidei lopettosaa ilman elektrokardiografisesti todettua iskemia. Turvallisuteen liittyvistä syistä polymeeritukirakenne peitettiin lääketä vapauttavalla metallistentillä. Uusia vakavia sydäntapahdumia ei kirjattu kuuden (6) kuukauden ja viiden (5) vuoden välillä. Yhtään tukirakenteen tromboosia ei esiintynyt tutkimus suunnitelman tai Academic Research Consortiumin (ARC) määrittelmien mukaan.

Taulukko 4: Kliiniset tulokset viiden (5) vuoden kuluttua

| Hierarkkiset asteet                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6 kuukautta (N = 30) | 12 kuukautta (N = 29) † | 2 vuotta (N = 29) † | 3 vuotta (N = 29) † | 4 vuotta (N = 29) † | 5 vuotta (N = 29) † |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Sydänkuolema, %                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Sydäninfarkti, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,3 (1)*             | 3,4 (1)*                | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| Q-aaltointarkti                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Ei-Q-aaltointarkti                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3,3 (1)*             | 3,4 (1)*                | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| Iskemiaperäinen kohdelesion uusintarevaskularisaatio, %                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Palloaajennus                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Ohitusleikkaus                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Iskemiasta johtava vakava sydäntapahduma (sydänkuolema, sydäninfarkti tai iskemiasta johtuva TLR, % (n))                                                                                                                                                                                                   | 3,3 (1)*             | 3,4 (1)*                | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| Tukirakenteen tromboosi, %                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0                    | 0                       | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| <b>Huomautukset:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                         |                     |                     |                     |                     |
| • Nimittäjä sulkee pois tutkimushenkilöt, joista ei ole seurantatietoja ja joilla ei esiintynyt seuraavia tapahdumia: kuolema, sydäninfarkti, kaikki revaskularisaatiot (TLR, TVR, NTVR).                                                                                                                  |                      |                         |                     |                     |                     |                     |
| † Yksi tutkimushenkilö keskeytti tutkimuksen virallisesti kuuden (6) kuukauden jälkeen.                                                                                                                                                                                                                    |                      |                         |                     |                     |                     |                     |
| * Tälle tutkimushenkilölle suoritettiin myös kohdelesion revaskularisaatio, jota ei laskettu iskemiasta johtavaksi (suoritetuin läpimitta = 42 %), ja jota seurannut toimenpiteen jälkeinen troponini laskettiin ei-Q-aaltointarkiksi, ja potilas kuoli Hodgkinin tautiin 888 päivää toimenpiteen jälkeen. |                      |                         |                     |                     |                     |                     |

### 8.2.3 Angiografiset, suonensisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) ja valokeroskuvauksen tulokset 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurannassa

Sepelvaltimon kvantitatiivisen varjoainekuvauksen (QCA) tulokset kerättiin lähtötasolta toimenpiteen jälkeen 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurantakäynnillä. 180 päivän tiedot osoittivat hyväksyttävää tukirakenteen menetystä (0,43 ± 0,37 mm), joka jollit mahdollisesti bioaktiivisesta rakenteenmuutoksesta tai mekaanisesta vetäytymisestä. 180 päivän ja kahden (2) vuoden välisen tukirakenteen menetyksen muutos oli erittäin alhainen (0,48 ± 0,28 mm). 180 päivän seurantakäynnin hamaasävy-ultraäänianalyysit (IVUS) osoittivat huomattavaa lumenalueen keskiarvon laskua (6,04 ± 1,12 mm<sup>2</sup> toimenpiteen jälkeen verrattuna arvoon 5,19 ± 1,33 mm<sup>2</sup> 180 päivän seurannassa, p < 0,001). Suonilue pysyi vakona lähtötason ja 180 päivän välillä (13,49 ± 3,74 mm<sup>2</sup> verrattuna arvoon 13,79 ± 3,84 mm<sup>2</sup>), mikä osoittaa, että huomattavaa rakenteellista laajentumista tai supistumista ei tapahtunut. Kahden (2) vuoden seurannassa hamaasävy-ultraäänitutkimusten (IVUS) tuottama havainto oli vähimmäislumenalueen ja keskimääräisen lumenalueen välillä lisääntymisen sekä plakialueen/plakin määrän huomattava vähentyminen kuuden (6) kuukauden ja kahden (2) vuoden välillä.

180 päivän OCT-ryhmässä (n = 13) oli yhteensä 671 näkyvää, silmämääräisesti arvioitavaa tukirakennetta, jotka osoittivat, että 93 % arvioidusta tukirakennesta oli asennut hyvin suonen seinämää vasten ja 99 % oli kuukauden pöhtämää. Sarja-OCT-ryhmällä (n = 7) otettiin sarjakuvat toimenpiteen jälkeen sekä 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurannassa (hoitoalueen mukainen ryhmä). Näkyvien tukirakenneseiden määrä laski lähtötason 403 osasta 368 osaan 180 päivän seurannassa ja 264 osaan kahden (2) vuoden seurannassa (34,5 prosentin lasku kahden vuoden aikana). Ne olivat kaikki hyvin peittyneet ja asennut suonen seinämää vasten. Suoraan ennen eksplantaatiota otettua OCT-kuvaa ja eksplantaation jälkeistä histologiaa vertaava prekliininen analyysi osoittaa, että OCT-kuvauksessa näkyvien tai ei-näkyvien ominaisuuksien (näkyvät tukokset) ja suoneen näkyvän tai ei-näkyvän polyaktydi-polymerin välillä ei korrelaatiota. Tästä syystä näkyvät OCT-ominaisuudet (näkyvät tukokset) eivät aina osoita resorboitumisen puuttumista, mutta näkyvien tukosten puuttuminen OCT-kuvassa vahvistaa resorboitumisen. Lumenin muoto oli normaali ja reunat tasaisia ja hyvin tarkennettuja kaikissa tapauksissa, eikä lumenensisästä kudosta havaittu. Tärkeää on, että lumenin vähimmäis- ja keskimääräinen alue väheni huomattavasti toimenpiteen jälkeen ajan ja 180 päivän seurannan välillä, mutta suureni 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurannan välillä.

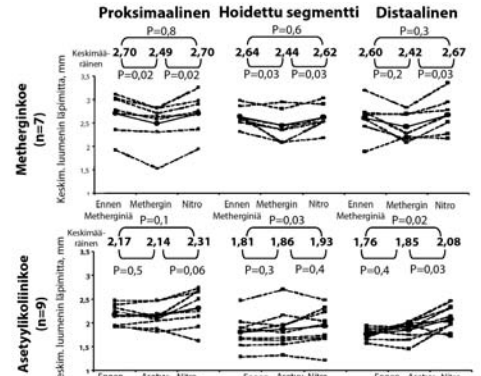
### 8.2.4 Vasomotoriikan toiminnan tulokset kahden (2) vuoden seurannassa

Hoidettujen (tukirakenteella tultujen) segmenttien proksimaalinen, segmenttisäisen ja distaalisen vasomotoriikan toiminta arvioitiin kahden (2) vuoden seurannassa joko endoteelista riippumattomalla vasokonstriktorisella metylylergometrinilaatilla (Methergin, Novartis, Basel, Sveitsi) tai endoteelirippuvaisella vasoaktiivisella asetyylikoliinilla (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japani) paikallaisen käytännön mukaisesti.

Methergin-ryhmässä (n = 7) havaittiin huomattavaa vasokonstriktiota proksimaali- ja tukirakennesegmenteissä (kuva 1). Asetyylikoliini-ryhmässä (n = 9) vasodilaatioita esiintyi viidellä potilaalla, vaikka verisuonen koon yleinen muutos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Nitraalit aiheuttivat huomattavaa vasodilaatioita tukirakenteella varustetuissa ja distaalisissa segmenteissä suhteessa lähtötasoon (ennen asetyylikoliiniä) kahden (2) vuoden seurannassa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että vasomotoriikan toiminta palautui hoidetuissa segmenteissä, kun Absorb-ryhmän A tukirakennesarjelmalla (BVS) on resorboitunut. Lisätietoja verisuonivasteista kerätään käynnissä olevista kliinisistä tutkimuksista.

Parvittalutit eri ajankohtien välillä suoritettiin käyttämällä jatkuvin muuttuihin sovellettavaa Wilcoxon Signed-Rank-testiä.

Kuva 1: Asetyylikoliin ja Metherginin koetulokset proksimaali-, tukirakenne- ja distaalsegmenteissä



### 8.2.5 Tutkimuslöydösten tarkastelu

Tässä prospektiivisessä, yksiryhmäisessä avoimessa tutkimuksessa Absorb BSV -järjestelmä osoittauti huomattavan onnistuneeksi ja turvallisesti, kun implantoinnista oli kulunut ensimmäiset 30 päivää: toimenpiteen onnistumistaso oli 100 %, laitteen onnistumistaso oli 94 %, ja kohdelesion onnistunut revaskularisaatio todettiin toimenpiteen jälkeisissä angiografia- ja ultraäänianalyysissä. Erinomainen kliininen turvallisuus säilyi viiden (5) vuoden ajan ilman sydänkuolemia, kirjattuja iskemiasta johtuvia kohdelesion revaskularisaatiotapahdumia (ID-TLR) tai tukirakenteen vertilupia ei ollut, ja viiden (5) vuoden aikana iämiä ainoastaan yksi ei-Q-aallasta johtuva sydäninfarkti. Huolimatta tenopridiiniilääkityksen lopettamisesta tukirakenteen vertilupaa ei esiintynyt, eikä iskemia aiheuttamaa kohdelesion uudelleentahtumaa havaittu viiden (5) vuoden kuluttua.

Tutkimuksessa käytettiin useita kuvantamismenetelmiä, joiden avulla tehtiin monia tärkeitä löydöksiä. 180 päivän seurannassa havaittiin hyväksyttävää angiografisen tukirakenteen menetyksen (0,43 mm). Se oli suurempi kuin aiemmin XIENCE V -stentissä (SPIRIT FIRST -tutkimus) kuuden (6) kuukauden seurannassa havaittu menetyksen ja saattoi johtua bioaktiivisesta rakenteenmuutoksesta tai mekaanisesta vetäytymisestä. Suonensisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) tulokset osoittivat vähäistä tukirakenteen sisäistä neointimaalista hyperplasiaa; tukirakenteen sisäisen läpimenityksen tulkuma oli 5,32 %, ja tukirakenteen sisäisen neointimalan tilavuus oli 4,09 mm<sup>3</sup>. Tämä vahvisti, että lääkeaineella oli positiivinen vaikutus uudelleentahtautumisen estämisessä.

Kahden (2) vuoden seurannassa angiografiatulokset osoittivat hyväksyttävää tukirakenteen menetystä (0,48 mm) kahden (2) vuoden jälkeen ja vähäistä muutosta kuuden (6) kuukauden seurannasta (0,43 mm) kahden (2) vuoden seurantaan. Sillä vastoin sekä ultraäänin- että valokeroskuvauksiedot osoittivat lumenin suurentumista kuuden (6) kuukauden ja kahden

(2) vuoden välillä. Vastakkaiset löydökset luominen läpimiten muutoksista angiografisen ja sepevaltimotomisen kuvantamisen välillä odotettavasti vahvistusta tulevista kliinisistä tutkimuksista.

Kahden (2) vuoden seurannassa molekyylipainon ja massan vähentyminen oli tapahtunut siinä määrin, että kaikutivystymä oli menettänyt ja tukosia ei enää havaittu suonensisäisessä ultraäänissä, ja vain vähäisiä ultraäänissä näkyviä ominaisuuksia oli jäljellä. Valokeroskuvauksessa (OCT-kuvauksessa) näkyviä, suonen parantumiseen liittyviä ominaisuuksia esiintyi jollakin potillailla. Näillä potillailla OCT-kuva osoitti opitseti homogeenisen suonensisäisen rakenteen, joka yhdessä mahdollisen verisuonen liikkeen palautumisen kanssa viittaa valtimon parantumiseen.

## 8.3 ABSORB-ryhmä B

### 8.3.1 Metodologia ja nykyinen tila

Koska Absorb-tukirakennesarjelmasta turvallisusprofiili havaittiin vahvaksi ryhmän A tutkimuksessa, ABSORB-ryhmän B tutkimukset aloitettiin 13.3.2009 tavoitteena tutkia Absorb BVS -järjestelmää prospektiivisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin tutkimushenkilöitä, joilla oli enintään kaksi nativaa de novo -sepevaltimoleesiota erillisissä epikardiaalisuonissa ja joilla suonen nimellisläpimittojen arvioitiin silmämääräisesti olevan  $\leq 3,0$  mm ja leesion/leesioiden pituuden olevan  $\leq 14$  mm. Tutkimushenkilöille implantoitiin yksi  $3,0 \times 18$  mm:n Absorb BVS -järjestelmällä hoidettua leesiota kohti. Tutkimukseen osallistui kaikkialta tutkimuskeskusta Euroopassa, Australiassa ja Uudessa-Seelannissa.

Ryhmään B rekrytoitiin 101 potilasta (45 potilasta ryhmässä 1, jolle suoritettiin kuvantamisseuranta 180 päivän ja kahden (2) vuoden kuluttua, ja 56 potilasta ryhmässä 2, jolle suoritettiin kuvantamisseuranta yhden (1) vuoden ja kolmen (3) vuoden kuluttua). Rekrytointi suoritettiin loppuun 6.11.2009. Tällä hetkellä kliiniset tiedot ovat saatavilla toimenpiteen jälkeisessä kuuden (6) kuukauden, yhdeksän (9) kuukauden, yhden (1) vuoden, kahden (2) vuoden ja kolmen (3) vuoden seurannassa. Tämän lisäksi ryhmän 1 tutkimushenkilöillä on saatavana angiografiset ja ultraäänitutokset kahden (2) vuoden seurannassa, ja samanlaiset tiedot ryhmän 2 tutkimushenkilöiltä yhden (1) vuoden ja kolmen (3) vuoden seurannassa. Seuranta on käynnissä. Potilaita seurataan viiden (5) vuoden ajan.

### 8.3.2 Kaikki ryhmän B kliiniset tulokset

Tutkimuksessa 5 esiteltään kaikkien ABSORB-tutkimuksen ryhmän B tutkimushenkilöiden (101 tutkimushenkilöä) kolmen (3) vuoden seurannan kliiniset tulokset.

| Taulukko 5: Ryhmän B hierarkkiset kliiniset tulokset (hoitoalueen mukainen ryhmä)                                                                |           |             |             |         |          |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|----------|------------------|
|                                                                                                                                                  | 30 päivää | 6 kuukautta | 9 kuukautta | 1 vuosi | 2 vuotta | kolme (3) vuotta |
|                                                                                                                                                  | N = 101   | N = 101     | N = 101     | N = 101 | N = 100* | N = 100*         |
| Sydänkuolema, %                                                                                                                                  | 0         | 0           | 0           | 0       | 0        | 0                |
| Sydäninfarkti, % (n)                                                                                                                             | 2,0 (2)   | 3,0 (3)     | 3,0 (3)     | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)          |
| Q-aaltointarkti                                                                                                                                  | 0         | 0           | 0           | 0       | 0        | 0                |
| Ei-Q-aaltointarkti                                                                                                                               | 2,0 (2)   | 3,0 (3)     | 3,0 (3)     | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)          |
| Iskemiasta johtuva TLR, % (n)                                                                                                                    | 0         | 2,0 (2)     | 2,0 (2)     | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)          |
| Palloaajennus                                                                                                                                    | 0         | 2,0 (2)     | 2,0 (2)     | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)          |
| Ohitusleikkaus                                                                                                                                   | 0         | 0           | 0           | 0       | 0        | 0                |
| Iskemiasta johtava vakava sydäntapahduma (MACE, sydänkuolema, sydäninfarkti tai iskemiasta johtuva kohdelesion revaskularisaatio, ID-TLR, % (n)) | 2,0 (2)   | 5,0 (5)     | 5,0 (5)     | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10)        |
| Tukirakenteen tromboosi (%)                                                                                                                      | 0         | 0           | 0           | 0       | 0        | 0                |

Tiedot esiteltään prosentteina (potilaiden lukumäärästä); MACE = sydänkuolema, sydäninfarkti (MI) tai iskemiasta johtuva TLR

\* Yhden tutkimushenkilön tietoja ei saatu kahden (2) vuoden seurannan jälkeen.

Koko ryhmän B (101 potilasta) potilaita kolmella esiintyi ei-Q-aaltointarkti, joista kaksi sairaalassa ja yksi 43 päivän kuluttua toimenpiteestä. Setsemän potilaaajennukseen liittyvää iskemia aiheuttamaa kohdelesion revaskularisaatiota on raportoitu kolmen (3) vuoden aikana. Yleinen vakavien sydäntapahdumien prosentti kolmen (3) vuoden seurannassa oli 10,0 %, eikä tutkimussuunnitelman tai Academic Research Consortiumin (ARC) määrittelmien mukaisia sydänkuolemia tai tukirakennetromboosia ole raportoitu.

Koko ryhmän B (101 potilasta) kolmen (3) vuoden tulokset ovat numeerisesti korkeampia kuin ryhmän A (30 potilasta) kolmen (3) vuoden seurannassa. 36 kuukauden seurannan kliiniset tulokset osoittivat 3,4 prosentin vakavien sydäntapahdumien esiintyvyyttä ABSORB-tutkimuksen ryhmässä A ja 10,0 prosentin esiintyvyyttä ryhmässä B. Tämän lisäksi kummassakaan ryhmässä ei raportoitu sydänkuolemia tai tukirakenteen tromboosia. Ryhmän B kliiniset tulokset tukevat edelleen ryhmän A tutkimuksessa määritettyä suotuisuuskysyä ja turvallisutta.

### 8.3.3 Angiografian, suonensisäisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) ja valokeroskuvauksen tulokset 180 päivän, yhden (1) vuoden, kahden (2) vuoden ja kolmen (3) vuoden seurannassa

Ryhmän B alaryhmän 1 (ryhmä B1) 180 päivän seurannan angiografiset tulokset osoittivat 0,19 mm:n menetystä (N = 42), joka on hyvin verrannollinen 0,10 mm:n menetykseen (N = 23), joka havaittiin käytettäessä  $3,0 \times 18$  mm:n everoluissa vapauttavaa XIENCE V -sepevaltimotomistienjärjestelmää (XIENCE V EECSS) SPIRIT FIRST In-First -tutkimuksessa, ja osoittivat parantumista ryhmän A 0,43 mm:n (N = 26) menetykseen verrattuna.

Ryhmällä B1 havaittiin 180 päivän ultraääniseurannassa rajallista tukirakenteen sisäistä neointimaalista hyperplasiaa, jonka aiheuttama tilavuusobstruktio (VO) oli 1,2 % (N = 40) ja neointimaalinen hyperplasia-alue oli 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Tulokset ovat hyvin verrannollisia SPIRIT FIRST -tutkimuksessa saatuihin XIENCE V EECSS -tuloksiin (VO 8,0 % [N = 21], ja NIH 0,56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) ja ryhmän A tuloksiin (VO 5,3 % [N = 25] ja NIH 0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). Kuten ryhmässä A havaittiin, kuuden (6) kuukauden seurannan IVUS-tulokset osoittivat huomattavaa lumenin keskimääräisen alueen vähenemistä (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] toimenpiteen jälkeen verrattuna arvoon 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] 180 päivän seurannassa, p = 0,0048). Suonilue pysyi vertailukelpoisena lähtötason ja 180 päivän välillä (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] verrattuna arvoon 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), mikä osoittaa, että huomattavaa rakenteellista laajentumista tai supistumista ei tapahtunut.

Ryhmän B alaryhmän 2 (B2) angiografiset tulokset yhden (1) vuoden seurannassa osoittivat 0,27 mm:n menetystä (N = 56), joka on hyvin verrannollinen SPIRIT FIRST -tutkimuksessa havaittuun 3,0 × 18 mm:n XIENCE V -stentin 0,23 mm:n menetykseen (N = 22). Yhden (1) vuoden seurannassa ryhmän B2 (N = 54) ultraäänitutkimuksissa havaittiin rajallista tukirakenteen sisäistä neointimaalista hyperplasiaa, jossa tukirakenteen obstruktioprosentti (1,43 %) ja neointimaalinen hyperplasia-alue (0,09 mm²) olivat minimaalisia. Ajan myötä esiintyneistä tilastollisesti merkittävistä, mutta ei kliinisesti oleellista kokonaisplakkialueen lisääntymistä ja samanaikaista verisuonialueen lisääntymistä. Tämän lisäksi keskimääräinen lumenalue lumenalue pysyi suhteellisen vakaina toimenpiteen jälkeisestä ajankohdasta (6,31 ± 0,95 mm²) yhden (1) vuoden seurantaan (6,33 ± 1,17 mm²). OCT-kuvantamisen aikana tukirakenteen keskimääräisessä ja vähimmäisalueella ei esiintynyt lumenalueen muutosta toimenpiteen jälkeen ja yhden (1) vuoden seurannan välillä (N = 21). Vähimmäislumenalue pieneni ja keskimääräinen lumenalue väheni huomattavasti keskimääräisen neointimaalisen alueen kasvuun (1,34 ± 0,67 mm²) seurauksena, mutta ei ollut kliinisesti merkittävä. Lumenalueen ahtautta lisääntyi tilastollisesti merkittävästi toimenpiteen jälkeisestä arvosta 20,2 % yhden (1) vuoden seurannan arvon 26,9 %, mutta tällä ei ollut kliinisesti oleellasta merkitystä. Näitä tietoja tukee edelleen se, että tukirakennelueen pientymistä ei esiintynyt.

Ryhmän B alaryhmän 1 (ryhmän B1) kahden (2) vuoden seurannassa angiografiset kuvantamistulokset osoittivat 0,27 mm:n menetystä (N = 38) tukirakenteesta, mikä sopii yhteen ryhmän B alaryhmän B2 yhden (1) vuoden seurannassa havaitun menetyksen kanssa, mutta on pienempi kuin SPIRIT II -tutkimuksessa raportoitu XIENCE V:n menetys (0,33 mm) (N = 83). Kahden (2) vuoden seurannan IVUS-tiedot (N = 33) paljastivat ainoita tulokset, Absorb BVS:n ominaisen lyödynksen, eli keskimääräinen tukirakennelueen laajenemista kuuden (6) kuukauden ja kahden (2) vuoden seurannan välillä (6,42 vs. 7,08 mm²; p < 0,0001). Tämä laajeneminen oli suurempaa kuin neointimaalisen hyperplasian lisääntyminen, ja siihen liittyi keskimääräinen lumenalueen lisääntyminen (6,36 vs. 6,85 mm²; p = 0,0105). IVUS-lyödyksistä ilmoitettiin parittaisen vertailuanalysin (sarja-analysin) yhteydessä toimenpiteen jälkeisessä (6) kuukauden ja kahden (2) vuoden seurannassa. Myös OCT-tiedoista (N = 23) ilmoitettiin parittaisen vertailuanalysin (sarja-analysin) yhteydessä. Ne osoittivat, että kuuden (6) kuukauden ja kahden (2) vuoden seurantojen välillä keskimääräinen tukirakenteen ydinalue väheni 0,20 mm²:stä 0,15 mm²:iin (p < 0,0001), keskimääräinen neointimaalinen alue kasvoi, mutta pysyi minimaalisena kahden (2) vuoden seurannassa (1,43 vs. 2,11 mm², p < 0,0001), ja keskimääräinen lumenalue pysyi muuttumattomana. Lisäksi keskimääräinen tukirakennelue suureni 7,47 mm²:stä 8,24 mm²:iin (p = 0,0155) toimenpiteen jälkeisessä seurannassa kahden (2) vuoden seurantaan. Tämä viittaa tukirakenteen mekaanisen eheyden heikkenemiseen ja verisuonen mahdolliseen laajenemiseen. Neointimaalinen tukirakennelue oli lähes valmis kuuden (6) kuukauden (98 %) ja kahden (2) vuoden (99 %) seurannassa. Toimenpiteen jälkeisessä kuuden (3) vuoden seurannassa ryhmän B alaryhmän 2 (ryhmä B2, N = 44) ultraäänitulokset paljastivat tukirakennelueen suuremisen (keskimääräinen tukirakennelue 6,35 ± 0,99 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 7,08 ± 1,55 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p < 0,0001) ja lumenin keskimääräisen alueen suuremisen (6,35 ± 1,17 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 6,81 ± 1,62 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p = 0,0006). Lumenin myöhempi suurennuminen on erityisen mielenkiintoista, koska verisuonialue pysyi muuttumattomana (keskimääräinen suonialue 14,43 ± 2,64 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 14,58 ± 2,67 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p = 0,407) neointimaalisen alueen kasvusta huolimatta (0,08 ± 0,13 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 0,28 ± 0,41 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p < 0,0001). Myös kolmen (3) vuoden seurannan valokeroskuvauksen (OCT) tiedot (N=18) paljastivat tukirakennelueen suuremisen yhden (1) ja kolmen (3) vuoden seurantojen välillä (keskimääräinen tukirakennelue 7,51 ± 0,95 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 8,64 ± 2,15 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p = 0,0008). Lumenin alue pysyi suhteellisen vakiona (6,01 ± 1,29 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 6,09 ± 1,67 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p = 0,679). Suonialuetta ei mitattu, koska tutkimusolosuhteet ei pysty rajaamaan ulompaa kirkkomaalua. Yleisesti ottaen neointimaalinen hyperplasia pysyi vähäisenä, vaikka se lisääntyi yhden (1) vuoden seurantaan ja kolmen (3) vuoden seurannan välillä (keskimääräinen neointimaalinen alue 1,41 ± 0,68 mm² yhden (1) vuoden seurannassa vs. 2,35 ± 0,68 mm² kolmen (3) vuoden seurannassa, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Tutkimuslyödyksen tarkastelu

Yhteensä 101 potilasta otettiin mukaan tutkimukseen, ja kliiniset tiedot ovat saatavana kolmen (3) vuoden seurantaan asti koko ryhmästä. Tämän lisäksi kuvantamistiedot ovat saatavana 180 päivän ja kahden (2) vuoden seurannasta 45 potilaalla ryhmässä B1 ja yhden (1) vuoden ja kolmen (3) vuoden seurannasta 56 potilaalla ryhmässä B2. Yleisesti ottaen Absorb BVS -järjestelmä on osoittanut välittömän hoidon onnistumista (toimenpiteen onnistumisprosentti 98 %) ja laiteen 100 % ja turvallisuutta kolmen (3) vuoden ajan implantoinnin jälkeen. Kolmen (3) vuoden seurannassa vakavien sydäntapaturmien (MACE) esiintyvyyttä oli edelleen alhainen: 3,4 % ABSORB-ryhmässä A ja 10,0 % ryhmässä B. Kummassakaan ryhmässä ei raportoitu sydänkuolemia tai tukirakenteen tromboosia. Näitä tulokset tukevat edelleen ryhmien A ja B tutkimuksessa määritettyä suorituskkyä ja turvallisuutta.

Ryhmän B varjoaine kuvauksen tulokset osoittivat, että angiografiassa todettu menetyks näyttäi tasanvoin yhden (1) ja kolmen (3) vuoden seurantaan välillä. Ryhmässä B1 ultraäänitulokset osoittivat tukirakennelueen ja lumenin mittojen suurennuksen kuuden (6) kuukauden ja kahden (2) vuoden seurantojen välillä ja ryhmässä B2 yhden (1) vuoden ja kolmen (3) vuoden välillä, mikä on yhdenmukaista valokeroskuvauksessa havaitun tukirakennelueen laajenemisen kanssa. Tulokset viittaavat tukirakenteen resorbtionumiseen ja siihen liittyvää rakenteen heikkenemiseen. Tämä liittyi on ominainen vain bioreorbtioivien verisuonen tukirakennelajitelmielme, ja se poikkeaa lääkälajetelmeista vapauttavan metallistevntien sarjalajetelmeiden tuloksista, joissa lumenin laajenemista ei ole havaittu<sup>5</sup>. Seuranta on käynnissä. Potilaita seurataan viiden (5) vuoden ajan.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

ABSORB EXTEND -tutkimuksen ensisijainen tavoite on jatkaa Absorb BVS -järjestelmän turvallisuutta ja suorituskkyä arvioimista suuremmalla potilaspopulaatiolla ja laajemmalla maantieteellisellä alueella. Tässä tutkimuksessa kerätään klinisia tietoja lumen laajojen kuvantamismenetelmien vaikutuksista. Hoidetut leesiot ovat hieman monimutkaisempia kuin ne, joita on tutkittu aiemmissa ABSORB-tutkimuksissa. Tutkimuksessa sallitaan pidemmät leesiot, joissa käytetään limitäisiä Absorb BVS -tukirakenteita tai pidempiä Absorb BVS -tukirakenteita sitä mukaa kuin niitä on saatavana. Seuraavassa osassa on yleiskuvauks tutkimussuunnitelmaa ja ABSORB EXTEND -tutkimuksen kliinistä välitutkimustuloksista.

##### 8.4.1 Metodologia ja nykyinen tila

ABSORB EXTEND on prospektiivinen, yksiaikainen, avoin kliininen tutkimus, johon suunnitellaan rekisteröidään enintään 1 000 potilasta enintään 100 tutkimuspakassa ei puollilla maailmalla. Potilaat saavat hoitoa enintään kahteen nativien *de novo* -sevelatimoleesioon, jotka ovat eri epikardiolaalisuonissa. ABSORB EXTEND -tutkimukseen rekisteröidään potilaita, joiden kohdeleesioiden pituus on ≤ 28 mm ja verisuonen viiteko soveltavasti hoidettaviksi Absorb BVS -tukirakenteilla. 3,0 × 18 mm:n Absorb BVS on ollut käytettävissä tutkimuksen rekisteröintivaiheen alusta alkaen. Koot 3,0 × 28 mm, 2,5 × 18 mm, 2,5 × 28 mm, 3,5 × 12 mm, 3,5 × 18 mm ja 3,5 × 28 mm on liitetty tutkimussit sitä mukaa kuin ne ovat

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP Serruys PW, Piek JF. 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 Aug;2(4):339-47.

olleet saatavana. ABSORB EXTEND -tutkimukseen otettiin 807 potilasta ja rekrytointi päättyi loppukoussa 2013. Potilaita seurataan kolmen (3) vuoden ajan.

##### 8.4.2 Yhden (1) vuoden ajalta saatujen kliinisten tulosten yhteenveto (tietojen väliseräys)

ABSORB EXTEND -tutkimukseen 3.12.2012 rekisteröidystä yhteensä 605 potilaasta 37 päivän (30 päivän ± 7 päivän ikkuna), 194 päivän (180 päivän ± 14 päivän ikkuna) ja 393 päivän (365 päivän ± 28 päivän ikkuna) kliiniset seurantatiedot ovat saatavana 591, 537 ja 450 tutkimushenkilöltä (taulukko 6). Yhdistelmätulostuutuijot esitellään käyttämällä tutkimussuunnitelman mukaisia sydäninfarkti (MI) määrittäjiä. Osamutuijot perustuvat ei-hierarkkisiin lukuihin, ellei toisin ilmoiteta.

**Taulukko 6: ABSORB EXTEND Iskemista johtuvien haittavaikutusten tutkimushenkilöimäärät 393 päivän aikana (kaikki tutkimushenkilöt kuuluvat rekisteröityyn populaatioon)**

| Tapahtumat                                                                                                                     | ABSORB EXTEND<br>0–37 päivää<br>(N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0–194 päivää<br>(N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0–393 päivää<br>(N = 450) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Hierarkkinen<br>MACE (vakava<br>sydäntapahduma)                                                                                | 2,4 % (14/591)                            | 3,0 % (16/537)                             | 4,2 % (19/450)                             |
| Hierarkkinen TVF<br>(kohdesuonen<br>hoidon<br>epäonnistuminen)                                                                 | 2,4 % (14/591)                            | 3,4 % (18/537)                             | 4,7 % (21/450)                             |
| Ei-hierarkkiset luvut                                                                                                          |                                           |                                            |                                            |
| Sydänkuolema                                                                                                                   | 0,2 % (1/591)                             | 0,2 % (1/537)                              | 0,2 % (1/450)                              |
| MI (sydäninfarkti)                                                                                                             | 2,4 % (14/591)                            | 2,8 % (15/537)                             | 2,9 % (13/450)                             |
| QMI<br>(Q-aaltoinfarkti)                                                                                                       | 0,7 % (4/591)                             | 0,6 % (3/537)                              | 0,9 % (4/450)                              |
| NQMI (ei-Q-<br>aaltoinfarkti)                                                                                                  | 1,7 % (10/591)                            | 2,2 % (12/537)                             | 2,0 % (9/450)                              |
| ID-TLR                                                                                                                         | 0,3 % (2/591)                             | 0,6 % (3/537)                              | 1,8 % (8/450)                              |
| ID-non-TL TVR<br>(iskemiaperäinen<br>kohdesuonen<br>uusintaravus-<br>kolarisaatio, ei-<br>kohdeleesiota, ei-<br>kohdeleesiota) | 0,0 % (0/591)                             | 0,6 % (3/537)                              | 0,9 % (4/450)                              |
| Tukirakenteen<br>tromboosi                                                                                                     | 0–30 päivää                               | 0–194 päivää                               | 0–393 päivää                               |
| Edhoton                                                                                                                        | 0,3 % (2/591)                             | 0,4 % (2/536)                              | 0,7 % (3/449)                              |
| Mahdollinen                                                                                                                    | 0,2 % (1/591)                             | 0,2 % (1/536)                              | 0,2 % (1/449)                              |
| Edhoton/<br>mahdollinen                                                                                                        | 0,5 % (3/591)                             | 0,6 % (3/536)                              | 0,9 % (4/449)                              |

**Huomautus:** Tutkimushenkilöt lasketaan vain yhden kerran kunkin ajanjakson kunkin tapahtuman osalta.

**Huomautus:** Kaikki taulukon tiedot on laskettu 3.12.2012 mennessä kerättyjen tietojen perusteella.

37 päivän MACE- ja TVF-arvot (2,4 %) johtuivat MI-tapahtumista (10 NQMI- ja 3 QMI-tapahtumaa, hierarkkinen asetelmä), jotka kaikki liittyivät kohdesuoneen. Tämä tutkimusasi ilmeni yksi ARC-määrittelyn mukainen sydänkuolema. 37 päivän seurannan ei-hierarkkinen kokonais-MI-arvo oli 2,4 % (14/591) (10 NQMI- ja 4 QMI-tapahtumaa).

MACE-arvo kasvoi 3,0 prosenttiin kuuden (6) kuukauden seurannassa, mikä oli pääasiassa seurausta 15 hierarkkisesta MI-tapahtumasta ja yhdestä (1) sydänkuolemasta. TVF-arvo oli kuuden (6) kuukauden seurannassa 3,4 % (18/537 [hierarkkisessa asetelmassa yksi (1) sydänkuolema, 15 MI-tapahtumaa ja kaksi (2) iskemiaperäistä kohdesuonen revaskularisaatiota, jotka eivät koskenet kohdeleesiota]). Yksi kuolema, joka tapahtui päivää 108, todettiin ARC-määrittelyn mukaiseksi sydänkuolemaksi (0,2 % 194 päivän seurannassa, 1/537). Tälle potilaalle kohdeleesio ei ollut implantoitu Absorb BVS -tukirakennetta, koska Absorb BVS -tukirakenteen viemiseksi leesiota oli väkisuksa. Sen sijaan käytettiin everolimusilla vapauttavaa metallistevntiä. Samalla aikavälillä ID-TLR-arvo oli 0,6 % (3/537), mikä johtui kahdesta (2) pallolaajennuksen liittyvästä ID-TLR-tapahtumasta ja yhdestä (1) sevelatimoon ohittusieriteeseen liittyvästä ID-TLR-tapahtumasta. ID-non-TL TVR-arvo oli 0,6 % (3/537), ja se johtui kahdesta (2) sevelatimoon ohittusieriteeseen liittyvästä ID-non-TL TVR -tapahtumasta ja yhdestä (1) pallolaajennukseen liittyvästä ID-non-TL TVR -tapahtumasta.

Yhden (1) vuoden seurannassa MACE-arvo oli 4,2 % (19/450 [hierarkkisessa asetelmassa yksi (1) sydänkuolema, 13 MI-tapahtumaa (tutkimussuunnitelman määritelmän mukaan) ja viisi (5) ID-TLR-tapahtumaa]). TVF-arvo oli 4,7 % (21/450 [hierarkkisessa asetelmassa yksi (1) sydänkuolema, 13 MI-tapahtumaa (tutkimussuunnitelman määrittäminen mukaan), viisi (5) ID-TLR-tapahtumaa ja kaksi (2) ID-non-TL TVR -tapahtumaa]). 393 päivän seurannan (tutkimussuunnitelman määritelmän mukainen) ei-hierarkkinen kokonais-MI-arvo oli 2,9 % (13/450) (yhdeksän (9) NQMI- ja neljä (4) QMI-tapahtumaa).

##### 8.4.3 Kahden (2) vuoden ajalta saatujen kliinisten tulosten yhteenveto (tietojen väliseräys)

Ensimmäisten 250 potilaan alaryhmän kahden (2) vuoden seurannassa (758 päivää) (19. heinäkuuta 2013 mennessä kerätyt tiedot) esiintyi yksi sydänkuolema ja 758 päivän MACE-arvo oli alhainen (7,3 %). Myös TLFV (6,9 %) ja TVF-arvo (8,1 %) olivat alhaiset. Lisäksi ARC:n määritelmien mukainen edhoton + mahdollisen tukirakenteen tromboosin arvo 758 päivän seurannassa oli 0,8 % tässä populaatiossa.

**Taulukko 7: ABSORB EXTEND Iskemista johtuvien haittavaikutusten potilasmäärät 758 päivän aikana (250 tutkimushenkilöä kuuluu rekisteröityyn populaatioon)**

| Tapahtumat                                     | 30 päivää,<br>n = 250<br>(30 ± 7 päivää) | 6 kuukautta,<br>n = 250<br>(180 ± 14 päivää) | 1 vuosi,<br>n = 250<br>(365 ± 28 päivää) | 2 vuotta,<br>n = 250<br>(730 ± 28 päivää) |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hierarkkinen, tutki-<br>musuunnitelman<br>muk. |                                          |                                              |                                          |                                           |
| MACE                                           | 2,0 % (5/250)                            | 2,8 % (7/250)                                | 4,4 % (11/250)                           | 7,3 % (18/248)                            |
| TVF                                            | 2,0 % (5/250)                            | 3,2 % (8/250)                                | 4,8 % (12/250)                           | 8,1 % (20/248)                            |
| TLF                                            | 2,0 % (5/250)                            | 2,8 % (7/250)                                | 4,4 % (11/250)                           | 6,9 % (17/248)                            |

| Ei-hierarkkiset luvut                                      | 2,0 % (5/250) | 2,4 % (6/250) | 2,8 % (7/250) | 4,0 % (10/248) |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| MI (tutkimussuun-<br>nitelman muk.)                        |               |               |               |                |
| Sydänkuolema                                               | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/248)  |
| Iskemiaperäinen<br>kohdeleesio<br>revaskularisaatio<br>TLR | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250) | 2,0 % (5/250) | 4,0 % (10/248) |
| Iskemiaperäinen<br>non-TL TVR                              | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,8 % (2/250) | 2,0 % (5/248)  |
| Tukirakenteen<br>tromboosi<br>(APC:n määr-/<br>mahd.)      | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/249) | 0,8 % (2/249) | 0,8 % (2/246)  |

1. Tiedot prosentteissa (niden tutkimushenkilöiden määrä, joilla tapahtuma esiintyi/ tutkimushenkilöiden määrä)
2. TLR = kohdeleesio revaskularisaatio, TV = kohdesuoni
3. MACE = vakavat sydäntapahdumat (sydänkuolema, sydäninfarkti ja iskemiasta johtuvan kohdeleesio revaskularisaation yhdistelmäolosuhteita)
4. TLF = kohdeleesio epäonnistunut hoito (sydänkuolema, kohdesuonen liittyvän sydäninfarkti [TVM]) ja iskemiaperäisen kohdesuonen revaskularisaation [TVR] yhdistelmäolosuhteita)
5. TVF = kohdesuonen epäonnistunut hoito (sydänkuoleman, sydäninfarkti, iskemiaperäisen kohdeleesio revaskularisaation [TLR] ja iskemiaperäisen non-TLR-TV-tapahtuman [kohdesuonen revaskularisaatio, joka ei koske kohdeleesiota] yhdistelmäolosuhteita)

**Johtopäätös:** ABSORB EXTEND -välitutkimuksen tulokset tukevat edelleen Absorb BVS -tukirakenteen turvallisuutta ja suorituskkyä 12 ja 24 kuukauden ajalta suuremmalla populaatiolla, jossa potilailta on pidempiä hoidettavissa olevia ahtautumia. Potilaita seurataan enintään kolme (3) vuotta.

##### 8.5 Absorb BVS -järjestelmän ja XIENCE V -stentin ominaisvakiointianalyysi

**Perustelut ja menetelmä:** Abbott Vascular käyttää XIENCE V -stenteistä satua laajaa kliinistä historiatilastopohjaista kontrolliryhmää, jota verrataan nykyisin saatavana oleviin Absorb BVS -tukirakenteista saatuihin kliinisiin tietoihin. Menetelmä käytetään ominaisvakiointia. Ominaisvakiointianalyysi on luotettava ja yleisesti hyväksytty tilastollinen menetelmä, jota käytetään kliinisissä tutkimuksissa sekä tieteellisissä ja tilastollisissa yhteisöissä ei-satunäytetuista tutkimuksista saatujen tietojen vertailuun. Tällä lähestymistavalla voidaan tarkistaa testi- ja kontrolliryhmän välistä lähtöason epätasapainoa sekä parantaa kummankin ryhmän yhteensopivuutta ja siten vähentää todellisia ja mahdollisia vertailuanalyyseissä olevia poikkeamia. Ominaisvakiointianalyysi on luotettava näiden kahden ryhmän lähtöason ominaisuuksia ja tuottaa luotettavat kliinisten tietojen vertailutulokset. Absorb BVS -tukirakenteen ja XIENCE V -stentin tietojen vertailuun perustuvien kuuden (6) kuukauden ja yhden (1) vuoden ominaisvakiointianalysien tarkemmat tulokset esitellään käyttämällä käänteisen ominaisvakiointianalysin menetelmää (IPSW<sup>6</sup>). Ominaisvakiointianalyysi tehdään myöhempien aikapisteiden kohdalla sitä mukaa, kun käynnissä olevista tutkimuksista saadaan lisää tietoja. Käynnissä olevat kliiniset tutkimukset tukevat tämän vertailututkimuksen tuloksia.

##### 8.5.1 Kuuden (6) kuukauden alttiusanalyysi

Tässä kuuden (6) kuukauden analyysissä käytetään kolmeakymmentäkahdeksaa ABSORB-ryhmän B alaryhmän 1 potilasta sekä 73 a XIENCE V -potilasta, joiden hoitoon käytettiin 3,0 × 18 mm:n stenttejä ja joiden tiedot perustuvat SPIRIT FIRST- ja SPIRIT II -tutkimuksista saatuihin kuuden (6) kuukauden sevelatimoon kvantitatiivisen varjoaine kuvauksen (QCA) tuloksiin. Vakioimattoman kuuden (6) kuukauden seurannan MACE-luvut (vakavien sydäntapaturmien prosenttimäärät) ovat Absorb B1 -ryhmässä 2,63 % (1/38) ja XIENCE V -ryhmässä 4,11 % (3/73).

**Tulokset:** Ominaisvakiointin tuloksena saatiin Absorb BVS -tutkimusryhmän otoskooksi 34 potilasta (vakioimattoman ryhmän 38 potilaasta) ja XIENCE V -tutkimusryhmän otoskooksi 66 potilasta (vakioimattoman ryhmän 73 potilaasta). Tietojen vakiointi tasapainotti lähtöason väestöjakausta ja angiografisia ominaisuuksia tutkimusahoarjon välillä. Kuuden (6) kuukauden seurannassa ryhmien kliiniset ja angiografiset tulokset olivat vertailukelpoisia. Vakioitu kuuden (6) kuukauden seurannan MACE-prosentti oli 2,01 % (0,7/34) Absorb BVS -tutkimusryhmässä ja 5,27 % (3,5/66) XIENCE V -tutkimusryhmässä (taulukko 8). Absorb BVS -tutkimusryhmän alhaisempi MACE-prosentti on yhdenmukainen vakioimattomien tutkimusryhmien tulosten kanssa.

| Taulukko 8: Vakavat sydäntapahdumat kuuden (6) kuukauden kuluttua ominaisvakioiduista tiedoista |                                        |                                   |        |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------|--|
| Kliiniset tulokset<br>kuuden (6)<br>kuukauden kuluttua                                          | Absorb BVS<br>-järjestelmä<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)              | P-arvo |  |
| MACE<br>[95 % CI]                                                                               | 2,01 % (0,7)<br>[0,00 %, 6,73 %]       | 5,27 % (3,5)<br>[0,00 %, 10,66 %] | 0,4398 |  |

Kuuden (6) kuukauden seurannassa laiteen menetyks ominaisvakioiduissa ryhmässä oli Absorb BVS -järjestelmässä 0,14 ± 0,18 mm ja XIENCE V ECSSS -ryhmässä 0,12 ± 0,26 mm, mikä osoittaa merkityksellistä eroa Absorb BVS -järjestelmän ja XIENCE V ECSSS -stentin (P = 0,68) välillä. Myöskin implantoidun lähtien läpimitän ahtausprosentissa segmentin menetyksessä ja segmentin läpimitän ahtausprosentissa ei ilmennyt merkittäviä eroja näiden kahden laitteen välillä ominaisvakioiduissa analyysissä (taulukko 9).

**Taulukko 9: Angiografiset tulokset kuuden (6) kuukauden kuluttua ominaisvakioiduista tiedoista**

| QCA-tulokset kuuden (6) kuukauden kuluttua | Absorb BVS<br>-järjestelmä<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | P-arvo |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|--------|
| Stentin läpimitän ahtausma-%               | 17,59 ± 8,61                           | 15,27 ± 9,50         | 0,2347 |
| Segmentin läpimitän ahtausma-%             | 23,67 ± 9,48                           | 23,83 ± 12,23        | 0,987  |
| Stentin menetyks (mm)                      | 0,14 ± 0,18                            | 0,12 ± 0,26          | 0,6849 |
| Segmentin menetyks (mm)                    | 0,11 ± 0,29                            | 0,08 ± 0,28          | 0,7186 |

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

#### 8.5.2 Yhden (1) vuoden alttiusanalyysi

Ennen ominaisuusvakiointia käytettävissä oli yhteensä 314 Absorb BVS -potilasta, jotka koottiin Absorb BVS -tutkimusryhmästä B ja ABSORB EXTEND -välikatkoksesta, sekä 905 XIENCE V -potilasta, jotka koottiin SPIRIT FIRST-, SPIRIT II- ja SPIRIT III -tutkimusten yhden (1) vuoden seurannoista. Tiedot tutkitun rippumatta hoidossa käytyjen taitteiden koosta. Vakioimattoman yhden (1) vuoden seurannan MACE-luvut (vakavien sydäntapahdusten prosenttimäärät) ovat ABSORB B1 -ryhmässä 5,41 % (17/314) ja XIENCE V -ryhmässä 5,64 % (61/905).

**Tulokset:** Ominaisuusvakioinnin jälkeen vertailuanalyyysiin jäi 282 Absorb BVS -potilasta ja 583 XIENCE V -potilasta. Tutkimusryhmien välinen vertailukelpoisuus parani, suurimmat muutokset havaittiin Absorb BVS -ryhmän ja XIENCE V -ryhmän verisuonivaurioissa, joiden ominaisuuslissa ei enää ollut tilastollisesti merkittävää eroa. MI, ID-TLR, MACE ja TLF (ts. kohdelesion epäonnistunut hoito, joksi määriteltäv sydänmuutos, kohdesuoneen liittyvä sydäninfarkti [MI] ja iskemian aiheuttama kohdelesion revaskularisaatio [ID-TLR]) olivat vertailukelpoisuutta vakiotaisten ryhmien välillä pitvien 37, 193 ja 393 kohdalla. Yhden (1) vuoden seurannan tulosten yhteenveto esitetään **taulukossa 10**. Vakioinnin jälkeen MACE-arvot pysyivät vertailukelpoisina siten, että Absorb BVS -ryhmä tuotti numerisesti pienemmän prosenttimäärän (4,15 %, 11,7/282) verrattuna XIENCE V -ryhmään (5,63 %, 32,8/583). Vastaavissa tukirakenteen/stentin tromboositapauksissa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (0,40 % vs. 0,52 %, P = 0,80).

Taulukko 10: Kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua ominaisuusvakioiduista ryhmistä

| Kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua                    | Absorb BVS (N = 282)       | XIENCE V (N = 583)         | P-arvo |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| MACE [95 % CI]                                                  | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5,63 %<br>[3,76 %, 7,50 %] | 0,35   |
| MI [95 % CI]                                                    | 2,64 %<br>[0,77 %, 4,51 %] | 2,52 %<br>[1,25 %, 3,80 %] | 0,92   |
| ID-TLR [95 % CI]                                                | 1,95 %<br>[0,33 %, 3,56 %] | 3,10 %<br>[1,70 %, 4,51 %] | 0,33   |
| TLF [95 % CI]                                                   | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %] | 5,09 %<br>[3,30 %, 6,87 %] | 0,54   |
| Ehdoton/ mahdollinen tukirakenteen/ stentin tromboosi [95 % CI] | 0,40 %<br>[0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 %<br>[0,0 %, 1,11 %]  | 0,80   |

**Tutkimusryödyösten tarkastelu:** Ominaisuusvakioidulla menetelmällä saavutettiin pyrkimys tasapainottaa ei-ABSORB- ja SPIRIT-tutkimuksista koottujen XIENCE V- ja Absorb BVS -tutkimusryhmien lähtöason ominaisuuksia. Vakioidut tulokset osoittivat, että Absorb BVS -tukirakenne ja XIENCE V -stentti ottaa vertailukelpoisuutta kuuden (6) kuukauden seurannassa laitteen menetyksen suhteen sekä implantaatioita seuraavien kuuden (6) kuukauden ja yhden (1) vuoden seurannoissa saatujen kliinisten tulosten suhteen. Tutkimus tukee edelleen Absorb BVS- ja XIENCE V -laitteiden vertailukelpoisuutta edellä mainituilla vakioimattomien tiedosta löydyillä parametreilla.

#### 8.5.3 Kahden (2) vuoden alttiusanalyysi

19. heinäkuuta 2013 mennessä kerättyjen tietojen osalta, ennen ominaisuusvakiointianalyysia, seurattiin yhteensä 250 BVS- ja 887 XA-potilasta kahden (2) vuoden ajan. Ominaisuusvakioinnin jälkeen vertailuanalyyysiin jäi 178 BVS-potilasta ja 293 XA-potilasta.

**Tulokset:** Ominaisuusvakioinnin jälkeen kahden (2) vuoden Absorb BVS -ryhmän ja XIENCE V -ryhmän MACE- ja TLF-arvot pysyivät yhdenmukaisina (MACE 6,7 % vs. 8,9 % ja TLF 6,2 % vs. 8,2 %). BVS-ryhmässä esiintyi alhaisemmin ID-TLR-arvon ja sydänkuolemien arvon trendi verrattuna XIENCE V -ryhmään, vaikka eivät olleet merkittäviä. Myös kahden (2) vuoden TVF-arvo oli numerisesti alhaisempi BVS-ryhmässä (7,3 % vs. 12,3 %, p = 0,09). Vakioidut ehdottoman mahdollisen tukirakenteen/stentin tromboosiarvot olivat yhdenmukaisina BVS- ja XIENCE V -ryhmissä kahden (2) vuoden seurannassa (0,6 %; 95 % CI [0,01 %, 3,09 %] vs. 1,4 %; 95 % CI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Tärkeimpien tietojen yhteenveto esitetään alla **taulukossa 11**.

Taulukko 11: Kliiniset tulokset kahden (2) vuoden kuluttua ominaisuusvakioiduista ryhmistä

| Kliiniset tulokset kahden (2) vuoden kuluttua         | Absorb BVS (N = 178)       | XIENCE V (N = 293)          | P-arvo |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Sydänkuolema [95 % CI]                                | 0,0 %<br>[0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,30   |
| MI [95 % CI]                                          | 4,5 %<br>[1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 %<br>[2,38 %, 7,47 %]   | 1,00   |
| ID-TLR [95 % CI]                                      | 3,4 %<br>[1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 %<br>[1,89 %, 6,62 %]   | 1,00   |
| TLF [95 % CI]                                         | 6,2 %<br>[3,12 %, 10,79 %] | 8,2 %<br>[5,32 %, 11,94 %]  | 0,47   |
| MACE [95 % CI]                                        | 6,7 %<br>[3,53 %, 11,48 %] | 8,9 %<br>[5,88 %, 12,73 %]  | 0,49   |
| TVF [95 % CI]                                         | 7,3 %<br>[3,95 %, 12,17 %] | 12,3 %<br>[8,76 %, 16,60 %] | 0,09   |
| Ehdoton/mahdollinen tukirakenteen tromboosi [95 % CI] | 0,6 %<br>[0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 %<br>[0,37 %, 3,46 %]   | 0,65   |

**Huomautus:** Osat (sydänkuolema, sydäninfarkti [MI] ja iskemiasta johtuva kohdelesion revaskularisaatio [ID-TLR]) esitetään ei-hierarkkisesti.

**Tutkimusryödyösten tarkastelu:** Absorb BVS -tukirakenteen ja XIENCE V -stentin vertailukelpoisuus osoitettiin kuuden (6) kuukauden seurannassa laitteen menetyksen suhteen (vain ryhmä B) ja kuuden (6) kuukauden ja yhden (1) vuoden seurannoissa saatut kliiniset tulokset olivat vastaavia kahden (2) vuoden kuluttua implantaatioista. Kerätyt tiedot vahvistavat Absorb BVS -tukirakenteen ja XIENCE V -stentin vertailukelpoisuuden ominaisuusvakiointianalyyysin perusteella.

#### 8.6 Bioresorboituvan Absorb-tukirakenneteknologian etu

ABSORB-tutkimuksen ryhmän A klinisessä tutkimuksessa Absorb BVS -tukirakenne osoitti erinomaisia pitkäaikaisia klinisiä tuloksia. MACE-arvot pysyivät alhaisina viiteen (5) vuoteen asti, eikä sydänkuolemia, kohdelesion revaskularisaatioita, Q-aaltoon liittyvää sydäninfarktia ja tukirakenteen tromboosia esiintynyt. ABSORB-tutkimuksen ryhmän B klininen tutkimus vahvistaa nämä löydökset kolmen (3) vuoden seurannassa, mukaan lukien tukirakenteen avoimuus, joka on vastaava kuin XIENCE V -stentillä. Samoin ABSORB EXTEND -tutkimuksen kliniset tulokset kahden (2) vuoden seurannassa tukevat ryhmän A ja ryhmän B tuloksia. Näin ollen Absorb BVS -tukirakenne tarjoaa kaikki lääkeainetta vapauttavan stentin toiminnot ja samalla mahdollisia tulevia, pysyvän metalli-implantin puuttumista johtuvia etuja. Tukirakenteen asettelattien häviämien mahdollista seurauksen parantumisen ja verisuonen toiminnan palautumisen, kuten vasomotoriikan toiminnan tuloksissa kahden (2) vuoden seurannassa on esitetty (esim. **8.2.4–8.2.5**). Pysyvän metalli-implantin puuttuminen verisuonukoduksesta voi helpottaa kohdesuonen/leesion tai sivuhaarojen myöhemmin joko perkutanaa tai kirurgisin menetelmin tehtäviä uusiaainterventioita ja mahdollistaa näin ollen laajamman hoitovaihtoehtojen valikoiman tukirakenteen resorboutumisen jälkeen. Lopuksi voidaan todeta, että pysyvistä metalli-implanteista poiketen polymeeri-implantit eivät aiheuta kivantamisartefakteja ei-invasiivisen CT- tai MRI-kuvauksen aikana. Tästä on se lisäetä, että resorboutuva polymeeritukirakenne voi olla metallisenteistä yhteensopivampi yhä suostumman ei-invasiivisen seurantaekvantumien kanssa, ja se saattaa helpottaa potilasohjainta ja tuottaa taloudellisia etuja.

#### 9.0 POTILAAAN VALINTA JA HOITO

##### 9.1 Potilaskohtainen hoito

Edellä kuvatut riskit ja edut on otettava huomioon jokaisen potilaan osalta ennen Absorb BVS -järjestelmän käyttöä. Potilaan valintakriteereissä on otettava huomioon antitrombosyyttihoidon liittyvät riskit. Erityisen huolellisesti on harkittava potilasta, joilla on lähtäkoissa esiintynyt aktiivinen mahatauti tai mahahaava.

Absorb BVS -järjestelmän kanssa on käytettävä antitrombosyyttilääkitystä. Lääkärin on käytettävä klinisistä SPIRIT-tutkimuksista ja ABSORB-tutkimuksista saatua tietoa yhdessä ajan tasalla olevaa, lääkeainetta vapauttavaa stenttejä/tukirakenteita koskevan kirjallisuuden ja potilaskohtaisen erityisvalintamusten kanssa potilaskohtaisen antitrombosyytti-/antikoagulaatiolääkityksen annoksen ja lääkityksen keston määrittämiseen. Vähintään kuusi kuukautta kestävä lääkitys suositellaan.

Potilaan hoitomyöntyvyyden toimenpiteen jälkeiseen antitrombosyyttihoidon on erittäin tärkeää. Määrätyän antitrombosyyttihoidon ennenaikainen keskeyttäminen voi lisätä vertulpan, sydäninfarktin tai kuoleman riskiä. Jos potilaalle tehdään antitrombosyyttihoidon ennenaikaisia lopettamisia tai tilapäisiä keskeyttämiä vastaa kirurgin toimenpite tai hammashoitotoimenpide ennen sepelvaltimon pallolaajennustoiimenpideä, potilaan ja hoitavan lääkärin on harkittava, onko eurovermuissa vapauttava tukirakenne ja siihen liittyvä suositeltu antitrombosyyttihoido asianmukaisen sepelvaltimon laajennushoitovaihtohtoa. Jos jotta kirurgista toimenpideä tai hammashoitotoimenpideä suositellaan sepelvaltimon pallolaajennustoiimenpiteen jälkeen, toimenpiteen riskit ja edut on arvioitava suhteessa antitrombosyyttihoidon ennenaikaiseen tai tilapäiseen keskeyttämiseen liittyvään mahdolliseen riskiin.

Jos antitrombosyyttihoido on keskeytettävä ennenaikaisesti vakavan aktiivisen verenvuodon seurauksena, potilasta on monitoroitava huolellisesti sydäntapahdumien varalta, ja antitrombosyyttihoido on aloitettava mahdollisimman pian potilaan tilan vakaudutta hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

#### 10.0 KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE

##### 10.1 Käyttöä edeltävä tarkastaminen

Ennen Absorb BVS -järjestelmän käyttöä järjestelmän on otettava varovasti pakkauksesta ja tarkistettava täpumiinen, mutkien tai muiden vaurioiden varalta. Varmista, että tukirakenne ei ulotu röntgenpositiivisia merkkejä pitemmälle ja että se on edelleen hyvin puristettuna pallokatetrit. Järjestelmää ei saa käyttää, jos siinä havaitaan vikaa.

##### 10.2 Tarvittavat materiaalit

- sisäiläajoneuvo vähintään 6F:n/1,8 mm:n/0,070 tuuman kokoinen ja kohdesuoneen oikeanmuotoinen ohjainkatetri
- 2–3 ruiskua (10–20 ml)
- 1 000 yksikköä/500 ml heparinisoitua normaalia suolaliuosta (HepNS)
- 0,036 mm:n (0,014 tuumaa) × 175 cm:n (vähimmäispituus) ohjainvaijeri
- känttyvä hemostaasiventtiili, jonka sisäiläajoneuvo on vähintään 2,44 mm (0,096 tuumaa)
- varjoainetta laimennettuna normaali suolaliuoksen kanssa suhteessa 1:1
- täyttölaite
- kolmitiesukuhana
- väntölaite
- ohjainvaijerin sisäänviejä.

##### 10.3 Verisuonen ja leesiokohdan valinta

- Kvantitatiivista kuvantamista suositellaan kohdesuonen läpimitän lähtöarvon arvioimiseen ja sopivan kokoisin Absorb BVS -järjestelmän valitsemiseen.
- Kohdesuontien ja käytettävien Absorb BVS -järjestelmien läpimität ilmoitetaan **taulukossa 12**.

Taulukko 12: Kohdesuonen läpimitän vaihteluvälit ja käytettävän Absorb BVS -järjestelmän läpimitä

| Kohdesuonen läpimitä, distaalinen ja proksimaalinen | Käytettävän Absorb BVS -järjestelmän läpimitä |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm ja ≤ 3,0 mm                                | 2,5 mm                                        |
| ≥ 2,5 mm ja ≤ 3,3 mm                                | 3,0 mm                                        |
| ≥ 3,0 mm ja ≤ 3,8 mm                                | 3,5 mm                                        |

- Tapaauksissa, joissa kohdesuonen läpimitän ja pituden yhdistelmä on mahdollista hoitaa useammalla kuin yhdellä tukirakennekoolla, lääkärin on päätettävä, minkä koosta tukirakennetta käytetään.

##### 10.4 Valmisteleminen

###### 10.4.1 Pakkauksen poistaminen

**Huomautus:** Kalvopussi toimii steriiliisuojana. Steriili tuote on tämän pussin sisällä – toista pussia ei ole.

- Avaa pussi yläkulmasta.
- Poista sisäänvientijärjestelmän suojaletku varovasti sisäänvientijärjestelmän valmistelemissä varten.
- Varo taivuttamasta tai kiertämisestä hypoteukaa poistamisen aikana.

#### 10.4.2 Kaksikerroksisen holkin poistaminen

- Pida kiinni katetrin distaalisesta varresta toisella kädellä samalla, kun tartut toisella kädellä vain keltaiseen ulkohoalkiin, ja siirrä holkkia varovasti distaalisuunnassa.
- Sisäholkin pituussuuntaan halkio aukkaa ja tulee näkyviin.
- Suojus ja kaksikerroksinen holkki poistetaan samanaikaisesti sisäänvientijärjestelmästä jatkamalla keltaisen holkin siirtämistä distaalisuunnassa, kunnes kaksikerroksisen holkin sisä- ja ulkokerros sekä suojus irtoavat katetrijärjestelmästä. Lisätietoja on osassa **6.1 Tukirakenteen käsitteleminen – varoimet**. Laitetta ei saa käyttää, jos holkkia ei voi poistaa kuvattulla tavalla.
- Varmista, että tukirakenne ei ulotu röntgenpositiivisia merkkejä pitemmälle ja että tukirakenteen tukiosia ole työntynyt ulos rakenteesta. **Järjestelmää ei saa käyttää, jos siinä havaitaan vikaa.**

#### 10.4.3 Ohjainvaijerin luumenin huuhteleminen

- Huuhtele ohjainvaijerin luumienia heparinisoitulla suolaliuoksella, kunnes nestettä tulee ulos ohjainvaijerin ulostuloväestä.  
**Huomautus:** Vältä tukirakenteen käsitteilyä ohjainvaijerin luumenin huuhteleminen aikana, sillä tukirakenteen asento palaa päällä saattaa muuttua.

#### 10.4.4 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen

- Valmistele täyttölaite/ruisku laimennetulla varjoaineella.
- Kiinnitä täyttölaite/ruisku suukuhanaan ja suukuhanaa tuottoa täyttöporttiin. Varo taivuttamasta tuottoen hypoteukaa täyttölaiteeseen/ruiskuun kiinnittämisen aikana.
- Suuntaa sisäänvientijärjestelmä pystyasentoon kalpi alasäpin.
- Avaa suukuhana sisäänvientijärjestelmän ja alipainetta 30 sekunnin ajan. Palauta neutraaliin asentoon ja anna täyttyä varjoaineella.
- Sulje suukuhana sisäänvientijärjestelmästä. Poista kaikki ilma täyttölaitteesta/ruiskusta.
- Toista vaiheet 3–5, kunnes kaikki ilma on poistettu. Jos kuplinta ei loppu, tuotetta ei saa käyttää.
- Jos toimenpiteessä käytettiin ruiskua, kiinnitä valmistettu täyttölaite suukuhanaan.
- Avaa suukuhana sisäänvientijärjestelmään.
- Jätä neutraaliin asentoon.

**Huomautus:** Tuotettaarvan merkitty tukirakenteen läpimitä viittaa laajennetun tukirakenteen sisäläpimitään.

#### 10.5 Sisäänvientitoimenpide

- Valmistele suonen sisäänmenokohta vakioakäytäntöä noudattaen.
- Esilajainen leesiokohda sepelvaltimon pallolaajennuskatetrilla.** Esilajajennus on erittäin suositeltavaa, ja sitä voidaan käyttää myös verisuonen asianmukaiseen laittamiseen.  
**Huomautus:** rajotta PTCA-pallon avulla tehtävän verisuojajennuksen piltuutta, jotta välttään luomasta sellaista suonivaurioaluetta, joka ulottuu Absorb-tukirakenteen ulkopuolelle.
- Potilaalle annetaan vakioannos nitroglyseriiniä sepelvaltimoon ennen suonen viiteläpimitän (RVD) päättämistä kohdealueen sisällä.
- Ylätäpida neutraalia painetta täyttölaitteessa. Avaa käänttyvää hemostaasiventtiiliä niin paljon kuin mahdollista.
- Lataa sisäänvientijärjestelmä ohjainvaijerin proksimaaliosaan pitäen samalla ohjainvaijeria kohdelesion päällä.
- Työnnä sisäänvientijärjestelmä ohjainvaijeria pitkin kohdelesioon. Aseta tukirakenne leesion poikki röntgenpositiivisten palleromerkien avulla. Vahvista tukirakenteen sijaintikohta angiografisesti.
- Huomautus:** Jos tukirakenteen järjestelmä on poistettava ennen aktivoitua, varmista, että ohjainkatetri on asettu samsuuntaisesti tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän kanssa, ja veda tukirakenteen sisäänvientijärjestelmä varovasti ohjainkatetrin sisään. Jos **epätavallista vastusta** tuntuu, missä **tahansa** valheessa vedettäessä tukirakennetta ohjainkatetrin sisään, tukirakenteen sisäänvientijärjestelmä ja ohjainkatetri on **poistettava yhtenä yksikkönä**. Tämä on tehtävä suoraalla visuaalisoinnilla läpivalaisuus käyttämällä.
- Kiristä käänttyvä hemostaasiventtiili. Tukirakenne on nyt valmis aktivoitavaksi.

#### 10.6 Aktivoititoimenpide

- HUOMIO:** Tukirakenteen sisäläpimitä **in vitro**, nimellispaine ja nimellinen puhkeamispain (RBP) on merkitty tuotetaraan.
- Varmista tukirakenteen oikea asento suhteessa kohdelesioon uudelleen ennen aktivoitua röntgenpositiivisia merkkejä käyttämällä.
- Aktivoi tukirakenne hitaasti painaen samalla sisäänvientijärjestelmää **asettellen 2 atm:n lisäyksiä 5 sekunnin välein**, kunnes stentti on laajentunut kokonaan. Ylätäpida painetta 30 sekunnin ajan. Laajenna tukirakenne kokonaan täyttämällä se vähintään nimellispaineeseen. Hyväksytyn kääntönon mukaan pyritään lähtöaktivoitipaineeseen, jolla saavutetaan suunnitellun 1,1 kertaa viiteuosen läpimitä vastavaa tukirakenteen sisäläpimitä.  
**HUOMIO:** Tuotetaraan merkittyä nimellistä puhkeamispainetta 16 atm (1 621 kPa) tai tukirakenteen aktivoitoinnin enimmäisläpimitä ei saa ylittää.
- Tukirakenteen laajentamisen aikana on käytettävä läpivalaisuuskuvastusta, jotta voidaan asianmukaisesti määrittää tukirakenteen optimaalinen läpimitä verrattuna nativin proksimaalisen ja distaalisen sepelvaltimon läpimitään (suonen viiteläpimität). Tukirakenteen optimaalinen laajentaminen ja asianmukainen asettuminen suonen seinämais vasten edellyttävät, että tukirakenne on kultaatteen kosketuksessa valtimon seinämais.
- Mikali tarpeen, sisäänvientijärjestelmä voidaan paineistaa uudestaan tai painetta lisätä, jotta varmistetaan tukirakenteen asianmukainen asettuminen valtimoseinämään. Peltä koko leesiö ja pallolla hoidettu alue (mukaan lukien dissektio) kokonaan Absorb-tukirakenteella siten, että tukirakenne kattaa riittävästi tervettä kudosta leesion proksimaal- ja distalipuolella.
- Tyhjennä pallon alipainestamalla täyttölaiteita 30 sekunnin ajan. Varmista, että pallon on tyhjentynyt kokonaan, ennen kuin siirät sisäänvientijärjestelmää. Jos tukirakenteen sisäänvientijärjestelmää poistettaessa tuntuu epätavallista vastusta, on erityistä huomiota kiinnitettävä ohjainkatetrin sijaintiin.  
**Huomautus:** Katso tukirakenteen sisäänvientijärjestelmän poistamista koskevat ohjeet osasta **10.8 Poistotoimenpide**.

# Absorb

## Biologisk resorberbart vaskulært stillasesystem

### INFORMASJON FOR RESEPTUTSTEDER

#### Innholdsfortegnelse

- 1.0 BESKRIVELSE AV INSTRUMENTET
- Tabell 1: Legemiddelinhold i Absorb BVS
- Tabell 2: *In vitro* instrumentspesifikasjoner
- Tabell 3: Alternativer for indikatorene i TagAlert-vinduet, anvisninger for bruk og avhending
- 2.0 SLIK LEVERES UTSTYRET
- 3.0 INDIKASJONER
- 4.0 KONTRAINDIKASJONER
- 5.0 ADVARSLER
- 6.0 FORSIKTIGHETSREGLER
- 6.1 Håndtering av stillas – forsiktighetsregler
- 6.2 Anleggelse av stillas – forsiktighetsregler
- 6.3 Bruk i forbindelse med andre inngrep
- 6.4 Fjerning av stillas/system – forsiktighetsregler
- 6.5 Etter implantasjon – forsiktighetsregler
- 6.6 Erklæring om magnetisk resonansavbildning
- 6.7 Legemiddelinteraksjoner
- 6.8 Graviditet
- 7.0 BIVIRKNINGER
- 7.1 Observerte bivirkninger
- 7.2 Potensielle bivirkninger
- 8.0 KLINISKE STUDIER AV ABSORB BVS-SYSTEM
- 8.1 Den kliniske studien ABSORB
- 8.2 ABSORB kohort A
- 8.2.1 Metodologi og aktuell status
- 8.2.2 Kliniske resultater etter 5 år
- Tabell 4: Kliniske resultater etter 5 år
- 8.2.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater etter 180 dager og 2 år
- 8.2.4 Resultater for vasomotorisk funksjon etter 2 år
- Figur 1: Resultater fra testing med acetylkolin og Methergin i proksimale og distale segmenter samt segmenter med stillas
- 8.2.5 Diskusjon
- 8.3 ABSORB kohort B
- 8.3.1 Metodologi og aktuell status
- 8.3.2 Kliniske resultater for full kohort B
- Tabell 5: Hierarkiske kliniske resultater for kohort B (ITT-populasjon)
- 8.3.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater etter 180 dager, 1, 2 og 3 år
- 8.3.4 Diskusjon
- 8.4 ABSORB EXTEND
- 8.4.1 Metodologi og aktuell status
- 8.4.2 Sammendrag av kliniske resultater frem til 1 år (interim datainnlevering)
- Tabell 6: ABSORB EXTEND Antall pasienter med iskemidrevede
- 8.4.3 Sammen­drag av kliniske resultater frem til 2 år (interim datainnlevering)
- Tabell 7: ABSORB EXTEND Antall pasienter med iskemidrevede
- 8.5 Analyse av Absorb BVS-systemet og XIENCE V, justert for tilbøyelighetscore
- 8.5.1 6-måneders tilbøyelighetsanalyse
- Tabell 8: MACE etter 6 måneder fra IPSW-justerte data
- Tabell 9: Angiografiske resultater etter 6 måneder fra IPSW-justerte data
- 8.5.2 1-års tilbøyelighetsanalyse
- Tabell 10: Kliniske resultater etter 1 år fra IPSW-justerte kohorter
- 8.5.3 2-års tilbøyelighetsanalyse
- Tabell 11: Kliniske resultater etter 2 år fra IPSW-justerte kohorter
- 8.6 Nyten av Absorb biologisk resorberbart stillasteknologi
- 9.0 PASIENTVALG OG BEHANDLING
- 9.1 Individualisert behandling
- 10.0 BRUKSVEILEDNING FOR LEGGEN
- 10.1 Inspeksjon før bruk
- 10.2 Nødvendige materialer
- 10.3 Valg av kar og lesjon
- Tabell 12: Målkarets diameterområder og Absorb BVS-diameter som skal brukes
- 10.4 Klargjøring
- 10.4.1 Fjerning av emballasjen
- 10.4.2 Fjerning av tolags hylse
- 10.4.3 Skylling av ledesondens lumen
- 10.4.4 Klargjøring av utleggingssystemet
- 10.5 Utleggingsprosedyre
- 10.6 Anleggesesprosedyre
- 10.7 Ytterligere ekspansjon av anlagt stillas
- 10.8 Prosedyre for fjerning

#### 1.0 BESKRIVELSE AV INSTRUMENTET

Et Absorb biologisk resorberbart vaskulært stillasesystem (BVS) omfatter:

- Et forhåndsmontert stillas av polymer poly (L-laktid) (PLLA), belagt med en blanding av det anti-proliferative legemidlet everolimus og polymer poly (D,L-laktid) (PDLLA) i forholdet 1:1. Tilgjengelig dose av everolimus på stillaset vises i **Tabell 1**.

Tabell 1: Legemiddelinhold i Absorb BVS

| Stillasdi­ameter (mm) | Stillas­len­de (mm) | Medikamentdose (µg) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 2,5, 3,0              | 8                   | 76                  |
| 2,5, 3,0              | 12                  | 114                 |
| 2,5, 3,0              | 18                  | 181                 |
| 2,5, 3,0              | 23                  | 228                 |

7. Varmista tukirakenteen sijainti ja aktiivointi käyttämällä angiografian vakiomenetelmiä. Optimaalisten tulosten saavuttamiseksi koko ahtautunut valtimosegmentti on peitettävä tukirakenteella. Tukirakenteen laajentamisen aikana on käytettävä läpivalaisukuvausta, jotta voidaan asianmukaisesti määrittää laajentuneen tukirakenteen optimaalinen läpimitta verrattuna proksimaalisen ja distaalisen sepelvaltimon läpimittaan. Optimaalisen laajennuksen edellytyksenä on, että tukirakenne on kauttaaltaan kosketuksessa valtimon seinämään. Sitä voidaan edistää rutiniinomaisella angiografialla, suonensisäisellä ultraäänellä (IVUS) tai valokerroskuvauksella (OCT).
8. On suositeltavaa laajentaa tukirakennetta edelleen jäykällä pallolla osan 10.7 ohjeiden mukaisesti siten, että edelleen laajennettu osa pysyy tukirakenteen sallittujen laajennusrajojen sisällä.

#### 10.7 AKTIVOIDUN TUKIRAKENTEEN LAAJENTAMINEN EDELLEEN

1. AKTIVOITUJA TUKIRAKENTEITA EI SAA JÄTTÄÄ VAILLAINAISESTI LAAJENNETUIKSI. Aktivoitujen tukirakenteiden pitäisi asettua hyvin suonen seinämää vasten. Jotta tukirakenne asettuu optimaalisesti suonen seinämää vasten, on suositeltavaa laajentaa tukirakennetta edelleen matalaprofiilisella, jäykällä korkean paineen pallolla siten, että edelleen laajennettu osa pysyy tukirakenteen sallittujen laajennusrajojen sisällä. Tuetun osan poikki on mentävä uudestaan ohjainvaijerin kärki taitettuna ja tukirakenteen sijaintikohtaa muuttamatta. Tukirakennetta saa laajentaa edelleen vain pallolla, jotka sopivat tukirakenteen sisälle. **Vai­l­lun jäy­kän pal­lon yhteenso­pi­vuus­tu­l­uk­ko­a on tarkas­te­l­ta­va huolellisesti ennen laajentamista, ja asianmukaista enimmäispainetta on käytettävä, jotta voidaan varmistaa, että tukirakennetta ei laajenneta liikaa.** Kaikkien tukirakennekokojen laajennusraja on 0,5 mm suurempi kuin nimellisläpimitta.
- HUOMIO: Tukirakennetta ei saa laajentaa yli laajennusrajan, joka on 0,5 mm suurempi kuin nimellisläpimitta. Tukirakenne voi vaurioitua, jos sitä laajennetaan liikaa.
- | Tukirakenteen nimellisläpimitta | Laajentamisraja                          |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| 2,5 mm                          | 3,00 mm                                  |
|                                 | Laajennuksen jälkeinen enimmäisläpimitta |
| 3,0 mm                          | 3,50 mm                                  |
|                                 | Laajennuksen jälkeinen enimmäisläpimitta |
| 3,5 mm                          | 4,00 mm                                  |
|                                 | Laajennuksen jälkeinen enimmäisläpimitta |
2. Jos leesion ja pallolla hoidetun alueen peittämiseen tarvitaan useampi kuin yksi Absorb BVS -järjestelmä, on suositeltavaa välttää mahdollisten rakojen aiheuttamat uudelleenahautumat asettamalla tukirakenteet päällekkäin vähintään 1 mm:n ja enintään 4 mm:n verran. Tukirakenteiden väliset raot estetään varmistamalla, että toisen Absorb BVS -järjestelmän pallon merkirenkaat ovat aktivoidun tukirakenteen sisällä ennen sen laajentamista. Yhden leesion hoitamiseen suositellaan enintään kahden Absorb BVS -järjestelmän käyttöä.
3. Varmista, että tukirakenteen lopullinen läpimitta vastaa viitesuonen läpimittaa, jotta **TUKIRAKENNE ASETUU HYVIN SUONEN SEINÄMÄÄ VASTEN**. Varmista uudelleen tukirakenteen sijainti ja angiografian tulokset. Toista täytöt, kunnes tavoitteet on saavutettu.

#### 10.8 Poistotoimenpide

**Tukirakenteen sisäänvientikateetri/edelleen laajentamiseen käytetyn pallon poistaminen aktivoidusta tukirakenteesta:**

1. Tyhjännä pallo alipaineistamalla täyttölaitetta. Suurten ja pitkien pallojen tyhjennys kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Varmista pallon tyhjentymisen läpivalaisuulla.
2. Alipaineista täyttölaitetta tai aseta se neutraaliin paineeseen.
3. Avaa kääntyvä hemostaasiventtiili kokonaan.
4. Aseta ohjainkatetri tukevasti aivan sepelvaltimon aukon ukopuolelle ja kiinnitä se paikalleen. Aseta ohjainvaijeri tukirakennesegmentin poikki.
5. Poista tukirakenteen sisäänvientijärjestelmä varovasti hitaalla ja tasaisella paineella.
6. Kiristä kääntyvä hemostaasiventtiili.
- Jos poistettaessa katetria aktivoidusta tukirakenteesta havaitaan vastusta, paranna pallon kääntymistä uudelleen kokoon seuraavalla tavalla.
- Täytä pallo uudelleen nimellispaineeseen, tyhjännä se ja vaihda paine neutraaliin.
  - Toista edellä olevat vaiheet 1–5.
  - Varmista, että tukirakenne asettuu optimaalisesti suonen seinämää vasten arvioimalla uudelleen tuettu alue sen jälkeen, kun pallo on poistettu.
- Huomautus: Jos sen jälkeen, kun pallo on onnistuneesti poistettu aktivoidusta tukirakenteesta, tuntuu **vastusta missä tahansa vaiheessa** vedettäessä tukirakenteen sisäänvientijärjestelmää tai edelleen laajentamiseen käytettyä palloa ohjainkatettriin sisään, **koko järjestelmä on poistettava yhtenä yksikkönä**. Yksityiskohtaiset sisäänvientijärjestelmän poistamisohjeet annetaan kohdassa **6.4 Tukirakenteen/järjestelmän poistaminen – varotoimet**.

| Stillas diameter (mm) | Stillaslengde (mm) | Medikamentdose (µg) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| 2,5, 3,0              | 28                 | 276                 |
| 3,5                   | 12                 | 135                 |
| 3,5                   | 18                 | 197                 |
| 3,5                   | 23                 | 246                 |
| 3,5                   | 28                 | 308                 |

- Fire røntgentette markører på enderingene av stillaset markerer stillaslengden for anleggelse og etter ekspansjon i arterien, ellersom Absorb BVS ikke er synlig under fluoroskopi.
- To røntgentette markører, plassert under ballongen, markerer ved fluoroskopi arbeidslengden til ballongen og plasseringen av det ikke-anlagte stillaset i stillasutleggingsssystemet.
- Absorb BVS-systemet har et stillasutleggingsssystem for rask utskifting (RX).
- To proksimale skaffmarkører for utleggingsssystemet (95 cm og 105 cm proksimalt for den distale spissen) angir utleggingssystemets posisjon i forhold til enden av brakialt eller femoralt ledetekater. Katerets arbeidslengde er 143 cm.
- En endring i skaffets farge markerer snittet der ledesonden kommer ut.

Tabell 2: In vitro instrumentspesifikasjoner

| Stillas diameter (mm) | Stillaslengde (mm) | * Minimum kompatibilitet med ledetekater (ID) | ** In vitro nominelt stillastrykk |     | Nominelt sprengtrykk – RBP |      | Stillasfritt område (%) |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-----|----------------------------|------|-------------------------|
|                       |                    |                                               | atm                               | kPa | atm                        | kPa  |                         |
| 2,5                   | 8                  | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 68                      |
| 2,5                   | 12                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 68                      |
| 2,5                   | 18                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 68                      |
| 2,5                   | 23                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 68                      |
| 2,5                   | 28                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 68                      |
| 3,0                   | 8                  | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                 | 709 | 16                         | 1621 | 72                      |
| 3,0                   | 12                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                 | 709 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,0                   | 18                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                 | 709 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,0                   | 23                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                 | 709 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,0                   | 28                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 7                                 | 709 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,5                   | 12                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,5                   | 18                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,5                   | 23                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 73                      |
| 3,5                   | 28                 | 6F (0,070"/1,8 mm)                            | 6                                 | 608 | 16                         | 1621 | 74                      |

\* Se spesifikasjonene til hver enkelt tilvirker for (F)-ekvivalent.

\*\* Sørg for fullstendig anleggelse av stillaset (se avsnitt **10.6 Anlegelsesprosedyre**). Anleggestrykk skal baseres på lesjonens egenskaper.

- TagAlert er en ikke-steril temperaturføler for forsendelse og oppbevaring av Absorb BVS-systemet. Før du bruker produktet bør du sjekke TagAlert-indikatoren som ses gjennom vinduet på baksiden av produktesken. Indikatoren skal kun vise et OK som angitt på det digitale displayet (**Tabell 3A**). Hvis noe annet vises (**Tabell 3B**), må produktet ikke brukes.

Tabell 3: Alternativer for indikatorene i TagAlert-vinduet, anvisninger for bruk og avhending

|   | Vindusindikator | Bruksanvisning | Avhendingsanvisning                                                                                               |
|---|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                 | Bruk           | <br>TagAlert er en batteridrevet anordning. Ta TagAlert ut av esken og kast den i samsvar med lokale forskrifter. |
| B |                 | Ikke bruk      |                                                                                                                   |

## 2.0 SLIK LEVERES UTSTYRET

**Sterilt** – Dette instrumentet er sterilisert med elektronstråling. Ikke-pyrogent. Må ikke brukes hvis emballasjen er åpnet eller skadet.

Dette engangsstyret kan ikke brukes på nytt på en annen pasient, da det ikke er konstruert for å virke på korrekt måte etter første gangs bruk. Endringer i mekaniske, fysiske og/eller kjemiske egenskaper som oppstår under gjentatt bruk, rengjøring og/eller resterilisering kan kompromittere konstruksjonens og/eller materialesens integritet. Dette kan føre til kontaminering via smale gap og/eller åpninger, og vil kunne redusere anordningens sikkerhet og/eller ytelse. Manglende original merking kan føre til feil bruk og kan hindre sporbarheten. Manglende original emballasje kan føre til skade på utstyret, tap av sterilitet og fare for skade på pasienten og/eller brukeren.

**Innhold** – Ett (1) Absorb biologisk resorberbart vaskulært stillasesystem; én (1) TagAlert temperaturføler

**Oppbevaring** – Oppbevares ved eller under 25 °C (77 °F), avvik tillatt til 30 °C (86 °F).

### 3.0 INDIKASJONER

Absorb BVS er et midlertidig stillas indikert for forbedring av koronar luminal diameter som til slutt vil resorberes og potensielt legge til rette for normalisering av karfunksjonen hos pasienter med iskemisk hjertesykdom grunnet *de novo* native koronararterielesjoner. Lengden på den behandlede lesjonen skal være mindre enn nominell stillaslengde (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) med referansekar diameter ≥2,0 mm og ≤3,8 mm.

### 4.0 KONTRAINDIKASJONER

Absorb BVS-systemet er kontraindisert for bruk til:

- Pasienter som ikke kan gis blodplatehemmende og/eller antikoagulerende behandling

- Pasienter med kjent overfølsomhet overfor eller kontraindisering for aspirin, både heparin og bivalirudin, klopidoogrel, tiklopidin, prasugrel og ticagrelor, everolimus, poly (L-laktid), poly (D,L-laktid) eller platina, eller med følsomhet overfor kontrastmiddel, som ikke kan premedisineres tilstrekkelig

### 5.0 ADVARSLER

- De potensielle langsiktige fordelene med Absorb koronar enhet sammenlignet med de tilgjengelige behandlingene vil bli bekreftet i ytterligere kliniske studier.
- Dette produktet bør ikke brukes på pasienter som sannsynligvis ikke vil følge den anbefalte blodplatehemmende behandlingen.
- Ettersom bruken av dette produktet medfører risiko for stillastrombose, vaskulære komplikasjoner og/eller blødninger, er det nødvendig å velge ut pasienter med stor omhu.
- Oral administrasjon av everolimus kombinert med syklosporin har vært forbundet med økt konsentrasjon av kolesterol og trykkløysider i serum. Derfor bør pasientene overvåkes for endringer i lipidprofiler.
- Personer med allergi mot poly (L-laktid), poly (D,L-laktid), everolimus eller platina kan få en allergisk reaksjon på dette implantatet.
- Det frarådes å behandle pasienter med lesjoner med sterk vridning proksimalt for eller i lesjonen.
- Utstyr (dvs. ledehylser) som reduserer den indre diameteren til ledetekateret utenfor Absorb BVS-systemets minimumskompatibilitet med ledetekater (**Tabell 2**), må ikke brukes sammen med Absorb BVS-systemet. Ikke sett en 5-6 eller en 6-7 ledehylse i et 6F eller 7F ledetekater, da dette vil føre til en indre diameter som er for liten til å brukes med et Absorb BVS-system.
- Ballongdilatasjon av enhver celle av et anlagt Absorb BVS kan føre til stillaskade.
- Det anbefales omhyggelig valg av mållejosens referansekar diameter i forhold til stillas diameter, samt adekvat klargjøring av lesjonen for implantasjon av stillaset, for å minimere mulig fare for skade på stillaset under anleggelse. Det anbefales ikke å behandle pasienter som har lesjoner som hindrer fullstendig oppløsning av en angioplastiskballong (eksempel: en svart forkalket lesjon som ikke er gitt tilstrekkelig lesjonsklargjøring eller en lesjon som ved visuell estimering har mer enn 40 % reststenose etter forhåndsdilatering).

### 6.0 FORSIKTIGHETSREGLER

#### 6.1 Håndtering av stillas – forsiktighetsregler

- Kun til engangsbruk og en enkelt innsetning**. Må ikke resteriliseres eller gjenbrukes. Merk deg produktets "Brukes innen"-dato, angitt på emballasjen.
- Ikke fjern stillaset fra utleggingsssystemet**, da fjerning kan skade stillaset og/eller føre til stillasembolisering. Stillasesystemet er beregnet på å virke sammen som et system.
- Dette utleggingsssystemet bør ikke brukes sammen med andre stenter.
- Det må utvises særlig varsomhet slik at stillaset ikke håndteres eller forstyrres på noen måte på ballongen. Dette er spesielt viktig når kateteret fjernes fra emballasjen, ved plassering over ledesonden og ved innføring gjennom adapteren for den roterende hemostaseventilen og ledetekaterets nav.
- Ikke rørør eller håndter stillaset** med fingrene, dette kan skade belegget, forurense stillaset eller føre til at stillaset løser fra utleggingsballongen.
- Ballongen må kun fylles med egnete media. Luft eller annet gassmedium må ikke brukes til å fylle ballongen, da dette kan gi ujevn ekspansjon og vanskeliggjøre anleggelse av stillaset.
- Stillasimplantasjon må **kun** utføres av leger som har gjennomgått relevant opplæring.

- Anleggelse av stillas bør kun utføres på sykehus som kan utføre akutt bypasskirurgi i koronararterien (CABG).
- Etterfølgende restenose kan gi behov for gjentatt dilatasjon av arteriesegetmetet der stillaset sitter. Langtidseffekten av gjentatt dilatasjon av endotelialiserte stillaser er for tiden ukjent.

### 6.2 Anleggelse av stillas – forsiktighetsregler

- Utleggingsssystemet må ikke klargjøres eller forhåndstyles før stillaset anlegges**, bortsett fra slik det er anviset. Bruk ballongrenseteknikken som beskrives i avsnitt **10.4.4 Klargjøring av utleggingsssystemet**.
- Utfør en omhyggelig måling av diameteren på referansemållejosnen for å unngå overekspansjon av stillaset og dermed sikre god stillasplassering. Dette vil redusere risikoen for å skade stillaset.
- Når utleggingsssystemet føres inn i blodåren, må det ikke induseres negativt trykk på utleggingsssystemet. Dette kan føre til at stillaset løser fra ballongen.
- Kateteret må ikke visr mer enn én (1) full omdreining.
- Vær forsiktig når Absorb BVS føres over lesjonen. Gjentatte forsøk på å krysse en lesjon kan føre til at stillaset skades eller løser.
- Implantasjon av et stillas kan medføre disseksjon av karet distalt og/eller proksimalt for stillaset, og kan forårsake akutt lukking av karet med påfølgende behov for ytterligere inngrep (CABG, ytterligere dilatasjon, anleggelse av flere stillaser eller annet).
- Stillaset må ikke ekspanderes dersom det ikke er riktig plassert i karet. (Se avsnitt **6.4 Fjerning av stillas/system – forsiktighetsregler**).
- Ved behandling av flere lesjoner i samme kar må den distale lesjonen støttes/stentes for den proksimale. Anleggelse av stillas/stent i denne rekkefølgen gjør at man unngår å krysse proksimalt stillas ved anleggelse av distal(t) stillas/stent, og dermed reduseres faren for å skade eller løse det proksimale stillaset.
- Unngå anleggelse av stillaser over sidegrenen med diameter ≥ 2,0 mm**.
- Den oppblåste ballongens diameter i systemet som brukes til anleggelse av stillaset, bør være tilpasset diameteren på karet. For å sikre full ekspansjon av stillaset bør ballongen blåses opp minst til nominelt trykk.
- Overskrid ikke det nominelle sprengtrykket (RBP) angitt på produktetiketten**. Kontroller ballongtrykket under fylling. Bruk av høyere trykk enn det som er angitt på produktetiketten, kan føre til at ballongen sprekker, hvilket kan medføre skade på og disseksjon av intima.
- Metoder for uthenting av stillaser (bruk av ytterligere ledesondor, slynger og/eller pinsetter) kan medføre ytterligere traume i koronarvaskulaturen og/eller det vaskulære tilgangsstedet. Komplikasjoner kan omfatte blødning, hematom eller pseudoaneurisme.
- Når det er behov for flere Absorb biologisk resorberbare vaskulære stillaser og legemiddelleuerende stenter, må det kun brukes Absorb biologisk resorberbare vaskulære stillaser eller everolimuseluerende stenter. Mulig interaksjon med andre legemiddelleuerende stenter eller belagte stenter har ikke blitt undersøkt, og bør unngås.
- Grad av pasienteksposering for legemiddel og polymer har direkte sammenheng med antallet implanterte stillaser. En pasient kan motta opptil en total stillaslengde på 94 mm.
- Man har ingen data om sikkerheten og effektiviteten av Absorb BVS hos pasienter som tidligere er gitt brakyterapi for mållejosnen, eller for bruk av brakyterapi for restenose i en Absorb BVS. Både vaskulær brakyterapi og Absorb BVS påvirker remodellering av arterien. Synergien mellom disse to behandlingene er ikke påvist.
- Ettedilatasjon av en ikke-elastisk ballong anbefales** i henhold til instruksjonene i avsnitt **10.7**, så lenge det etterdilaterate segmentet ligger innenfor stillasetets tillatte ekspansjonsgrenser.
- Et ikke-ekspandert stillas kan trekkes tilbake inn i ledetekateret **kun én gang**. Et ikke-ekspandert stillas må ikke gjeninnføres i arterien etter å ha blitt trukket inn i ledetekateret. Påfølgende bevegelse inn og ut gjennom ledetekaterets distalende bør unngås, da stillaset kan skades eller løse når det trekkes tilbake inn i ledetekateret.
- Dersom det merkes motstand under fjerningen av det utløste Absorb BVS-systemet, må du følge trinnet som beskrives i avsnitt **6.4 Fjerning av stillas/system – forsiktighetsregler**.
- I det sjeldne tilfellet av akutt okklusjon etter anleggelse av stillaset kan det utføres en nødimplantasjon som anleggelse innenfor stillaset, slik at Absorb BVS er fullstendig dekket av nødimplantatet. All brå lukking må behandles som akutt i samsvar med sykehushets prosedyrer.
- Merk:** Det anbefales å nødimplantasjon utføres med en everolimuseluerende stent av metall, med passende størrelse.

### 6.3 Bruk i forbindelse med andre inngrep

- Mens klargjøring av kar i komplekse lesjoner kan omfatte bruk av ulike mekaniske aterektomiordaninger, er ikke sikkerheten og effektiviteten blitt formelt etablert i kliniske studier med bruk av enten mekaniske aterektomienheter (retningsbestemte aterektomikateetre, roterende aterektomikateetre) eller katetre for laserangioplastikk i forbindelse med implantasjon av Absorb BVS.

### 6.4 Fjerning av stillas/system – forsiktighetsregler

- Fjerning av stillasutleggingsssystemet for anleggelse av stillaset: Hvis det er behov for å fjerne et stillasesystem for anleggelse, må du påse at ledetekateret er koaksialt plassert i forhold til stillasutleggingsssystemet, og deretter trekke stillasutleggingsystemet forsiktig inn i ledetekateret. Hvis du **toler uvanlig motstand når som helst** når du trekker stillaset tilbake inn i ledetekateret, må stillasutleggingsssystemet og ledetekateret **fjernes som en enkelt enhet**. Det bør gjøres under direkte visualisering med fluoroskopi.
- Tilbaketrekking av stillasutleggingsssystemet/postdilatasjonsballongen fra det anlagte stillaset:
  - Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på oppløsningsutstyret. Større og lengre ballonger vil ta mer tid (opp til 30 sekunder) å tømme enn mindre og kortere ballonger. Bekreft ballongtømming under fluoroskopi.
  - Still inn oppløsningsutstyret til å gi "negativt" eller "nøytral" trykk.
  - Stabiliser ledetekaterets stilling rett utenfor koronar ostium og forankre. Hold ledesonden på plass over stillassegmentet.
  - Fjern stillasutleggingsssystemet forsiktig med jevnt trykk.
  - Stram til den roterende hemostaseventilen.

**Merknader:**

- Hvis du finner motstand under tilbaketrekking av kateteret fra det utlagte stillaset, kjener du følgende metode til å bedre ballonginntrekkingen:
  - Blås opp ballongen til nominelt trykk igjen, tøm og endre trykket til nøytral.
  - Gjenta trinn 1–5 ovenfor.
- Hvis du etter vellykket tilbaketrekking av ballongen fra det utlagte stillaset skulle føle **noen som helst motstand når som helst** når du trekker stillasutleggingsssystemet eller postdilatasjonssystemet tilbake inn i ledetekateret, **må hele systemet fjernes som en enkelt enhet**.

- Hvis disse trinnene ikke følges, og/eller hvis det brukes for stor kraft på utleggingssystemet, kan det føre til tap eller skade på stillaset og/eller på utleggingssystemets komponenter.
- Hvis ledesondens posisjon må opprettholdes for deretter å få tilgang til arterien/lesjonen, lar du ledesonden stå igjen og fjerner alle øvrige systemkomponenter.

#### 6.5 Etter implantasjon – forsiktighetsregler

- Hvis det er nødvendig å krysse et nytlig anlagt stillas** med en ledesonde, ballong, et utleggingssystem eller kateter for avbildning, må man utvise varsomhet for å unngå å endre stillasets geometri.
- Det bør gis blodplatehemmende behandling etter inngrepet (se avsnitt **9.1 Individualisert behandling**).

#### 6.6 Erklæring om magnetisk resonansavbildning

Sammenligning med XIENCE PRIME-metallstenter\* indikerer at Absorb BVS er MR-tilpasset og derfor trygt kan skannes under følgende vilkår:

- Statisk magnetfelt på 3 Tesla eller mindre
- Romlig gradient på 2500 gauss/cm eller mindre
- Maksimal gjennomsnittlig heikropps spesifikk absorpsjonsrate (SAR) på 2,0 W/kg (normal driftsmodus) i opptil 15 minutters skanning for hver sekvens

Absorb BVS skal ikke migrere i dette MR-miljøet, og det er heller ikke noen sikkerhetsrisiko forbundet med oppvarming av stillas eller markører. Det forventes ingen problemer forbundet med virkningen av ovennevnte MR-miljø på legemiddelinholdet eller legemidlets frisettingshastighet. På grunn av materialets egenskaper vil de samme MR-restriksjonene som gjelder for XIENCE PRIME-stenten, gjelde mer konservativt for Absorb BVS. Det er ukjent om MR-bildekvaliteten blir redusert hvis det aktuelle området er i nøyaktig det samme området eller relativt nær plasseringen av et Absorb BVS-stillas.

\*Ikke-klinisk testing ble gjennomført på XIENCE PRIME-enheter i enkle og overlappende konfigurasjoner på opptil 71 mm i lengde, og resultatene er arkivert hos Abbott Vascular.

#### 6.7 Legemiddelinteraksjoner

Everolimus metaboliseres i stor grad av cytokromet P4503A4 (CYP3A4) i tarmveggene og leveren, og er et substrat for det efflukstransporterende P-glykoproteinet. Everolimus har også vist seg å redusere clearance av enkelte reseptpliktige legemidler ved oral administrasjon sammen med syklosporin (CsA). Når everolimus gis som et oralt legemiddel, kan det oppstå interaksjon med andre legemidler (men ikke begrenset til) hemmere og induktorer av CYP3A4-isozymer. Absorpsjon og påfølgende eliminerin av everolimus kan påvirkes av legemidler som virker på disse reaksjonsbanene. Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med legemidler og Absorb BVS-systemer. Derfor må det tas rimelig hensyn til muligheten for både systemisk og lokal legemiddelinteraksjon i karveggene ved en beslutning om implantasjon av Absorb BVS hos en pasient som tar legemidler med kjent interaksjon med everolimus.

Everolimus foreskrevet som et oralt legemiddel kan interagere med følgende legemidler og matvarer<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4-/PgP-hemmere som kan øke blodkonsentrasjonen av everolimus:
  - Immunosuppressivt syklosporin
  - Antimykotika (f.eks. flukonazol, ketokonazol, itraconazol ketokonazol)
  - Makrolid-antibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - Kalsiumkanal-blokkerere (f.eks. verapamil, nikardipin, diltiazem)
  - Proteasehemmere (f.eks. neflinavir, indinavir, amprenavir)
  - Andre (f.eks. cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol)
- CYP3A4-indusere som kan redusere medikamentkonsentrasjonen av everolimus:
  - Antibiotika (f.eks. rifampin, rifabutin)
  - Antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
  - Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz, nevirapin)
  - Glukokortikoider (f.eks. deksametason, prednison, prednisolon)
  - HMGCoA-reduktaasehemmere (f.eks. simvastatin, lovastatin)
  - Andre (f.eks. johannesurt)

#### 6.8 Graviditet

Dette produktet (Absorb BVS-systemet) og everolimus har ikke blitt testet hos gravide eller ammende kvinner eller hos menn som forsøker å bli fedre. Man har ikke studert effekter på fosterutvikling. Det finnes ingen kontraindikasjoner, men risikoer og reproduktive effekter er for øyeblikket ukjent.

#### 7.0 BIVIRKNINGER

#### 7.1 Observerte bivirkninger

Bivirkninger som er observert i kliniske studier av ABSORB, relatert til de viktigste kliniske resultatene dødstall, hjertedød, myokardinfarkt (MI) (Q-bølge og ikke-Q-bølge), revaskularisering av målesjonen (TLR) (med perkutan koronar intervensjon [PCI] eller bypassgraft for koronararterien), stillastrombose og iskemi-drevet TLR (ID-TLR)), er presentert i **Tabell 4**. Alle andre bivirkninger er omfattet av avsnitt **7.2**.

#### 7.2 Potensielle bivirkninger

Bivirkninger som kan forbindes med perkutan koronar intervensjon (PCI), behandlingsprosedyren og bruken av koronarstillass i native koronararterier, omfatter (men er ikke begrenset til) følgende:

- Brå lukking
- Kompilisasjoner på tilgangsstedet
- Myokardinfarkt
- Allergiske reaksjoner eller overfløsmet overfor kontrastmiddel eller polymer poly (L-laktid) (PLLA), polymer poly (D,L-laktid) (PDLLA) og legemiddeldreaksjoner overfor blodplatehemmende legemidler eller kontrastmiddel
- Aneurisme
- Arteriofibrerering
- Arterieruptur
- Arteriovenøs fistel
- Arytmi, inkludert arteriell og ventrikulær
- Kompilisasjoner ved blødning, som kan kreve blodoverføring
- Hjertestans
- Hjerte-, lunge- eller nyresvikt
- Hjertetamponade
- Koronararteriespasme
- Koronar- eller stillasemboli
- Koronar- eller stillastrombose
- Dødstall
- Disseksjon av koronararterien
- Distalemboli (luft, vev eller trombotisk)
- Akkutt eller ikke-akkutt kirurgi
- Feber
- Hypotensjon/hypertensjon
- Infeksjon og smerte
- Skade på koronararterien

- Myokardiskemi
- Kvalme og oppkast
- Hjertebank
- Perikardeffusjon
- Perifer iskemi (grunnet vaskulær skade)
- Perifer nerveskade
- Pulmonalt ødem
- Pseudoaneurisme
- Nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt
- Restenose i segment med stillas
- Sjokk
- Slag/cerebrovaskulær hendelse og TIA
- Total okklusjon av koronararterier
- Ustabil eller stabil angina pectoris
- Vaskulære komplikasjoner, inkludert innstnitsted, som kan kreve reparasjon av blodkar
- Ventrikulære arytmier, inkludert ventrikulær fibrillering og ventrikulær takykardi
- Disseksjon av blodkar

Bivirkninger forbundet med daglig oral administrasjon av everolimus finnes i informasjonsbrosjyren for medikamentet<sup>1,4</sup> og inkluderer (men er ikke begrenset til) følgende:

- Magesmerter
- Myalgie
- Akne
- Anemi
- Angioneurotisk ødem
- Koagulopati
- Diaré
- Ødem
- Erytematøst toksisitet
- Hemolyse
- Hemolytisk uremisk syndrom
- Leverleidelse
- Hepatitt
- Hyperkolesterolemi
- Hyperlipidemi
- Hypertensjon
- Hypertrygleridemi
- Mannlig hypogonadisme
- Infeksjon
- Interstitiell lungesykdom
- Gulsott
- Leukopeni
- Laboratorietestendringer (forhøyninger av serumkreatinin, blodglukose og lipider; reduksjoner i hemoglobin, neutrofiler og blodplater)
- Unormal leverfunksjonstest
- Lymfocytose
- Myalgji
- Kvalme
- Orale ulcerasjoner
- Smerte
- Pankreatitt
- Perikardeffusjon
- Pleuraeffusjon
- Pneumoni
- Ikke-infeksiøs pneumonitt
- Pulmonal alveolær proteinose
- Pyelonefritt
- Utslett
- Nyresvikt
- Tubulær nyrenekrose
- Sepsis
- Kompilisasjoner med kirurgiske sår
- Trombocytopeni
- Trombotisk trombocytopenisk purpura
- Urveinsinfeksjon
- Venes tromboembolisme
- Virus-, bakterie- og soppinfeksjoner
- Oppkast
- Sårinfeksjon

#### 8.0 KLINISKE STUDIER AV ABSORB BVS-SYSTEMET

#### 8.1 Den kliniske studien ABSORB

Den kliniske studien ABSORB er en prospektiv, enarmet, åpen, internasjonal klinisk multisenterstudie for å vurdere sikkerhet og effekt for Absorb BVS i koronararterier. Studien ble utført for opplak av opp til 30 pasienter (kohort A), etterfulgt av ca. 80 pasienter (kohort B) på omtrent 10 kliniske sentre i Europa og Asia/Stillehavsområdet.

**Kriterier for valgbarhet:**Pasienter på minst 18 år med bevis på angina, myokardiskemi eller en positiv funksjonell test; kvinnelige pasienter som kan bli gravide med en negativ graviditetstest innenfor 7 dager før utvalgsprosedyren og sikker prevensjon under deltakelsen i denne kliniske studien, og pasienter som undersøget et informert samtykke før inklusjon. Inklusjonskriterier for angiografi omfattet: Nominell kardiemeter på 3,0 mm, lesjonslengde ≤8 mm med visuell estimering forlenget til ≤ 14 mm for stillas på 3,0 x 18 mm, % diameter stenose (RDS) på ≥50 % og <100 %, TIMI-blodstrøm på ≥1. De viktigste angiografiske eksklusjonskriteriene omfattet: Aorto-ostial plassering, venstre hovedplassering innenfor 2 mm fra utgangspunktet for LAD eller LCX, sterk vridning proksimalt for eller i lesjonen, ekstrem vinkling (<90°), sterk forkalkning, restenose fra tidligere inngrep, målkar med trombose, andre klinisk signifikante lesjoner i målkar eller sidedgren.

**Behandlingsstrategi:** Forhåndsdiplatasjon av målesjonen var obligatorisk. Planlagt overlappning av Absorb BVS ikke tillatt. All nødimplantasjon må gjøres ved å overlappe en XIENCE V-stent av passende lengde, og hvis ikke tilgjengelig, med en CYPHER® sirolimusluerende stent. Nødimplantasjon med Absorb BVS ikke tillatt. Etterdiplatasjon ble utført etter brukerens skjønn, men kun med bruk av ballonger med en størrelse som passet innenfor stillasets grenser.

**Blodplatehemmende behandling:** Pasienter som ikke gikk på kronisk blodplatehemmende behandling, måtte gis en bolusdose klopidoogrel bisulfat ≥ 300 mg og aspirin ≥ 300 mg 6 til 72 timer før prosedyren, men ikke mer enn 1 time etter prosedyren. Alle pasienter måtte gis antikoagulerende og annen behandling under implantasjonen av stillaset, i samsvar med standardbehandling på sykehuset. Alle pasienter skulle holdes på 75 mg klopidoogrel bisulfat daglig i minst 6 måneder og ≥ 75 mg aspirin daglig gjennom hele den kliniske studien (5 år). Pasienter som utviklet sensitivitet for klopidoogrelbisulfat, skulle byttes over til tiklopidindiyklorid med en dose i samsvar med standard praksis ved sykehuset.

#### 8.2 ABSORB kohort A

#### 8.2.1 Metodologi og aktuell status

Totalt 30 pasienter i kohort A ble inkludert mellom 7. mars 2006 og 18. juli 2006 på fire studiesentre i Europa og New Zealand.

ABSORB kohort A-studien implanterte Absorb kohort A BVS i pasienter med en enkel *de novo* nativ koronararterielesjon. Inklusjon startet med størrelsen 3,0 x 12 mm. Størrelsen 3,0 x 18 mm ble tilgjengelig senere under deltakelsen og ble brukt hos 20 pasienter.

Klinisk opptfølging etter 30, 180, 270 dager, 1 år, 18 måneder, 2 år, 3 år, 4 år og 5 år, og data for angiografi, IVUS, IVUS-VH, palpografi og OCT etter 180 dager og 2 år er tilgjengelige. MSCT-data etter 18 måneder og testdata for koronar vasomotorikk etter 2 år er også tilgjengelige. Det vil ikke bli utført flere kliniske observasjoner for ABSORB kohort A fordi 5-års visitten var siste opptfølging.

#### 8.2.2 Kliniske resultater etter 5 år

Etter 5 år var raten for iskemi-drevet MACE (definit som sammensatt endepunkt av hjertedød, MI eller ID-TLR) 3,4 % (**Tabell 4**). Det var kun et ikke-Q-bølge MI (maks. troponin 2,21 µg/L) relatert til behandlingen av en ikke strømningsbegrensende stenose (QCA diameter stenose 42 %) av et Absorb BVS implantert 46 dager tidligere, hos en pasient som hadde én episode med angina under hvile, uten elektrofrafiske tegn på iskemi. Av sikkerhetshenslige grunner ble det polymeriske stillaset dekket med en legemiddelleuerende stent av metall. Ingen ny MACE ble registrert mellom 6 måneder og 5 år. Det oppsto ingen tilfeller av stillastrombose etter definisjonen i protokollen eller definisjonene til Det akademiske studiekollegiet (ARC).

Tabell 4: Kliniske resultater etter 5 år

| Hierarkiske grader                                                                                                                                                                                                | 6 måneder (N = 30) | 12 måneder (N = 29) † | 2 år (N = 29) † | 3 år (N = 29) † | 4 år (N = 29) † | 5 år (N = 29) † |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Hjertedød, %</b>                                                                                                                                                                                               | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| <b>MI, % (n)</b>                                                                                                                                                                                                  | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| Q-bølge MI                                                                                                                                                                                                        | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Ikke-Q-bølge MI                                                                                                                                                                                                   | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| <b>Iskemi-drevet TLR, %</b>                                                                                                                                                                                       | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| med PCI                                                                                                                                                                                                           | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| med CABG                                                                                                                                                                                                          | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| <b>Iskemi-drevet MACE (hjertedød, MI eller iskemi-drevet TLR), % (n)</b>                                                                                                                                          | 3,3 (1)*           | 3,4 (1)*              | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        | 3,4 (1)*        |
| <b>Stillastrombose, %</b>                                                                                                                                                                                         | 0                  | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| <b>Merknader:</b>                                                                                                                                                                                                 |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| * Nevneren tar ikke i betraktning pasienter uten oppfølgingsdata og som ikke opplevde noen av de følgende hendelsene: død, MI, noen form for revaskularisering (TLR, TVR, NTVR).                                  |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| † En pasient trakk seg offisielt fra studien etter 6 måneder.                                                                                                                                                     |                    |                       |                 |                 |                 |                 |
| * Denne pasienten gjennomgikk også en TLR, ikke kvalifisert som ID-TLR (DS = 42 %) etterfulgt av troponinøkning etter inngrepet, kvalifisert som ikke-Q-MI, og døde av Hodgkins sykdom 888 dager etter inngrepet. |                    |                       |                 |                 |                 |                 |

#### 8.2.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater etter 180 dager og 2 år

QCA-resultater ble samlet fra baseline, etter prosedyren, etter 180 dager og 2 år. Dataene fra 180 dager viste et akseptabelt sent tap i stillas på 0,43 ± 0,37 mm, samsynligvis forårsaket av bioaktiv remodellering eller mekanisk sen kontraksjon. Fra 180 dager til 2 år var endringen i sent tap i stillas meget lavt (0,48 ± 0,28 mm).

Analysen etter 180 dager med intravaskulær gråtoneutraltryd (IVUS) viste signifikant reduksjon i gjennomsnittlig lumenområde (6,04 ± 1,12 mm<sup>2</sup> etter inngrepet vs. 5,19 ± 1,33 mm<sup>2</sup> etter 180 dager, p <0.001). Karområdet forble konstant mellom baseline og 180 dagers opptfølging (13,49 ± 3,74 mm<sup>2</sup> vs. 13,79 ± 3,84 mm<sup>2</sup>), og viste fravær av signifikant ekspansjon eller konstrivk remodellering. Etter 2 år var den viktigste observasjonen med gråskala-IVUS en økning i minimalt lumnalt område og gjennomsnittlig lumnalt område/volum, sammen med en signifikant reduksjon i plakkområde/volum mellom 6 måneder og 2 år.

Den 180-dagers OCT-gruppen (n = 13) ga totalt 671 synlige støtter for visuell evaluering, som viste at 93 % av støttene som ble evaluert, var godt anlagt mot karveggene, og 99 % av støttene var dekket av vev. Serie-OCT-gruppen (n = 7) hadde seriatedata etter prosedyren, etter 180 dager og 402 2 år (populasjon med "intensjon om å behandle"). Antallet synlige støtter ble redusert fra etter ved baseline til 368 etter 180 dager og til 264 etter 2 år (34,5 % reduksjon over to år), alle godt dekket og anlagt mot karveggen. Preklinisk analyse med en direkte sammenligning av OCT før utplantasjon med histologi etter eksplantasjon indikerer at det ikke er noen korrelasjon mellom nærvar eller fravær av OCT-synlige elementer (synlige støtter) og nærvar eller fravær av polyaktidpolymer i karet. Derfor er visuelle OCT-elementer (synlige støtter) ikke alltid indikative for manglende resorpsjon, mens fravær av synlige støtter med OCT bekrefter resorpsjon. Lumenformen var normal med jevne, godt markerte kanter i alle tilfeller, og det ble ikke observert intrafumnalt vev. Det er viktig å merke seg at minimalt og gjennomsnittlig lumnalt område ble signifikant redusert mellom etter prosedyren og 180 dager, men økte mellom 180 dager og 2 år.

#### 8.2.4 Resultater for vasomotorisk funksjon etter 2 år

Vasomotorisk funksjon proksimalt, i og distalt for de behandlede segmentene med stillaser, ble etter 2 år evaluert med enten endotelavhengig vasokonstriktiv metylergonovinnmaleat (Methergin, Novartis, Basel, Sveits) eller med det endotelavhengige vasoaktive middelet acetylcolin (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), avhengig av lokal praksis.

I Methergine-gruppen (n = 7) ble det observert signifikant karinnsnevring i proksimale segmenter og segmenter med stillaser (**Figur 1**). I acetylcolin-gruppen (n = 9), selv om den totale endringen i kardimensjon ikke var statistisk signifikant, ble det observert vasodilatasjon hos fem pasienter. Nitratet induerte en signifikant vasodilatasjon i distale segmenter og segmenter med stillas i forhold til baseline (for acetylcolin) etter 2 år. Disse resultatene indikerte potensiell gjennompretning av vasomotorisk funksjon i behandlede segmenter når Absorb kohort A BVS var resorbert. Ytterligere data om vaskulær respons vil bli innhentet fra pågående kliniske studier.

Parvis sammenligning mellom ulike tidspunkter ble gjort med en Wilcoxons tegntrangtest for kontinuerlige variabler.

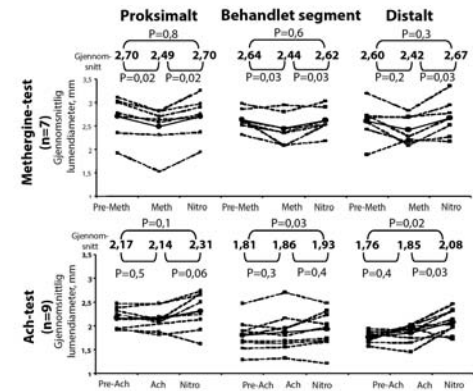
<sup>1</sup> Certican® reseptinformasjon, siste oppdateringsdato 21. mai 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor® preparatniale, autorisasjonsdato november 2013. Novartis.

<sup>3</sup> Certican® reseptinformasjon, siste oppdateringsdato 21. mai 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor® preparatniale, autorisasjonsdato november 2013. Novartis.

Figur 1: Resultater fra testing med acetylkolin og Methergin i proksimale og distale segmenter samt segmenter med stillas



### 8.2.5 Diskussion

I denne prospektive, åpne studien med én gruppe viste Absorb BVS umiddelbar suksess og sikkerhet etter de første 30 dager etter implantering: 100 % prosedyresuksess, 94 % instrumentsuksess og vellykket revaskularisering av mållesjonen, påvist med angiografi og IVUS-analyser etter prosedyren. Fremragende klinisk sikkerhet vedvarer gjennom 5 år, uten registrerte tilfeller av hjertedødsfall, ingen ID-TLR-er (iskemidrevet forårsaket av mållesjonen) eller stillasrombose, og med kun ett ikke-Q-bølge MI etter 5 år. Til tross for seponering av legemidler med tienopyridin oppsto det ingen stillasrombose, og det ble ikke påvist iskemidrevet restenose av mållesjonen etter 5 år.

Bruken av flere avbildningsmetoder ga flere viktige funn. Etter 180 dager så man et akseptabelt angiografisk sent tap i stillasene på 0,43 mm. Dette var høyere enn tidligere observert i XIENCE V etter 6 måneder (SPIRIT FIRST), og muligens forårsaket av bioaktiv remodelering eller mekanisk sen kontraksjon. IVUS-resultatene viste lav neointimal hyperplasi i stillasene: 5,32 % volumobstruksjon i stillasene, 4,09 mm<sup>3</sup> neointimalt volum i stillasene. Dette bekreftet en positiv legemiddel-effekt for hemming av restenose.

Etter 2 år viste angiografiske resultater et akseptabelt sent tap i stillasene på 0,48 mm, med minimale endringer fra 6 måneder (0,43 mm) til 2 år. Derimot viste både IVUS- og OCT-data en luminal forstørrelse fra 6 måneder til 2 år. Disse motsidrende funnene i sene endringer av lumenale dimensjoner mellom angiografi og intrakoronar avbildning avventer bekreftelse i fremtidige kliniske studier.

Etter 2 år hadde det skjedd en reduksjon i molekylvækt og -masse, i en slik grad at økegenisthet var tap og at støttene ikke lenger kunne påvises med intravaskulær ultralyd og med få IVUS-synlige elementer. OCT-synlige elementer relatert til kartering ble observert hos noen pasienter. Hos disse pasientene viste OCT en optisk homogen karvegstruktur som, sammen med potensiell gjenoppbygging av karbevegelse, indikerer tilheling av arterier.

### 8.3 ABSORB kohort B

#### 8.3.1 Metodologi og aktuell status

Basert på den robuste sikkerhetsprofilen observert for Absorb kohort A BVS-systemet i kohort A, ble kohort B i ABSORB-studien startet 19. mars 2009 for å evaluere Absorb BVS-systemet i en prospektiv, åpen multisenterstudie. Her deltok pasienter med opp til *de novo* native koronararterielesjoner i separate kar i epikardium, med visuelt estimerte nominelle kardiametere på 3,0 mm og lesjonslengde(r) på ≤ 14 mm, og de mottok én enkelt 3,0 x 18 mm Absorb BVS per behandlet lesjon. Tolv kliniker i Europa, Australia og New Zealand deltok i denne studien.

Inklusjon av 101 pasienter (45 pasienter i gruppe 1 med oppfølgingsavbildning etter 180 dager og 2 år, og 56 pasienter i gruppe 2 med oppfølgingsavbildning etter 1 år og etter 3 år) i kohort B ble fullført 6. november 2009. For tiden er det tilgjengelig kliniske data for etter inngrepet, etter 6 måneder, 9 måneder, 1 år, 2 år og 3 år. I tillegg finnes 2-års angiografiske og IVUS-resultater for pasienter i gruppe 1, og liggende data etter 1 år og 3 år for pasienter i gruppe 2. Oppfølgning pågår. Pasientene vil bli fulgt i 5 år.

#### 8.3.2 Kliniske resultater for full kohort B

Tabell 5 viser kliniske resultater over 3 år for alle pasienter i ABSORB kohort B-studien (101 pasienter).

| Tabell 5: Hierarkiske kliniske resultater for kohort B (ITT-populasjon) |          |           |           |         |          |           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                         | 30 dager | 6 måneder | 9 måneder | 1 år    | 2 år     | 3 år      |
|                                                                         | N = 101  | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Hjertedød, %                                                            | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                               | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q-bølge MI                                                              | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Ikke-Q-bølge MI                                                         | 2,0 (2)  | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Iskemidrevet TLR, % (n)                                                 | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| med PCI                                                                 | 0        | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| med CABG                                                                | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Iskemidrevet MACE, (hjertedød, MI eller iskemidrevet TLR), % (n)        | 2,0 (2)  | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Stillasrombose (%)                                                      | 0        | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |

Data er % (antall pasienter), MACE = (hjertedød, MI eller iskemidrevet TLR)

\* En pasient uteble fra 2-års visitten for oppfølging

For full kohort B (101 pasienter) var det tre ikke-Q-bølge MI, to under sykehusopphold og ett 43 dager etter prosedyren. Sju ID-TLR med PCI er rapportert i løpet av 3 år. Total MACE-rate etter 3 år var 10,0 %, og det har ikke blitt rapportert noen tilfeller av hjertedød eller stillasrombose etter definisjonen i protokollen eller definisjonen til ARC.

Resultatene etter 3 år for full kohort B (101 pasienter) er numerisk høyere enn resultatene for kohort A (30 pasienter) etter 3 år. De kliniske resultatene etter 36 måneder viser en MACE-rate på 3,4 % og 10,0 %, i hhv. ABSORB kohort A og full kohort B. Det var videre ingen tilfeller av hjertedød eller stillasrombose i noen av gruppene. De kliniske resultatene til kohort B fortsetter å understøtte ytteven og sikkerheten som ble etablert i kohort A-undersøkelsen.

#### 8.3.3 Angiografiske, IVUS- og OCT-resultater etter 180 dager, 1, 2 og 3 år

Angiografiske resultater etter 180 dager fra kohort B gruppe 1 (kohort B1) viste et sent tap på 0,19 mm (N = 42), noe som stemmer godt overens med et sent tap på 0,10 mm (N = 23) i et 3,0 x 18 mm XIENCE V everolimuselulerende koronarstentsystem (XIENCE V ECSS), observert i SPIRIT FIRST-studien (første gang i mennesket), og viser gunstig bedring fra sent tap på 0,43 mm (N = 26) fra kohort A.

Etter 180 dager viste IVUS-resultatene fra kohort B1 lav neointimal hyperplasi i stillasene, volumobstruksjonen (VO) var 1,2 % (N = 40) og det neointimale hyperplasiområdet var 0,08 mm<sup>3</sup> (N = 40). Disse resultatene er gode sammenlignet med XIENCE V ECSS i SPIRIT FIRST (VO på 8,0 % [N = 21] NIH-område på 0,56 mm<sup>3</sup> [N = 21]) og med kohort A (VO på 5,3 % [N = 25] og NIH-område på 0,29 mm<sup>3</sup> [N = 25]). Som observert i kohort A viste IVUS-resultatene etter 6 måneder en signifikant reduksjon av gjennomsnittlig lumenområde (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] etter prosedyren vs. 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> [N = 37] etter 180 dager, p = 0,0048). Karomåttet forble sammenlignbart mellom baseline og 180 dagers oppfølging (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37] vs. 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), og viste fravær av signifikant ekspansiv eller konstruktiv remodelering.

Angiografiske resultater etter 1 år fra kohort B gruppe 2 (kohort B2) viste et sent tap på 0,27 mm (N = 56), som kan sammenlignes med det sene tapet på 0,23 mm (N = 22) i 3,0 x 18 mm XIENCE V observert i SPIRIT FIRST-undersøkelsen. Etter 1 år viste IVUS-resultatene fra kohort B2 (N = 54) lav neointimal hyperplasi i stillasene, og prosentandelen av området for obstruksjon i stillasene og området med neointimal hyperplasi var minimale (hhv. 1,43 % og 0,09 mm<sup>3</sup>). Over tid var det en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant økning i totalt plakkområde, og en samtidig økning i karområde. Videre var gjennomsnittlig lumenområde stabil fra etter prosedyren (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) til 1 år (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). Med OCT var det ingen signifikant endring i gjennomsnittlig og minimum stillasområde mellom etter prosedyren til etter 1 år (N = 21). Det var en reduksjon i minimalt lumenområde og gjennomsnittlig lumenområde ble signifikant redusert som følge av vekst i gjennomsnittlig neointimalt område (1,34 ± 0,67 mm<sup>3</sup>), men ikke klinisk signifikant. Stenose i lumenområdet økte statistisk signifikant fra 20,2 % etter prosedyren til 26,9 % etter 1 år, men ikke klinisk relevant. Disse dataene underbygget ytterligere at det ikke var noen reduksjon i stillasområdet.

Bilderesultater etter 2 år fra kohort B gruppe 1 (kohort B1) viste angiografisk sent tap i stillasene på 0,27 mm (N = 38), som samsvarer med det sene tapet observert etter 1 år for kohort B gruppe B2, men er lavere enn 0,33 mm (N = 83) som er rapportert fra XIENCE V i SPIRIT II. IVUS-dataene etter 2 år (N = 33) avslørte et unit funn for Absorb BVS, som er forstørrelse av gjennomsnittlig stillasområde mellom 6 måneder og 2 år (6,42 vs. 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Denne forstørrelsen var større enn økningen observert i neointimal hyperplasi og ble forårsaket av gjennomsnittlig lumenområde (6,36 vs. 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). IVUS-funn ble rapportert med komparativ part (seriell) analyse etter inngrepet, etter 6 måneder og etter 2 år. Likelikeds ble OCT-data (N = 23) rapportert med part (seriell) analyse, og viste at gjennomsnittlig støttestørrelse fra 6 måneder til 2 år ble redusert fra 0,20 til 0,15 mm<sup>2</sup> (p < 0,0001), det gjennomsnittlige neointimale området økte, men forble minimalt etter 2 år (1,43 vs. 2,11 mm<sup>2</sup>, p = 0,0001), og gjennomsnittlig lumenområde var uendret. Gjennomsnittlig stillasområde økte fra 7,47 til 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) fra etter prosedyren til 2 år og indikerer tap av mekanisk integritet for stillaset og potensiell ekspansjon av karet. Neointimaldekning av stillasstøtten var nesten fullført etter 6 måneder (98 %) og etter 2 år (99 %).

3 år etter operasjonen avslørte IVUS-resultater fra kohort B gruppe 2 (kohort B2, N = 44) stillasforstørrelse (gjennomsnittlig stillasområde på 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p < 0,0001) og økt gjennomsnittlig lumenområde (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p = 0,0006). Sen lumenforstørrelse er av spesiell interesse fordi karomåttet ble konservert (gjennomsnittlig karområde på 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p = 0,407) til tross for en økning i neointimalt område (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p < 0,0001). OCT-resultater etter 3 år (N = 18) avslørte også stillasforstørrelse mellom 1 og 3 år (gjennomsnittlig stillasområde på 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p = 0,0008). Lumenområdet forble relativt konstant (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p = 0,679). Karomåttet ble ikke målt, da OCT ikke kan avgrense elastisk laminar. Helhetlig forble neointimal hyperplasi liten, selv om det var en økning i neointimal hyperplasi mellom 1 og 3 år (gjennomsnittlig neointimalt område på 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> etter 1 år vs. 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> etter 3 år, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Diskussion

Totalt 101 pasienter var inkludert, med kliniske data tilgjengelig frem til 3 år for hele kohorten. I tillegg finnes det avbildningsdata fra etter 180 dager og 2 år for de 45 pasientene i kohort B1, og etter 1 år og 3 år for de 56 pasientene i kohort B2. Totalt har Absorb BVS-systemet vist akutt suksess (98 % prosedyresuksess og 100 % enhetssuksess) og sikkerhet opp til 3 år etter implantering. Etter 3 år var MACE-raten fremdeles lav med 3,4 % og 10,0 % i hhv. ABSORB kohort A og kohort B. Det var videre ingen tilfeller av hjertedød eller stillasrombose i noen av kohortene. Basert på disse resultatene vil ytelse og sikkerhet fortsatt være etablert i studiene til kohort A og kohort B.

Avbildning av kohort B indikerte at angiografisk sent tap ser ut til å stabiliseres mellom 1 og 3 år. I gruppe B1 og gruppe B2 indikerer IVUS-resultatene en sen ekspansjon av stillas- og lumen dimensjoner mellom 6 måneder og 2 år, og mellom hhv. 1 og 3 år, hvilket var konsekvent med stillas ekspansjonen som ble observert med OCT. Disse resultatene antyder bioresorptable av stillas fulgt av tap av strukturell integritet. Dette fenomenet er unikt for bioresorptable vaskulære stillaser og er i kontrast med seriell IVUS-avbildning av metallisk DES, der sen lumenekspansjon ikke har blitt observert\*. Oppfølging pågår. Pasientene vil bli fulgt i 5 år.

### 8.4 ABSORB EXTEND

Hovedmålet med ABSORB EXTEND-studien er å fortsette vurderingen av sikkerhet og ytteven for Absorb BVS-systemet i en større pasientpopulasjon over større områder globalt. Denne studien samler kliniske data uten effektene av omfattende avbildning. Behandlende lesjoner er litt mer komplekse enn de som er inkludert i tidligere ABSORB-studier. Lengre lesjoner er tillatt ved at det brukes planlagt overlappning av Absorb BVS, eller ved å bruke lengre Absorb BVS-størrelser etter hvert som de blir tilgjengelige. Det følgende avsnittet oppsummerer studiens utførelse og foreløpige kliniske resultater fra ABSORB EXTEND-studien.

\* Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlyo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

#### 8.4.1 Metodologi og aktuell status

ABSORB EXTEND er en prospektiv, enarmet, åpen klinisk studie hvor det er planlagt å registrere opp til 1000 pasienter ved opp til 100 sentre verden over. Hver pasient skal motta behandling av opp til maksimalt to *de novo* native koronararteriesjoner hvor hver lesjon er i forskjellige kar i epikardium. Pasienter med mållesjonslengde på ≤ 28 mm og referanskarstørrelser som er egnet for behandling med et Absorb BVS, kan registreres i ABSORB EXTEND. 3,0 x 18 mm Absorb BVS har vært tilgjengelig fra starten av studieregistreringen. Dimensjonene 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 og 3,5 x 28 mm har blitt en del av studien etter hvert som de er blitt tilgjengelige. Oppskuttet ble fullført i ABSORB EXTEND med 807 pasienter i oktober 2013. Pasienter kommer til å bli fulgt i opp til 3 år.

#### 8.4.2 Sammenheng av kliniske resultater frem til 1 år (interim datainnlevering)

Av de totalt 605 pasientene registrert i ABSORB EXTEND per 3. desember 2012 var kliniske oppfølgingsdata etter 37 dager (30 dager ± 7-dagers vindu), 194 dager (180 dager ± 14-dagers vindu) og 393 dager (365 dager ± 28-dagers vindu) tilgjengelige for hhv. 591, 537 og 450 pasienter (Tabell 6). De sammensatte endepunktene presenteres med protokolldefinisjonene for MI. Del-endepunktene er basert på ikke-hierarkiske tellinger med mindre annet er angitt.

Tabell 6: ABSORB EXTEND Antall pasienter med iskemidrevde bivirkninger etter 393 dager (populasjon av alle registrerte pasienter)

| Hendelser                  | ABSORB EXTEND 0-37 dager (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 dager (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 dager (N = 450) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierarkisk MACE            | 2,4% (14/591)                      | 3,0% (16/537)                       | 4,2% (19/450)                       |
| Hierarkisk TVF             | 2,4% (14/591)                      | 3,4% (18/537)                       | 4,7% (21/450)                       |
| Ikke-hierarkiske tellinger |                                    |                                     |                                     |
| Hjertedød                  | 0,2 % (1/591)                      | 0,2 % (1/537)                       | 0,2 % (1/450)                       |
| MI                         | 2,4 % (14/591)                     | 2,8 % (15/537)                      | 2,9 % (13/450)                      |
| QMI                        | 0,7 % (4/591)                      | 0,6 % (3/537)                       | 0,9 % (4/450)                       |
| NQMI                       | 1,7 % (10/591)                     | 2,2 % (12/537)                      | 2,0 % (9/450)                       |
| ID-TLR                     | 0,3 % (2/591)                      | 0,6 % (3/537)                       | 1,8 % (8/450)                       |
| ID-ikke-TL TVR             | 0,0 % (0/591)                      | 0,6 % (3/537)                       | 0,9 % (4/450)                       |
| Stillasrombose             | 0-30 dager                         | 0-194 dager                         | 0-393 dager                         |
| Entydig                    | 0,3 % (2/591)                      | 0,4 % (2/536)                       | 0,7 % (3/449)                       |
| Sannsynlig                 | 0,2 % (1/591)                      | 0,2 % (1/536)                       | 0,2 % (1/449)                       |
| Entydig/sannsynlig         | 0,5 % (3/591)                      | 0,6 % (3/536)                       | 0,9 % (4/449)                       |

**Merk:** Pasientene telles bare én gang for hver hendelsestype for hver tidsperiode.  
**Merk:** Alle oppføringer i tabellen ble beregnet basert på data fra avskjæringsdatoen 3. desember 2012.

Ratene for 37-dagers MACE og TVF på 2,4 % ble drevet av MI-hendelser (10 NQMI og 3 QMI hierarkisk), som alle var forbundet med målkåret. Det var ett tilfelle av hjertedød etter ARC-definisjonen. Den totale ikke-hierarkiske MI-raten etter 37 dager var 2,4 % (14/591) (10 NQMI og 4 QMI).

MACE-raten økte til 3,0 % etter 6 måneder, og skyldtes hovedsakelig 15 hierarkiske MI og 1 tilfelle av hjertedød. TVF-raten etter 6 måneder var 3,4 % (18/537 [1 tilfelle av hjertedød, 15 MI og 2 ID-ikke-TL TVR hierarkisk]). En pasient som døde på dag 108, ble bedømt som hjertedød etter ARC-definisjonen for hjertedød (0,2 etter 194 dager, 1/537). Ingen Absorb BVS ble implantert i mållesjonen i denne pasienten fordi det var problemer med å kryssse lesjonen med Absorb BVS. I stedet ble det implantert en metallisk everolimuselulerende stent i samme periode var ID-TLR-raten 0,6 % (3/537) på grunn av forekomsten av 2 ID-TLR-hendelser ved PCI og 1 ID-TLR-hendelse ved CABG. ID-ikke-TL TVR-raten var 0,6 % (3/537) på grunn av forekomsten av 2 ID-ikke-TL TVR-hendelser ved CABG og 1 ID-ikke-TL TVR-hendelse ved PCI.

Etter 1 år var MACE-raten 4,2 % (19/450 [1 tilfelle av hjertedød, 13 MI etter protokollen] og 5 ID-TLR hierarkisk), TVF-raten var 4,7 % (21/450 [1 tilfelle av hjertedød, 13 MI (etter protokollen), 5 ID-TLR og 2 ID-ikke-TL TVR hierarkisk]). Den totale ikke-hierarkiske MI-raten (etter protokollen) etter 393 dager var 2,9 % (13/450) (9 NQMI og 4 QMI).

#### 8.4.3 Sammenheng av kliniske resultater frem til 2 år (interim datainnlevering)

I undersøtt for de første 250 pasientene som nådde 2-års oppfølging (758 dager) (datainnlevering 19. juli 2013), var det ett tilfelle av hjertelattet dødsfall og 758-dagers MACE og rate var lav (7,3 %). TLF- og TVF-rater var også lave på hhv. 6,9 % og 8,1 %. Videre var ARC-definert entydig + sannsynlig stillasrombose-raten gjennom 758 dager for denne populasjonen på 0,8 %.

Tabell 7: ABSORB EXTEND Antall pasienter med iskemidrevde bivirkninger etter 758 dager (populasjon på 250 registrerte forskningspasienter)

| Hendelser                               | 30 dager, n = 250 (30 ± 7 dager) | 6 måneder, n = 250 (180 ± 14 dager) | 1 år, n = 250 (365 ± 28 dager) | 2 år, n = 250 (730 ± 28 dager) |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Hierarkisk, per protokoll               |                                  |                                     |                                |                                |
| MACE                                    | 2,0 % (5/250)                    | 2,8 % (7/250)                       | 4,4 % (11/250)                 | 7,3 % (18/248)                 |
| TVF                                     | 2,0 % (5/250)                    | 3,2 % (8/250)                       | 4,8 % (12/250)                 | 8,1 % (20/248)                 |
| TLF                                     | 2,0 % (5/250)                    | 2,8 % (7/250)                       | 4,4 % (11/250)                 | 6,9 % (17/248)                 |
| Ikke-hierarkiske tellinger              |                                  |                                     |                                |                                |
| MI (per protokoll)                      | 2,0 % (5/250)                    | 2,4 % (6/250)                       | 2,8 % (7/250)                  | 4,0 % (10/248)                 |
| Hjertedød                               | 0,0 % (0/250)                    | 0,4 % (1/250)                       | 0,4 % (1/250)                  | 0,4 % (1/248)                  |
| Iskemidrevet TLR                        | 0,4 % (1/250)                    | 0,4 % (1/250)                       | 2,0 % (5/250)                  | 4,0 % (10/248)                 |
| Iskemidrevet ikke-TL TVR                | 0,0 % (0/250)                    | 0,4 % (1/250)                       | 0,8 % (2/250)                  | 2,0 % (5/248)                  |
| Stillasrombose (ARC entydig/sannsynlig) | 0,4 % (1/250)                    | 0,4 % (1/249)                       | 0,8 % (2/249)                  | 0,8 % (2/246)                  |

1. Data er % (antall pasienter med hendelse/antall forsøkspersoner)
2. TLR = revaskularisering av mållesjon TV = målkår
3. MACE = større uheldige hjertehendelser (sammensatt endepunkt av hjertedød, MI, iskemisk drevet TLR)
4. TLF = mållesjonssvikt (sammensatt endepunkt av hjertedød, TVMI, iskemisk drevet TVR)
5. TVF = mållesjonssvikt (sammensatt endepunkt av hjertedød, MI, iskemisk drevet TLR, iskemisk drevet ikke-TLR TVR)

**Konklusjon:** De foreløpige resultatene fra ABSORB EXTEND demonstrerer videre sikkerhet og ytevne etter 12 og 24 måneder for Absorb BVS i en større populasjon av pasienter hvor lengre lesjoner kan behandles. Pasientene vil bli fulgt i opp til 3 år.

#### 8.5 Analyse av Absorb BVS-systemet og XIENCE V, justert for tilbøyelighetscore

**Rationale og metode:** Abbott Vascular bruker sin store samling av historiske kliniske data om XIENCE V-stenter som kontrollgruppe for sammenligning med de kliniske data for Absorb BVS som for tiden er tilgjengelige, og bruker metoden med tilbøyelighetscore. Analyse av tilbøyelighetscore er en gyldig statistisk metode som er akseptert og vanlig brukt i kliniske studier, og i vitenskapelige og statistiske miljøer for sammenligning av data fra ikke-randomiserte studier. Denne fremgangsmåten justerer for ubalansen ved baseline mellom test- og kontrollgruppe, og gir en bedre overensstemmelse mellom begge grupper, og reduserer dermed virkelig og potensiell skjevhet i den komparative analysen. Etter justering for tilbøyelighetscore er egenskapene ved baseline mellom de to gruppene mer balansert, og derfor blir sammenligningen av de kliniske resultatene mer pålitelige. Nøkkeleresultater for en 6-måneders og en 1-års tilbøyelighetsanalyse som sammenligner Absorb BVS og XIENCE V-data, presenteres ved å bruke metoden med omvendt vektet tilbøyelighetscore (inverser propensity score weighted method – IPSW). Tilbøyelighetsanalyse på senere tidspunkter vil bli utført etter hvert som flere data på pågående studier blir tilgjengelig. Resultatene av denne sammenligningen bekreftes gjennom pågående kliniske studier.

##### 8.5.1 6-måneders tilbøyelighetsanalyse

Til denne 6-måneders analysen brukes trettifåtte pasienter fra ABSORB kohort B gruppe 1 og 73 XIENCE V-pasienter behandlet med 3,0 x 18 mm stenter fra SPIRIT FIRST og SPIRIT II med 6-måneders QCA-data. De ikke-justerte 6-måneders MACE-rater er hhv. 2,63 % (1/38) og 4,11 % (3/73).

**Resultater:** Justeringen for tilbøyelighetscore ga justerte utvalgsstørrelser på 34 (Absorb BVS) og 66 (XIENCE V) fra hhv. 38 og 73 i de ikke-justerte gruppene. De justerte dataene var mer balanserte når det gjaldt pasientenes demografiske og angiografiske egenskaper ved baseline for de to gruppene. Etter 6 måneder var de kliniske resultatene og angiografiske resultatene sammenlignbare. De justerte 6-måneders MACE-ratene var hhv. 2,01 % (0,7/34) og 5,27 % (3,5/66) for Absorb BVS- og XIENCE V-gruppene (**Tabell 8**), med lavere MACE observert med Absorb BVS, en trend som stemmer overens med resultatene fra de ikke-justerte gruppene.

Tabell 8: MACE etter 6 måneder fra IPSW-justerte data

| Kliniske resultater etter 6 måneder | Absorb BVS-system (N = 34)    | XIENCE V (N = 66)              | P-verdi |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| MACE [95 % KI]                      | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398  |

Sent på i enheten i de IPSW-justerte gruppene etter 6 måneder var 0,14 ± 0,18 mm for Absorb BVS-systemet vs. 0,12 ± 0,26 mm for XIENCE V EECCS, noe som representerer en ikke-signifikant forskjell i resultater mellom Absorb BVS-systemet og XIENCE V EECCS (P = 0,68). På lignende måte var forskjellene i % diameter stenose i stillaset, sent på i segmentet og % diameter stenose i segmentet ikke-signifikant mellom de to enhetene i denne analysen justert for tilbøyelighetscore (**Tabell 9**).

Tabell 9: Angiografiske resultater etter 6 måneder fra IPSW-justerte data

| QCA-resultater etter 6 måneder | Absorb BVS-system (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-verdi |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|---------|
| % diameter stenose i stillaset | 17,59 ± 8,61               | 15,27 ± 9,50      | 0,2347  |
| % diameter stenose i segmentet | 23,87 ± 9,48               | 23,83 ± 12,23     | 0,987   |
| Sent på i stillas (mm)         | 0,14 ± 0,18                | 0,12 ± 0,26       | 0,6849  |
| Sent på i segment (mm)         | 0,11 ± 0,29                | 0,08 ± 0,28       | 0,7186  |

##### 8.5.2 1-års tilbøyelighetsanalyse

Før tilbøyelighetsjustering var totalt 314 Absorb BVS-pooler fra kohort B og et foreløpig datasett fra ABSORB EXTEND, og 905 XIENCE V-pasienter pooler fra SPIRIT FIRST, SPIRIT II og SPIRIT III med 1-års oppfølging tilgjengelig, uansett hvilken enhetsstørrelse som ble brukt i behandlingen. De ikke-justerte 1-års MACE-ratene er hhv. 5,41 % (17/314) og 5,64 % (51/905).

**Resultater:** Etter tilbøyelighetsjusteringen var det fortsatt 282 Absorb BVS- og 583 XIENCE V-pasienter igjen for den komparative analysen. Det ble oppnådd en forbedret balanse mellom begge kohorter og de mest slående endringene ble observert i lesjonskarakteristikken, som ikke lenger var statistisk forskjellige mellom Absorb BVS- og XIENCE V-kohortene. MI, ID-TLR-, MACE- og TLF-ratene (svikt i mållesjon definert som hjertedød, målkårrelatert MI og ID-TLR) var sammenlignbare mellom begge justerte kohorter etter 37, 193 og 393 dager. Et sammendrag av de viktigste resultatene etter 1 år er vist i **Tabell 10**. Etter justering var MACE-ratene fortsatt sammenlignbare, men en numerisk lavere rate oppnådd for Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) vs. XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). De respektive ratene for stillas-/stentromboser var ikke statistisk forskjellige (0,40 % vs. 0,52 %, P = 0,80).

Tabell 10: Kliniske resultater etter 1 år fra IPSW-justerte kohorter

| Kliniske resultater etter 1 år | Absorb BVS (N = 282)    | XIENCE V (N = 583)      | P-verdi |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| MACE [95 % KI]                 | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35    |
| MI [95 % KI]                   | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92    |
| ID-TLR [95 % KI]               | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33    |

|                                                     |                         |                         |      |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| TLF [95 % KI]                                       | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54 |
| Entydlig/sannsynlig stillas-/stentrombose [95 % CI] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80 |

**Diskusjon:** Metoden med justering av tilbøyelighetscore oppnådde hensikten med å balansere egenskapene ved baseline for både XIENCE V- og Absorb BVS-gruppene fra forskjellige ABSORB- og SPIRIT-studier. De justerte resultatene viste at Absorb BVS er sammenlignbar med XIENCE V-stenten for sent på i stenten etter 6 måneder og for kliniske resultater etter 6 måneder og 1 år etter implantering, og bekrefter videre at Absorb BVS og XIENCE V kan sammenlignes for de ovenstående parametre funnet i ikke-justerte data.

##### 8.5.3 2-års tilbøyelighetsanalyse

Fra og med datainnleveringen 19. juli 2013, for samsvart analyse av tilbøyelighetscore, var totalt 250 BVS- og 887 XV-pasienter tilgjengelige i løpet av 2 år. Etter samsvaring gjenslo 178 BVS- og 293 XV-pasienter for sammenligningsanalysen.

**Resultater:** Etter samsvart justering for tilbøyelighetscore forble 2-års MACE- og TLF-rater nesten like mellom Absorb BVS-kohorten og XIENCE V-kohorten (hhv. 6,7 % vs. 8,9 % for MACE og 6,2 % vs. 8,2 % for TLF). BVS-kohorten utviste en trend med lavere ID-TLR og hjertedødsrate sammenlignet med XIENCE V-kohorten, selv om forskjellene ikke var signifikante. Den 2-års TVF-raten ble også numerisk lavere i BVS-gruppene (7,3 % vs. 12,3 %, p = 0,09). De justerte entydige/sannsynlige stillas-/stentromboserate var nesten like mellom Absorb BVS og XIENCE V etter 2 år (0,6 % vs. 0,5 % [0,01 %, 3,09 %] vs. 1,4 % vs. 95 % KI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Et sammendrag av de viktigste dataene vises nedenfor i **Tabell 11**.

Tabell 11: Kliniske resultater etter 2 år fra IPSW-justerte kohorter

| Kliniske resultater etter 2 år                      | Absorb BVS (N = 178)    | XIENCE V (N = 293)       | P-verdi |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Hjertedød [95 % KI]                                 | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30    |
| MI [95 % KI]                                        | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00    |
| ID-TLR [95 % KI]                                    | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00    |
| TLF [95 % KI]                                       | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47    |
| MACE [95 % KI]                                      | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49    |
| TVF [95 % KI]                                       | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09    |
| Entydlig/sannsynlig stillas-/stentrombose [95 % KI] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65    |

**Merk:** Komponenter (hjertedød, MI og ID-TLR) presenteres som ikke-hierarkiske

**Diskusjon:** Sammenlignbarheten mellom Absorb BVS og XIENCE V demonstreres med sent på i stillas/stent etter 6 måneder (kun kohort B) og kliniske resultater etter 6 måneder og 1 år ble opprettholdt gjennom 2 år etter implantering. De kollektive dataene bekrefter sammenlignbarheten mellom Absorb BVS og XIENCE V basert på tilbøyelighetsanalyse.

##### 8.6 Nytt en av Absorb biologisk resorberbar stillasteknologi

I den kliniske undersøkelsen ABSORB kohort A viste Absorb BVS fremragende kliniske resultater på lang tid, med lav MACE frem til 5 år og fravær av hjertedød, ID-TLR, Q-bølge MI og stillasromboser. Den kliniske undersøkelsen ABSORB kohort B bekrefter disse funnene frem til 3 år, inkludert gjennomgående blodstrøm sammenlignbar med XIENCE V. På lignende måte støtter ABSORB EXTEND kliniske resultater frem til 2 år resultaterne for kohort A og B. Absorb BVS utfører dermed alle funksjonene til en legemiddelulerende stent, mens den gir mulige fremtidige fordeler med fravær av permanent metallimplantat. Stillasetes gradvise bortfall gjør det mulig med vaskulær tilheling og gjenoppretting av karfunksjonen slik det beskrives under Resultater for vasomotorisk funksjon etter 2 år (snitt 8.2.4–8.2.5). Fravær av et permanent metallimplantat i karvekt kan legge til rette for eventuelt nødvendige nye inngrep i målkår-/lesjonen eller sidedrengene, enten med perkutan eller kirurgisk metode, og dermed legges det til rette for en rekke behandlingsalternativer etter biologisk resorpsjon av stillaset. I motsetning til metallimplanter gir polymeriske implantater ingen bildeartefakter under ikke-invasiv CT eller MRI-undersøkelse. Dette gir den ekstra fordel at et polymerisk, biologisk resorberbart stillas kan være mer kompatibelt med den stadig mer utstrakte bruken av ikke-invasiv oppfølgingsavbildning enn metallstenter, noe som kan tilrettelegge pasientbehandling og gi økonomiske fordeler.

##### 9.0 PASIENTVALG OG BEHANDLING

###### 9.1 Individualisert behandling

Det må tas hensyn til risikoene og nytten som beskrives ovenfor for hver enkelt pasient før bruk av Absorb BVS-systemet. Faktorer for valg av pasienter som må vurderes, inkluderer risiko for blodplattehemmende behandling. Spesielle hensyn må tas for pasienter med nylig aktiv gastritt eller peptisk magesår.

Det bør brukes blodplattehemmende legemidler sammen med Absorb BVS. Leger bør bruke informasjonen fra de kliniske studiene SPIRIT og ABSORB, sammen med aktuell litteratur om legemiddelulerende stenter/stillaser, samt ta hensyn til behovene til den enkelte pasient når de velger spesifikke dose og varighet for blodplattehemmende/antikoagulerende behandling i allmenpraksis. Det anbefales en anbefalt på minst seks måneder.

Det er svært viktig at pasienten følger anbefalingene for blodplattehemming etter prosedyren. For tidlig seponering av forskrevet blodplattehemmende legemiddel kan føre til større risiko for trombose, MI eller dødsfall. Før en PCI, dersom det forventes et kirurgisk eller dentalt inngrep som krever at blodplattehemmende behandling avbrytes tidlig, bør lege og pasient nøye vurdere om et overkommelig stillas og dertil hørende blodplattehemmende behandling er det korrekte valget for PCI (perkutan koronar intervensjon). Hvis et kirurgisk eller dentalt inngrep anbefales etter PCI, bør risikoene ved og nytten av inngrepet veies opp mot mulig risiko forbundet med for tidlig eller midlertidig seponering av blodplattehemmende behandling.

Pasienter som krever for tidlig avbrudd av blodplattehemmende behandling sekundært til betydelig aktiv blødning, bør overvåkes svært nøye med hensyn til hjertehendelser. Når de er stabilisert, bør de gjenoppta den blodplattehemmende behandlingen snarest mulig, etter vurdering av den behandelende legen.

##### 10.0 BRUKSVEILEDNING FOR LEGEN

###### 10.1 Inspeksjon før bruk

Før Absorb BVS-systemet brukes må du fjerne systemet forsiktig fra emballasjen og undersøke om det har bøyninger eller om det har oppstått knekk eller andre skader. Kontroller at stillaset ikke stikker utenfor de røntgenflette ballongmarkørene, og at det fremdeles sitter godt krysset på ballongkateteret. Skal ikke brukes hvis noen defekter merkes.

###### 10.2 Nødvendige materialer

- 6F/0,070"/1,8 mm minimum indre diameter ledekateter(e) med passende form for målkåret
- 2–3 sprøyter (10–20 ml)
- 1 000 e/500 ml heparinisert fysiologisk saltvannssoppløsning (HepNS)
- 0,014 tommer (0,36 mm) x 175 cm (minimumslengde) ledesonde
- Roterende hemostaseventil med minimum 0,096 tommer (2,44 mm) indre diameter
- Kontrastmiddel fortynt 1:1 med normal saltvannssoppløsning
- Oppblåsningsutstyr
- Treveis stoppekran
- Vridningsnekke
- Ledsodeinfrøler

###### 10.3 Valg av kar og lesjon

- Det anbefales å bruke kvantitativt avbildning til evaluering av målkårets diameter ved baseline, for korrekt valg av Absorb BVS-størrelse.
- Målkårets diameterområder som kan behandles i prosedyren er angitt i **Tabell 12**, sammen med Absorb BVS-diameteren som skal brukes.

Tabell 12: Målkårets diameterområder og Absorb BVS-diameter som skal brukes

| Målkårdiameter distalt og proksimalt | Absorb BVS-diameter som skal brukes |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| ≥ 2,0 mm og ≤ 3,0 mm                 | 2,5 mm                              |
| ≥ 2,5 mm og ≤ 3,3 mm                 | 3,0 mm                              |
| ≥ 3,0 mm og ≤ 3,8 mm                 | 3,5 mm                              |

- I tillegg der en kombinasjon av målkårdiameter og mållesjonslengde kan behandles med mer enn én stillasstørrelse, kan legen velge stillasstørrelse etter eget skjønn.

###### 10.4 Klargjøring

###### 10.4.1 Fjerning av emballasjen

**Merk:** Folieposen er den sterile barrieren. Det sterile produktet befinner seg innenfor denne esen – det finnes ingen sekundære poser.

1. Riv opp posen fra øverste hjørne.
2. Ta utleggingssystemet forsiktig ut av den beskyttende stangen for å klargjøre utleggingssystemet.
3. Ikke bøy eller knekk utleggingsskaffet under fjerning.

###### 10.4.2 Fjerning av tolags hylse

1. Mens du holder det distale kateterskaffet med én hånd, grip kun den gule ytre hylsen med den andre hånden og skyv hylsen forsiktig distalt.
2. En langsgående åpning på den indre hylsen vil åpnes og bli synlig.
3. Stilleten og tolags-hylsen fjernes samtidig fra utleggingssystemet ved å fortsette å skyve den gule hylsen distalt inntil det indre og ytre laget av tolags-hylsen samt stilleten er fri fra katetersystemet. Se avsnitt 8.1 **Håndtering av stillaser – forsiktighetsregler**. Bruk ikke enheten hvis hylsen ikke kan fjernes som angitt.
4. Kontroller at stillaset ikke stikker utenfor de røntgenflette ballongmarkørene, og at ingen stillasstøtter løftes. **Må ikke brukes hvis det oppdages defekter.**

###### 10.4.3 Skylling av ledesondens lumen

1. Skyll ledesondens lumen med HepNS til væsken kommer ut av snittet der ledesonden går ut.  
**Merk:** Unngå å manipulere stillaset mens du skyller ledesondelumen, da dette kan forstyrre anleggelsen av stillaset på ballongen.

###### 10.4.4 Klargjøring av utleggingssystemet

1. Klargjør oppblåsningsutstyret/sprøyten med fortynt kontrastmiddel.
2. Fest oppblåsningsutstyret/sprøyten på stoppekranen, og fest til produktets oppblåsningsport. Ikke bøy produktets utleggingsskaff når du kobler til oppblåsningsutstyret/sprøyten.
3. Med spissen ned, still utleggingssystemet i vertikal retning.
4. Åpne stoppekranen til utleggingssystemet, skap negativt trykk i 30 sekunder og utløs til nøytral for fylling av kontrastmiddel.
5. Steng stoppekranen til utleggingssystemet og fjern all luft fra oppblåsningsutstyret/sprøyten.
6. Gjenta trinn 3–5 til luften er drevet helt ut. Hvis det fortsatt er bobler, må produktet ikke brukes.
7. Dersom det ble brukt en sprøyte, festes et klargjort oppblåsningsutstyr på stoppekranen.
8. Åpne stoppekranen til utleggingssystemet.
9. La den stå i nøytral.

**Merk:** Stillasidiameteren på etiketten henviser til indre diameter på et ekspandert stillas.

###### 10.5 Utleggingsprosedyre

1. Klargjør tilgangsstedet til karet i henhold til standard praksis.
2. **Forhåndsattil lesjonen med et kateter for perkutan transluminal koronar angioplastikk.** Predilatasjon anbefales på det sterkeste og kan også brukes til å tilpasse størrelsen på karet på riktig måte.  
**Merk:** Begrens lengden på forhåndsdilatasjonen av PTCA-ballongen for ikke å skape et område av karskaden som ligger utenfor grensene til Absorb-stillaset.
3. Adminstrer en standard dose av intrakoronar nitroglycerin før du fullfører RVD innenfor målsjonen.
4. Oppretthold nøytralt trykk på oppblåsningsutstyret. Åpne den roterende hemostaseventilen så vidt som mulig.

<sup>9</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

# Absorb

## Bioresorbeeruv vaskulaarne toes-süsteem

### VÄLJAKIRJUTAMISTEAVE

#### Sisukord

|        |                                                                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | SEADME KIRJELDUS                                                                                                                                  |
|        | Tabel 1. BVS-i Absorb ravimisisealdus                                                                                                             |
|        | Tabel 2. <i>In vitro</i> seadme tehnilised andmed                                                                                                 |
|        | Tabel 3. TagAlerti ekranimidikaatorite võimalikud variandid, kasutamise ja kasutuselt kõrvaldamise juhised                                        |
| 2.0    | TARNIMINE                                                                                                                                         |
| 3.0    | NÄIDUSTUSED                                                                                                                                       |
| 4.0    | VASTUNÄIDUSTUSED                                                                                                                                  |
| 5.0    | HOIATUSED                                                                                                                                         |
| 6.0    | ETTEVAATUSABINÕUD                                                                                                                                 |
| 6.1    | Toese käsitlemine – ettevaatusabinõud                                                                                                             |
| 6.2    | Toese paigutamine – ettevaatusabinõud                                                                                                             |
| 6.3    | Kasutamine koos teiste protseduuridega                                                                                                            |
| 6.4    | Toese/süsteemi eemaldamine – ettevaatusabinõud                                                                                                    |
| 6.5    | Pärast implantaerimist – ettevaatusabinõud                                                                                                        |
| 6.6    | MRT-teade                                                                                                                                         |
| 6.7    | Ravimite koostoimed                                                                                                                               |
| 6.8    | Rasedus                                                                                                                                           |
| 7.0    | KÕRVALNÄHUD                                                                                                                                       |
| 7.1    | Tähteldatud kõrvalnähud                                                                                                                           |
| 7.2    | Võimalikud kõrvalnähud                                                                                                                            |
| 8.0    | BVS-SÜSTEEMI ABSORB KLIINILISED UURINGUD                                                                                                          |
| 8.1    | ABSORB-i kliiniline uuring                                                                                                                        |
| 8.2    | ABSORB-i rühm A                                                                                                                                   |
| 8.2.1  | Metoodika ja hetkeolukord                                                                                                                         |
| 8.2.2  | Kliinilised tulemused 5-aastaselt jälgimisel                                                                                                      |
|        | Tabel 4. Kliinilised tulemused 5-aastaselt jälgimisel                                                                                             |
| 8.2.3  | Angiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUS) ja optilise koherentstomograafia (OCT) tulemused 180 päeva ja 2 aasta pärast                      |
| 8.2.4  | Vasomotoorse talitluse tulemused 2-aastaselt jälgimisel                                                                                           |
|        | Joonis 1. Atsetüülkoliini ja metüüलगонoviini (Methergine) kasutelmused proksimaalses, toetatud ja distaalses segmentides                          |
| 8.2.5  | Arutelu                                                                                                                                           |
| 8.3    | ABSORB-i rühm B                                                                                                                                   |
| 8.3.1  | Metoodika ja hetkeolukord                                                                                                                         |
| 8.3.2  | Kogu rühma B kliinilised tulemused                                                                                                                |
|        | 8.3.2. Rühma B hierarhilised kliinilised tulemused (ravikavatsuse (ITT) populatsioon)                                                             |
| 8.3.3  | Angiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUS) ja optilise koherentstomograafia (OCT) tulemused 180 päeva, 1, 2 ja 3 aasta pärast                |
| 8.3.4  | Arutelu                                                                                                                                           |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                                     |
| 8.4.1  | Metoodika ja hetkeolukord                                                                                                                         |
| 8.4.2  | Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte kuni 1 aasta kohta (vaheandmete esitamine)                                                                 |
|        | Tabel 6. Isheemia põhjustatud kõrvalnähtudega ABSORB EXTEND-i patsientide arv 393 päeva jooksul (kõikide patsientide registreeritud populatsioon) |
| 8.4.3  | Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte kuni 2 aasta kohta (vaheandmete esitamine)                                                                 |
|        | Tabel 7. Isheemia põhjustatud kõrvalnähtudega ABSORB EXTEND-i patsientide arv 758 päeva jooksul (250 patsiendi registreeritud populatsioon)       |
| 8.5    | BVS-süsteemi Absorb ja XIENCE V tõenäosusel põhineva skooriga korrigeeritud analüüs                                                               |
| 8.5.1  | 6 kuu tõenäosusanalüüs                                                                                                                            |
|        | Tabel 8. Tõised südameprobleemid 6 kuu järel IPSW-ga korrigeeritud andmetest                                                                      |
|        | Tabel 9. Angiograafilised tulemused 6 kuu järel IPSW-ga korrigeeritud andmetest                                                                   |
| 8.5.2  | 1 aasta tõenäosusanalüüs                                                                                                                          |
|        | Tabel 10. Kliinilised tulemused 1 aasta järel IPSW-ga korrigeeritud rühmade põhjal                                                                |
| 8.5.3  | 2 aasta tõenäosusanalüüs                                                                                                                          |
|        | Tabel 11. Kliinilised tulemused 2 aasta järel IPSW-ga korrigeeritud rühmade põhjal                                                                |
| 8.6    | Absorbi bioresorbeeruva tosetehnoloogia eelis                                                                                                     |
| 9.0    | PATSIENDI VALIK JA RAVI                                                                                                                           |
| 9.1    | Patsiendipõhine ravi                                                                                                                              |
| 10.0   | KLIINILISE KASUTUSE TEAVE                                                                                                                         |
| 10.1   | Kasutuseelne kontroll                                                                                                                             |
| 10.2   | Vajalikud materjalid                                                                                                                              |
| 10.3   | Veresooni ja kahjustuse valik                                                                                                                     |
|        | Tabel 12. Sihtveresoone diameetrivahemikud ja kasutatava BVS-i Absorb diameeter                                                                   |
| 10.4   | Ettevalmistus                                                                                                                                     |
| 10.4.1 | Pakendi eemaldamine                                                                                                                               |
| 10.4.2 | Kahekihilise kanüüli eemaldamine                                                                                                                  |
| 10.4.3 | Juhtraadi valendiku loputamine                                                                                                                    |
| 10.4.4 | Sisestussüsteemi ettevalmistamine                                                                                                                 |
| 10.5   | Sisestusprotseduur                                                                                                                                |
| 10.6   | Paigaldusprotseduur                                                                                                                               |
| 10.7   | Paigaldatud toese lisalaendamine                                                                                                                  |
| 10.8   | Eemaldusprotseduur                                                                                                                                |
| 1.0    | SEADME KIRJELDUS                                                                                                                                  |

Bioresorbeeruv vaskulaarne toes-süsteem (BVS) Absorb koosneb järgmistest osadest.

- Elukinnitatud polümeer polü(L-laktiidist) (PLLA) toes, mis on kaetud antiproliferatiivse ravimi everolimuse ja polümeer polü(D,L-laktiidid) (PDLLA) seguga suhtes 1 : 1. Everolimuse kogus toesel on esitatud tabelis 1.

5. Last utteggingsssystemet på ledesondens proksimale del bakfra samtidig som ledesondens posisjon opprettholdes over hele lesjonens målområde.
6. Før utteggingsssystemet frem over ledesonden til den aktuelle lesjonen. Bruk de røntgentette ballongmarkøren til å posisjonere stillaset over lesjonen. Bruk angiografi til å bekrefte stillasposisjonen.  
**Merk:** Hvis det er behov for å fjerne et stillasesystem før anleggelse, må du påse at ledetekateret er koaksialt plassert i forhold til stillasuteggingssystemet, og deretter trekke stillasuteggingssystemet forsiktig inn i ledetekateret. Hvis du føler **uvanlig motstand** når som helst når du trekker stillaset tilbake inn i ledetekateret, må stillasuteggingssystemet og ledetekateret **fjernes som én enkelt enhet**. Det bør gjøres under direkte visualisering med fluoroskopi.
7. Stram til den roterende hemostaseventilen. Stillaset er nå klar til anleggelse.

#### 10.6 Anleggesprosedyre

1. **FORSIKTIG: Se produktetiketten for *in vitro*-stillasets indre diameter, nominelt trykk og nominelt sprenghtrykk.**
2. Før anleggelse må du kontrollere stillasets korrekte posisjon i forhold til mållesjonen, ved bruk av røntgentette ballongmarkører.
3. Anlegg stillaset ved sakte å sette trykk på utteggingsssystemet i inkremerter på **2 atm hvert 5. sekund**, til stillaset er fullstendig ekspandert. Oppretthold trykket i 30 sekunder. Ekspander stillaset fullstendig ved å blåse opp minst til nominelt trykk. Ved akseptert praksis brukes vanligvis et første aktiveringstrykk som gir et stillas-I.D.-forhold på omtrent 1,1 ganger referanse kardiameteren.  
**FORSIKTIG: Ikke overskrid stillasets nominelle sprenghtrykk RBP på 16 atm (1621 kPa) eller stillasets maksimale anleggesdiameter.**
4. Det bør brukes fluoroskopisk visualisering under ekspansjon av stillaset for å vurdere optimal stillasdiameter sammenlignet med den native koronararteriens proksimale og distale diameter (referanse kardiameter). Optimal stillasekspansjon og korrekt anleggelse krever at stillaset er i full kontakt med arterieveggen.
5. Ved behov kan utteggingsssystemet fylles på nytt, eller fylles mer, for å sikre fullstendig plassering av stillaset på arterieveggen. Dekk hele lesjonen og det ballongbehandlede området (inkludert disseksjoner) med Absorb-stillaset for å gi tilstrekkelig stillasdekning i friskt vev proksimalt og distalt for lesjonen.
6. Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på oppblåsningsutstyret i 30 sekunder. Kontroller at ballongen er helt tøm før du forsøker å flytte utteggingsssystemet. Hvis du føler uvanlig motstand under tilbaketrekking av stillasuteggingssystemet, må du være spesielt oppmerksom på ledetekaterposisjonen.  
**Merk:** Se avsnitt **10.8 Prosedyre for fjerning** for instruksjoner om tilbaketrekking av stillasuteggingssystemet.
7. Kontroller stillasets posisjon og anleggelse med standard angiografiske teknikker. For optimale resultater bør hele stenosesegmentet i arterien dekkas av stillaset. Det bør brukes fluoroskopisk visualisering under ekspansjon av stillaset for å kunne vurdere optimal ekspandert stillasdiameter sammenlignet med koronararteriens proksimale og distale diameter. Det er en forutsetning for optimal ekspansjon at stillaset er helt i kontakt med arterieveggen, som kan forenkles med bruken av rutinemessig angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk koheransetomografi (OCT).
8. **Etterdilatasjon med en ikke-elastisk ballong anbefales i** henhold til instruksjonene i avsnitt **10.7**, så lenge det etterdilaterte segmentet ligger innenfor stillasets tillatte ekspansjonsgrenser.

#### 10.7 VIDERE EKSPANSJON AV ANLAGT STILLAS

1. **ANLAGTE STILLASER BØR IKKE VÆRE UNDERDILATERTE.**  
Anlagte stillaser skal sitte godt til karveggen. For å oppnå optimal stillasposisjon anbefales etterdilatasjon med en ikke-elastisk ballong med lav profil og høyt trykk, så lenge det etterdilaterte segmentet ligger innenfor stillasets tillatte ekspansjonsgrenser. Stillassegmentet skal krysses forsiktig igjen med en prolapsert ledesonde for å unngå stillasgeomietrien. Etterdilatasjon må kun utføres med ballonger som har en størrelse som passer innenfor grensene til stillaset.  
**Samsvarsskjemaet til den valgte ikke-elastiske ballongen må studeres grundig før dilatasjon og det må brukes et egnet maksimumstrykk for å sikre at stillaset ikke overdilateres.** Dilatasjonsgrensen til stillaset er 0,5 mm over nominell diameter for alle stillasstørrelser.  
**FORSIKTIG: Ikke dilater stillaset utover dilatasjonsgrensen, som er 0,5 mm over den nominelle diameteren. Overdilatasjon kan resultere i skade på stillaset.**

| Nominell stillasdiameter | Dilatasjonsgrense                      |
|--------------------------|----------------------------------------|
| 2,5 mm                   | 3,00 mm                                |
|                          | <b>Maks. diameter etter dilatasjon</b> |
| 3,0 mm                   | 3,50 mm                                |
|                          | <b>Maks. diameter etter dilatasjon</b> |
| 3,5 mm                   | 4,00 mm                                |
|                          | <b>Maks. diameter etter dilatasjon</b> |
2. Hvis det er behov for mer enn ett Absorb BVS-system for å dekke lesjonen og det ballongbehandlede området, bør du for å unngå problemer med restenose i gapet, sørge for at stillasene overlapper hverandre med minst 1 mm og maks. 4 mm. For å sikre at det ikke er gap mellom stillasene, skal ballongmarkøren på den andre Absorb BVS-enheten plasseres på innsiden av det anlagte stillaset for ekspansjon. Det anbefales ikke å bruke mer enn to Absorb BVS-systemer til å behandle én lesjon.
3. Påse at den endelige stillasdiameteren stemmer overens med diameteren på referansekanen for å **SIKRE GOD ANLEGGELSE AV STILLASET**. Kontroller stillasplassering og angiografiske resultater på nytt. Gjenta oppblåsing inntil oppnådd.

#### 10.8 Prosedyre for fjerning

**Tilbaketrekking av stillasuteggingsskateret/postdilatasjonsballongen fra det anlagte stillaset:**

1. Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på oppblåsningsutstyret. Større og lengre ballonger vil ta mer tid (opp til 30 sekunder) å tømme enn mindre og kortere ballonger. Bekreft ballongtømming under fluoroskopi.
2. Still inn oppblåsningsutstyret til å gi "negativt" eller "nøytralt" trykk.
3. Åpne den roterende hemostaseventilen fullstendig.
4. Stabiliser ledetekaterets stilling rett utenfor koronar ostium og forankre. Hold ledesonden på plass over stillassegmentet.
5. Fjern stillasuteggingssystemet forsiktig med jevnt trykk.
6. Stram til den roterende hemostaseventilen.

**Hvis du kjenner motstand under tilbaketrekking av skateret fra det utlagte stillaset, bruker du følgende metode til å bedre ballonginntrekkingen:**

- Blås opp ballongen til nominelt trykk igjen, tøm og endre trykket til nøytralt.
  - Gjenta trinn 1–5 ovenfor.
  - Reevaluer det stillasbelagte området når ballongen fjernes for å sikre optimal apposisjon.
- Merk:** Hvis du etter vellykket tilbaketrekking av ballongen fra det utlagte stillaset skulle føle **noen som helst motstand når som helst** når du trekker stillasuteggingssystemet eller postdilatasjonssystemet tilbake inn i ledetekateret, **må hele systemet fjernes som én enkelt enhet**. Se avsnitt **6.4 Fjerning av stillas/system – forsiktighetsregler** for spesifikke anvisninger om fjerning av utteggingsssystemet.

Tabel 1. BVS-i Absorb ravimisisaldus

| Toese diameeter (mm) | Toese pikkus (mm) | Ravimiannus (µg) |
|----------------------|-------------------|------------------|
| 2,5; 3,0             | 8                 | 76               |
| 2,5; 3,0             | 12                | 114              |
| 2,5; 3,0             | 18                | 181              |
| 2,5; 3,0             | 23                | 228              |
| 2,5; 3,0             | 28                | 276              |
| 3,5                  | 12                | 135              |
| 3,5                  | 18                | 197              |
| 3,5                  | 23                | 246              |
| 3,5                  | 28                | 308              |

- Toese lõpurõngastel asuvad neli röntgenkontrastset markerit tähistavad toese pikkust enne paigaldamist ja pärast laienemist arteris, sest BVS Absorb ei ole fluorooskoopiaga vaadeldes nähtav.
- Ballooni all asuvad kaks röntgenkontrastset markerit tähistavad fluorooskoopiliselt ballooni tõõpikkust ja toese sisestussüsteemi paigaldamata toese asukohta.
- BVS-süsteemil Absorb on kiirvahetusega (RX) toese sisestussüsteem.
- Kaks proksimaalset sisestussüsteemi varre markerit (95 cm ja 105 cm kaugusel distaalsest otsakust) tähistavad sisestussüsteemi suhtelist asukohta brahhiaalse või femoraalse juhtkateetri otsast. Kateetri tõõpikkus on 143 cm.
- Värvimuutus varrel tähistab juhttraadi väljumiskohta.

Tabel 2. In vitro seadme tehnilised andmed

| Toese diameeter (mm) | Toese pikkus (mm) | * Juhtkateetri minimaalne ühilduvus (sisediameeter) | ** In vitro toese nimirõhk |     | Nimilõhkmesisrõhk – RBP |      | Toesevaba ala (%) |
|----------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|-----|-------------------------|------|-------------------|
|                      |                   |                                                     | atm                        | kPa | atm                     | kPa  |                   |
| 2,5                  | 8                 | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 68                |
| 2,5                  | 12                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 68                |
| 2,5                  | 18                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 68                |
| 2,5                  | 23                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 68                |
| 2,5                  | 28                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 68                |
| 3,0                  | 8                 | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 7                          | 709 | 16                      | 1621 | 72                |
| 3,0                  | 12                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 7                          | 709 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,0                  | 18                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 7                          | 709 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,0                  | 23                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 7                          | 709 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,0                  | 28                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 7                          | 709 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,5                  | 12                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,5                  | 18                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,5                  | 23                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 73                |
| 3,5                  | 28                | 6F (1,8 mm/0,070 tolli)                             | 6                          | 608 | 16                      | 1621 | 74                |

\* F-i ekvivalenti vaadake tootja tehnilistest andmetest.

\*\* Veenduge, et toes oleks täielikult paigaldatud (vt jaotist **10.6 Paigaldusprotseduur**). Paigaldussurvet tuleb arvestada kahjustuse omaduste järgi.

- TagAlert on BVS-süsteemi Absorb transportimisel ja säilitamisel kasutatav mittesteriline temperatuurijäljimiseseade. Enne toote kasutamist vaadake tootekarbi tagaküljel oleva luugi kaudu TagAlerti indikaatorit. Digitaalkraanil peab olema indikaator OK (vt **tabelit 3A**). Kui esineb mõni muu täheis (vt **tabelit 3B**), siis ärge kasutage toodet.

Tabel 3. TagAlerti ekraanindikaatorite võimalikud variandid, kasutamise ja kasutuselt kõrvaldamise juhised

|   | Ekraanindikaator | Kasutusjuhised  | Kasutuselt kõrvaldamise juhised                                                                                            |
|---|------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Kasutada.       | <br>TagAlert on patareitõttel töötav seade. Eemaldage TagAlerti karbiist ja kõrvaldage kasutuselt kohalike määruste järgi. |
| B |                  | Mitte kasutada. |                                                                                                                            |

## 2.0 TARNIMINE

**Steriline** – see seade on steriliseeritud elektronkirtega. Mittepürogeenne. Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud seadet ei tohi teisel patsiendil uuesti kasutada ja pärast esmakasutust ei pea see jätkama kasutamist eeslgsel viisil. Muudatused mehaanilistes, füüsilistes ja/või keemilistes karakteristikutes, mis tulenevad korduvast kasutamisest, puhastamisest ja/või uuesti steriliseerimisest, võivad kahjustada konstruktsiooni terviklikkust ja/või materjale, põhjustades saastumist kitsaste aukude ja/või pilude tõttu ning vähendades seadme ohutust ja/või toimivust. Originaalsildi puudumine võib põhjustada väärkasutust ja takistada jälgitavust. Originaalpakendi puudumine võib põhjustada seadme kahjustumise, steriilsuse rikumise ning patsiendi ja/või kasutaja vigastamise ohu.

**Sisu** – üks (1) bioresorbeeruv vaskulaarne toes-süsteem Absorb, üks (1) temperatuurijäljimiseseade TagAlert

**Säilitamine** – hoida temperatuuril kuni 25 °C (77 °F); kõrvalekalded lubatud kuni 30 °C (86 °F).

## 6.0 ETTEVAATUSABINÕUD

### 6.1 Toese käsitlemine – ettevaatusabinõud

- Vaid ühekordseks kasutamiseks, ühekordseks sisestamiseks.** Ärge steriliseerige või kasutage korduvalt. Jälgige pakendile märgitud „Kasutada enne“ kuupäeva.
- Ärge eemaldage toest sisestussüsteemist**, sest eemaldamine võib kahjustada toest ja/või põhjustada toese embolitsiooni. Toes-süsteem on mõeldud toimima ühte süsteemina. Sisestussüsteemi ei tohi kasutada koos teiste stentidega.
- Mitte mingil juhul ei tohi käsitseda või rebestada toest ballooni. See on eriti oluline kateetri eemaldamisel pakendist, paigutamisel juhttraadile ning viimisel läbi pöörleva hemostaatilise klapi ühenduskoha ja juhtkateetri otsa.
- Ärge liigutage, puudutage ega käsitsge toest sõrmedega**, sest see võib põhjustada kattekahjustusi, saastumist või toese nihkumist sisestusballooniit.
- Kasutage vaid ballooni sobilikku täiteainet. Ärge kasutage ballooni täitmiseks õhku või gaasilist ainet, sest see võib põhjustada ebaühtlast laienemist ja takistada toese paigaldamist.
- Toese implantatsiooni soovivad teha **ainult** vastava väljaõppega arstid.
- Toese implantatsiooni tohib teha vaid haiglates, kus on võimalused erakorraliseks aorto-koronaarseks šunteerimiseks (AKŠ).
- Uusi restenoos võib nõuda toest sisalduva arteriosa uut laiendamist. Endoteliseerunud toese korduva laiendamise pikaajalisel tulemused ei ole praegu teada.

### 6.2 Toese paigutamine – ettevaatusabinõud

- Ärge valmistage ette või eeltäitke sisestussüsteemi enne toese paigaldamist** muul viisil kui juhistes kirjeldatud. Kasutage jaotises **10.4.4 Sisestussüsteemi ettevalmistamine kirjeldatud ballooni tühjendamise tehnikat**.
- Mõdõke sihtkahjustuse võrdsuudiameter nõuete järgi, et vältida toese ülepaisutamist ja tagada küllaldane toese kinnitumine. See vähendab toese kahjustamise ohtu.
- Sisestussüsteemi viimisel veresoone äärge rakendage sisestussüsteemile negatiivset rõhku. Nii võib toes ballooniit nihkuda.
- Ärge pöörake kateetrit rohkem kui üks (1) täispöörde.
- Liigutage BVS Absorb ettevaatlikult läbi kahjustuse. Mitu katset kahjustust läbida võivad põhjustada toese kahjustusi või nihkumist.
- Toese implanteerimine võib kaasa tuua toese suhtes distaalse ja/või proksimaalse veresoone dissektsiooni ja põhjustada veresoone ägeda sulgumise, mis nõuab lisesekkumist (aorto-koronaarne šunteerimine (AKŠ), lisadiatlatsioon, lisatoeste paigutamine vms).
- Ärge laiendage toest, kui see ei ole korralikult veresoones paigas. (Vt jaotist **6.4 Toese/süsteemi eemaldamine – ettevaatusabinõud**.)
- Samas veresoones mitte kahjustuse ravimise korral toestage/stentige distaalne kahjustus enne proksimaalse kahjustuse toetamist. Sellises järjekorras toetamine/ stentimine hoiab ära vajaduse lähedusa distaalse toese/stendi paigaldamisel oma kohale paigutatud proksimaalset toest, vähendades selle kahjustamise või nihutamise ohtu.
- Vältige toetamist üle külgharude diameetriga ≥ 2,0 mm.**
- Toese paigaldamiseks kasutatud täidetud ballooni diameeter peab ligikaudu vastama veresoone diameetrile. Toese täieliku laiendamise tagamiseks tuleb balloon täita minimaalse nimirõhuni.
- Ärge ülitage tootesildi märgitud nimilõhkmesisrõhku (RBP).** Monitoorige ballooni täitmist selle rõhku. Tootesildi täpsustatud suurema rõhu rakendamine võib kaasa tuua ballooni purunemise ja võimaliku siseksta kahjustuse ning dissektsiooni.
- Toese tagastusmeetodid (lisatraadide, lingude ja/või tangide kasutamine) võivad põhjustada lisatraamat pärgarterile ja/või veresoone sisenemiskohale. Võimalike komplikatsioonide hulka kuuluvad verejooks, hematoom või pseudoaneurism.
- Kui on vaja mitu bioresorbeeruvat vaskulaarset toest Absorb ja ravimit elueerivat stenti, siis tohib kasutada vaid bioresorbeeruvaid vaskulaarseid toeseid Absorb või everoolimust elueerivaid stente. Võimalikke koostoimide muude ravimite elueerivate stentide või kaetud stentidega ei ole hinnatud ja neid tuleb vältida.
- Patsiendi kokkupuutemäär ravimi ja polümeeriga on otseses seoses implanteeritud toeste arvuga. Patsiendile paigaldatud toese kogupikkus võib olla kuni 94 mm.
- BVS-i Absorb ohutust ja tõhusust ei ole kindlaks määratud patsientide korral, kelle sihtkahjustus on ravitud brahühteraapiaga või kelle BVS-iga Absorb ravitud kahjustuse restenoosi raviks on kasutatud brahühteraapiat. Nii vaskulaarne brahühteraapia kui ka BVS Absorb muudavad arteri struktuuri. Nende kahe raviviisi koostoimet ei ole kindlaks määratud.
- Soovitav** on teha **järeldilatlatsioon jäiga ballooniga**, järgides jaotises **10.7** esitatud juhiseid, kui järeldilatuur segment jääb toese lubatud laienduspideadesse.
- Laiendamata toese võib juhtkateetrisse tagasi tõmmata **vaid ühe korra**. Laiendamata toest ei tohi uuesti arterisse sisestada, kui see on juhtkateetrisse tagasi tõmmatud. Toest ei tohi enam läbi juhtkateetri distaalse otsa sisse ja välja liigutada, sest toest võib olla juhtkateetrisse tagasitõmbamisel kahjustada saanud või paigast nihkunud.
- Kui tajute paigaldamata BVS-süsteemi Absorb eemaldamise ajal mis tahes ajal takistust, järgige jaotises **6.4 Toese/süsteemi eemaldamine – ettevaatusabinõud** kirjeldatud samme.
- Neil harvadel juhtudel, kui toese paigutamisele järgneb äge oklusioon, võib toeseesse sisestada ja paigaldada  *bailout*-implantaadi nri, et BVS Absorb on *bailout*-implantaadiga üleni kaetud. Kõiki järske sulgemisi tuleb käsitleda erakorraliste juhtumitena haigla ravistandardite järgi.
- Märkus.** *Bailout* e on soovitatav teha sobiliku suurusega everoolimust elueeriva metallist stendiga.

### 6.3 Kasutamine koos teiste protseduuridega

- Kuigi veresoonte ettevalmistamisel keerukate kahjustuste korral võidakse kasutada mitmeid mehaanilisi aterektoomiaseadmeid, pole kliiniliste uuringutega ametlikult tõestatud mehaaniliste aterektoomiaseadmete (suunaõlised aterektomiakateetrid, pöörlevad aterektomiakateetrid) või laserangioplastika kateetrite ohutust ja tõhusust kasutamisel koos BVS-i Absorb implantaatsiooniaga.

### 6.4 Toese/süsteemi eemaldamine – ettevaatusabinõud

- Toese sisestussüsteemi eemaldamine enne toese paigaldamist
- Kui enne paigaldamist on rõutav toesesüsteemi eemaldamine, siis veenduge, et juhtkateeter oleks asetatud toese sisestussüsteemi suhtes sametäpselt, ja tõmmake toese sisestussüsteem ettevaatlikult juhtkateetrisse. Kui tajute toese juhtkateetrisse tõmbamisel **mis tahes ajal ebaohutikke takistusi**, tuleb toese sisestussüsteem ja juhtkateeter **eemaldada ühe üksena**. Seda tuleb teha toese fluorooskoopilis jälgimisega.
- Toese sisestussüsteem/järeldilatlatsiooniballooni väljatõmbamine paigaldatud toestest
  - Tühjendage balloon, rakendades täiteseadmele negatiivset rõhku. Suuremate ja pakemate ballooni puhul võib kulub aega rohkem (kuni 30 sekundit) kui väiksemate ja lühemate puhul. Kontrollige ballooni tühjenemist fluorooskoopia all.
  - Seadke täiteseadet negatiivsele või neutraalsele rõhule.

- Stabiileseerige juhtkateetri asend kohe väljaspool pargarteri ava ja ankurdage paika. Sallituge juhttraadi asetus üle tootesegmendi.
- Eemaldage toese sisestussüsteem õrnalt ning aeglase ja ühtlase survega.
- Sulgege pöörtev hemostaatiline klapp.

#### Märkused.

- Kui kateteeri väljatõmbamisel paigaldatud toestest esineb takistust, toimige ballooni uuesti mahkumiseks järgmiselt.
  - Taibke ballooni uuesti nihmirõhuni, tühjendage ja seadke rõhk neutraalseks.
  - Korrake ülalnimetatud samme 1–5.
- Kui pärast ballooni edukat väljatõmbamist paigaldatud toestest tajute toese sisestussüsteemi või järelidiatatsiooniballooni tõmbamisel juhtkateetrisse mis tahes ajal mis tahes takistust, eemaldage kogu süsteem ühe üksusena.
- Nende juhiste eiramisel ja/või sisestussüsteemile ülemäärase jõu rakendamisel võivad toese ja/või sisestussüsteemi komponendid kaduda või saada kahjustada.
- Kui on vaja säilitada juhttraadi asukohta, et uuesti arterisee/kahjustuse pääseda, siis jätke juhttraat paika ja eemaldage kõik ülejäänud süsteemikomponendid.

#### 6.5 Pärast implanteerimist – ettevaatusabinõud

- Kui juhttraadi, ballooni, sisestussüsteemi või piltidiagnostikakateetriga on vaja läbida värskeit paigaldatud toes**, siis olege äärmiselt ettevaatlik, et mitte lõhkuda toese geometriat.
- Protseduurijärgselst tuleb kasutada antiagregatiivset ravi (vt jaotist 9.1 Patsiendipõhine ravi).

#### 6.6 MRT-teade

Võrdlus metallist stentidega XIENCE PRIME® näitab, et BVS Absorb on MRT-keskkonnas turvaline kindlate kasutustingimuste järgimisel siinsetelt tingimustelt:

- staatiline magnetväli on kuni 3 teslat;
- ruumiline gradient on kuni 2500 gauss/cm;
- maksimaalne keskmiistatud erineeldavuskirius (SAR) terve keha kohta on 2,0 W/kg (tavajalise töörežiimis) 15 minuti skannimise kohta igas searias.

BVS Absorb ei tohiks selles MRT-keskkonnas migreeruda, samuti ei tohiks esineda toese või markeri kuumenemisega seotud ohutusprobleeme. Probleeme ei tohiks esineda ka eespool kirjeldatud MRT-keskkonna mõjuga ravimisälsaldusele ega ravimi vabanemise kiirusele. Materjalil omadustest tulenevalt kehtivad stentidga XIENCE PRIME samad MR-i tingimuste piirangud BVS-i-le Absorb konservatiivselt. Pole teada, kas MR-pildi kvaliteet alaneb, kui huvipiirkond kattub täpselt BVS-i Absorb asukohaga või jääb sellele suhteliselt lähedale.

\* Mittekiinilised katsed viidi läbi seadmetega XIENCE PRIME üksikus ja kuni 71 mm pikuselt kattuvas konfiguratsioonis ning andmed on Abbott Vascularis.

#### 6.7 Ravimite koostoimed

Everolimus metaboliseerub olulisel määral läbi tsütokroomi P4503A4 (CYP3A4) sooleseinas ja maksas ning on antiporteri P-glükoproteiini substraat. Samuti on täheldatud, et everolimus vähendab mõne retseptiravimi puhastumist kehast, kui seda manustatakse skauksudelt koos tsüklosporiiniga (CsA). Seetõttu võib suukaudseks manustamiseks välja kirjutatud everolimus osadama koostoimeid teiste ravimitega, mille hulka kuuluvad (kuid ei piirdu nendega) isosüümi CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad; neid radu mõjutavad ravimid võivad mõjutada everolimuse imendumist ja sellele järgnevat eemaldumist. BVS-süsteemiga Absorb ei ole tehtud ametlikke ravimite koostoimete uuringuid. Seega tuleks arvesse võtta nii võimalikke süsteemside kui ka kohalikke ravimite koostoimeid veresoone seinas, kui otsustate paigaldada BVS-i Absorb patsiendile, kes tarvitab everolimusega teadaolevaid koostoimeid omavat ravimit.

Suukaudse ravimina väljakirjutatud everolimus võib mõjutada järgmisi ravimeid või toiduaineid<sup>1,2</sup>.

- CYP3A4/PgP inhibiitorid, mis võivad suurendada everolimuse kontsentratsiooni veres:
  - immuunreaktsiooni pärssiv tsüklosporiin;
  - seenevastased ained (nt flukonasool, ketokonasool, itrakonasool-ketokonasool);
  - makroliid-antibiootikumid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
  - kaltsiumikanalite blokaatorid (nt verapamiil, nikardipiin, diltiaseem);
  - proteasai inhibiitorid (nt nelfinaviir, indinaviir, amprevnariiv);
  - muud ained (nt tsissapriid, metoklopamiid, bromokriptiin, tsimetidiin, danasool).
- CYP3A4 inhibiitorid, mis võivad vähendada everolimuse kontsentratsiooni ravimis:
  - antibiootikumid (nt rifampiin, rifabutiin);
  - antikonvulsandid (nt karbamaseepin, fenobarbitaal, fenütoiin);
  - mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens, nevirapiin);
  - glükokortikoidid (nt deksametasoon, prednisoon, prednisoloon);
  - HMGCoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, lovastatiin);
  - muu (nt liht-naistepuna).

#### 6.8 Rasedus

Seda toodet (BVS-süsteem Absorb) ja everolimust ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel, samuti mitte meestel, kes kavatsevad lapsi saada. Mõju arenevale lootele ei ole uuritud. Ehkki vastandlusedused kasutamiseks puuduvad, ei ole ohud ega mõju viljakusele praegu teada.

#### 7.0 KÕRVÄLNÄHUD

##### 7.1 Täheldatud kõrvalnähud

ABSORB-i kiinilistes uuringutes täheldatud kõrvalnähu, mis on seotud summa, südamesurma, südameinfarkti (MI) (Q-laine ja mitte-Q-laine), sihtkahjustuse revaskularisatsiooni (TLR) (kas perkutaanse koronarse interventsiooni [PKI] või aorta-koronarse sünteerimisega), tootesromboosi ja isheemia põhjustatud tõsiste südameprobleemidega (MACE) (südamesuma, südameinfarkt, isheemia põhjustatud TLR-i [ID-TLR] kombinatsioon), on esitatud tabelis 4. Kõik ülejäänud kõrvalnähud on esitatud jaotises 7.2.

#### 7.2 Võimalikud kõrvalnähud

PKI, raviportseduride ja pargarteri toese kasutamisega pargarterites kaasneada võivad kõrvalnähud sisaldavad teiste hulgas järgmist:

- järsk sulgumine;
- sisenemiskoha tististused;
- südameinfarkt;
- südame seiskumine;
- südame-, kopsu- või neerupuudulikkus;

- allergilise reaktsiooni või ülitundlikkuse kontrastainele või polümeer polü(L-laktiidile) (PLLA), polümeer polü(D,L-laktiidile) (PDLLA) ning antiagregatiivsete ravimite ja kontrastaine seotud kõrvaltoimed;
- aneürism;
- arteri perforatsioon;
- arteri rebend;
- arteriovenoosne fistul;
- arütmiaid, sh atriálne ja ventrikulaarse;
- verejooksu komplikatsiooneid, mis võivad nõuda vereülekannet;
- isheemia, müokardiaalne;
- iveldus ja oksendamine;
- südamepekslemine;
- perikardi efusioon;
- perifeerne isheemia (veresoonevigastuse tõttu);
- perifeerse närvi kahjustus;
- kopsuturse;
- pseudoaneürism;
- neeru düsfunktsioon/-puudulikkus;
- toestatud osa restenoosi;
- südamepaua tamponaad;
- pargarteri spasmi;
- pargarteri või toese emboolia;
- pargarteri või toese tromboos;
- surm;
- pargarteri dissektsioon;
- distaalne embolid (õhk, kude või trombi);
- erakorraline või mitteerakorraline lõikus;
- palavik;
- hüpotensioon/hüpertensioon;
- infektsioon ja valu;
- pargarteri vigastus;
- õök;
- insult/ajuveresoonte insident ja mõõduv isheemiline atakk;
- pargarteri täielik oklusioon;
- ebastabiilne või stabiilne stenokardia;
- veresoonekoma (sh siseneemiskoha) komplikatsioonid, mis võivad vajada veresoone parandamist;
- ventrikulaarse arütmiaid (sh ventrikulaarne fibrillatsioon ja ventrikulaarne tahhükardia);
- veresoone dissektsioon.

Everolimuse igapäevase suukaudse manustamise kõrvalnähte on kirjeldatud ravimi teadebrošüüris<sup>3</sup> ja need on muu hulgas järgmised:

- kõhuvalu;
- akne;
- anemiaid;
- angioneurootiline turse;
- koagulopaatia;
- kõhulahtisus;
- turse;
- embriofetaalne toksilisuis;
- hemolüüs;
- hemolüütilis-ureemiline sündroom;
- hepaatiit;
- hapatiteid;
- hüperkolesteroleemia;
- hüperlipideemia;
- hüpertensioon;
- hüpertüroidserideemia;
- meeste hüpo gonadism;
- infektsioon;
- intersitsiitlaalne kopsuhaigus;
- ikterus;
- leukotsütoopenia;
- muudatused laborikatsetes (seerumi kreatiniini, vereglükoosi ja lipiidide hulga tõus, hemoglobiini, neutrofiilide ja trombotsüütide hulga langus);
- maksatalituse häired;
- lümftotseele;
- lihaskvalu;
- iveldus;
- suuhaavandid;
- valu;
- kõhunäärme põletik;
- perikardi efusioon;
- pleuraefusioon;
- kopsupõletik;
- mitteinfektsioonne pneumoniit;
- kopsude alveolaarne proteinoos;
- plünelinfariit;
- lõõve;
- neerupuudulikkus;
- neeru tubulaarne nekroos;
- sepsis;
- kirurgilise haava tüsistus;
- trombotsütoopenia;
- trombootiline trombotsütopeeniline purpur;
- kuseteede põletik;
- venoosne trombemboolia;
- viiruslikud, bakteriaalsed ja seeninfektsioonid;
- oksendamine;
- haava infektsioon.

#### 8.0 BVS-SÜSTEEMI ABSORB KIINILISED UURINGUD

#### 8.1 ABSORB-i kiiniline uuring

ABSORB-i kiiniline uuring on prospektiivne, üheharuline, avatud, mitmekeskuseline, rahvusvaheline kiiniline uuring BVS-i Absorb ohutuse ja toimimise hindamiseks pargarterites. Uuringu järgi pidi uuringu osalema kuni 30 patsienti (rühm A) ja seajärjel umbes 80 patsienti (rühm B) umbes 10 kiiniliste uuringute keskuses Euroopas ning Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnas.

**Valikukriteeriumid.** Vähemalt 18-aastasest patsiendid, kellel esines stenokardiat, müokardi isheemiat või kellel oli positiivne funktsionaalsuskontroll, rasedustüüpimõeldisel naissoost patsiendid negatiivse rasedustestiga 7 päeva enne indekseerimisprotseduuri ja efektiivse kontrastsioonisiooni kiinilises uuringus osalemise ajal; patsiendid, kes allkirjastasid teadliku nõusoleku enne registreerumist. Angiograafilised valkkuiteriumid olid järgmised: veresoone nimidiameeter 3,0 mm; kahjustuse pikkus visuaalsel hinnangul ≤ 8 mm, pikendatud kuni ≤ 14 mm toesele suurussega 3,0 x 18 mm; diameetri stenooi % (RDS) ≥ 50% ja < 100%; TIMI-võid ≥ 1. Peamised angiograafilised väljaravimikriteeriumid olid järgmised: aorta-ostaalne asukoht; vasak peamine asukoht 2 mm LAD või LCX-i algusest; ülemäärane lootevõim kahjustuses või sellest proksimaalses suunas; äärmuslik nurk (≥ 90°); tugev lupjumine; restenoos eelmisest sekkumisest; sihtveresoones on tromb; sihtveresoones või külgharus on mido kiiniliselt olulisi kahjustusi.

**Ravistrateegia.** Sihtkahjustuse eeldilatsioonioson oli kohustuslik. BVS-i Absorb plaanitud kattumine oli keelatud. Mis tahes *bailout* egi pediga sobiva pikkusega katustega stentidga XIENCE V ja selle puudumisel tuli kasutada sirooliumist elueeruvat stent CYPHER®; BVS-iga Absorb *bailout* e teha ei tohtunud. Järelidiatatsioon tehti kasutaja arangemise järgi, aga vaid toese piirdesse sobiva suurusega ballooneidga.

**Antiagregatiivne režiim.** Uuritavad, kes ei olnud kaukestajal antiagregatiivset raviil, said laadimisannuse klopidooreelsiniksulfatit ≥ 300 mg ja aspiriini ≥ 300 mg kuni 72 tundi enne indekseerimisprotseduuri, et mitte hiljem kui 1 tund pärast protseduuri. Kõik patsiendid said toese implantsiooni antikoagulant- ja muud ravi kiiniliste uuringute keskuse ravistandardite järgi. Kõikolele patsientidele anti minimaalselt 6 kuu jooksul 75 mg klopidooreelsiniksulfatit päevas ja ≥ 75 mg aspiriini päevas kogu kiinilise uuringu toimumise jooksul (5 aastat). Patsiendid, kellel tekkis tundlikkus klopidooreelsiniksulfatid suhtes, hakkasid selle asemel manustama tikopidoireesiniklomidit standardsete haigapraktikate järgi.

#### 8.2 ABSORB-i rühm A

##### 8.2.1 Metoodika ja hekeuolukord

Rühma A kaasati kokku 30 patsienti ajavahemikul 7. märts 2006 kuni 18. juulil 2006 neljas kiinilistes uuringute keskuses Euroopas ja Uus-Meremaal.

ABSORB-i rühma A uuringul implanteeriti Absorbi rühma A BVS patsientidele, kellel oli üks pargarteri de novo kahjustus. Uuringusse kaasati esmalt suuruslt 3,0 x 12 mm vajavad patsiendid. Suurus 3,0 x 18 mm võeti kasutusele hiljem ja vaid 2 patsiendil.

Saadaval on 30, 180, 270 päeva, 1 aasta, 18 ku, 3 aasta, 3 aasta, 4 aasta ja 5 aasta kiinilise järeeluuringu andmed ning angiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUS), IVUS-VH, palpograafia, optilise koherentstomograafia (OCT) 180 päeva ja 2 aasta andmed. Samuti on saadaval mitmekihi-kompuutertomograafia (MSTC) 18 ku ja pargarteri vasomotoorse katse 2 aasta andmed. ABSORB-i rühmaga A ei tehta enam kiinilist jälgimist, sest 5 aasta järeeluuring oli viimase visidi aeg.

#### 8.2.2 Kiinilised tulemused 5-aastasel jälgimisel

5-aastase jälgimisperioodi jooksul oli isheemia põhjustatud tõsiste südameprobleemide (MACE) (südamesuma, südameinfarkt (MI), isheemia põhjustatud sihtkahjustuse revaskularisatsiooni (ID-TLR) kombineeritud tulemusnäitaja) määr 3,4% (tabel 4). Esines vaid üks mitte-Q-laine südameinfarkt (traponiini haripunkt 2,21 µg/l), mis seotud voolu mittelaadiva stenooi (QCA-angiograafia diameetri stenoois 42%) raviga BVS-iga Absorb, mis oli 46 päeva varem implanteeritud patsiendile, kellel esines puhkeolekus üks stenokardiapöödsus ilma elektrograafiliselt leitud isheemiata. Ohutus põhjustel kaeti polümeertoos ravimite elueerimisega metallistendiga. 6 kuu ja 5 aasta vahel ei registreeritud ühtegi uut tõsist südameprobleemi. Uuringuprotokoll ega Academic Research Consortiumi (ARC) määratluse järgi ei esinenud ühtegi tootesromboosi juhtu.

Tabel 4. Kiinilised tulemused 5-aastasel jälgimisel

| Hierarhiilised määrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6 kuud (N = 30) | 12 kuud (N = 29) † | 2 aastat (N = 29) † | 3 aastat (N = 29) † | 4 aastat (N = 29) † | 5 aastat (N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Südamesurm, %</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| <b>MI, % (n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| Q-laine MI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Mitte-Q-laine MI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| <b>Isheemia põhjustatud TLR, %</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| PKI-ga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| AKS-iga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| <b>Isheemia põhjustatud MACE (südamesurm, MI või isheemia põhjustatud TLR), % (n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | 3,3 (1)*        | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            | 3,4 (1)*            |
| <b>Tootesromboos, %</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| <b>Märkused.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                    |                     |                     |                     |                     |
| * Nimetaja välistab patsiendid, kelle kohta puuduvad järeeluuringu andmed ja kellel ei esinenud ühtegi järgmistest nähtudest: surm, MI, mis tahes revaskularisatsioon (TLR, TVR, MIVR).                                                                                                                                                      |                 |                    |                     |                     |                     |                     |
| † Üks patsient katkestas ametlikult uuringu 6 kuu möödudes.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                    |                     |                     |                     |                     |
| * Sellele patsiendile tehti ka sihtkahjustuse revaskularisatsioon (TLR), mis ei kvalifitseerunud isheemia põhjustatud TLR-ina (diameetri stenoois = 42%), millele järgnes protseduuri järgne trononiini tõus, mis kvalifitseerisid kiit mitte-Q-laine südameinfarkt, ja patsient suri Hodgkini tõve tagajärjel 888 päeva pärast protseduuri. |                 |                    |                     |                     |                     |                     |

#### 8.2.3 Angiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUS) ja optilise koherentstomograafia (OCT) tulemused 180 päeva ja 2 aasta pärast

Kvantitatiivse pargarteri angiograafia tulemused koguti algväärtusena, protseduuri järel, 180 päeva ja 2 aasta pärast. 180 päeva andmed näitasid vastuvõetavat tootesesist vähenemist 0,43 ± 0,37 mm, mis võis olla tingitud bioaktiivsetest ümberkujundamisest või mehaanilisest tagasiõmbumisest. 180 päevast 2 aastani oli tootesesise vähenemise muutus väga väike (0,48 ± 0,28 mm).

180 päeva halksaala intravaskulaarse ultraheli (IVUS) analüüs näitas keskmise valendikuala märkimisväärselt vähenemist (6,04 ± 1,12 mm² protseduuri järel vs. 5,19 ± 1,33 mm² 180 päeva pärast, p < 0,001). Veresooneala oli sama algväärtusena ja 180 päeva järeeluuringul (13,49 ± 3,74 mm² vs. 13,79 ± 3,84 mm²), mis näitab, et märkimisväärselt laiendavadi või kokkuõmbavat ümberkujundust ei toimunud. 2 aasta pärast näitas halksaala IVUS minimaalse valendikuala ja keskmise valendikuala/-mahu kasvu koos märkimisväärselt naastuala/-mahu vähenemisega 6 kuu ja 2 aasta vahel.

180 päeva OCT-rühmas (n = 13) oli visuaalses hindamises 671 nähtavat toeseosa, mis näitasid, et 93% hinnatavatest toeseosadest asusid hästi vastu veresoone seinale ja 99% neist olid koga kehtivad. Sar-i-OCT-rühmas (n = 7) olid sarnandlared pärast protseduuri, 180 päeva järel ja 2 aasta järel (ravikavatsuse populatsioon). Nähtavate toeseosade arv oli kahaneunud algväärtuselt 403 väärtuseni 368 aega 180 päeva ja 264-le 2 aasta järeeluuringul (34,5% vähenemine kahe aasta jooksul), kõik olid hästi kaetud ja tihedalt vastu veresoone seinale astunud. Eelkiiniline analüüs, mis võrdles eksplantaatsiooneleest OCT-d vahetult eksplantaatsiooni järgse histoloogiga, näitab, et OCT-ga nähtavate tunnuste (nähtavad toeseosad) olemasolu või puudumise ja polükollid-polümeeri veresoones olemasolu või puudumise vahel puudub korrelatsioon. Seega ei näita OCT-ga nähtavate tunnused (nähtavad toeseosad) alati resorptsiooni puudumist, aga samas OCT-ga nähtavate toeseosade puudumine kinnitab resorptsiooni. Valendiku kuju oli kõikidel juhtudel normaalne, siledade hästi eristatvate servadega, ja valendikusisset kude ei täheldatud. Ouline on see, et minimaalne ja keskmine valendikuala vähenesid märkimisväärselt protseduuri järgse ja 180 päeva vahelisel ajal, aga suurenesid arvuliselt 180 päeva ja 2 aasta vahelisel ajal.

#### 8.2.4 Vasomotoorse talitluse tulemused 2-aastasel jälgimisel

Ravitud (toestatud) segmentide suhtes proksimaalselt, toestatud ja distaalselt segmentide vasomotoorselt talitlust hinnati 2 aasta pärast kohalike tavade järgi kas endoteelisel sõltumatu vasokonstriktive metüüलगreroniinnimaleaadiga (Methergine, Novartis, Basel, Šveits) või endoteelisel sõltuva vasodilatsioone aine atsetüülkoliiniga (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Jaapan).

Methergine'i rühmas (n = 7) täheldati märkimisväärselt vasokonstriktiooni nii proksimaalses kui ka toestatud segmentides (**joonis 1**). Atsetüülkoliini rühmas (n = 9) esines viiel patsiendil vasodilatsiooni, ehkki veresoone mõõtmete kogumuguts ei olnud statistiliselt ouline. Nitraadid induitseerisid märkimisväärselt vasodilatsiooni toestatud ja distaalselt segmentides, võrdeloid algväärtusega (enne atsetüülkoliini) 2 aasta järel. Need

<sup>1</sup> Certican®-i ravimi väljakirjutamise leht, uusima paranduse kuupäev: 21. mai 2013. Novartis.

<sup>2</sup> Afinitor®-i tooteomaduste kokkuvõte, kinnitussage: november 2013. Novartis.

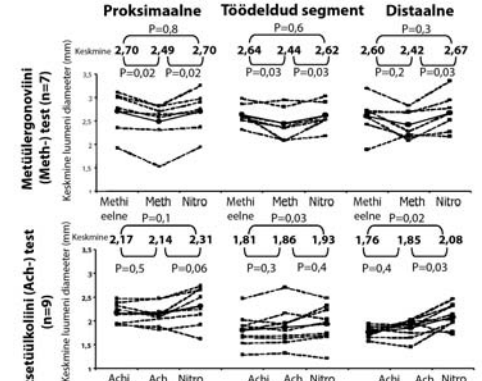
<sup>3</sup> Certican®-i ravimi väljakirjutamise leht, uusima paranduse kuupäev: 21. mai 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Afinitor®-i tooteomaduste kokkuvõte, kinnitussage: november 2013. Novartis.

tulemused viitavad vasomotoorse talitluse võimalike taastumisele ravitavates segmentides, kui Absorbi rühma A BVS resorbeerus. Lisaandmed vereoonkonna reageeringute kohta kogutakse käimasolevates kliinilistes uuringutes.

Paarisvõrdlused eri aegade vahel tehti Wilcoxon'i pidevate muutujate astakmärgistestiga.

Joonis 1. Atsetüülkoliini ja metüülergonoviini (Methergine) kasutetulemused proksimaalses, teostatud ja distaalses segmentides



### 8.2.5 Arutelu

Selles perspektiivses ühe rühmaga avatud uuringus osutus BVS Absorb kiiresti edukaks ja ohutuks implantaatsiooni järgnenud 30 päeva jooksul: protseduuri üld 100%, seadme eduka 94% ning protseduurijärgse angiograafia ja IVUS-analüüsi teostatud sihtkajastuse edukas revaskularisatsioon. Suurepärane kliiniline ohutus püsis 5 aastat ilma tähtsaldatud südamesurma, isheemia põhjustatud sihtkajastuse revaskularisatsiooniga ja teose tromboosideta ning vaid ühe mitte-Q-laine südamefarkiga 3 aasta jooksul. Vastamata teostepindiravimise kasutamise lõpetamisest teose tromboosi ei esinenud ning 5 aasta jooksul ei tähtsaldatud isheemia põhjustatud sihtkajastuse iserestenoosi.

Mitme pildidiagnostikavahel kasutamisel saadi mitmeid olulisi leide. 180 päeva angiograafia näitas vastuvõetavat teosestesis vähenemist 0,43 mm, mis oli suurem kui stendi XIENCE V puhul 6 kuu järele tähtsaldatud (SPIRIT FRST) ja tõenäoliselt põhjustatud bioaktiivset ümberkujundamisest või mehaanilisest tagasihüppamisest. IVUS-i tulemused näitasid madalat teosestesis neointimaalse hüperplaasia: 5,32% teose sisemise obstruktsiooni, 4,09 mm<sup>2</sup> teosestesis neointimaalne maht. See kinnitab, et ravimil on positiivne mõju restenoosi inhibeerimisele.

2 aasta järele näitasid angiograafilised tulemused vastuvõetavat 2 aasta teosestesis vähenemist 0,48 mm minimaalses muutlustega 6 kuust (0,43 mm) 2 aastani. Vastupidiselt sellele näitasid nii IVUS- kui ka OCT-andmed valendiku suurenemist 6 kuu ja 2 aasta vahel. Vastandlikud leid valendiku suuruse muutuste kohta angiograafia ja intrakroonarse pildidiagnostika vahel ootavad kinnitust tulevastes kliinilistes uuringutes.

2 aastaga olid molekulaarsel ja mass vähenenud nii palju, et ohuohuensus oli kadunud ning teoseosad ei olnud enam intravaskulaarse ultraheliga äratuntavad, jättes maha vähe IVUS-iga nähtavaid tunnuseid. OCT-ga nähtavad vereooni parameetrid seotud tunnused olid mõnel patsiendil olemas. Nendel patsientidel näitas OCT optilisel homogeenset vereooni seinestruktuuri, mis koos vereooni liikumise võimaliku taastumisega viitab arteri parameetrisse.

### 8.3 ABSORB-i rühm B

#### 8.3.1 Metoodika ja hetkeolukord

Põhinedes rühmas A tähtsaldatud Absorbi rühma A BVS-i tugevale ohutusprofiilile, alustati 19. märtsil 2009 ABSORB-B uuringut rühma B, et hinnata BVS-süsteemi Absorb-i suhtes püsivalt avatud mitmekeskuselises uuringus. Uuringusse kaasati uuritavad kuni kahe de novo pärgarteri kahjustusega eraldi epikardiaalsetes vereoonetes, kelle vereooni nimidiameeter oli visuaalselt hinnangul 3,0 mm ja kahjustus(t)e pikkus ≤ 14 mm ning kellele paigaldati iga ravitava kahjustuse kohta üks 3,0 × 18 mm BVS Absorb. Selles uuringus osales kaheksast kliiniliste uuringute keskust Euroopas, Austraalias ja Uus-Meremaal.

101 patsiendi värbamine rühma B (45 patsienti 1. grupi pildidiagnostiliste järeluuritingute 180 päeva ja 2 aasta järele ning 56 patsienti 2. grupi pildidiagnostiliste järeluuritingute 1 ja 3 aasta järele) lõpetati 6. novembril 2009. Hetkel on kliinilised andmed saadaval pärast protseduuri ning 6 kuu, 9 kuu, 1 aasta, 2 aasta ja 3 aasta järele. Peale selle on saadaval 2 aasta angiograafia ja IVUS-i tulemused 1. grupi patsientide kohta ning samad andmed 1 aasta ja 3 aasta järele 2. grupi patsientide kohta. Järeluuringud on pooleli. Patsiente uuritakse 5 aastat.

#### 8.3.2 Kogu rühma B kliinilised tulemused

Tabelis 5 on esitatud ABSORB-B rühma B uuringu (101 patsienti) kliinilised tulemused 3 aasta jooksul.

Tabel 5. Rühma B hierarhilised kliinilised tulemused (ravikavatsuse (ITT) populatsioon)

|                                 | 30 päeva | 6 kuud  | 9 kuud  | 1 aasta | 2 aastat | 3 aastat |
|---------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|
|                                 | N = 101  | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100* |
| Südamesurm, %                   | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |
| MI, % (n)                       | 2,0 (2)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| Q-laine MI                      | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |
| Mitte-Q-laine MI                | 2,0 (2)  | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)  |
| Isheemia põhjustatud TLR, % (n) | 0        | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)  |
| PKI-ga                          | 0        | 2,0 (2) | 2,0 (2) | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)  |
| AKS-iga                         | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0        |

|                                                                                | 30 päeva | 6 kuud  | 9 kuud  | 1 aasta | 2 aastat | 3 aastat  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|-----------|
|                                                                                | N = 101  | N = 101 | N = 101 | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Isheemia põhjustatud MACE (südamesurm, MI või isheemia põhjustatud TLR), % (n) | 2,0 (2)  | 5,0 (5) | 5,0 (5) | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Toestromboos (%)                                                               | 0        | 0       | 0       | 0       | 0        | 0         |

Andmed esitatakse %-na (patsientide arv); MACE = (südamesurm, MI või isheemia põhjustatud TLR).

\* Üks patsient ei naasnud 2. aasta viisidi järel järeluuringule.

Kogu Rühma B (101 patsienti) esines kõiki mitte-Q-laine südamefarkti, kaks haiglasoleku ja üks 43 päeva pärast protseduuri, 3 aasta jooksul esines selle isheemia põhjustatud sihtkajastuse revaskularisatsiooni PKI-ga. Tõiste südameprobleemide kogumäär 3 aasta jooksul oli 10,0% ja ühtegi südamesurma ega teose tromboosi juhtu ei esinenud uuringuprotokoli ega ARC-määratluse järgi.

Kogu rühma B (101 patsienti) 3 aasta tulemused on arviliselt suuremad kui rühma A (30 patsienti) 3 aasta tulemused. 36 kuu kliinilised tulemused näitasid teose südameprobleemide määr 3,4% ABSORB-B rühmas A ja 10,0% kogu rühma B gruppides. Peale selle ei esinenud kummaski grupis südamesurma ega teose tromboosi juhte. Rühma B kliinilise uuringu tulemused toetavad jätkuvat rühma A uuringu käigus saadud toimimise ja ohutuse tulemusi.

#### 8.3.3 Angiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUS) ja optilise koherentstomograafia (OCT) tulemused 180 päeva, 1 aasta, 2 aasta ja 3 aasta pärast

Rühma B 1. grupi (rühm B1) 180 päeva angiograafilised tulemused näitasid vähenemist 0,19 mm (N = 42), mis on hästi võrreldav 3,0 × 18 mm everollimust eluevira pärgarteri stendisüsteemi XIENCE V (XIENCE V EECSS) vähenemisega 0,10 mm (N = 23), mis tuvastati SPIRIT FIRST-i First-In-Man-uuringul, ja mis on parem rühma A vähenemisest 0,43 mm (N = 26).

Rühma B1 180 päeva IVUS-i tulemused näitasid piiratud teosestesis neointimaalset hüperplaasiat, mahu obstruktsioon (VO) oli 1,2% (N = 4) ja neointimaalse hüperplaasia pindala oli 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Need tulemused on positiiviselt võrreldavad stendi XIENCE V EECSS tulemustega uuringus SPIRIT FIRST (VO 8,0% (N = 21) ja NIH pindala 0,56 mm<sup>2</sup> (N = 21)) ja rühmaga A (VO 5,3% (N = 25) ja NIH pindala 0,29 mm<sup>2</sup> (N = 25)). Nagu rühma A korral tähtsaldati, näitasid 6 kuu IVUS-i tulemused keskmise valendikuala märkimisväärselt vähenemist (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> (N = 37) protseduuri järele vs. 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> (N = 37) 180 päeva pärast, p = 0,0048). Vereoonkonnale oli võrreldav algväärtusena ja 180 päeva järeluurimisel (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> (N = 37) vs. 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> (N = 37)), mis näitab, et märkimisväärselt laendavat või kokkukõrbumist ümberkujundust ei toimunud.

Rühma B 2. grupi (rühm B2) 1 aasta angiograafilised tulemused näitasid vähenemist 0,27 mm (N = 56), mis on hästi võrreldav 3,0 × 18 mm XIENCE V uuringu tulemustega 0,23 mm (N = 22), mis tuvastati uuringus SPIRIT FIRST. Rühma B2 1 aasta IVUS-i tulemused (N = 54) näitasid piiratud teosestesis neointimaalse hüperplaasia, teose sisepindala obstruktsiooni protsent ja neointimaalse hüperplaasia pindala olid minimaalsed (vastavalt 1,43% ja 0,09 mm<sup>2</sup>). Aja jooksul esines statistiliselt oluline kuid kliiniliselt ebaholuline naastu kogupindala suurenemine koos vereoonkonnala kaasneva suurenemisega. Peale selle püsis keskmine valendikuala stabiilsena protseduuri järele (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) kuni 1 aasta pärast protseduuri (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). OCT põhjal ei olnud keskmine ega minimaalne teose pindala oluliselt muutunud 1 aasta jooksul pärast protseduuri (N = 21). Minimaalne valendikuala vähenes ja keskmise valendikuala vähenes märgatavalt keskmise neointimaalse pindala kasvutõttu (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), kuid see ei olnud kliiniliselt oluline. Valendiku pindala stenoosi suurenemine oli statistiliselt oluline, 20,2%-ga pärast protseduuri kuni 26,9% 1 aasta järele, kuid ei olnud kliiniliselt oluline. Need andmed kinnitavad veelgi, et teose pindala ei vähenenud.

Rühma B 1. grupi (rühm B1) 2 aasta pildidiagnostika tulemused näitasid angiograafiliselt teosestesis vähenemist 0,27 mm (N = 38), mis vastab rühma B grupi B2 1 aasta vähenemisele, aga on väiksem kui SPIRIT II-s XIENCE V puhul tähtsaldatud 0,33 mm (N = 83), 2 aasta IVUS-i (N = 33) andmed näitasid BVS-ile Absorb-i anumast leidu, mis on teose keskmise pindala suurenemine 6 kuu ja 2 aasta vahel (6,42 vs. 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001).

See suurenemine oli suurem kui neointimaalse hüperplaasia tähtsaldatud kasv ja selle kasnes valendiku keskmise pindala suurenemine (6,36 vs. 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,105). Intravaskulaarse ultraheli (IVUS) leitud esitati paarisvõrdluse (sar) analüüsis teostepindade 6 kuu ja 2 aasta mõõdimisel. Optilise koherentstomograafia (OCT) andmed (N = 23) esitati samuti paarisanalüüsi (sar), mis näitas, et 6 kuu kuni 2 aasta jooksul vähenes keskmise teoseosa pindala 0,20-ilt 0,15 mm<sup>2</sup>-ni (p < 0,0001), keskmise neointimaalne pindala kasv, aga kasv oli 2 aasta jooksul minimaalne (1,43-ilt 2,11 mm<sup>2</sup>-ni, p < 0,0001), ja valendiku keskmise pindala ei muutunud. Teose keskmise pindala kasv 7,47-ilt 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) 2 aasta jooksul pärast protseduuri, mis viitab teose mehaanilise tervikluse kaole ja vereooni võimalikule laienemisele. Teoseosa peaaegu täielik neointimaalne kattumine saavutati 6 kuu (98%) ja 2 aasta (99%) jooksul.

Rühma B 2. grupi (rühm B2, N = 44) IVUS-i tulemused 3 aastat pärast protseduuri näitasid teose laienemist (keskmise teose pindala 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p < 0,0001) ja valendiku keskmise pindala suurenemist (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p = 0,0006). Valendiku hilisem suurenemine pakub eriti huvi, kuna vereoonkonnala säilis (vereooni keskmise pindala 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p = 0,407) sõltumata neointimaalse pindala suurenemisest (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p < 0,0001). Optilise koherentstomograafia (OCT) 3 aasta tulemused (N = 18) näitasid samuti 1 ja 3 aasta vahel teose suurenemist (teose keskmise pindala 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p = 0,0009). Valendiku pindala ja suhtelise muutumatks (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p = 0,679). Vereooni pindala ei mõeldud, kuna optiline koherentstomograafia ei saa piiristada täiesti elastest lestet. Üldiselt jäi neointimaalne hüperplaasia vähenemiseks, kuigi see 1 ja 3 aasta vahel suures (keskmise neointimaalne pindala 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> 1 aasta järele, 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> 3 aasta järele, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Arutelu

Kokku kaasati 101 patsienti ja 3 aasta kliinilised andmed on saadaval kogu rühma kohta. Peale selle on saadaval rühma B1 45 patsiendi 180 päeva ja 2 aasta ning rühma B2 56 patsiendi 1 aasta ja 3 aasta pildidiagnostika andmed. Üldiselt on BVS-süsteem Absorb olnud äärmiselt edukas (protseduuri üld 98% ja seadme üld 100%) ning ohutu kuni 3 aasta pärast implantaatsiooni. 3 aasta tõiste südameprobleemide määr jäi madalaks: 3,4% ABSORB-B rühmas A ja 10,0% rühma B gruppides. Peale selle ei esinenud kummaski rühmas südamesurma ega teose tromboosi juhte. Nende tulemuste põhjal jätkub toimimise ja ohutuse kinnitamine rühma A ning rühma B uuringutes.

Rühma B pildidiagnostika näitas, et 1 ja 3 aasta vahel stabiilsenur angiograafiline vähenemine. Rühmades B1 ja B2 näitasid IVUS-i tulemused teose ning valendiku mõõtmete hilisemat laienemist 6 kuu ja 2 aasta järele ning vastavalt 1 ja 3 aasta järele, nagu ka optilise koherentstomograafia tähtsaldatud teosealaenemise puhul. Need tulemused

viitavad teose bioresorptsioonile koos struktuurse tervikluse vähenemisega. See nähtus on bioresorbeeruvate vaskulaarsete teoste ainulaadne omadus, võrreldes IVUS-i metallistile DES-ide sari-pildidiagnostikaga, kus valendiku hilisemat laienemist ei ole tähtsaldatud<sup>5</sup>. Järeluuringud on pooleli. Patsiente uuritakse 5 aastat.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

ABSORB EXTEND-i uuringu peamine eesmärk on jätkata BVS-süsteemi Absorb ohutuse ja toimivuse hindamist suurel patsiendipopulatsiooni suurematl aladel. Selle uuringuga kogutakse kliinilisi andmeid ulatusliku pildidiagnostika mõjtu. Ravitavad kahjustused on mõnevõrra keerulisemad kui varasemates ABSORB-B uuringutesse kaasatud kahjustused. Lubatud on pikemaajast teostes, kasutades BVS-i Absorb plaanitud katumist või pikemaaj BVS-i Absorb suurus, kui need on saadaval. Järgmises jaoites võetakse kokku uuringu kava ja ABSORB EXTEND-i uuringu vahepealsed kliinilised tulemused.

#### 8.4.1 Metoodika ja hetkeolukord

ABSORB EXTEND-i 605 registreeritud patsienti saidis 3. detsembril 2012 olid kliiniliste uuringute järeluuringute andmed pärast 37 päeva (vahemik 30 ± 7 päeva), 194 päeva (vahemik 180 ± 14 päeva) ja 393 päeva (vahemik 365 ± 28 päeva) saadaval vastavalt 591, 537 ja 450 patsienti kohta (tabel 6). Kombineeritud tulemusnäitajad on esitatud, kasutades südamefarkti protokoli määratlusi. Komponentide tulemusnäitajad põhinevad mittehierarhistel arvudel, kui pole öeldud teisiti.

#### 8.4.2 Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte kuni 1 aasta kohta (vaheandmed esitamise)

ABSORB EXTEND-i 605 registreeritud patsienti saidis 3. detsembril 2012 olid kliiniliste uuringute järeluuringute andmed pärast 37 päeva (vahemik 30 ± 7 päeva), 194 päeva (vahemik 180 ± 14 päeva) ja 393 päeva (vahemik 365 ± 28 päeva) saadaval vastavalt 591, 537 ja 450 patsienti kohta (tabel 6). Kombineeritud tulemusnäitajad on esitatud, kasutades südamefarkti protokoli määratlusi. Komponentide tulemusnäitajad põhinevad mittehierarhistel arvudel, kui pole öeldud teisiti.

Tabel 6. Isheemia põhjustatud kõrvalnähtudega ABSORB EXTEND-i patsientide arv 393 päeva jooksul (kõikide patsientide registreeritud populatsioon)

| Nähud                              | ABSORB EXTEND 0-37 päeva (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 päeva (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 päeva (N = 450) |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hieriariline tõsine südameprobleem | 2,4% (14/591)                      | 3,0% (16/537)                       | 4,2% (19/450)                       |
| Hieriariline sihtvereoonese rike   | 2,4% (14/591)                      | 3,4% (18/537)                       | 4,7% (21/450)                       |
| Mittehierarhilised arvud           |                                    |                                     |                                     |
| Südamesurm                         | 0,2% (1/591)                       | 0,2% (1/537)                        | 0,2% (1/450)                        |
| MI                                 | 2,4% (14/591)                      | 2,8% (15/537)                       | 2,9% (13/450)                       |
| QMI                                | 0,7% (4/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 0,9% (4/450)                        |
| NQMI                               | 1,7% (10/591)                      | 2,2% (12/537)                       | 2,0% (9/450)                        |
| ID-TLR                             | 0,3% (2/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 1,8% (8/450)                        |
| ID-mitte-TL TVR                    | 0,0% (0/591)                       | 0,6% (3/537)                        | 0,9% (4/450)                        |
| Toestromboos                       | 0-30 päeva                         | 0-194 päeva                         | 0-393 päeva                         |
| Kindel                             | 0,3% (2/591)                       | 0,4% (2/536)                        | 0,7% (3/449)                        |
| Tõenäoline                         | 0,2% (1/591)                       | 0,2% (1/536)                        | 0,2% (1/449)                        |
| Kindel/tõenäoline                  | 0,5% (3/591)                       | 0,6% (3/536)                        | 0,9% (4/449)                        |

Märkus. Patsiente loendatakse ainult üks kord iga tüüpi sündmuse kohta igal ajavahemikul.

Märkus. Kõik tabelikirjed arvutati andmete väljavõtu põhjal 3. detsembrist 2012.

37 päeva tõiste südameprobleemide ja sihtvereooni rikete (TVR) määr 2,4% oli tingitud südamefarkti sündmustest (hieriariliselt 10 NQMI ja 3 QMI), mis olid kõik seotud sihtvereooniga. ARC-määratuse järgi oli üks südamesurm. Mittehierarilise südamefarkti kogumäär pärast 37 päeva oli 2,4% (14/591) (10 NQMI ja 4 QMI).

Tõiste südameprobleemide määr kasvas pärast 6 kuu mõõdimist 3,0%-ni, mis on peamiselt seotud 15 hieriarilise südamefarkti ja 1 südamesurma. Sihtvereooni rikke määr pärast 6 kuud oli 3,4% (18/537) (hieriariliselt 1 südamesurm, 15 südamefarkti ja 2 isheemia põhjustatud sihtvereooni revaskularisatsiooni väljaspool sihtkajastust (ID-Non-TL TVR)). 108. päeval surmud patsiendi korral otsustati, et tegemist oli ARC-määratuse järgi südamesurma (0,2% 194. päeval, 1/537). Selle patsiendi puhul ei implanteritud sihtkajastusse BVS-i Absorb, sest kahjustus laienis ABSORB-i Absorb tekkis probleemse. Selle asemel paigaldati everollimust eluevira metallist stent. Sama perioodi jooksul oli ID-TLR-i määr 0,6% (3/537), sest tekkis 2 ID-TLR-i sündmust PKI-ga ja 1 ID-TLR-i sündmus AKS-ga. ID-Non-TL TVR-i määr oli 0,6% (3/537), sest tekkis 2 ID-Non-TL TVR-i sündmust AKS-ga ja 1 ID-Non-TL TVR-i sündmus PKI-ga.

Tõiste südameprobleemide määr pärast 1 aastat oli 4,2% (19/450) (hieriariliselt 1 südamesurm, 13 südamefarkti (protokoli kohta) ja 5 ID-TLR-i). Sihtvereooni rikke määr oli 4,7% (21/450) (hieriariliselt 1 südamesurm, 13 südamefarkti (protokoli kohta), 5 ID-TLR-i ja 2 ID-Non-TL TVR-i). Mittehierarilise südamefarkti kogumäär (protokoli kohta) pärast 393 päeva oli 2,9% (13/450) (9 NQMI ja 4 QMI).

#### 8.4.3 Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte kuni 2 aasta kohta (vaheandmed esitamise)

Esimeses 250 patsiendist koosnevas alamkogumis, kes jõudis 2 aasta järeluurimuni (758 päeva, andmete väljavõtt 19. juulil 2013) oli üks südamesurma juhtum ja 758 päeva tõiste südameprobleemide määr oli madal (7,3%). Sihtkajastuste rike ja sihtvereooni teke määr oli samuti madal, vastavalt 6,9% ja 8,1%. ARC-määratletud kindla ja tõenäolise roestromboosi mää selles populatsioonis 758 päeva jooksul oli 0,8%.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijl MA, Legrand V, Ruzlylo W, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JJ. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everollimust-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

Tabel 7. Isheemia põhjustatud kõrvalnähtudega ABSORB EXTEND-i patsientide arv 758 päeva jooksul (250 patsienti registreeritud populatsioon)

| Nähud                               | 30 päeva,<br>n = 250<br>(30 ± 7 päeva) | 6 kuud<br>(n = 250)<br>(180 ± 14 päeva) | 1 aasta,<br>n = 250<br>(365 ± 28 päeva) | 2 aastat,<br>n = 250<br>(730 ± 28 päeva) |
|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Hierarhiline, protokollil kohta     |                                        |                                         |                                         |                                          |
| Tõsine südameprobleem               | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                           | 7,3% (18/248)                            |
| TVF                                 | 2,0% (5/250)                           | 3,2% (8/250)                            | 4,8% (12/250)                           | 8,1% (20/248)                            |
| TLF                                 | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                           | 6,9% (17/248)                            |
| Mittehierarhilised arvad            |                                        |                                         |                                         |                                          |
| MI (protokollil kohta)              | 2,0% (5/250)                           | 2,4% (6/250)                            | 2,8% (7/250)                            | 4,0% (10/248)                            |
| Südamesurm                          | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                            | 0,4% (1/250)                            | 0,4% (1/248)                             |
| Isheemia põhjustatud TLR            | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/250)                            | 2,0% (5/250)                            | 4,0% (10/248)                            |
| Isheemia põhjustatud ID-non-TLr TVR | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                            | 0,8% (2/250)                            | 2,0% (5/248)                             |
| Toetetromboos (ARC kindel/tõen.)    | 0,4% (1/250)                           | 0,4% (1/249)                            | 0,8% (2/249)                            | 0,8% (2/246)                             |

1. Andmed on esitatud protsentides (sündmusega patsientide arv/patsientide arv)
2. TLR = sihtvereosone revaskularisatsioon, TV = sihtvereosone
3. MACE = tõsised südameprobleemid (südamesurma, südamefarkti või isheemia põhjustatud sihtkahjustuse kombineeritud tulemusnäitaja)
4. TLF = sihtkahjustuse rike (südamesurma, sihtvereosone infarkti, isheemia põhjustatud TVR-i kombineeritud tulemusnäitaja)
5. TVF = sihtvereosone rike (südamesurma, südamefarkti, isheemia põhjustatud TLR-i, isheemia põhjustatud ID-non-TLr TVR-i kombineeritud tulemusnäitaja)

**Järeldus:** ABSORB EXTEND-i vahepealsed tulemused näitavad BVS-i Absorb 12 ja 24 kuu ohtuust ja toimivust suuremas populatsioonis, kus saab ravida pikemaajalisi kahjustusi. Patsiente uuritakse kuni 3 aastat.

#### 8.5 BVS-süsteemi Absorb ja XIENCE V tõenäosusel põhineva skooriga korrigeeritud analüüs

**Põhjendus ja meetod.** Abbott Vascular kasutab suurt hulka ajaloosilte kliiniliste uuringute andmeid XIENCE V uuringute kohta kontrollrühmana, et võrrelda nend praegu saadaolevate BVS-i Absorb kliiniliste uuringute andmetega, kasutades tõenäosusel põhineva skoori meetodit. Tõenäosusel põhineva skoori analüüs on valdaine statistiliste meetod, mida kasutatakse sageli kliinilistes uuringutes ning teaduslikes ja statistilistes kogumikes mitterandomeetritel uuringute andmetega võrdlemiseks. Selle lähenemisega korrigeeritakse katse- ja kontrollrühmade vahelist algatsemise tasakaalust, see loob nende rühmade vahel parema sobivuse ning sellest tulenevalt vähendab võrdlusanalüüsis tegelikku ja võimalikku nihet. Pärast tõenäosusel põhineva skooriga korrigeerimist on kahe rühma vahelised algatsemise karakteristikud rohkem tasakaalus ja sellest tulenevalt on kliiniliste tulemuste võrdlus usaldusväärsem. 6 kuud ja 1 aasta tõenäosuse analüüsi võtetulemused BVS-i Absorb võrreldes XIENCE V andmetega on esitatud, kasutades põrandat tõenäosuse skoori kalibrilisi (IPSW) meetodit<sup>8</sup>. Kui käimasolevatest uuringutest on saadaval lisandmed, tehakse tõenäosusanalüüs hiljem. Selle võrdluse tulemusi kinnitatakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

##### 8.5.1 6 kuu tõenäosusanalüüs

Kolmekümmend kaheksat patsienti ABSORB-i rühma B 1. grupist ja 73 XIENCE V patsienti raviti 3,0 x 18 mm SPIRIT FIRST-i ja SPIRIT II stentidega ja selle 6 kuu analüüsi jaoks kasutati 6 kuu QCA-andmeid. Nende korrigeerimata 6 kuu tõsiste südameprobleemide määrad on vastavalt 2,63% (1/38) ja 4,11% (3/73).

**Tulemused.** Tõenäosusel põhineva skooriga korrigeerimine andis korrigeeritud välimisruusused 34 (BVS Absorb) ja 66 (XIENCE V), kui korrigeerimata harude suurusid olid vastavalt 38 ja 73. Korrigeeritud andmed olid kahe haru patsientide demograafiliste ja angiograafiliste algatsemise karakteristikute osas rohkem tasakaalus. 6 kuu järele olid nende kliinilised ja angiograafilised tulemused võrreldavad. BVS-i Absorb ja XIENCE V harude korrigeeritud 6 kuu tõsiste südameprobleemide määrad olid vastavalt 2,01% (0,7/34) ja 5,27% (3,5/66) (tabel 8), kusjuures BVS-i Absorb tõsiste südameprobleemide määr on madalam, nagu ka korrigeerimata gruppide tulemuste korral.

Tabel 8. Tõsised südameprobleemid 6 kuu järele IPSW-ga korrigeeritud andmetest

| Kliinilised tulemused 6 kuu järele | BVS-süsteem Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-väärtus |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|
| MACE                               | 2,01% (0,7)                 | 5,27% (3,5)       |           |
| [95% CI]                           | [0,00%, 6,73%]              | [0,00%, 10,66%]   | 0,4398    |

6 kuu järgne seadmesisene vähenemine IPSW-ga korrigeeritud harudes oli 0,14 ± 0,18 mm BVS-süsteemi Absorb ja 0,12 ± 0,26 mm XIENCE V EECCS-il, mis väljendab mitteolulist tulemuste erinevust BVS-süsteemi Absorb ja XIENCE V EECCS-i vahel (p = 0,68). Samuti ei erinevad selles tõenäosusel põhineva skooriga korrigeeritud analüüsis oluliselt kahe seadme seadmesisese diameetri stenooosi %, segmendisise vähenemine ega segmendisise diameetri stenooosi % (tabel 9).

Tabel 9. Angiograafilised tulemused 6 kuu järele IPSW-ga korrigeeritud andmetest

| QCA-tulemused 6 kuu järele         | BVS-süsteem Absorb (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-väärtus |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|
| Seadmesisese diameetri stenooosi % | 17,59 ± 8,61                | 15,27 ± 9,50      | 0,2347    |
| Segmendisese diameetri stenooosi % | 23,87 ± 9,48                | 23,83 ± 12,23     | 0,987     |
| Seadmesisene vähenemine (mm)       | 0,14 ± 0,18                 | 0,12 ± 0,26       | 0,6849    |
| Segmendisene vähenemine (mm)       | 0,11 ± 0,29                 | 0,08 ± 0,28       | 0,7186    |

<sup>8</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

##### 8.5.2 1 aasta tõenäosusanalüüs

Enne tõenäosusel põhineva skooriga korrigeerimist olid saadaval kokku 314 rühmast B võttes BVS-i Absorb andmed ja vahepealne andmestik ABSORB EXTEND-ist ning 905 XIENCE V patsiendi andmed, mis olid ühendatud SPIRIT FIRST-ist, SPIRIT II-st ja SPIRIT III-st 1 aasta järgse järeluurimuga, olenemata nende raviks kasutatud seadmete suurusest. Nende reguleerimata 1 aasta tõsiste südameprobleemide määrad on vastavalt 5,41% (17/314) ja 5,64% (51/905).

**Tulemused.** Pärast tõenäosusel põhineva skooriga korrigeerimist jäi võrdlusanalüüsiks alles 282 BVS-süsteemi Absorb ja 583 XIENCE V patsienti. Mõlema rühma vahel saavutati täielikult tasakaal ja kõige tähelepanuväärsemaid muudatusi täheldati kahjustuste karakteristikutes, mis ei erinenud enam statistiliselt BVS-süsteemi Absorb ja XIENCE V rühmade vahel. Südamefarkti, isheemia põhjustatud sihtkahjustuse revaskularisatsiooni, tõsiste südameprobleemide ja sihtkahjustuse rike (südamesurma, sihtvereosone seotud südamefarkti ja ID-TLr-ina määratletud sihtkahjustuse rike) määrasid võrreldi korrigeeritud rühmade vahel pärast 37, 193 ja 393 päeva. 1 aasta võtetulemuste kokkuvõtte on näha tabelis 10. Pärast korrigeerimist olid tõsiste südameprobleemide määrad võrreldavad; BVS-süsteemi Absorb kohta saadi arvuviselt madalam määr (4,15%, 11,7/282) kui XIENCE V kohta (5,63%, 32,8/583). Vastavad toese/stendi tromboosi määrad ei olnud statistiliselt erinevad (0,40% vs. 0,52%, P = 0,80).

Tabel 10. Kliinilised tulemused 1 aasta järele IPSW-ga korrigeeritud rühmade põhjal

| Kliinilised tulemused 1-aastasel jälgimisel | BVS Absorb (N = 282)    | XIENCE V (N = 583)      | P-väärtus |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| MACE                                        | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,63%<br>[3,76%, 7,50%] | 0,35      |
| MI                                          | 2,64%<br>[0,77%, 4,51%] | 2,52%<br>[1,25%, 3,80%] | 0,92      |
| ID-TLr                                      | 1,95%<br>[0,33%, 3,56%] | 3,10%<br>[1,70%, 4,51%] | 0,33      |
| TLF                                         | 4,15%<br>[1,82%, 6,47%] | 5,09%<br>[3,30%, 6,87%] | 0,54      |
| Kindel/tõenäoline toese/stendi tromboos     | 0,40%<br>[0,0%, 1,14%]  | 0,52%<br>[0,0%, 1,11%]  | 0,80      |

**Arutelu.** Tõenäosusel põhineva skoori korrigeerimise meetod saavutas eesmärgi tasakaalustada algatsemise karakteristikuid erinevatest XIENCE V ja SPIRIT-i uuringutest pärit XIENCE V ja BVS-i Absorb gruppide vahel. Korrigeeritud tulemused näitasid, et BVS Absorb on võrreldav XIENCE V stentiga stendisisese vähenemise poolest 6 kuu pärast ning kliiniliste tulemuste poolest 6 kuud ja 1 aasta pärast implantaatsiooni; tulemused kinnitavad veelgi BVS-i Absorb ja XIENCE V võrreldavust ülaestatud parameetrite osas, mis leiti korrigeerimata andmetest.

##### 8.5.3 2 aasta tõenäosusanalüüs

Andmete seisuga 19. juuli 2013 (enne tõenäosusel põhinevat skoori sobitamise analüüsi) 2 aasta vältel saadaval kokku 250 BVS-i ja 887 XV patsienti. Järgmise sobitamisse jäi võrdlusanalüüsiks järele 178 BVS-i ja 293 XV patsienti.

**Tulemused.** Pärast tõenäosusel põhineva skoori sobitamise korrigeerimist jäid 2 aasta tõsiste südameprobleemide ja sihtkahjustuste rike määrad BVS-i Absorb rühma ja XIENCE V rühma vahel sarnaseks (vastavalt 6,7% vs 8,9% MACE ning 6,2% ja 8,2% TLF), BVS-i rühm näitas madalama ID-TLr-i ja südamesurma trendi võrreldes XIENCE V rühmaga, ehkki erinevus ei olnud märkimisväärsed. 2 aasta sihtvereosone rike määr oli BVS-i rühmas samuti arvuviselt väiksem (7,3% vs 12,3%, p = 0,09). Korrigeeritud kindla/tõenäolise toese/stendi tromboosimäärad olid BVS-i Absorb ja XIENCE V vahel 2 aasta järele samuti sarnased (0,6%, 95% CI (0,01%, 3,09%) vs 1,4%; 95% CI (0,37%, 3,46%); p = 0,65). Põhjalmete kokkuvõtte leiate allpool tabelist 11.

Tabel 11. Kliinilised tulemused 2 aasta järele IPSW-ga korrigeeritud rühmade põhjal

| Kliinilised tulemused 2 aasta jälgimise järele | BVS Absorb (N = 178)    | XIENCE V (N = 293)       | P-väärtus |
|------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| Südamesurm                                     | 0,0%<br>[0,00%, 2,05%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]   | 0,30      |
| MI                                             | 4,5%<br>[1,96%, 8,66%]  | 4,4%<br>[2,38%, 7,47%]   | 1,00      |
| ID-TLr                                         | 3,4%<br>[1,25%, 7,19%]  | 3,8%<br>[1,89%, 6,62%]   | 1,00      |
| TLF                                            | 6,2%<br>[3,12%, 10,79%] | 8,2%<br>[5,32%, 11,94%]  | 0,47      |
| MACE                                           | 6,7%<br>[3,53%, 11,48%] | 8,9%<br>[5,88%, 12,73%]  | 0,49      |
| TVF                                            | 7,3%<br>[3,95%, 12,17%] | 12,3%<br>[8,76%, 16,60%] | 0,09      |
| Kindel/tõenäoline toese tromboos               | 0,6%<br>[0,01%, 3,09%]  | 1,4%<br>[0,37%, 3,46%]   | 0,65      |

**Märkus.** Komponendid (südamesurm, südamefarkti ja ID-TLr) esitatakse mittehierarhilisena.

**Arutelu.** BVS-i Absorb ja XIENCE V võrreldavus, mida näitasid toese/stendisisese hilisem vähenemine 6 kuu pärast (ainult rühm B) ning ku 1 aasta kliiniliste tulemused, säilis 2 aasta jooksul pärast implantaatimist. Koandmed kinnitavad BVS-i Absorb ja XIENCE V võrreldavust tõenäosusanalüüsi põhjal.

##### 8.6 Absorbi bioresorbeeruva tosetehnoloogia eelis

ABSORB-i rühma A kliinilises uuringus näitas BVS Absorb suurepäraseid pikajaajali kliinilisi tulemusi madala tõsiste südameprobleemide määraga kuni 5 aasta jooksul ilma südamesurmade, isheemia põhjustatud sihtkahjustuse revaskularisatsiooni, Q-laine südamefarkti ja tosetromboosita. ABSORB-i rühma B kliiniline uuring kinnitab nend leide 3 aasta jooksul, sh XIENCE V-ga võrreldavat läbitavust. Rühmade A ja B tulemusi toetavad ka ABSORB EXTEND-1 2 aasta kliinilised tulemused. BVS Absorb täidab seega kõiki ravim

elueeriva stendi funktsioone, pakudes samal ajal potentsiaalselt tulevasi eeliseid, mis tulevad permanentse metallist implantaadi puudumisest. Toese järkjärguline kadumine võimaldab vereosone parandamist ja vereosone talitluse taastumist, nagu on kirjeldatud jaotises Vasomotoorse talitluse tulemused 2-aastasel jälgimisel (jaotised 8.2.4–8.2.5). Permanentse metallist implantaadi puudumine vereosonekoos või hõlbustada võimalikke uusi intervetsioone sihtvereosone/-kahjustuses või kõrvalharudes kas perkutaansetel või kirurgilistel viisidel, võimaldades nii rohkem erinevaid ravivase pärast toese bioresorptsiooni. Lõpuks, erinevalt permanentsetest metallimplantaadist, ei tekita polümeerimplantaadi mitteinvasiivse KT või MR-iga hindamisel pidiartefakte. See annab selle iseseelise, et polümeerist bioresorbeeruv toese võib metallist stentidest erinevini ühilduda järjest rohkem järeluuringetel kasutatava mitteinvasiivse pidiagnostikaga, mis omakorda võib hõlbustada patsiendiravi ja olla majanduslikult kasulik.

##### 9.0 PATSIENDI VALIK JA RAVI

###### 9.1 Patsiendipõhine ravi

Eelpool kirjeldatud ohte ja eeliseid tuleks iga patsiendi korral eraldi kaaluda enne BVS-süsteemi Absorb kasutamist. Patsiendi valikut tuleks arvestada ka antiagregatiivse ravi ohte. Erhi hoolikalt tuleks kaaluda patsientide korral, kellel on lähiajal esinenud aktiivne gastriti või maoahavandid. BVS-iga Absorb koos tuleb kasutada antiagregatiivsed ravimid. Arstidel tuleb arvesse võtta SPIRIT-i kliiniliste uuringute ja ABSORB-i uuringute andmeid koos ajakohase kirjanuduse ravimite elueerivatest stentides/toestest ning iga patsiendi erivajadusi, et määrata nelle antiagregatiivse ravi/antikoagulandi annus ja kestus. Soovituslikuks minimaalseks kestuseks on kuus kuud. On väga tähtis, et patsient täidaks protseduurijärgseid antiagregatiivseid nõuandeid. Välja kirjutatud antiagregatiivse ravimi manustamise ennetähtaegne lõpetamine võib suurendada tromboosi, südamefarkti või surma ohtu. Kui enne perkutaanset koronaarinterventsiooni (PKI) on teada eeliseisv kirurgiline või dentaalne protseduur, mis nõuaks antiagregatiivse ravi enneaegset lõpetamist või ajutist katkestamist, siis peaksid ravist ja patsiendi hoolikalt läbi mõtlemä, kas eveluolimus elueeriv toese ja sellega seotud soovitatav antiagregatiivne ravi on sobiv PKI valik. Kui pärast PKI-d tekib olukord, kus soovitatakse kirurgilist või dentaalset protseduuri, siis tuleb omavahel kokkuleppa selle protseduuri ohte ja eeliseid ning antiagregatiivse ravi enneaegse või ajutise lõpetamise kasvatav võimaliku ohtu.

Patsiente, kellel antiagregatiivne ravi tuleb enneaegselt lõpetada tõsise aktiivse verejooksu tõttu, tuleb hoolikalt jälgida südamega juhtuda võivade sündmuste ja seisundi stabiliseerudes tuleb võimalikult kiiresti antiagregatiivse raviga jätkata raviarsti otsuse järgi.

##### 10.0 KLIINILISE KASUTUSE TEAVE

###### 10.1 Kasutuseelne kontroll

Enne BVS-süsteemi Absorb kasutamist eemaldage see ettevaatlikult pakendist ja kontrollige, ega see pole pandunud, mürdunud või muul viisil kahjustunud. Veenduge, et toes ei ulatu üle röntgenkontrastsete ballooniarkrite ja et see on korralikult ballooniarkritele kinnitatud. Defektide ilmnemisel ärge seda kasutage.

###### 10.2 Vajalikud materjalid

- Minimaalse sisediameetriga 6F/1,8 mm/0,070 tolli ja sihtvereosone jaoks sobiva kujuga juhtkateetri/juhtkateetrid
- 2–3 süstalt (10–20 ml)
- 1000 u/500 ml hepariniseeritud füsioloogilist lahust (HepNS)
- 0,36 mm (0,014 tolli) x 175 cm (minimaalne pikkus) juhttraat
- 2,44 mm (0,096-toll) minimaalse sisediameetriga pöörlev hemostaatiline klapp
- Kontrastaine, mis on lahjendatud füsioloogilise lahusega suhtes 1 : 1
- Täitesead
- Kolmesuunaline sulgurkraan
- Pöördeade
- Juhttraadi sisestaja

###### 10.3 Vereosone ja kahjustuste valik

- BVS-i Absorb suuruse valimisel on sihtvereosone diameetri algväärtuse hindamiseks soovitatav teha kvantitatiivne pidiagnostika.
- Sihtvereosone diameetirahemikud, mida saab protseduuri käigus ravida, on esitatud tabelis 12 koos kasutatava BVS-i Absorb diameetriga.

Tabel 12. Sihtvereosone diameetirahemikud ja kasutatava BVS-i Absorb diameeter

| Sihtvereosone diameeter, distaalne ja proksimaalne | Kasutatava BVS-i Absorb diameeter |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| ≥ 2,0 mm ja ≤ 3,0 mm                               | 2,5 mm                            |
| ≥ 2,5 mm ja ≤ 3,3 mm                               | 3,0 mm                            |
| ≥ 3,0 mm ja ≤ 3,8 mm                               | 3,5 mm                            |

- Juhtudel, kus sihtvereosone diameetri ja sihtkahjustuse pikkuse kombinatsioon võimaldab ravi enam kui ühe suurusega toesega, jääb toese suuruse valimine arsti otsustada.

###### 10.4 Ettevalmistus

###### 10.4.1 Pakendi eemaldamine

**Märkus.** Fooliumikotike pakub steriilset kaitset. Steriilne toode on selles kotikeses ja ühtegi teist kotikest pole.

1. Avage kotike ülanurgast tõmmates.
2. Sisestussüsteemi ettevalmistamiseks eemaldage see ettevaatlikult kaitseotrust.
3. Eemaldamise ajal ärge hüpotoru painutage ega murdke.

###### 10.4.2 Kahekihilise kanüüli eemaldamine

1. Hoides katetreit ühe käega distaalsest pidemest, võtke teise käega kinni ainult kollasest väliskanalist ja libistage see õrnalt distaalses suunas.
2. Sisekanüüli pikisuunaline lõhe avaneb ja tuleb nähtavale.
3. Stiletti ja kahekihilise kanüüli eemaldamiseks sisestussüsteemist ühe al, libistades kollast kanüüli distaalsest edasi, kuni kahekihilise kanüüli sise- ja väliskest ning stiletti on katetreissüsteemist väljas. Vt jaotist 6.1 **Toese käsitsemine – ettevaatusabinõud**. Ärge seadist kasutage, kui kanüüli ei saa kirurgiliste viiside eemaldada.
4. Veenduge, et toes ei ulatu üle röntgenkontrastsete ballooniarkrite ja et toeseosad ei ole üles tõstetud. Defektide täheldamisel ärge kasutage.

###### 10.4.3 Juhttraadi valendiku lõputamine

1. Loputage juhttraadi valendiku lõputamise HepNS-iga, kuni vedelik väljub juhttraadi väljumiskohast.
- Märkus.** Valtige juhttraadi valendiku lõputamise ajal toese käsitsemist, kuna see võib toese asendit ballooni muuta.

10.4.4 Sisestussüsteemi ettevalmistamine

1. Valmistage täiteseade/süstal ette lahjendatud kontrastineaga.
2. Kinnitage täiteseade/süstal sulgurkraani külge; kinnitage see toote täitepordi külge. Ärge painutage täiteseadme/süstla ühendamisel toote hüpootru.
3. Suunake sisestussüsteem vertikaalselt, ots all.
4. Avage sisestussüsteemi sulgurkraan, rakendage 30 sekundiks negatiivset rõhku, vabastage rõhk neutraalrežiimi lülitumiseks ja kontrastaine lisamiseks.
5. Sulgege sisestussüsteemi sulgurkraan, tühjendage täiteseade/süstal täielikult õhust.
6. Korrake samme 3 kuni 5, kuni kogu õhk on väljutatud. Mullide esinemisel ärge toodet kasutage.
7. Süstla kasutamisel kinnitage ettevalmistatud täiteseade sulgurkraani külge.
8. Avage sisestussüsteemi sulgurkraan.
9. Jätke neutraalainesisse.

Märkus. Sildid märgitud toose diameeter tähistab laiendatud toose sisediameetrit.

10.5 Sisestusprotseduur

1. Valmistage vaskulaarne sisenemiskoht ette standardtavade järgi.
2. **Tehke kahjustuse eeldilatsioon perkutaanse translumiinaalse koronaarangioplastika kateetriga.** Eeldilatsioon on tungivalt soovitatav ja seda võib kasutada ka veresoone õige suuruse määramiseks.  
**Märkus.** Piirake PTA-ballooni eeldilatsiooni pikkust, et vältida vigastuse tekitamist veresoonepiirkonda, mis asub Absorbi toose piirides väljaspool.  
3. Enne RVD lõpetamist sihtstoonis manustage standardannus intrakoraarselt nitroglütseriini.  
4. Hoidke täitesadmel neutraalrõhku. Tehke pöörlev hemostaatiline klapp võimalikult lahti.  
5. Laadige sisestussüsteem juhttraadi proksimaalse osa külge, hoides samal ajal juhttraati üle sihtkahjustuse.  
6. Liigutage sisestussüsteem mööda juhttraati sihtkahjustuseni. Kasutage röntgenkontrastseid ballooni markereid, et paigutada toos kahjustusele; kinnitage toose asukohta angiograafiaga.  
**Märkus.** Kui enne paigaldamist on nõutav toesesüsteemi eemaldamine, siis veenduge, et juhtkateeter oleks asetatud toose sisestussüsteemi suhtes samatäpselt, ja tõmmake toose sisestussüsteem ettevaatlikult juhtkateetrisse. Kui tajute toose juhtkateetrisse tõmbamisel **mis tahes ajal ebaharilikku takistust**, tuleb toose sisestussüsteem ja juhtkateeter **eemaldada ühe üksusena**. Seda tuleb teha otsese fluorskopeelise jälgimisega all.  
7. Sulgege pöörlev hemostaatiline klapp. Toes on nüüd paigaldamiseks valmis.

10.6 Paigaldusprotseduur

1. **ETTEVAATUST. Vaadake *in vitro* toose sisediameetrit, nimirõhku ja nimilõhkemisrõhku toote sildilt.**  
2. Enne paigaldamist kontrollige veel kord toose õiget asendit sihtkahjustuse suhtes, kasutades röntgenkontrasteid ballooni markereid.  
3. Paigaldage toos aeglaselt, survestades sisestussüsteemi **2 atm haaval iga 5 sekundi järel**, kuni toos on täiel määral laiendatud. Hoidke rõhku 30 sekundit. Laiendage toos täiesti, täites minimaalse nimirõhuni. Heakskiidetud tava järgi on algne paigaldusrõhk selline, mille korral on toose saavutatav sisediameeter 1,1 korda suurem võrdlusveresoone diameetrist.  
**ETTEVAATUST. Ärge ületage sildil märgitud nimilõhkemisrõhku (RBP) 16 atm (1621 kPa) ega toose maksimaalset paigaldusdiameetrit.**  
4. Toose laiendamise ajal tuleb kasutada fluorskopeilist jälgimist, et hinnata õigesti toose optimaalset diameetrit, võrreldes pargarteri proksimaalse ja distaalse diameetriga (võrdlusveresoone diameetrid). Toose optimaalse laienemise ja korraliku kinnitumise jaoks on vajalik täielik kokkupuude arteri seinaga.  
5. Vajaduse korral saab sisestussüsteemi uuesti survestada või lisasurvevada, et tagada toose täielik kinnitumine arteri seinale.  
Katke kogu kahjustus ja ballooniaga ravitava ala (sh dissektsioonid) Absorbi toesega, nii et toes kataks piisavalt palju tervet kudet kahjustuse suhtes proksimaalselt ja distaalselt.  
6. Tühjendage balloon, rakendades täitesadmele 30 sekundi jooksul negatiivset rõhku. Enne sisestussüsteemi liigutamist kontrollige, kas balloon on täiesti tühi. Kui tajute toose sisestussüsteemi väljatõmbamise ajal ebaharilikku takistust, pöörake erilist tähelepanu juhtkateetri asendile.  
**Märkus.** Juhiseid toose sisestussüsteemi väljatõmbamise kohta vt jaotisest **10.8 Eemaldusprotseduur**.  
7. Kontrollige toose asendit ja paigaldust, kasutades standardseid angiograafiatehnikaid. Optimaalsete tulemuste saamiseks tuleks toesega katta kogu stenoositud arterisegment. Toose laiendamise ajal tuleb kasutada fluorskopeilist jälgimist, et hinnata õigesti laiendatud toose optimaalset diameetrit, võrreldes pargarteri proksimaalse ja distaalse diameetriga. Optimaalse laienemise tagamiseks peab toes puuduma arteriseinaga täielikult kokku, mis on saavutatav tavaangiograafia, intravaskulaarse ultraheli (IVUH) või optilise koherentstomograafia (OCT) abil.  
8. **Soovitav on teha järeldilatsioon jäiga ballooniaga**, järgides jaotises **10.7** esitatud juhiseid, kui järeldileeritud segment jääb toose lubatud laienduspiiridesse.

10.7 PAIGALDATUD TOOSE LISALAIENDAMINE

1. **PAIGALDATUD TOOSEID EI TOHI JÄTTA ALADILATEERITUKS.**  
Paigaldatud toosed peaksid olema korralikult veresoone seinale kinnitunud. Toose optimaalse kinnitumise saavutamiseks on soovitatav teha järeldilatsioon, kasutades madala profiiliga kõrgsurvega jäika ballooni, kuni järeldileeritud segment jääb toose lubatud laienduspiiridesse. Toestatud segment tuleb äärmiselt ettevaatlikult läbistada langenud otsaga juhttraadiga, et mitte lõhkuda toose geomeetriat. Järeldilatsiooni tohib teha vaid toose piiridesse sobiva suurusega ballooneidga. **Enne dilatatsiooni tuleb hoolikalt vaadata valitud jäiga ballooni deformeeritavuse diagrammi ja kasutada sobivat maksimaalset rõhku, et veenduda, et toest ei laiendataks liiga palju.** Toose dilatatsiooni piir on kõikide tooste suuruste puhul 0,5 mm üle nimidiameetri.

**ETTEVAATUST.** Ärge laiendage toest üle dilatatsiooni piiri, mis on 0,5 mm üle nimidiameetri. Ülelaiendamine võib toest kahjustada.

| Toose nimidiameeter |  | Dilatatsiooni piir                       |  |
|---------------------|--|------------------------------------------|--|
| 2,5 mm              |  | 3,00 mm                                  |  |
|                     |  | Maksimaalne järeldilatatsiooni diameeter |  |
| 3,0 mm              |  | 3,50 mm                                  |  |
|                     |  | Maksimaalne järeldilatatsiooni diameeter |  |
| 3,5 mm              |  | 4,00 mm                                  |  |
|                     |  | Maksimaalne järeldilatatsiooni diameeter |  |

2. Kui kahjustuse ja ballooniaga ravitava ala katmiseks on vaja rohkem kui ühte BVS-i Absorbi, siis on soovitatav võimaliku ava restenooši vältimiseks toosed omavahel minimaalselt 1 mm ja maksimaalselt 4 mm ulatuses kattuma panna. Tagamaks avade puudumise toeste vahel, tuleb teise BVS-i Absorbi ballooni markeriribad paigutada paigaldatud toose sisse enne laiendamist. Ühe kahjustuse ravimiseks ei soovitata kasutada üle kahe BVS-i Absorbi.

3. **TOOSE HEA KINNITUMISE TAGAMISEKS** veenduge, et toose lõplik diameeter vastaks võrdlusveresoone diameetritele. Kontrollige uuesti toose asendit ja angiograafia tulemusi. Korrake täimist, kuni vajalik tulemus on saavutatud.

10.8 Eemaldusprotseduur

Toose sisestuskateetri/järeldilatsiooni ballooni väljatõmbamine paigaldatud toestest

1. Tühjendage balloon, rakendades täitesadmele negatiivset rõhku. Suuremate ja pikemate balloonide puhul kulub aega rohkem (kuni 30 sekundit) kui väiksemate ja lühemate puhul. Kontrollige ballooni tühjenemist fluorskopeia all.  
2. Seadke täitesadmele negatiivsele või neutraalsele rõhule.  
3. Tehke pöörlev hemostaatiline klapp täiesti lahti.  
4. Stabiliseerige juhtkateetri asend kohe väljaspool pargarteri ava ja ankurdage paika. Sallitage juhttraadi asetust üle toosesegmendi.  
5. Eemaldage toose sisestussüsteem õrnalt ning aeglaselt ja ühtlase survega.  
6. Sulgege pöörlev hemostaatiline klapp.

Kui kateetri väljatõmbamisel paigaldatud toestest esineb takistust, toimige ballooni uuesti mähkimiseks järgmiselt.

- Täitke balloon uuesti nimirõhuni, tühjendage ja seadke rõhk neutraalseks.
- Korrake ülalesitatud samme 1–5.
- Optimaalse kinnitumise kontrollimiseks hinnake toestatud piirkonda uuesti, kui balloon on eemaldatud.

**Märkus.** Kui pärast ballooni edukat väljatõmbamist paigaldatud toestest tajute toose sisestussüsteemi või järeldilatsiooni ballooni tõmbamisel juhtkateetrisse **mis tahes ajal mis tahes takistust, eemaldage kogu süsteem ühe üksusena**. Üksikajalike sisestussüsteemi eemaldamisjuhiseid vt jaotisest **6.4 Toose/süsteemi eemaldamine – ettevaatusabinõud**.

# Absorb

## Pašuzsūcošā asinsvadu karkasa sistēma

INFORMĀCIJA ĀRSTIEM

Satura rādītājs

- 1.0 IERĪCES APRAKSTS
  1. tabula. Zāļu saturs Absorb BVS sistēmā
  2. tabula. *In vitro* ierīces specifikācijas
  3. tabula. TagAlert indikatora loga opcijas, lietošanas instrukcija un utilitācija
- 2.0 PIEGĀDES KOMPLEKTĀCIJA
  - 3.0 INDIKĀCIJAS
  - 4.0 KONTRINDIKĀCIJAS
  - 5.0 BRĪDINĀJUMI
  - 6.0 PIESARDZĪBAS PASĀKUMI
    - 6.1 Darbs ar karkasu — piesardzības pasākumi
    - 6.2 Karkasa izvietošana — piesardzības pasākumi
    - 6.3 Izņemšana kopā ar citām procedūram
    - 6.4 Karkasa/sistēmas izņemšana — piesardzības pasākumi
    - 6.5 Pēc implantēšanas — piesardzības pasākumi
    - 6.6 MR pazinojums
    - 6.7 Zāļu mijiedarbība
    - 6.8 Grūtniecība
  - 7.0 NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS
    - 7.1 Novērotās nevēlamās blakusparādības
    - 7.2 Iespējamās nevēlamās blakusparādības
  - 8.0 ABSORB BVS SISTĒMAS KLINISKIE PĒTĪJUMI
    - 8.1 ABSORB klīniskais pētījums
    - 8.2 ABSORB A kohorta
      - 8.2.1 Metodoloģija un pašreizējais stāvoklis
      - 8.2.2 Klīniskais rezultāts pēc 5 gadiem
      - 8.2.3 Angiogrāfijas, IVUS un OCT rezultāti pēc 180 dienām un 2 gadiem
      - 8.2.4 Vazomotoriskās funkcijas rezultāti pēc 2 gadiem
      1. attēls. Acetilholīna un Methergīna pārbaudes rezultāti proksimālajos, salikajos un distālajos segmentos
      - 8.2.5 Diskusija
    - 8.3 ABSORB B kohorta
      - 8.3.1 Metodoloģija un pašreizējais stāvoklis
      - 8.3.2 Pīnas B kohortas klīniskie rezultāti
      - 8.3.3 Angiogrāfijas, IVUS un OCT rezultāti pēc 180 dienām, 1, 2 un 3 gadiem
      - 8.3.4 Diskusija
    - 8.4 ABSORB EXTEND
      - 8.4.1 Metodoloģija un pašreizējais stāvoklis
      - 8.4.2 1 gada klīnisko rezultātu kopsavilkums (starpposma datu izvēlums) (visai reģistrētajai populācijai) saskaņā ar ABSORB EXTEND pētījumu
      - 8.4.3 2 gadu klīnisko rezultātu kopsavilkums (starpposma datu izvēlums)
      7. tabula. Iešmijas izraisīto nevēlamo blakusparādību skaits 758 dienās (250 reģistrētās populācijas dalībniekiem) saskaņā ar ABSORB EXTEND pētījumu
  - 8.5 Absorb BVS sistēmas un XIENCE V tendencu rezultātu koriģētā analīze
    - 8.5.1 6 mēnešu tendencu analīze
    8. tabula. MACE 6 mēnešu pēc IPSW — koriģētie dati
    9. tabula. Angiogrāfiskie rezultāti 6 mēnešu pēc IPSW — koriģētie dati
    - 8.5.2 1 gada tendencu analīze
    10. tabula. Klīniskie rezultāti 1 gadu pēc IPSW — koriģētās kohortas
    - 8.5.3 2 gadu tendencu analīze
    11. tabula. Klīniskie rezultāti 2 gadus pēc IPSW — koriģētās kohortas
  - 8.6 Absorb pašuzsūcošā asinsvadu karkasa tehnoloģijas priekšrocības
  - 9.0 PACIENTU ATĻASE UN ĀRSTĒŠANA
    - 9.1 Ārstēšanas individualizācija
  - 10.0 INFORMĀCIJA PAR KLINISKO LIETOŠANU
    - 10.1 Apskatiet pirms lietošanas
    - 10.2 Nepieciešamie materiāli
    - 10.3 Asinsvadu un bojājumu izvēle
      12. tabula. Mērķa asinsvadu diametru diapazoni un izmantojamais Absorb BVS diametrs
    - 10.4 Sagatavošana
      - 10.4.1 Iepakojuma noņemšana
      - 10.4.2 Divslāņu apvalka izņemšana
      - 10.4.3 Vadsfigas lūmena skalosana
      - 10.4.4 Piegādes sistēmas sagatavošana
    - 10.5 Piegādes procedūra
    - 10.6 Izvēršanas procedūra
    - 10.7 Izvērstā karkasa papildu izpēšana
    - 10.8 Izņemšanas procedūra
  - 1.0 IERĪCES APRAKSTS

Absorb pašuzsūcošā asinsvadu karkasa (Bioresorbable Vascular Scaffold — BVS) sistēmu veido:

- iepriekš uzstādīts polimēra poli(L-laktīda) (PLLA) karkass, kas pārkāts ar antiproliferatīvām zālēm (everolīmu un polimēru poli(D,L-laktīdu) (PDLLA)) attiecībā 1:1. Everolīma izmantojamā deva uz karkasa ir parādīta **1. tabulā**.

1. tabula. Zāļu saturs Absorb BVS sistēmā

| Karkasa diametrs (mm) | Karkasa garums (mm) | Zāļu deva (µg) |
|-----------------------|---------------------|----------------|
| 2,5, 3,0              | 8                   | 76             |
| 2,5, 3,0              | 12                  | 114            |
| 2,5, 3,0              | 18                  | 181            |
| 2,5, 3,0              | 23                  | 228            |
| 2,5, 3,0              | 28                  | 276            |
| 3,5                   | 12                  | 135            |

| Karkasa diametrs (mm) | Karkasa garums (mm) | Zāļu deva (µg) |
|-----------------------|---------------------|----------------|
| 3,5                   | 18                  | 197            |
| 3,5                   | 23                  | 246            |
| 3,5                   | 28                  | 308            |

- Četri kontrastvielu markieri, kas izvietoti uz karkasa gala gredzeniem, norāda karkasa garumu pirms izvēršanas un pēc paplašināšanas artērijā, jo Absorb BVS nav redzama fluoroskopijā;
- divi kontrastvielu markieri, kas izvietoti zem balona, fluoroskopiski parāda balona darba garumu un karkasa piegādes sistēmas neizvērstā karkasa novietojumu;
- Absorb BVS sistēmai ir ātras apmaiņas (rapid exchange — RX) karkasa piegādes sistēma;
- divi proksimālās piegādes sistēmas ass markieri (95 cm un 105 cm proksimāli pret distālo galu) norāda piegādes sistēmas relatīvo pozīciju attiecībā pret pleca vai gūžas vadītājkatetra galu. Darba katetra garums ir 143 cm;
- ass krāsas maiņas apzīmē vadstīgas iezāes ierobejojumu.

2. tabula. In vitro ierīces specifikācijas

| Karkasa diametrs<br>(mm) | Karkasa garums<br>(mm) | * Vadītājkatetra<br>minimālā saderība (ID) | ** Karkasa in vitro nominālais<br>spiediens |     | Nominālais pārraušanas<br>spiediens — RBP |      | Zona<br>bez karkasa<br>(%) |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|------|----------------------------|
|                          |                        |                                            | atm                                         | kPa | atm                                       | kPa  |                            |
| 2,5                      | 8                      | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                      | 12                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                      | 18                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                      | 23                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 2,5                      | 28                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 68                         |
| 3,0                      | 8                      | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 7                                           | 709 | 16                                        | 1621 | 72                         |
| 3,0                      | 12                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 7                                           | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                      | 18                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 7                                           | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                      | 23                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 7                                           | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,0                      | 28                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 7                                           | 709 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                      | 12                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                      | 18                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                      | 23                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 73                         |
| 3,5                      | 28                     | 6F (1,8 mm/0,070 collas)                   | 6                                           | 608 | 16                                        | 1621 | 74                         |

\* (F) ekvivalentu skatiet atsevišķi ražotāju specifikācijās.

\*\* Nodrošiniet pilnīgu karkasa izvēršanu (skat. sadaļu 10.6 Izvēršanas procedūra). Izvēršanas spiediena izvēlei jābūt atkarīgai no bojājuma rakstura.

- TagAlert ir nesterila temperatūras kontroles ierīce, kas paredzēta Absorb BVS sistēmas transportēšanai un glabāšanai. Pirms šā izstrādājuma izmantošanas pārbaudiet TagAlert indikatoru, izmantojot logu izstrādājuma kastēs aizmugurējā daļā. Indikatora digitālajā displejā jāredzās tikai uzrakstam „OK” (Labi) (**3.A tabula**). Neizmantojiet izstrādājumu, ja ekrānā redzama cita informācija (**3.B tabula**).

3. tabula. TagAlert indikatora loga opcijas, lietošanas instrukcija un utilizācija

|   | Indikatora logs | Lietošanas instrukcija | Utilizācijas instrukcija                                                                                                                  |
|---|-----------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                 | Izmantot               |                                                                                                                                           |
| B |                 | Neizmantot             | TagAlert ir ierīce, kuras darbību nodrošina baterijas. Izmēriet TagAlert no kastes un atbrīvojiet no tās saskāni ar vietējiem notikumiem. |

## 2.0 PIEGĀDES KOMPLEKTĀCIJA

**Sterila** — šī ierīce ir sterilizēta ar elektronu starojumu. Nepirogēna. Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.

Šo vienreizējā lietošanai paredzēto ierīci nedrīkst atkārtoti izmantot citam pacientam, jo šī ierīce ir konstruēta, lai pēc tās pirms izmantošanas reizes tā vairs nefunkcionētu, kā paredzēts. Mehānisko, fizisko un/vai ķīmisko īpašību izmaiņas, kas radušās ierīces atkārtotas izmantošanas, tīrīšanas un/vai atkārtotas sterilizācijas dēļ, var negatīvi ietekmēt ierīces konstrukcijas un/vai materiālu integritāti, šāuro spraugu un/vai atstarpi dēļ izraisīt inficēšanos, kā arī ierīces drošības un/vai veikspējas mazināšanos. Ja nav oriģinālā marķējuma, lietotājs ar ierīci, iespējams, rīkošies nepareizi un tā būs grūti izsekojama. Ja nav oriģinālā iesaiņojuma, var rasties ierīces bojājumi, zust sterilitāte, bet pacientus un/vai lietotājus var savainoties.

**Sāturs** — viena (1) Absorb pašuzsūcošā asinsvadu karkasa sistēma; viena (1) TagAlert temperatūras kontroles ierīce.

**Uzglabāšana** — uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C (77 °F); pieļaujama novirze līdz 30 °C (86 °F).

## 3.0 INDIKĀCIJAS

Absorb pašuzsūcošais asinsvadu karkass jeb BVS (Bioresorbable Vascular Scaffold) ir pagaidu karkass, kas indēcis koronārā lūminālā diametra uzlabošanai un kas pēc tam uzšūcas un potenciāli sekmē asinsvadu funkcijas normalizāciju pacientiem ar išēmisku sirds slimību, ko izraisislīdī dabiskio koronārō artēriju dēļ *novō* bojājumi. Ārstēto bojājumu garumam jābūt mazākam par nominālo karkasa garumu (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm), bet nepieciešamais asinsvadu diametrs ir ≥ 2,0 mm un ≤ 3,8 mm.

## 4.0 KONTRINDIKĀCIJAS

Absorb BVS sistēma ir kontraindicēta izmantošanai:

- pacientiem, kuriem ir kontraindicēta prettromboocitu un/vai antikoagulantu terapija;
- pacientiem, kuriem ir zināma pastiprinātā jutība pret aspirīnu, heparīnu un bivalīrīdīnu, klopīdogrēlu, tikpīdīnū, prasgrēlu un tikagrēlu, everolīnu, un (D-L-laktīdu),

poli(D-L-laktīdu) vai platinu vai kuriem šie līdzekļi ir kontraindicēti, vai kuriem ir jutība pret kontrastvielu, kad iepriekš nav bijis iespējams adekvāti lietot medikamentus.

## 5.0 BRĪDINĀJUMI

- Absorb koronārās ierīces iespējamās ilgtermiņa priekšrocības salīdzinājumā ar jau pieejamajām ārstēšanas metodēm jāapstiprina papildu klīniskajos pētījumos.
- Šo izstrādājumu nedrīkst izmantot pacientiem, kuri, iespējams, neievēros ieteicamo prettromboocitu terapiju.
- Tā kā šī ierīce lietošana var izraisīt karkasa trombozi, vaskulāras komplikācijas un/vai asinsānu, pacientu izvēlei jābūt pārdomātai.
- Everolīma perorālā lietošana kombinācijā ar ciklosporīnu ir saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa serumā paaugstināšanos. Tāpēc pacienti jānovēro attiecībā uz lipīdu profila izmaiņām.
- Personām, kurām ir alerģija pret poli(D-L-laktīdu), poli(D-L-laktīdu), everolīmu vai platinu, var būt alerģiska reakcija pret šo implantu.
- Nav ieteicams ārstēt pacientus, kuriem ir bojājums ar pārmērīgu lūkainību un/vai bojājuma tumvā vai tā robežās.
- Ierīces (piem., vadītājgalvakus), kas vadītājkatetra iekšējō diametru samazina vairāk, nekā pieļauj Absorb BVS sistēmas minimālā vadītājkatetra savietojamība (**2. tabula**), nedrīkst lietot ar Absorb BVS sistēmu. Ne 5-in-6, ne 6-in-7 vadītājgalvakus neievietojiet 6F vai 7F vadītājkatetrā, jo iekšējais diametrs būs pārāk mazs lietošanai kopā ar Absorb BVS sistēmu.
- Jebkura izvērsta Absorb BVS šūnu balona paplašināšana var izraisīt karkasa bojājumus.
- Pirms karkasa implantēšanas ieteicams rūpīgi izvēlēt ierīces karkasa diametru atbilstīgi attiecīgajam mērķa bojājuma atsaucēs asinsvada diametram un adekvāti sagatavot katetra, lai izvēršanas laikā iespējami mazinātu iespējamos karkasa bojājumus. Nav ieteicams ārstēt pacientus ar bojājumu, kas neļauj angioplastijas balonu pilnīgu piepūšānu (piemēram, īpaši pārkāļojušos bojājumu, kas nav atbilstoši sagatavoti), vai bojājumu, kas pēc vizuālā novērtējuma pārsniedz 40 % no atlikušās stenozes pēc pirmsdilataācijas.

## 6.0 PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

### 6.1 Darbs ar karkasu — piesardzības pasākumi

- Neievieztlietošanu; tikai vienai ievietošanai.** Nesterilizēt un nelietot atkārtoti. Pievēršiet uzmanību „Izlietot līdz” datumam, kas norādīts uz iepakojuma.
- Neizmēģiniet karkasu no piegādes sistēmas,** jo izņemot var sabojāt karkasu un/vai izraisīt karkasa embolizāciju. Karkasa sistēma ir paredzēta izmantošanai kā sistēma.
- Šo piegādes sistēmu nedrīkst izmantot kopā ar citiem stentiem.
- Ipaša uzmanība jāpievērš tam, lai karkasu neizmantotu un nekādā veidā nesabojātu uz balona. Tas vissvarīgāk ir tad, kad katetrs tiek izņemts no iesaiņojuma, novietots virs vadstīgas un virzīts caur pagriežamā hemostatiskā vārsta adapteru un vadītājkatetra numbu.
- Nemanipulējiet, neaizskariet un nepiemējat karkasu** ar pirkstiem, jo tādējādi var sabojāt pārkājumu, inficēt karkasu vai karkass var noslidēt no piegādes balona.
- Izmantojiet tikai piemērotu balona piepūšānas vielu. Balona uzpūšāšanai neizmantojiet gaišo vai citu gēdizāžu vielu, jo tas var izraisīt nevienmērīgu paplašināšānu un apgrūtināt karkasa izvēršanu.
- Karkasa implantēšanu drīkst veikt tikai atbilstoši apmācīti ārsti.
- Karkasa izvietošanas procedūru drīkst veikt tikai slimnīcās, kur iespējama ārkārtas koronārās šuntēšanas operācija (coronary artery bypass graft surgery — CABG).
- Sekojošajai stenozēnei var būt nepieciešama karkasu satorošā arteriālā segmenta atkārtotā dilatācija. Pašlaik nav zināms ilgtermiņa rezultāts pēc endotelizētu karkasu atkārtotas dilatācijas.

## 6.2 Karkasa izvietošana — piesardzības pasākumi

- Piegādes sistēmu pirms karkasa izvēršanas** sagatavojiet un uzpildiet tikai tā, kā norādīts. Izmantojiet balona izpūšanas tehniku, kas aprakstīta sadaļā **10.4.4 Piegādes sistēmas sagatavošana**.
- Atbilstīgi maniet attiecīgo mērķa bojājuma diametru, lai karkasu neizvērstu pārmērīgi un karkasa pozīcija būtu adekvāta. Tādējādi mazināsies varbūtība, ka tiks sabojāts karkass.
- Piegādes sistēmu ievadot asinsvadā, neizraisiet negatīvu spiedienu piegādes sistēmā. Karkass tāpēc var noslidēt no balona.
- Neiegrieziet katetru vairāk par vienu (1) pilnu apgriezīenu.
- Virzot Absorb BVS ierīci pār bojājumu, rīkojieties uzmanīgi. Vairāku bojājumu šķērsošanas mēģinājumu dēļ karkass var sabojāties vai noslidēt.
- Karkasa implantācija var izraisīt asinsvada distālo un/vai proksimālo atslānošanos un akūtu asinsvada noslēgšanos, kas prasa papildu iejaukšanos (koronārās artērijās šuntēšanas operāciju, papildu dilatāciju, papildu karkasu ievietošanu vai citu).
- Neizvērsiet karkasu, ja tas nav pareizi novietots asinsvadā. (Skatiet sadaļu **6.4 Stenta/sistēmas izņemšana — piesardzības pasākumi**.)
- Ārstējot vairākus viena asinsvada bojājumus, vispirms karkass/stents jāizmanto distālajam bojājumam un tikai pēc tam karkasu var izmantot proksimālajam bojājumam. Karkass/stentus izmantojot šādā secībā, var izvairīties no nepieciešamības šķērsot proksimālo karkasu distālā karkasa/stenta izvietošanas vietā un mazināt varbūtību, ka proksimālais karkass sabojāties vai pārvietosies.
- Izvēršiet no karkasu novietošanas pāri sānu atzarojumiem, kuru diametrs ir ≥ 2,0 mm.**
- Karkasa izvēršanai izmantotās sistēmas piepūsta balona diametram jābūt iespējami vienādam ar asinsvada diametru. Lai nodrošinātu pilnīgu karkasa paplašināšānu, balons jāpiepūš līdz minimālajam nominālajam spiedienam.
- Nepārsniedziet nominālo pārraušanas spiedienu (Rated Burst Pressure — RBP), kas norādīts izstrādājuma marķējumā.** Uzpūšdāšanas laikā kontrolējiet spiedienu balonā. Ja izmanto augstāku spiedienu, nekā norādīts izstrādājuma marķējumā, balons var plīst; iespējami asinsvada intīmas iekšējā slāņa bojājumi un atslānošanās.
- Karkasa izņemšanas metodes (papildu stīgu, cilpu un/vai ķirurģisko knaibļu izmantošana) var papildus traumēt koronārās asinsvadu un/vai asinsvadu piekļuves vietu. Komplikācijas var būt asiņošana, hematoma vai pseidoaneirisma.
- Ja nepieciešams vairāki Absorb pašuzsūcošie asinsvadu karkasi un zāļu skalošanas stenti, jāizmanto tikai Absorb pašuzsūcošie asinsvadu karkasi vai everolīma skalošanas stenti. Potenciālā mīļiedarbība ar citiem zāļu skalošanas stentiem vai stentiem ar pārkājumu nav novērtēta, un no tās ir jāizvairās.
- Pacientam izraisītās zāļu un polimēra ietekmes apjoms ir tieši saistīts ar implantēto karkasu skaitu. Kopējais karkasa garums, ko drīkst ievadīt pacientam, ir ne vairāk kā 94 mm.
- Absorb BVS drošība un efektivitāte pacientiem ar iepriekšēju mērķa bojājuma brahiterapiju vai brahiterapijas izmantošanā ārstētais vietas stenozēzi Absorb BVS nav noteikta. Gan asinsvadu brahiterapija, gan Absorb BVS maina artēriju pārvēidošanos. Šo abu ārstēšanas veidu kombinācija praksē nav ieviesta.
- Pēcdilatāciju ar nesaderīgu balonu ieteicams veikt,** ievierojot sadaļā **10.7** sniegtās instrukcijas, ja vien pēcdilatētais segments atrodas karkasa pieļaujamās izvēršanas robežās.
- Neizvērstu karkasu vadītājkatetrā var ievilkt **tikai vienreiz**. Neizvērstu karkasu nedrīkst vēlreiz ievadīt artērijā pēc tam, kad tas ir ievilkts atpakaļ vadītājkatetrā. Tālāku kustību uz iekšu izņemot arpusi caur vadītājkatetra distālo galu nedrīkst veikt, jo karkasu, kamēr to ieviekl atpakaļ vadītājkatetrā, var sabojāt vai pārvietot.
- Ja jebkurā neizvērstas Absorb BVS sistēmas izņemšanas brīdī jūtama pretestība, lūdz, skatiet sadaļā **6.4 Karkasa/sistēmas izņemšana — piesardzības pasākumi** aprakstītās standartam.
- Retā akūtas oklūzijas gadījumā pēc karkasa izvietošanas izsūkšanās implantu var ievietot un izvērst karkasā tā, ka izsūkšanās implants pilnībā pārkāļ sistēmu Absorb BVS. Visi pēkšņie sūgumi jāārstē kā ārkārtas gadījumi atbilstīgi slimnīcas ārpriepes standartam.
- Piezīme.** Izsūkšanāsnēšanai ieteicams izmantot atbilstošā izmēra metālisku everolīma skalošanas stentu.

## 6.3 Izmantošana kopā ar citām procedūram

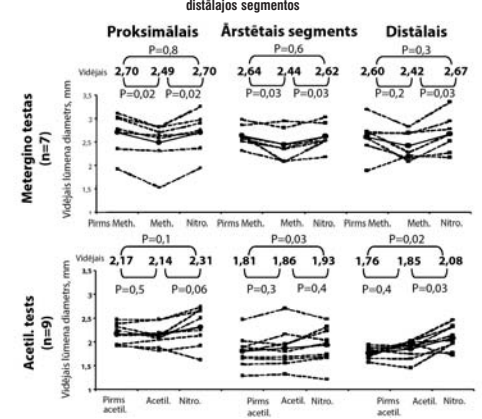
- Lai gan asinsvada sagatavošana sarežģītos bojājumos var izmantot dažādas mehāniskas atērkotomijas ierīces (vīzrosos atērkotomijas katetrus, pagriežamos atērkotomijas katetrus) vai lēzera angioplastijas katetrus (kopā ar Absorb BVS implantāciju), to izmantošanas drošība un efektivitāte klīniskajos izmēģinājumos vēl nav oficiāli noteikta.

## 6.4 Karkasa/sistēmas izņemšana — piesardzības pasākumi

- Karkasa piegādes sistēmas izņemšana pirms karkasa izvēršanas
- Ja pirms karkasa izvēršanas nepieciešams izņemt karkasa sistēmu, pārliecinieties, vai vadītājkatetri ir novietoti koaksāli attiecībā pret karkasa piegādes sistēmu, un pēc tam uzmanīgi izņemiet karkasa piegādes sistēmu vadītājkatetrā. Ja, ievieklot korpusu vadītājkatetrā, **jebkurā brīdī** ir jūtama **neierasta pretestība**, karkasa piegādes sistēma un vadītājkatetri ir jāņem **kā vienoja ierīce**. Tas ir jāveic ar tiešās vizualizācijas palīdzību, izmantojot fluoroskopiju.
- Karkasa piegādes sistēmas/pēcdilatācijas balona izņemšana no izvērstā katetra
  - Iztukšojiet balonu, piepūšānas ierīci nodrošinot negatīvu spiedienu. Ielāku un garāku baloz iztukšošanas process ir ilgāks (līdz 30 sekundēm) nekā mazākiem un īsākiem baloniem. Pārliecinieties, vai balons ir izpūsts, izmantojot fluoroskopijas metodi.
  - Nodrošiniet piepūšānas ierīci negatīvu vai neitrālu spiedienu.
  - Stabili novietojiet un nostipriniet vadītājkatetru tieši ārpus koronārās artērijās atveres. Saglabāiet vadstīgas pozīciju karkasa segmentā.
  - Uzmanīgi izņemiet karkasa piegādes sistēmu, izmantojot lēnu un vienmērīgu spiedienu.
  - Pievēlciat pagriežamo hemostatisko vārstu.
- Piezīmes.**
  - Ja **katetra izņemšanas no izvērstā karkasa laikā jūtāt pretestību, veiciet tālāk aprakstītās darbības, lai uzlabotu atkārtotā balona liešanas procedūru.**
    - Atkārtoti piepūstiet balonu līdz nominālajam spiedienam, iztukšojiet to un pēc tam nomainiet spiedienu uz neitrālu.
    - Atkārtējoti iepriekš aprakstīto 1.–5. darbību.
  - Kad balons ir izņemts no izvērstā karkasā, ja **jebkurā** karkasa piegādes sistēmas vai pēcdilatācijas balona liekšanās vadītājkatetrā brīdī jūtāt **pretestību, izņemiet visu sistēmu kā vienoju ierīci.**
  - Ja šīs darbības netiek veiktas un/vai piegādes sistēmai tiek piemērots pārmērīgs spēks, sistēmai iespējams karkasa un/vai piekļuves sistēmas komponentu zudums vai bojājumi.
  - Ja vadstīgas pozīcija jā saglabā tālākai piekļuvei artērijai/bojājumam, vadstīgu atstājiet vietā, bet visus citus sistēmas komponentus izņemiet.



1. attēls. Acetilholīna un Methergīna pārbaudes rezultāti proksimālajos, saliktajos un distālajos segmentos



8.2.5 Diskusija

Šajā prospektīvajā, vienas grupas, atklātajā pētījumā Absorb BVS uzrādīja lielus panākumus un drošību pirmajās 30 dienās pēc implantācijas: 100 % gadījumu sekmīga procedūra; 94 % gadījumu ierīces panākumi; veiksmīga mērķa bojājumu revascularizācija, kas atbaidās pēcprocedūras angiogrāfiskās un IVUS analīzēs. Izola klīniskā drošība saglabājas 5 gadu periodā bez reģistrētiem kardiālās nāves gadījumiem, bez ID-TLR un karkasa trombozes, 5 gadu periodā bija tikai viens ar Q vīlni nesasītijs MI. Lai gan tiepiendriņa zāļu lietošanu pārtrauca, 5 gadu periodā neradās karkasa tromboze un nebija pāragu išēmijas izraisītas klīniskās mērķa bojājumu renesenozes. Daudzu attēlošanas modalitāžu izmantošanas dēļ tika izdarīti vairāki svarīgi atklājumi. Pēc 180 dienām tika novērots pieņemams vēlnis angiogrāfiskās karkasa iekšējās zudums 0,43 mm apjomā; tas bija lielāks par iepriekš XIENCE V novēroto pēc 6 mēnešiem (SPIRIT FIRST), ko, iespējams, izraisīja bioloģiski aktīva pārveidošanās vai vēlāka mehāniska reakcija. IVUS rezultāti parādīja nelielu neitimitas hiperriziju karkasā: 5,32 % apjoma nosprostojums karkasā, 4,09 mm<sup>3</sup> neitimitas apjoms karkasā. Tas apstiprināja zāļu pozitīvu iedarību nomācās renesenozē. Pēc 2 gadiem angiogrāfijas rezultāti parādīja pieņemamu 2 gados radušos karkasa iekšējo vēlāku zudumu 0,48 mm apjomā ar minimāli izmaiņām pirmās 60 dienās (0,43 mm) līdz 2 gadiem. Salīdzinājuma ceļā IVUS un OCT dati parādīja vēlāku lūmena palielinājumu laikā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem. Salīdzinot atklājumi par vēlnim lūmena izmaiņu izmaiņām starp angiogrāfijas un intrakoronāriem attēlošanas izmeklējumiem gaida apstiprinājumu klīniskajos pētījumos nākotnē. Pēc 2 gadiem molekulasmasas un masas samazinājuma apjoms bijis tik liels, ka bija zudis ehogēniskums un balstī vairs nebija atpazīstami ar intravaskulārās ultraskaņas palīdzību, atstājot dažas IVUS redzamas izziņas. Dažiem pacientiem bija OCT redzamas izziņas, kas saistītas ar asinsvadu ārstēšanu. Šiem pacientiem OCT parādīja optiski homogēnu asinsvadu sienas struktūru, kas, ņemot vērā arī iespējamu asinsvadu kustības atjaunošanos, liecina par artērijas sadzīšanu.

8.3 ABSORB B kohorta

8.3.1 Metodoloģija un pašreizējais stāvoklis

Par pamatu ņemot stingru drošības profilu, kas tika ievērots attiecībā pret Absorb A kohortas BVS sistēmu, ABSORB pētījuma B kohortas pētījumi sāks 2009. gada 19. martā, lai novērtētu Absorb BVS sistēmu perspektīvu, atklātā daudzcentru reģistrā. Tika iesaukti pacienti ar ne vairāk kā diviem de novo dabiskiem koronāra artērijas bojājumiem atsevišķos epikardā asinsvados ar vizuāli novērtētu nomāto asinsvadu diametru 3,0 mm un bojājuma (-u) garumu ≤ 14 mm, un viņi saņēma vienu 3,0 x 18 mm Absorb BVS ierīci uz ārstējamajiem bojājumiem. Šajā pētījumā iesauktās divpadsmit klīnisko pētījumu centri Eiropā, Austrālijā un Jauzēlandē. 101 pacienta iesauktās (45 pacientu 1. grupā ar attēlošanu pēc 180 dienām un 2 gadiem, kā arī 56 pacientu 2. grupā ar attēlošanu pēc 1 gada un 3 gadiem) B kohortā tika pabeigta 2009. gada 6. novembrī. Pašlaik ir pieejami klīniskie dati par pēcprocedūru, pēc 6 mēnešiem, 9 mēnešiem, 1 gada, 2 un 3 gadiem. Turklāt ir pieejami arī 1. grupas pacientu angiogrāfijas un IVUS rezultāti pēc 2 gadiem un līdzīgi 2. grupas pacientu dati pēc 1 un 3 gadiem. Apskošana turpinās. Pacienti tiks pārbaudīti 5 gadus.

8.3.2 Pilnas B kohortas klīniskie rezultāti

8.3.2.1 Apkopoti visu ABSORB B kohortas pētījuma pacientu klīniskie rezultāti 3 gadu periodā (101 pacienti).

| 5. tabula. B kohortas (ITT populācija) hierarhiskie klīniskie rezultāti       |                         |                   |                   |                 |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                                                                               | 30 die-<br>nas<br>N=101 | 6 mēneši<br>N=101 | 9 mēneši<br>N=101 | 1 gads<br>N=101 | 2 gadi<br>N=100* | 3 gadi<br>N=100* |
| Kardiālā nāve, %                                                              | 0                       | 0                 | 0                 | 0               | 0                | 0                |
| MI, % (n)                                                                     | 2,0 (2)                 | 3,0 (3)           | 3,0 (3)           | 3,0 (3)         | 3,0 (3)          | 3,0 (3)          |
| Q viļņa MI                                                                    | 0                       | 0                 | 0                 | 0               | 0                | 0                |
| Ar Q vīlni nesasītijs MI                                                      | 2,0 (2)                 | 3,0 (3)           | 3,0 (3)           | 3,0 (3)         | 3,0 (3)          | 3,0 (3)          |
| Išēmijas izraisīta TLR, % (n)                                                 | 0                       | 2,0 (2)           | 2,0 (2)           | 4,0 (4)         | 6,0 (6)          | 7,0 (7)          |
| ar PCI                                                                        | 0                       | 2,0 (2)           | 2,0 (2)           | 4,0 (4)         | 6,0 (6)          | 7,0 (7)          |
| ar CABG                                                                       | 0                       | 0                 | 0                 | 0               | 0                | 0                |
| Išēmijas izraisīti MACE (kardiālā nāve, MI vai išēmijas izraisīta TLR), % (n) | 2,0 (2)                 | 5,0 (5)           | 5,0 (5)           | 6,9 (7)         | 9,0 (9)          | 10,0 (10)        |
| Karkasa tromboze (%)                                                          | 0                       | 0                 | 0                 | 0               | 0                | 0                |

Dati ir % (pacientu skaits); MACE = (kardiālā nāve, MI vai išēmijas izraisīta TLR)

\* Viena pacients neieradās uz apsekošanu pēc 2 gadiem

Pilnā B kohortā (101 pacienti) bija trīs ar Q vīlni nesasīti MI gadījumi, no tiem divi hospitalizācijas laikā, bet viens — 43 dienas pēc procedūras. 3 gadus tika saņemta informācija par sepiļmi ID-TLR, ko izraisīja PCI. Vispārējais MACE līmenis pēc 3 gadiem bija 10,0 %, un nebija ziņojumu par kardiālās nāves vai karkasa trombozes gadījumiem saskaņā ar protokolu vai ARC definīciju.

3 gadu pilnā B kohortas (101 pacienti) rezultāti ir skatītiši lielākā nekā A kohortas 3 gadu rezultāti (90 pacienti). Klīniskie rezultāti pēc 36 mēnešiem atbilda 3,4 % un 10,0 % MACE līmenim attiecīgi ABSORB A kohortas un pilnās B kohortas grupās. Turklāt nevienā no grupām nav bijuši kardiālās nāves vai karkasa trombozes gadījumi. B kohortas klīniskie rezultāti turpina atbilst A kohortas pētījuma laikā noteikto veikspēju un drošību.

8.3.3 Angiogrāfijas, IVUS un OCT rezultāti pēc 180 dienām, 1, 2 un 3 gadiem

Pēc 180 dienām B kohortas 1. grupas (B1 kohortas) angiogrāfijas rezultāti parādīja vēlnos 0,19 mm (N=42) karkasa zudumus, ko labi var salīdzināt ar 0,10 mm vēlnājiem zudumiem (N=23), 3,0 x 18 mm XIENCE V eveluromi izdalošo koronāro stentu sistēmā (XIENCE V EECS), kas tika izvērtēta SPIRIT FIRST pirmajā pētījumā ar cilvēkiem, un rāda apstiprināšus uzlabojumus, salīdzinot ar 0,43 mm (N=26) vēlnājiem zudumiem A kohortā.

Pēc 180 dienām B1 kohortas IVUS rezultāti parādīja ierobežotu neitimitas hiperriziju karkasā; apjoma nosprostojums (Volume Obstruction — VO) bija 1,2 % (N=40), bet neitimitas hiperrizijas apgabals bija 0,08 mm<sup>3</sup> (N=40). Šie rezultāti apstiprināja salīdzinājumu ar XIENCE V EECS no SPIRIT FIRST (VO 8,0 % (N=21), neitimitas hiperrizijas (neitimitas hiperplāzija — NIH) apgabals 0,56 mm<sup>3</sup> (N=21)) un A kohortu (VO 5,3 % (N=25), NIH apgabals 0,29 mm<sup>3</sup> (N=25). Kā novērots A kohortā, 6 mēnešu IVUS rezultāti parādīja ievērojamu vidējo lūmena apgabala samazinājumu (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> (N=37) pēc procedūras salīdzinājuma ar 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> (N=37) pēc 180 dienām, P = 0,0048). Asinsvada apgabals palika salīdzināms laikā no sākotnējā perioda līdz 180 dienu apsekošanas periodam (14,22 ± 3,75 mm<sup>3</sup> (N=37) salīdzinājuma ar 14,49 ± 3,67 mm<sup>3</sup> (N=37)), atklājot ievērojamus izpēšanos vai konstruktīvas pārveidošanās trūkumu.

Pēc 1 gada B kohortas 2. grupas (B2 kohortas) angiogrāfijas rezultāti parādīja vēlnos 0,27 mm (N=56) karkasa zudumus, kas labi salīdzināmi ar 0,23 mm vēlnājiem zudumiem (N=22) SPIRIT FIRST pētījumā novērojotais 3,0 x 18 mm XIENCE V ierīcēm. Pēc 1 gada B2 kohortas IVUS rezultāti (N=54) parādīja ierobežotu neitimitas hiperriziju karkasā, iekšējā apgabala nekā novērotas neitimitas hiperrizijas apgabals bija minimāls (attiecīgi 1,43 % un 0,09 mm<sup>3</sup>). Ar laiku parādījās statistiski nozīmes, bet klīniskās nobīdes iekasuma apgabala palielinājums ar veniozālo asinsvadu apgabala palielinājumu. Turklāt vidējais lūmena apgabals saglabājas stabils periodā pēc procedūras (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) līdz 1 gadam (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). Ar OCT nebija ievērojamu izmaiņu vidējā un minimālajā apvaka apgabala laikā pēc procedūras līdz 1 gadam (N=21). Bija izmaiņās samazinājums minimālajā lūmena apgabalā, bet vidējais lūmena apgabals ievērojami samazinājās līdz ar vidējo neitimitas apgabala augšanu (1,34 ± 0,67 mm<sup>3</sup>), bet tas nebija klīniski nozīmīgs rezultāts. Lūmena apgabala stenozes statistiski ievērojami palielinājās no 20,2 % pēc procedūras līdz 26,9 % pēc 1 gada, bet šis rezultāts nebija klīniski nozīmīgs. Šis dati vēl vairāk apstiprina, ka karkasa apgabala nebija novērojams samazinājums.

B kohortas 1. grupas (B1 kohortas) 2 gadu attēlošanas rezultāti parādīja karkasa iekšējo zudumu 0,27 mm (N=38) apjomā, kas atbilst angiogrāfijas vēlnājam zudumam, kāds tika novērots B kohortas B2 grupā pārbaudē pēc 1 gada, taču ir mazāks nekā pētījumā SPIRIT II norādīto 0,33 mm (N=83) par XIENCE V. Pēc 2 gadu pārbaudes apkopotie IVUS dati (N=33) atklāja unikālu konstatējumu par Absorb BVS, kas ir būtisks karkasa apgabala palielinājums laikā periodā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem (6,42 salīdzinājuma ar 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Šis palielinājums bija lielāks nekā novērotas neitimitas hiperrizijas palielinājums, taču šie iegūstot vēlnu palielinājumu vidējā lūmena apgabalā (6,36 salīdzinājuma ar 6,95 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). Par IVUS konstatējamām informāciju tika sniegta salīdzinoša savienotā (sērīdija) analīze pēc procedūras, pēc 6 mēnešiem un pēc 2 gadiem. Tādā pašā veidā tika sniegta informācija arī par OCT datiem (N=23), parādot, ka laikposmā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem vidējais balsta pamats (apgabals ir samazinājies no 0,20 līdz 0,15 mm<sup>3</sup> (p < 0,0001), vidējais neitimitas apgabals ir palielinājies, taču pārbaudē pēc 2 gadiem palicis minimāls (1,43 salīdzinājuma ar 2,11 mm<sup>3</sup>, p < 0,0001), bet vidējais lūmena apgabals palicis bez izmaiņām. Turklāt vidējais karkasa apgabals no pēcprocedūras pārbaudes līdz pārbaudē pēc 2 gadiem palielinājās no 7,47 līdz 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155), norādot uz karkasa un asinsvada iespējams paplašināšanās mehāniskās integritātes zudumu. Karkasa balstus neitimita gandrīz pilnībā pārkāpa 6 mēnešos (98 %) un 2 gados (99 %).

3 gadus pēc procedūras B kohortas 2. grupas (B2 kohortas, N=44) IVUS rezultāti atklāja karkasa apgabala palielinājumu (vidējais karkasa apgabals 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup>) un gada salīdzinājuma ar 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> 3. gadā, p < 0,0001) un vidējā lūmena apgabala palielinājumu (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> 3. gadā, p = 0,0006). Aizskatējām lūmena palielinājumu jāpēvēs īpaša uzmanība, jo asinsvada apgabals gandrīz nemainījās (vidējais asinsvada apgabals 14,43 ± 2,64 mm<sup>3</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 14,58 ± 2,67 mm<sup>3</sup> 3. gadā, p = 0,407), neskatoties uz to, ka palielinājās neitimitas apgabals (0,08 ± 0,13 mm<sup>3</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 0,28 ± 0,41 mm<sup>3</sup> 3. gadā, p < 0,0001). OCT rezultāti pēc 3 gadiem (N=18) atklāja karkasa apgabala palielinājumu 1.–3. gadā (vidējais karkasa apgabals 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> 3. gadā, p = 0,0008). Lūmena apgabals palika salīdzinoši nemainīgs (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> 3. gadā, p = 0,679). Asinsvada apgabals netika mērīts, jo OCT nāvē norobežot ārējo elastīgā slāni. Kopumā neitimitas hiperrizijas apgabals saglabājas neliels, lai arī 1.–3. gadā tika novērots neitimitas hiperrizijas palielinājums (vidējais neitimitas hiperrizijas apgabals 1,41 ± 0,68 mm<sup>3</sup> 1. gada salīdzinājuma ar 2,35 ± 0,68 mm<sup>3</sup> 3. gadā, p < 0,0001).

8.3.4 Diskusija

Kopumā pilnā kohortā tika reģistrēti 101 pacients ar klīnisko datu pieejamību par 3 gadiem. Turklāt par 45 B1 kohortas pacientiem ir pieejami attēlošanas dati pēc 180 dienām un 2 gadiem, bet par 56 B2 kohortas pacientiem — pēc 1 un 3 gadiem. Kopumā Absorb BVS sistēma izrādījies ļoti sekmīga (98 % veiksmīgu procedūru un 100 % ierīces panākumu) un droša arī 3 gadus pēc implantācijas. Pēc 3 gadiem saglabājas zems MACE līmenis — 3,4 % un 10,0 % attiecīgi ABSORB A kohortas grupā un B kohortas grupā. Turklāt nevienā no kohortām nav bijuši kardiālās nāves vai karkasa trombozes gadījumi. Pēc šiem rezultātiem tika apstiprināta A un B kohortas pētījumu konstatētā veikspēja un drošība. B kohortas attēlošanas norādīja, ka 1–3 gadus un vērojama angiogrāfijas vēlnā zuduma stabilizēšanās. B1 un B2 grupas pacientiem IVUS rezultāti parādīja nelielu karkasa un lūmena izmēru palielināšanos attiecīgi periodā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem un 1–3 gadu periodā atbilstoši OCT novērojotiem karkasa izvērsšanās rādītājiem. Šie rezultāti liecina par karkasa pašizsūkšanos, kas izraisīja karkasa uzvēršanos integritātes zudumu. Šis fenomens ir novērots tikai pašizsūkšotajiem asinsvadu karkasiem pretstatā tieklai DES sērīdijā IVUS attēlošanas datiem, kur novēlota lūmena palielināšanās netika novērota<sup>5</sup>. Apskošana turpinās. Pacienti tiks pārbaudīti 5 gadus.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tijssen JG, Miguel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JH. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V evelurom-eluting stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

8.4 ABSORB EXTEND

Galvenais pētījuma ABSORB EXTEND mērķis ir turpināt sistēmas Absorb BVS drošības un veikspējas izvērtēšanu lielākam pacientu skaitam visā pasaulē. Šajā pētījumā apkopto datus bez plāstas attēlošanas ietekmes. Arstētie bojājumi ir netaudz sarezģēti par iepriekšējos ABSORB pētījumos iekļautajiem. Atļauts arstēt garākus bojājumus, izmantojot plānotu Absorb BVS pārklāšanu vai arī lietotot garākus Absorb BVS, kad tie ir pieejami. Nākamajā sadaļā apkopotas ziņas par pētījuma uzbūvi un pētījuma ABSORB EXTEND starposma klīniskie rezultāti.

8.4.1 Metodoloģija un pašreizējais stāvoklis

ABSORB EXTEND ir prospektīvs, vienas grupas, atklātais klīniskais pētījums, kurā paredzēts reģistrēt līdz 10000 pacientiem aptuveni 100 centros visā pasaulē. Katram pacientam tiks arstēti ne vairāk kā divi dabiskie koronārie de novo bojājumi — katrs bojājums atrodas citā epikardā asinsvadā. Pētījumā ABSORB EXTEND var reģistrēt pacientus, kuri mērķa bojājuma garums ir ≤ 28 mm, bet atsaucēs asinsvada izmēri piemēroti arstēšanai ar Absorb BVS. Sākot reģistrāciju pētījumam, bija pieejams Absorb BVS izmērs 3,0 x 18 mm. Kad kļuva pieejami izmēri 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 un 3,5 x 28 mm, arī tie tika iekļauti pētījumā. 2013. gada oktobrī pētījumā ABSORB EXTEND tika reģistrēti 807 pacienti. Pacienti tiks apsekoti līdz 3 gadiem.

8.4.2 1 gada klīnisko rezultātu kopsavilkums (starposma datu izvērtums)

Par pētījuma ABSORB EXTEND līdz 2012. gada 3. decembrim kopumā reģistrētajiem 605 pacientiem tika iegūti klīniskie pārbaudes rezultāti pēc 37 dienām (30 dienas ± 7 dienu logs), 194 dienām (180 dienas ± 14 dienu logs) un 393 dienām (365 dienas ± 28 dienu logs) — attiecīgi par 591, 537 un 450 pacientiem (6. tabula). Kopsavilkto pārbaudījumu tika parādīti, izmantojot MI definīcijas. Kopsavilkto pārbaudījumu pamatā ir nehierarhiska uzskaitē, ka vien nav norādīts citādi.

6. tabula. Išēmijas izraisīto nevēlamo blakusparādību skaits 393 dienās (visai reģistrētajai populācijai) saskaņā ar ABSORB EXTEND pētījumu

| Notikumi               | ABSORB EXTEND<br>0–37 dienas<br>(N=591) | ABSORB EXTEND<br>0–194 dienas<br>(N=537) | ABSORB EXTEND<br>0–393 dienas<br>(N=450) |
|------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Hierarhiski MACE       | 2,4 % (14/591)                          | 3,0 % (16/537)                           | 4,2 % (19/450)                           |
| Hierarhiska TVF        | 2,4 % (14/591)                          | 3,4 % (18/537)                           | 4,7 % (21/450)                           |
| Nehierarhiska uzskaitē |                                         |                                          |                                          |
| Kardiālā nāve          | 0,2 % (1/591)                           | 0,2 % (1/537)                            | 0,2 % (1/450)                            |
| MI                     | 2,4 % (14/591)                          | 2,8 % (15/537)                           | 2,9 % (13/450)                           |
| QMI                    | 0,7 % (4/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 0,9 % (4/450)                            |
| NQMI                   | 1,7 % (10/591)                          | 2,2 % (12/537)                           | 2,0 % (9/450)                            |
| ID-TLR                 | 0,3 % (2/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 1,8 % (8/450)                            |
| ID-non-TLR TVR         | 0,0 % (0/591)                           | 0,6 % (3/537)                            | 0,9 % (4/450)                            |
| Karkasa tromboze       | 0–30 dienas                             | 0–194 dienas                             | 0–393 dienas                             |
| Noteikta               | 0,3 % (2/591)                           | 0,4 % (2/536)                            | 0,7 % (3/449)                            |
| Iespējama              | 0,2 % (1/591)                           | 0,2 % (1/536)                            | 0,2 % (1/449)                            |
| Noteikta/iespējama     | 0,5 % (3/591)                           | 0,6 % (3/536)                            | 0,9 % (4/449)                            |

**Piezīme.** Pacienti katram notikuma veidam katrā laikā periodā tiek skaitīti tikai vienreiz.  
**Piezīme.** Visu tabulā aprēķināto ierakstu pamatā ir 2012. gada 3. decembra dati.

37 dienu MACE un mērķa asinsvada atteices (Target Vessel Failure — TVF) koeficienta 2,4 % pamatā ir MI notikumi (hierarhiski: 10 NQMI un 3 QMI), kas visi ir saistīti ar mērķa asinsvadu. Uz katru ARC definīciju bija viena kardiālā nāve. Kopējais nehierarhiskais MI skaits 37 dienās bija 2,4 % (14/591) (10 NQMI un 4 QMI).

MACE skaits 6 mēnešos palielinājās līdz 3,0 %, galvenokārt saistībā ar 15 hierarhiskajiem MI un 1 kardiālo nāvi. TVF skaits 6 mēnešos bija 3,4 % (18/537) [1 kardiālā nāve, 15 MI un 2 ID-non-TLR TVR hierarhiski]. Viena pacients, kurš nomira 108. dienā, tika iekļauts kardiālās nāves sarakstā atbilstīgi kardiālās nāves ARC definīcijai (0,2 % 194 dienās, 1/537). Šī pacienta mērķa bojājuma netika implantēta neviena Absorb BVS sistēma, jo bojājuma izmērs bija lielāks nekā paredzētā grūtības. Tā vietā tika implantēts eveluromi izdalošs metāla stents. Tajā pašā laikā pirmā ID-TLR skaits procentuāli bija 0,6 % (3/537), jo PCI dēļ radās 2 ID-TLR notikumi un pēc CABG 1 ID-TLR notikums. ID-non-TLR TVR skaits procentuāli bija 0,6 % (3/537), jo pēc CABG radās 2 ID-non-TLR TVR notikumi un PCI dēļ — 1 ID-non-TLR TVR notikums.

Pēc 1 gada MACE skaits procentuāli bija 4,2 % (19/450) [1 kardiālā nāve, 13 MI (uz vienu protokolu) un 5 ID-TLR hierarhiski]. TVF skaits procentuāli bija 4,7 % (21/450) [1 kardiālā nāve, 13 MI (uz vienu protokolu), 5 ID-TLR un 2 ID-non-TLR TVR hierarhiski]. Kopējais nehierarhiskais MI skaits (uz vienu protokolu) 393 dienās bija 2,9 % (13/450) (9 NQMI un 4 QMI).

8.4.3 2 gadu klīnisko rezultātu kopsavilkums (starposma datu izvērtums)

Starp pirmajiem 2500 pacientiem, kuri saņēma 2 gadu pārbaudes posmu (758 dienas: 2013. gada 19. jūlija dati), bija viena kardiālā nāve, un 758 dienu MACE dati ar gadījumu skaits bija zems (7,3 %). TLF un TVF gadījumu skaits arī bija mazs — attiecīgi 6,9 % un 8,1 %. ARC noteiktās notikums un iespējamās karkasa trombozes gadījumu skaits 758 dienu posmā šai populācijai ir 0,8 %.

7. tabula. Išēmijas izraisīto nevēlamo blakusparādību skaits 758 dienās (2500 reģistrētās populācijas dalībniekiem) saskaņā ar ABSORB EXTEND pētījumu

| Notikumi                          | 30 dienas,<br>n=250<br>(30 ± 7 dienas) | 6 mēneši,<br>n=250<br>(180 ± 14 dienas) | 1 gads<br>n=250<br>(365 ± 28 dienas) | 2 gadi,<br>n=250<br>(730 ± 28 dienas) |
|-----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Hierarhiski, saskaņā ar protokolu |                                        |                                         |                                      |                                       |
| MACE                              | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                        | 7,3% (18/248)                         |
| TVF                               | 2,0% (5/250)                           | 3,2% (8/250)                            | 4,8% (12/250)                        | 8,1% (20/248)                         |
| TLF                               | 2,0% (5/250)                           | 2,8% (7/250)                            | 4,4% (11/250)                        | 6,9% (17/248)                         |
| Nehierarhiska uzskaitē            |                                        |                                         |                                      |                                       |
| MI (saskaņā ar protokolu)         | 2,0% (5/250)                           | 2,4% (6/250)                            | 2,8% (7/250)                         | 4,0% (10/248)                         |
| Kardiālā nāve                     | 0,0% (0/250)                           | 0,4% (1/250)                            | 0,4% (1/250)                         | 0,4% (1/248)                          |

|                                    |              |              |              |               |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Išējmijas izraisīta TLR            | 0,4% (1/250) | 0,4% (1/250) | 2,0% (5/250) | 4,0% (10/248) |
| Išējmijas izraisīta non-TL TVR     | 0,0% (0/250) | 0,4% (1/250) | 0,8% (2/250) | 2,0% (5/248)  |
| Karkasa tromboze (ARC not/iespējā) | 0,4% (1/250) | 0,4% (1/249) | 0,8% (2/249) | 0,8% (2/246)  |

- Dati izteikti % (pacientu skaits ar gadījumu/pacientu skaits)
- TLR: target lesion revascularization — mērķa bojājumu revaskularizācija; TV: target vessel — mērķa asinsvads
- MACE: major adverse cardiac events — smagi nelabvēlīgi kardiāli notikumi (kardiālās nāves, MI vai išējmijas izraisītas TLR kompozītais gadījums)
- TLF: target lesion failure — mērķa bojājuma atceice (kardiālās nāves, TVMI vai išējmijas izraisītas TVR kompozītais gadījums)
- TVF: target vessel failure — mērķa asinsvada atceice (kardiālās nāves, MI, išējmijas izraisītas TLR, išējmijas izraisītas Non-TL TVR kompozītais galuizstādījums)

**Secinājumi.** Pētījuma ABSORB EXTEND starposma rezultāti parāda 12 un 24 mēnešu ilga laika posma Absorb BVS drošību un veikspējību lielākā to pacientu populācijā, kuriem tika ārstēti garāji bojājumi. Pacienti tiks apskatīti līdz 3 gadiem.

#### 8.5 Absorb BVS sistēmas un XIENCE V tendencu rezultātu koriģētā analīze

**Pamatojums un metode:** Abbott Vascular izmanto daudz vēsturisku klīnisko datu par XIENCE V stentiem kā salīdzināšanai paredzētu kontroles grupu salīdzinājumā ar pašreizējām Absorb BVS klīniskajiem datiem, kam lieto tendencu rezultātu metodi. Tendencu rezultātu analīze ir vispārpieņemta un klīniskajos izmēģinājumos bieži izmantota statistikas metode, ko lieto ar zinātniskās un statistikas institūcijas lādū pētījumu datu salīdzināšanai, kur iedalījums nenotiek pēc nejausināšanas principa. Šī metode pielāgo statistiskos rādītājus starp testa un kontroles grupām, izveido labāku atbilstību starp abām grupām un tādējādi salīdzinošajā analīzē samazina reālās un potenciālās kļūdas iespējas. Pēc tendencu rezultātu pielāgošanas sākotnējie raksturielumi starp abām grupām ir precīzāki un klīnisko rezultātu salīdzinājums — ticamāks. 6 mēnešu un 1 gada tendencu rezultātu galvenais iznākums, salīdzinot Absorb BVS un XIENCE V datus, tiek parādīts ar aprīzēto tendencu rezultātu svērti (inverse propensity score weighted — IPSW) metodi<sup>6</sup>. Tendencu analīze vēlākos laika posmos tika veikta tad, kad būs pieejami noteikso izmēģinājumu papildu dati. Šā salīdzinājuma rezultāti tiks apstiprināti noteikso klīnisko pētījumu laikā.

#### 8.5.1 6 mēnešu tendencu analīze

Šajā 6 mēnešu analīzē izmantoti dati par trīsdesmit astoņiem pacientiem no ABSORB B kohortas 1. grupas un 73 XIENCE V pacientiem, kuru pētījumos SPIRIT FIRST un SPIRIT II ārstēja ar 3,0 x 18 mm stentiem, līdz ar datiem no 6 mēnešu kvantitatīvas koronārās angiogrāfijas (Quantitative Coronary Angiography — QCA). Viņu nekoriģētie 6 mēnešu MACE līmeņi procentuāli bija attiecīgi 2,63 (1/38) un 4,11 % (3/73).

**Rezultāti.** Korekcija pēc tendencu rezultātiem sniegusi koriģētu parauga izmēru 34 (Absorb BVS) un 66 (XIENCE V), salīdzinot ar attiecīgi 38 un 73 nekoriģētos pētījumos. Koriģētie dati bija labāk līdzsvaroti pacientu sākotnējos demogrāfiskajos un angiogrāfiskos raksturielumos starp abiem pētījumiem. Pēc 6 mēnešiem to klīniskie rezultāti un angiogrāfijas rezultāti bija salīdzināmi. Koriģētie 6 mēnešu MACE līmeņi bija attiecīgi 2,01 % (0,7/34) un 5,27 % (3/566) Absorb BVS un XIENCE V pētījumos (**8. tabula**) ar zemu novērojamu MACE ar Absorb BVS, šāda tendence ir līdzīga nekoriģēto grupu rezultātos.

#### 8. tabula. MACE 6 mēnešus pēc IPSW — koriģētie dati

| Klīniskais rezultāts pēc 6 mēnešiem | Absorb BVS sistēma (N=34)   | XIENCE V (N=66)              | P vērtība |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------|
| MACE [95 % TI]                      | 2,01 (0,7) [0,00 %, 6,73 %] | 5,27 (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398    |

Pēc 6 mēnešiem vēlinie ierices iekšējie zudumi IPSW koriģētajos pētījumos bija 0,14 ± 0,18 mm ar Absorb BVS sistēmu, salīdzinot ar 0,12 ± 0,26 mm ar XIENCE V EECSS, kas liecina par nebūtisku atšķirību, salīdzinot Absorb BVS sistēmu un XIENCE V EECSS (P = 0,68). Tāpat atšķirības starp ierices iekšējās stenozes diametru v, vēliniem segmenta iekšējiem zudumiem un segmenta iekšējās stenozes diametru v nebija būtiskas, salīdzinot abas ierices pēc tendencu rezultātiem koriģētajā analīzē (**9. tabula**).

#### 9. tabula. Angiogrāfiskie rezultāti 6 mēnešus pēc IPSW — koriģētie dati

| QCA rezultāti pēc 6 mēnešiem          | Absorb BVS sistēma (N=34) | XIENCE V (N=66) | P vērtība |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------|
| Ierices iekšējās stenozes diametrs %  | 17,59 ± 8,61              | 15,27 ± 9,50    | 0,2347    |
| Segmenta iekšējās stenozes diametrs % | 23,87 ± 9,48              | 23,83 ± 12,23   | 0,987     |
| Ierices iekšējie vēlinie zudumi (mm)  | 0,14 ± 0,18               | 0,12 ± 0,26     | 0,6849    |
| Segmenta iekšējie vēlinie zudumi (mm) | 0,11 ± 0,29               | 0,08 ± 0,28     | 0,7186    |

#### 8.5.2 1 gada tendencu analīze

Pirms tendencu korekcijas neatkarīgi no procedūras izmantoto ierīču izmēra kopumā bija pieejami dati par 314 Absorb BVS no B kohortas un ABSORB EXTEND starposma datu kopu, kā arī 905 XIENCE V pacientu dati, kas iegūti pētījumos SPIRIT FIRST, SPIRIT II un SPIRIT III apsekojumos pēc 1 gada. Šo pacientu nekoriģētie 1 gada MACE līmeņi procentuāli bija attiecīgi 5,41 % (17/134) un 5,64 % (51/905).

**Rezultāti.** Pēc tendencu korekcijas salīdzinoši varēja analizēt 282 Absorb BVS un 583 XIENCE V pacientus. Starp abām kohortām tika iegūta labāka atbilstība, nosakot tādas būtiskas izmaiņas bojājumu rakstūrā, kas statistiski vairs neatšķiras, salīdzinot Absorb BVS un XIENCE V kohortu. MI, ID-TLR, MACE un TLF (mērķa bojājuma atceice, kas noteikta kā kardiālā nāve, ar MI un ID-TLR saistīts mērķa asinsvadu līmeņu varēja salīdzināt starp abām koriģētajām kohortām pārbaudēs pēc 37, 193 un 393 dienām. 1 gada galveno rezultātu kopsavilkums apkopots **10. tabulā**. Pēc korekcijas MACE līmeņu vēļ aizvien varēja salīdzināt, izmantojot skatlisķi zemu līmeni: Absorb BVS (4,15 %, 11,7/282) salīdzinājuma ar XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Attiecīgie karkasa-stenta trombozes līmeņi statistiski nemainījās (0,40 % salīdzinājumā ar 0,52 %, P = 0,80).

#### 10. tabula. Klīniskie rezultāti 1 gadu pēc IPSW — koriģētās kohortas

| Klīniskie rezultāti pēc 1 gada                       | Absorb BVS (N=282)      | XIENCE V (N=583)        | P vērtība |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| MACE [95 % TI]                                       | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35      |
| MI [95 % TI]                                         | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92      |
| ID-TLR [95 % TI]                                     | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33      |
| TLF [95 % TI]                                        | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54      |
| Noteikta/iespējama karkasa/stenta tromboze [95 % CI] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80      |

**Diskusija.** Tendencu rezultātu koriģētā metode sākotnējo raksturielumu atbilstību starp abām XIENCE V un Absorb BVS grupām sasniedza pēc dažādiem ABSORB un SPIRIT pētījumiem. Koriģētie rezultāti parādīja, ka sistēma Absorb BVS ir salīdzināma ar XIENCE V stentu, lai izvērtētu vēlinu stenta iekšējo zudumu 6 mēnešos un klīnisko rezultātu 6 mēnešus un 1 gadu pēc implantēšanas, kā arī apstiprinātu atbilstību starp Absorb BVS un XIENCE V parametriem, kas norādīti iepriekš nekoriģētajos datos.

#### 8.5.3 2 gadu tendencu analīze

Saskaņā ar 2013. gada 19. jūlija datiem (pirms tendencu datu atbilstības analīzes) 2 gadus pētījumam bija pieejami 250 BVS un 887 XV pacienti. Pēc atbilstības analīzes salīdzinošajai analīzei bija pieejami 178 BVS un 293 XV pacienti.

**Rezultāti.** Pēc tendencu rezultātu koriģēšanas Absorb BVS un XIENCE V kohortas grupas 2 gadu MACE un TLF rādītāji nemainījās (attiecīgi MACE — 6,7 % salīdzinājumā ar 8,9 %; TLF — 6,2 % salīdzinājumā ar 8,2 %). BVS kohortas grupā novēroja mazāka ID-TLR un kardiālās nāves skaita tendenci salīdzinājumā ar XIENCE V kohortas grupu, taču atšķirības nav ievērojamas. Ar BVS grupā 2 gadu TVF skaits bija mazāks (7,3 % salīdzinājumā ar 12,3 %, p = 0,09). XIENCE V un Absorb BVS grupā 2 gadu koriģētais noteiktas/iespējamas karkasa-stenta trombozes skaits bija līdzīgs (0,6 %; 95 % CI [0,01 %, 3,09 %] salīdzinājumā ar 1,4 %, 95 % CI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Būtiskāko rezultātu kopsavilkums ir sniegts **11. tabulā**.

#### 11. tabula. Klīniskie rezultāti 2 gadus pēc IPSW — koriģētās kohortas

| Klīniskie rezultāti pēc 2 gadiem              | Absorb BVS (N=178)      | XIENCE V (N=293)         | P vērtība |
|-----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| Kardiālā nāve [95 % CI]                       | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30      |
| MI [95 % CI]                                  | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00      |
| ID-TLR [95 % CI]                              | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00      |
| TLF [95 % CI]                                 | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47      |
| MACE [95 % CI]                                | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49      |
| TLF [95 % CI]                                 | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09      |
| Noteikta/iespējama karkasa tromboze [95 % CI] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65      |

**Piezīme.** Komponenti (kardiālā nāve, MI un ID-TLR) nav norādīti hierarhiskā secībā

**Diskusija.** Absorb BVS atbilstība XIENCE V tika novērota saskaņā ar karkasa/stenta 6 mēnešu vēlinu zudumu (tikai B kohortas grupā). Pēc 6 mēnešiem un 1 gada iegūtie klīniskie rezultāti nemainījās 2 gadus pēc implantēšanas. Apskopītie dati apliecina Absorb BVS un XIENCE V saderību, pamatojoties uz tendencu analīzi datiem.

#### 8.6 Absorb pašuzsūcošā asinsvadu karkasa tehnoloģijas priekšrocības

ABSORB A kohortas klīniskā pētījuma laikā Absorb BVS parādīja izcilu ilgtermiņa klīnisko iznākumu ar zemu MACE līmeni pat 5 gadus bez nevienas kardiālās nāves, ID-TLR, Q vīlna MI un karkasa trombozes. ABSORB B kohortas klīniskā izpēte apstiprina šos konstatējumus periodā līdz 3 gadiem, tostarp caurejamību, kas salīdzinājā ar XIENCE V. Arī klīniskā pētījuma ABSORB EXTEND rezultāti par 2 gadiem pamato A un B kohortas grupas rezultātus. Tādējādi Absorb BVS pilda visas zāļu skalošanas stenta funkcijas, vienlaikus piedāvājot potenciālās priekšrocības, ko nodrošina pastāvīga metāla implanta neesamība. Karkasa pakāpeniska pazušana ļauj nodrošināt asinsvadu sadziņas un atjaunošanas funkciju, kā tas aprakstīts sadaļā par vazomotoriskās funkcijas rezultātiem pēc 2 gadiem (**8.2.4–8.2.5** sadaļa). Pastāvīga metāla implanta neesamība asinsvadu audos var atvieglot nepieciešamu atkārētu ievajukšanos mērķa asinsvadu bojājumā vai sānu atzarojumu perkutānu vai ķirurģiskā ceļā, tādējādi nodrošinot plašāku ārstēšanas iespēju klāstu pēc karkasa pašuzsūcošības. Visbeidzot, polimēra implanti atšķirībā no pastāvīgiem metāla implantiem neizraisa attēvošanas artefaktus neinvazīvas DTI vai MR novērtēšanā. Lai tas nodrošina papildu priekšrocību, kas saistīta ar to, ka pašuzsūcošais polimēra karkass var būt labāk savietojams ar neinvazīvas attēvošanas ierīcēm, apsegušo izmantošanu pēc ievietošanas nekā ar metāla stentu, kas potenciāli atvieglos pacientu kontroli un sniegs ekonomiskas priekšrocības.

#### 9.0 PACIENTU ATLAISE UN ĀRSTĒŠANA

#### 9.1 Ārstēšanas individualizācija

Pirms Absorb BVS sistēmas izmantošanas jāapsver iepriekš aprakstītie riski un priekšrocības katram individuālam pacientam. Vienam no vērtējamajiem pacientu atlases faktoriem jābūt prettromboctu terapijas riska novērtējumam, īpaši jāizvērtē pacienti, kuriem nevien bijis aktīvs gastrīts vai peptiska čūla slimība.

Prettromboctu zāles ir jālieto kombinācijā ar Absorb BVS. Ārstiem jāizmanto SPIRIT klīniskajā izpētē un ABSORB izpētē iegūto informācija kopā ar aktuālo literatūru par zāļu skalošanas stentiem/karkasiem un individuālo pacientu specifiskajām vajadzībām, lai noteiktu konkrētu prettromboctu līdzekļa/antikagulantu devu un ilgumu, kas jālieto pacientiem vispārējā praksē. Ieteiktais periods — vismaz sešus mēneš.

Pacientam ir ļoti svarīgi ievērot pēcprocedūras prettromboctu terapijas ieteikumus. Ordinēto prettromboctu zāļu lietošanas priekšlaicības pārtraukšanas dēļ iespējams augstāks trombozes, MI vai nāves risks līmenis. Pirms PCI, ja paredzama ķirurģiska vai dentālā procedūra, kad nepieciešama priekšlaicīga prettromboctu terapijas pārtraukšana vai īslaicīgs pārtraukums, ķirurgam un pacientam rūpīgi jāapsver, vai evrolimā skalošanas karkass un ar to saistītā ieteiktā prettromboctu terapija ir piemērota PCI izvelei. Ja pēc PCI aspervama kāda ķirurģiska vai dentālā procedūra, jāizsver procedūras riski un ieguvumi, salīdzinot ar iespējamo risku priekšlaicīgas vai īslaicīgas, vai pagaidu prettromboctu terapijas pārtraukšanas dēļ.

Pacienti, kuriem pēc ievērojamas aktīvas asinsošanas priekšlaikus jāpārtrauc terapija ar prettromboctu zālēm, uzmanīgi jānovēro attiecībā uz kardiāliām blakusaprdābām, un pēc stabilizācijas viņiem iespējami drīz jāatsāk prettromboctu terapija pēc ārstējošo ārstu ieskatiem.

#### 10.0 INFORMĀCIJA PAR KLĪNISKO LIETOŠANU

#### 10.1 Apskaite pirms lietošanas

Pirms Absorb BVS sistēmas izmantošanas uzmanīgi izņemiet to no iesaiņojuma un pārbaudiet, vai tai nav iespaidumu, mezglu un cilu bojājumu. Pārbaudiet, vai karkass neizrēžas ārpus rentgenkontrastējošiem balona marķieriem un vai tas joprojām ir labi nostiprināts pie balona katetra. Nelietojiet, ja konstatēti defekti.

#### 10.2 Nepieciešamie materiāli

- 6F/1,8 mm/0,070 collu minimālā iekšējā diametra vadītājkatetrs (vai vairāki) mērķa asinsvadam atbilstoši formā
- 2–3 šļircēs (10–20 kubikcentimetru)
- 1000/500 kubikcentimetru heparinizēta fizioloģiskā šķiduma (HepNS)
- 0,35 mm (0,014 collu) x 175 cm (minimālais garums) vadstīga
- Pagriežamais hemostatiskais vārsts ar 2,44 mm (0,096 collu) minimālo iekšējo diametru
- Kontrastviela, atšķaidīta attiecībā 1:1 ar fizioloģisko šķidumu
- Piepušanas ierīce
- Trīsvirzienu slēgvārsts
- Pievilkšanas ierīce
- Vadstīgas ievadītājs

#### 10.3 Asinsvadu un bojājumu izvēle

- Kvantitatīvā attēvošana ir ieteicama mērķa asinsvada diametra sākotnējai novērtēšanai, lai izvērtētos atbilstošu Absorb BVS izmēru.
- Mērķa asinsvadu diametru diapazoni, kuru ārstēšanai var izmantot procedūru, ir norādīti **12. tabulā** kopā ar izmantojamo Absorb BVS diametru.

#### 12. tabula. Mērķa asinsvadu diametru diapazoni un izmantojamais Absorb BVS diametrs

| Mērķa asinsvada diametrs, distālais un proksimālais | Izmantojamais Absorb BVS diametrs |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| ≥ 2,0 mm un ≤ 3,0 mm                                | 2,5 mm                            |
| ≥ 2,5 mm un ≤ 3,3 mm                                | 3,0 mm                            |
| ≥ 3,0 mm un ≤ 3,8 mm                                | 3,5 mm                            |

- Gadījumos, kad mērķa asinsvada diametra un mērķa bojājuma garuma kombinācija ir piemērota ārstēšanai ar vairāk nekā viena izmēra karkasu, karkasa izmēra izvēli var izdarīt pēc ārsta ieskatiem.

#### 10.4 Sagatavošana

##### 10.4.1 Iepakojuma noņemšana

**Piezīme.** Iepakojuma ierīci un nodrošināta sterila vide. Sterils produkts ir ievietots vienā šādā iepakojumā — otra iepakojuma nav.

- Atveriet iepakojumu, sākot no augšējā stūra.
- Uzmanīgi izņemiet piegādes sistēmu no aizsargcaurulītes, lai to sagatavotu darbam.
- Izmēšanas laikā nesaietiet un nesavietāj smalko nerūsējošā tērauda cauruli.

#### 10.4.2 Divslāņu apvalka izņemšana

- Ar vienu roku turiet katetra distālo asi, ar otru roku satveriet **tikai** dzelteno ārējo apvalku un viegli distāli ievirziet apvalku.
- Atvērsies un būs redzams gareniskais plīsums uz iekšējā apvalka.
- Vienlaicīgi izņemiet no piegādes sistēmas stiletu un divslāņu apvalku, turpinot distāli ievirzīt apvalku, līdz divslāņu apvalka iekšējais un ārējais slānis un stiletis ir izņemti no katetra sistēmas. Skatiet sadaļu **6.1. Darbs ar karkasu — piesardzības pasākumi**. Neizmantojiet ierīci, ja karkasu nevar izņemt, kā norādīts.
- Pārbaudiet, vai karkass neizrēžas ārpus rentgenkontrastējošiem balona marķieriem un karkasa balsti nav pacēli. **Neizmantojiet, ja konstatēti defekti**.

#### 10.4.3 Vadstīgas lūmena skalošana

- Vadstīgas lūmenu skalojiet ar HepNS, līdz šķidrums izplūst pa vadstīgas izejas ierobu. **Piezīme.** Nelietojiet karkasu vadstīgas lūmena skalošanas laikā. Pretējā gadījumā karkass var noslīdēt no balona.

#### 10.4.4 Piegādes sistēmas sagatavošana

- Sagatavojiet piepušanas ierīci/šļirci ar atšķaidītu kontrastvielu.
- Piepušanas ierīci/šļirci pievienojiet šļircei: pievienojiet to izstrādājuma piepušanas pieslēgvietai. Pievienojot izstrādājumu pie piepušanas ierīces/šļircs, nelokiet tā smalko nerūsējošā tērauda cauruli.
- Piegādes sistēmu pagrieziet vertikāli ar galu uz leju.
- Atveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu, 30 sekundes uzturiet negatīvu spiedienu un atļaidiet neitrālā pozīcijā kontrastvielas uzplūdi.
- Aizveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu un izlaižiet visu gaisu no piepušanas ierīces/šļircs.
- Atkārojiet 3–5. darbību, līdz viss gaiss ir izlaists. Ja joprojām ir burbūļi, neizmantojiet izstrādājumu.
- Ja izmantota šļirce, sagatavoto piepušanas ierīci pievienojiet slēgvārstam.
- Atveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu.
- Atstājiet neitrālā pozīcijā.

**Piezīme.** Marķētais karkasa diametrs attiecas uz izvērstā karkasa **iekšējo** diametru.

<sup>6</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

10.5 Piegādes procedūra

1.

Asinsvadu piekļuves vietu sagatavojiēt saskaņā ar standartā prasēs metoēm.
2.

**Iepriekš izpētiet bojājumu, izmantojot perkutāno transluminālo koronārās angioplastiķas katetru.** Izpēšanas procedūra ir īpaši ieteicama, jo to var izmantot arī pareizu asinsvada izmēru nodrošināšanai.  
**Piezīme.** Izmantojiet PTCA balonu, lai ierobežotu izpēšanas garumu, tādējādi izvairīties no asinsvada bojājuma ārpus Absorb BVS karkasa robežām.
3.

Pirms RVD ievadīšanas mērķa apgabalā intrakoronāri ievadiet parastu nitroglicerīna devu.
4.

Piepēšanas ierīcē uzstīriet neitrālu spiedienu. Pagriežamo hemostatisko vārstu atveriet iespējami plati.
5.

Piegādes sistēmu novietojiet atpakaļ uz vadstīgas proksimālās daļes, vienlaikus saglabājot vadstīgas pozīciju pār mērķa bojājumu.
6.

Virziet piegādes sistēmu pa vadstīgu uz mērķa bojājumu. Izmantojiet rentgenkontrastējošus balona marķierus, lai karkasu novietotu pār bojājumu; veiciet angiogrāfiju, lai apstiprinātu karkasa pozīciju.  
**Piezīme.** Ja pirms karkasa izvēršanas nepieciešams izņemt karkasa sistēmu, pārliecinieties, vai vadītājkatētrs ir novietots koaksāli attiecībā pret karkasa piegādes sistēmu, un pēc tam uzmanīgi ievielciēt karkasa piegādes sistēmu vadītājkatetrā. Ja, ievielkot korpusu vadītājkatetrā, **jebkurā brīdī** ir jūtama **neierasta pretestība**, karkasa piegādes sistēma un vadītājkatētrs ir jāņem **kā vienota ierīce**. Tas ir jāveic ar tiešas vizualizācijas palīdzību, izmantojot fluoroskopiju.
7.

Pievēlciēt pagriežamo hemostatisko vārstu. Tagad karkass ir gatavs izvēršanai.

10.6 Izvēršanas procedūra

1.

**UZMANĪBU!** Datus par karkasa *in vitro* iekšējo diametru, nominālo spiedienu un RBP skatiet uz izstrādājuma etiķetes.
2.

Pirms izvēršanas pārliecinieties, vai karkass ir pareizi novietots attiecībā pret mērķa bojājumu, izmantojot rentgenkontrastējošus balona marķierus.
3.

Lēni izvēršiet karkasu, spiedienu piegādes sistēmā palielinot par **2 atmosfērām ik pēc 5 sekundēm**, līdz karkass ir pilnībā izvērsts. Uzstīriet spiedienu 30 sekundes. Pilnībā izvēršiet karkasu, balonu piepūstot vismaz līdz nominālajam spiedienam. Parasti tiek nodrošināts sākotnējais izvēršanas spiediens, kas nodrošina karkasa iekšējo koeficientu aptuveni 1.1 attiecībā pret atsaucēs asinsvada diametru.  
**UZMANĪBU! Nepārsniedziet etiķetē norādīto nominālo pārraušanas spiedienu (Rated Burst Pressure — RBP), kas ir 16 atm (1621 kPa), vai karkasa maksimālo izvēršanas diametru.**
4.

Lai pareizi novērtētu optimālo karkasa diametru salīdzinājumā ar proksimālo un distālo dabisko koronārā artēriju diametru (atsaucēs asinsvadu diametru), karkasa paplašināšanas laikā jāveic fluoroskopiska vizualizācija. Lai nodrošinātu optimālu karkasa paplašināšanas diametru un pareizu novietojumu, karkasam pilnībā jāaskaras ar artērijas sieniju.
5.

Ja nepieciešams, spiedienu piegādes sistēmā var samazināt vai vēl vairāk palielināt, lai nodrošinātu pilnu karkasa novietošanu pie artērijas sienijas.  
Pilnībā nosedziet visu bojājumu un balona apstrādes platību (tostarp atslāņošanās vietas) ar Absorb BVS karkasu tā, lai karkass proksimāli un distāli no bojājuma atbilstoši pārkātu veselos audus.
6.

Iztukšojiet balonu, piepūšanas ierīcē uz 30 sekundēm nodrošinot negatīvu spiedienu. Pirms mēģināt pārvietot piegādes sistēmu, pārbaudiet, vai balons ir pilnībā iztukšots. Ja karkasa piegādes sistēmas izņemšanas laikā ir jūtama neierasta pretestība, īpašu uzmanību pievēršiet vadītājkatetrā novietojumam.  
**Piezīme.** Norādījumus par karkasa piegādes sistēmas izņemšanu skatiet sadaļā **10.8 Izņemšanas procedūra**.
7.

Pārbaudiet karkasa novietojumu un izvērsmu, izmantojot standarta angiogrāfijas metodes. Lai iegūtu optimālus rezultātus, karkasam jānosedz viss stenozeitais artērijas segments. Lai pareizi novērtētu optimālo izvērsta karkasa diametru salīdzinājumā ar proksimālo un distālo koronārā artēriju diametru, karkasa paplašināšanas laikā jāveic fluoroskopiska vizualizācija. Lai nodrošinātu optimālu paplašināšanu, karkasam pilnībā jāaskaras ar artērijas sieniju. Lai to sekmētu, veiciet standarta angiogrāfijas, intravaskulārās ultraskaņas (intravascular ultrasound — IVUS) vai optiskās koherentās tomogrāfijas (optical coherence tomography — OCT) procedūru.
8.

**Pēcdilatāciju ar nesaderīgu balonu ieteicams veikt**, ievērojot sadaļā **10.7** sniegtās instrukcijas, ja vien pēcdilatētais segments atrodas karkasa pieļaujamās izvēršanas robežās.

10.7 IZVĒRSTĀ KARKASA PAPILDU IZPĒŠANA

1.

**IZVĒRSTUS KARKASUS NEDRĪKST ATSTĀT NEPILNĪGI IZPĒSTUS.**  
Izvērstajiem karkasiem ir jābūt labi novietotiem pie asinsvada sienijas. Lai nodrošinātu optimālu karkasa novietojumu, pēcdilatācijai ieteicams izmantot nesaderīgu zema profila augstspiediena balonu, ja vien pēcdilatācijas segmentam ir nodrošinātas pieļaujamās karkasa paplašināšanas robežas. Karkasa segments uzmanīgi atkārtoti jāskērs ar noslīdējušu vadstīgu, lai nesabojātu karkasa struktūru. Pēcdilatāciju drīkst veikt tikai baloniem, kuru lielums atbilst noteiktām karkasa robežvērtībām. **Lai novērtētu karkasa pārmērīgu izpēšanas, pirms dilatācijas rūpīgi jāapskata izvēlēta nesaderīgā balona atbilstības tabula un jāizmanto piemērots maksimālais spiediens.** Karkasa dilatācijas robežvērtība visiem karkasa izmēriem ir par 0,5 mm lielāka nekā nominālais diametrs.  
**UZMANĪBU! Neizpēliet karkasu, pārsniedzot dilatācijas robežvērtību, kas par 0,5 mm pārsniedz nominālo diametru. Pārmērīga izvēršana var sabojāt karkasu.**
- | Nominālais karkasa diametrs | Dilatācijas robeža                             |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| 2,5 mm                      | 3,00 mm<br>Maksimālais pēcdilatācijas diametrs |
| 3,0 mm                      | 3,50 mm<br>Maksimālais pēcdilatācijas diametrs |
| 3,5 mm                      | 4,00 mm<br>Maksimālais pēcdilatācijas diametrs |
2.

Ja bojājuma un ar balonu ārstētas platības noseģšanai nepieciešams vairāk nekā viens Absorb BVS, tad, lai izvairītos no plaisas restenozes, ieteicama karkasu pārkļāšanās par vismaz 1 mm un ne vairāk kā par 4 mm. Lai nodrošinātu, ka starp karkasiem nav plaisu, otrā Absorb BVS balona marķiera joslas pirms izvēršanas jāievieto izvērsta karkasa iekšpusē. Viena bojājuma ārstēšanai nav ieteicams izmantot vairāk nekā divus Absorb BVS.
3.

Nodrošiniet, lai karkasa galējais diametrs atbilstu atsaucēs asinsvada diametram. Nodrošiniet arī **ATBILSTĪBU KARKASA NOVĒTOJUMU**, Atkārtoti pārbaudiet karkasa novietojumu un angiogrāfijas rezultātus. Atkārtotiet piepūšanu, līdz tiek nodrošināti iepriekšminētie apstākļi.

10.8 Izņemšanas procedūra

Karkasa piegādes katetra/pēcdilatācijas balona izņemšana no izvērsta katetra

1.

Iztukšojiet balonu, piepūšanas ierīcē nodrošinot negatīvu spiedienu. Lielāku un garāku balonu iztukšošanas process ir ilgāks (līdz 30 sekundēm) nekā mazākiem un īsaķiem baloniem. Pārliecinieties, vai balons ir izpūsts, izmantojot fluoroskopijas metodi.
2.

Nodrošiniet piepūšanas ierīcē „negatīvu” vai „neitrālu” spiedienu.
3.

Pilnībā atveriet pagriežamo hemostatisko vārstu.
4.

Stabili novietojiet un nostipriniet vadītājkatetru tieši ārpus koronārās artērijas atveres. Saglabājiet vadstīgas pozīciju pāri karkasa segmentam.
5.

Uzmanīgi izņemiet karkasa piegādes sistēmu, izmantojot lēnu un vienmērīgu spiedienu.
6.

Pievēlciēt pagriežamo hemostatisko vārstu.
- Ja katetra izņemšanas no izvērsta karkasa laikā jūtāt pretestību, veiciet tālāk aprakstītās darbības, lai uzlabotu atkārtotu balona ietīšanas procedūru.**

- Atkārtoti uzpildiet balonu līdz nominālajam spiedienam, iztukšojiet to un pēc tam nomainiet spiedienu uz neitrālu.
  - Atkārtotiet iepriekš aprakstīto 1.–5. darbību.
  - Kad balons ir izņemts, atkārtoti novērtējiet karkasa apgabalu, lai pārliecinātos, vai tas ir optimāli novietots.
- Piezīme.** Kad balons ir izņemts no izvērsta karkasa, ja **jebkurā** karkasa piegādes sistēmas vai pēcdilatācijas balona ievilkšanas vadītājkatetrā brīdī jūtāt **pretestību**, izņemiet visu sistēmu **kā vienotu ierīci**. Piegādes sistēmas izņemšanas instrukcijas skatiet sadaļā **6.4. Karkasa/sistēmas izņemšana — piesardzības pasākumi**.

Graphical Symbols for Medical Device Labeling; Medicinos prietaisų etikečių grafiniai simboliai; Grafični simboli za označevanje medicinskega pripomočka



Manufacturer; Gamintojas; Proizvajalec



Catalogue number; Katalogo numeris; Kataloška številka



French size; F dydis; Francoska velikost



Do not reuse; Nenaudoti pakartotinai; Ne uporabljajte ponovno



Do not resterilize; Nesterilizuoti pakartotinai; Ne sterilizirajte ponovno



Separate collection for waste electrical / electronic equipment; Atskiras elektros / elektroninės įrangos atliekų surinkimas; Ločeno zbiranje odpadne električne/elektronske opreme



**MR Conditional**

MR Conditional; MRT (sąlyginis); Varna uporaba v okolju z MR pod določenimi pogoji



Inner diameter; Vidinis skersmuo; Notranji premer



Sterilized using irradiation; Sterilizuota spinduliuote; Sterilizirano z obsevanjem



Consult instructions for use; Žr. naudojimo instrukcijas; Glejte navodila za uporabo



Authorised representative in the European Community; Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje; Pooblaščenai predstavnik v Evropski skupnosti



Contents (numeral represents quantity of units inside); Turinys (skaičiai reiškia vienetų kiekį viduje); Vsebuje (številkla predstavlja vsebovano količino enot)



Use by; Tinka iki; Uporabiti do



CAUTION: Consult instructions for use for warnings and precautions; DĚMESIO! Įspėjimus ir atsargumo priemones žr. naudojimo instrukcijose; POZOR: Glejte navodila za uporabo glede opozoril in previdnostnih ukrepov



Outer diameter; Išorinis skersmuo; Zunanji premer



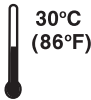
Batch code; Partijos kodas; Koda serije



Guiding catheter; Kreipiамasis kateteris; Vodilni kateter



Manufactured by; Pagamino; Izdeluje



Excursions permitted to temperature; Leidžiami temperatūros nukrypimai; Dovoljeni temperaturni odkloni



Rapid Exchange; Greitisaitis keitimas; Hitra izmenjava



Non-pyrogenic; Nepirogeninis; Apirogeno



Upper limit of temperature; Viršutinė temperatūros riba; Zgornja temperaturna meja



Date of manufacture; Pagaminimo data; Datum izdelave



Do not use if package is damaged; Nenaudokite, jeigu pakuotė pažeista; Ne uporabljajte, če je embalaža poškodovana

# Absorb

## Bioresorbable Vascular Scaffold System

### INFORMATION FOR PRESCRIBERS

#### Table of Contents

|        |                                                                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | DEVICE DESCRIPTION                                                                                                            |
|        | Table 1: Drug Content in Absorb BVS                                                                                           |
|        | Table 2: <i>In vitro</i> Device Specifications                                                                                |
|        | Table 3: TagAlert Window Indicator Options, Instructions for Use and Disposal                                                 |
| 2.0    | HOW SUPPLIED                                                                                                                  |
| 3.0    | INDICATIONS                                                                                                                   |
| 4.0    | CONTRAINDICATIONS                                                                                                             |
| 5.0    | WARNINGS                                                                                                                      |
| 6.0    | PRECAUTIONS                                                                                                                   |
| 6.1    | Scaffold Handling – Precautions                                                                                               |
| 6.2    | Scaffold Placement – Precautions                                                                                              |
| 6.3    | Use in Conjunction with Other Procedures                                                                                      |
| 6.4    | Scaffold / System Removal – Precautions                                                                                       |
| 6.5    | Post Implant – Precautions                                                                                                    |
| 6.6    | MRI Statement                                                                                                                 |
| 6.7    | Drug Interactions                                                                                                             |
| 6.8    | Pregnancy                                                                                                                     |
| 7.0    | ADVERSE EVENTS                                                                                                                |
| 7.1    | Observed Adverse Events                                                                                                       |
| 7.2    | Potential Adverse Events                                                                                                      |
| 8.0    | CLINICAL INVESTIGATIONS OF ABSORB BVS SYSTEM                                                                                  |
| 8.1    | ABSORB Clinical Trial                                                                                                         |
| 8.2    | ABSORB Cohort A                                                                                                               |
|        | 8.2.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|        | 8.2.2 Clinical Outcome at 5 Years                                                                                             |
|        | Table 4: Clinical Outcome at 5 Years                                                                                          |
|        | 8.2.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days and 2 Years                                                            |
|        | 8.2.4 Vasomotor Function Results at 2 Years                                                                                   |
|        | Figure 1: Results of Acetylcholine and Methergine testing in proximal, scaffolded, and distal segments                        |
|        | 8.2.5 Discussion                                                                                                              |
| 8.3    | ABSORB Cohort B                                                                                                               |
|        | 8.3.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|        | 8.3.2 Clinical Outcomes for Full Cohort B                                                                                     |
|        | Table 5: Hierarchical Clinical Outcomes for Cohort B (ITT Population)                                                         |
|        | 8.3.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days, 1, 2, and 3 Years                                                     |
|        | 8.3.4 Discussion                                                                                                              |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                 |
|        | 8.4.1 Methodology and Current Status                                                                                          |
|        | 8.4.2 Summary of Clinical Results out to 1 year (Interim Data Cutoff)                                                         |
|        | Table 6: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 393 Days (All Subjects Registered Population) |
|        | 8.4.3 Summary of Clinical Results out to 2 years (Interim Data Cutoff)                                                        |
|        | Table 7: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 758 Days (250 Subjects Registered Population) |
| 8.5    | Propensity Score Adjusted Analysis of Absorb BVS System and XIENCE V                                                          |
| 8.5.1  | 6-month Propensity Analysis                                                                                                   |
|        | Table 8: MACE at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data                                                                         |
|        | Table 9: Angiographic Outcomes at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data                                                        |
| 8.5.2  | 1-year Propensity Analysis                                                                                                    |
|        | Table 10: Clinical outcomes at 1 year from the IPSW-Adjusted Cohorts                                                          |
| 8.5.3  | 2-year Propensity Analysis                                                                                                    |
|        | Table 11: Clinical outcomes at 2 years from the IPSW-Adjusted Cohorts                                                         |
| 8.6    | Benefit of the Absorb Bioresorbable Scaffold Technology                                                                       |
| 9.0    | PATIENT SELECTION AND TREATMENT                                                                                               |
| 9.1    | Individualization of Treatment                                                                                                |
| 10.0   | CLINICIAN USE INFORMATION                                                                                                     |
| 10.1   | Inspection Prior to Use                                                                                                       |
| 10.2   | Materials Required                                                                                                            |
| 10.3   | Vessel and Lesion Selection                                                                                                   |
|        | Table 12: Target Vessel Diameter Ranges and Absorb BVS Diameter to be Used                                                    |
| 10.4   | Preparation                                                                                                                   |
| 10.4.1 | Packaging Removal                                                                                                             |
| 10.4.2 | Dual Layer Sheath Removal                                                                                                     |
| 10.4.3 | Guide Wire Lumen Flush                                                                                                        |
| 10.4.4 | Delivery System Preparation                                                                                                   |
| 10.5   | Delivery Procedure                                                                                                            |
| 10.6   | Deployment Procedure                                                                                                          |
| 10.7   | Further Expansion of the Deployed Scaffold                                                                                    |
| 10.8   | Removal Procedure                                                                                                             |
| 11.0   | TRADEMARKS                                                                                                                    |

### 1.0 DEVICE DESCRIPTION

The Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System includes:

- A pre-mounted polymer poly (L-lactide) (PLLA) scaffold coated with a blend of the antiproliferative drug everolimus and polymer poly (D,L-lactide) (PDLLA) in a 1:1 ratio. The available dose of everolimus on the scaffold is shown in **Table 1**.

Table 1: Drug Content in Absorb BVS

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | Drug Dose (µg) |
|------------------------|----------------------|----------------|
| 2.5, 3.0               | 8                    | 76             |
| 2.5, 3.0               | 12                   | 114            |
| 2.5, 3.0               | 18                   | 181            |
| 2.5, 3.0               | 23                   | 228            |
| 2.5, 3.0               | 28                   | 276            |
| 3.5                    | 12                   | 135            |
| 3.5                    | 18                   | 197            |

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | Drug Dose (µg) |
|------------------------|----------------------|----------------|
| 3.5                    | 23                   | 246            |
| 3.5                    | 28                   | 308            |

- Four radiopaque markers located on the end rings of the scaffold mark the scaffold length prior to deployment and after expansion in the artery because the Absorb BVS is not visible under fluoroscopy.
- Two radiopaque markers, located underneath the balloon, fluoroscopically mark the working length of the balloon and the location of the undeployed scaffold of the scaffold delivery system.
- Absorb BVS System has a rapid exchange (RX) scaffold delivery system.
- Two proximal delivery system shaft markers (95 cm and 105 cm proximal to the distal tip) indicate the relative position of the delivery system to the end of brachial or femoral guiding catheter. Working catheter length is 143 cm.
- A shaft color change denotes the guide wire exit notch.

Table 2: *In vitro* Device Specifications

| Scaffold Diameter (mm) | Scaffold Length (mm) | * Minimum Guiding Catheter Compatibility (ID) | ** <i>In vitro</i> Scaffold Nominal Pressure |     | Rated Burst Pressure – RBP |      | Scaffold Free Area (%) |
|------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------------|
|                        |                      |                                               | atm                                          | kPa | atm                        | kPa  |                        |
| 2.5                    | 8                    | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 2.5                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 68                     |
| 3.0                    | 8                    | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 72                     |
| 3.0                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.0                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 7                                            | 709 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 12                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 18                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 23                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 73                     |
| 3.5                    | 28                   | 6F (0.070"/1.8 mm)                            | 6                                            | 608 | 16                         | 1621 | 74                     |

\* See individual manufacturer specifications for (F) equivalent.

\*\* Assure full deployment of the scaffold (see section **10.6 Deployment Procedure**). Deployment pressures should be based on lesion characteristics.

- TagAlert is a non-sterile temperature monitor for the shipping and storage of the Absorb BVS System. Before use of this product, check the TagAlert indicator located through the window in the back of the product box. The indicator should only show an OK as indicated in the digital display (**Table 3A**). If any other screen is present (**Table 3B**), do not use product.

Table 3: TagAlert Window Indicator Options, Instructions for Use and Disposal

|   | Window Indicator | Instructions for Use | Disposal Instructions                                                                                                   |
|---|------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                  | Use                  | <br>TagAlert is a battery-powered device. Remove TagAlert from carton and dispose in accordance with local regulations. |
| B |                  | Do not use           |                                                                                                                         |

### 2.0 HOW SUPPLIED

**Sterile** – This device is E-beam radiation-sterilized. Non-pyrogenic. Do not use if the package is open or damaged.

This single-use device cannot be reused on another patient, as it is not designed to perform as intended after the first usage. Changes in mechanical, physical, and / or chemical characteristics introduced under conditions of repeated use, cleaning, and / or resterilization may compromise the integrity of the design and / or materials, leading to contamination due to narrow gaps and / or spaces and diminished safety and / or performance of the device. Absence of original labeling may lead to misuse and eliminate traceability. Absence of original packaging may lead to device damage, loss of sterility, and risk of injury to the patient and / or user.

**Contents** – One (1) Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold System; one (1) TagAlert temperature monitor

**Storage** – Store at or below 25°C (77°F); excursions permitted to 30°C (86°F).

### 3.0 INDICATIONS

The Absorb BVS is a temporary scaffold indicated for improving coronary luminal diameter that will eventually resorb and potentially facilitate normalization of vessel function in patients with ischemic heart disease due to *de novo* native coronary artery lesions. The treated lesion length should be less than the nominal scaffolding length (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) with reference vessel diameters ≥ 2.0 mm and ≤ 3.8 mm.

### 4.0 CONTRAINDICATIONS

The Absorb BVS System is contraindicated for use in:

- Patients in whom antiplatelet and / or anticoagulant therapy is contraindicated
- Patients with a known hypersensitivity or contraindication to aspirin, both heparin and bivalirudin, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, and ticagrelor, everolimus, poly (L-lactide), poly (D,L-lactide), or platinum, or with contrast sensitivity, who cannot be adequately premedicated

### 5.0 WARNINGS

- The potential long-term benefits of the Absorb coronary device in comparison to the available therapies are to be confirmed in additional clinical studies.
- This product should not be used in patients who are not likely to comply with the recommended antiplatelet therapy.
- Judicious selection of patients is necessary, since the use of this device carries the associated risk of scaffold thrombosis, vascular complications, and / or bleeding events.
- Oral administration of everolimus in combination with cyclosporine has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides. Therefore, patients should be monitored for changes in lipid profiles.
- Persons allergic to poly (L-lactide), poly (D,L-lactide), everolimus, or platinum may suffer an allergic reaction to this implant.
- It is not recommended to treat patients having a lesion with excessive tortuosity proximal to or within the lesion.
- Devices (i.e., guide sheaths) that decrease the inner diameter of the guide catheter outside of the Absorb BVS System minimum guide catheter compatibility (**Table 2**) must not be used with the Absorb BVS System. Do not insert a 5-in-6, or a 6-in-7 guide sheath into a 6F or 7F guiding catheter, as doing so will result in an inner diameter that is too small for use with the Absorb BVS System.
- Balloon dilatation of any cells of a deployed Absorb BVS may cause scaffold damage.
- Careful selection of the target lesion reference vessel diameter to the scaffold diameter, and adequate lesion preparation prior to scaffold implantation is recommended to minimize potential damage to the scaffold during placement. It is not recommended to treat patients having a lesion that prevents complete inflation of an angioplasty balloon (example: a severely calcified lesion that has not had adequate lesion preparation), or a lesion with greater than 40% residual stenosis after predilatation by visual estimation.

### 6.0 PRECAUTIONS

#### 6.1 Scaffold Handling – Precautions

- For single use, single insertion only.** Do not resterilize or reuse. Note the product "Use by" date on the package.
- Do not remove the scaffold from the delivery system**, as removal may damage the scaffold and / or lead to scaffold embolization. The scaffold system is intended to perform together as a system.
- This delivery system should not be used in conjunction with other stents.
- Special care must be taken not to handle or in any way disrupt the scaffold on the balloon. This is most important during catheter removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub.
- Do not manipulate, touch, or handle the scaffold** with your fingers, as this may cause coating damage, contamination, or dislodgement of the scaffold from the delivery balloon.
- Use only the appropriate balloon inflation media. Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon, as this may cause uneven expansion and difficulty in deployment of the scaffold.
- Implantation of the scaffold should be performed **only** by physicians who have received appropriate training.
- Scaffold placement should only be performed at hospitals where access to emergency coronary artery bypass graft surgery (CABG) is available.
- Subsequent restenosis may require repeat dilatation of the arterial segment containing the scaffold. The long-term outcome following repeat dilatation of endothelialized scaffolds is unknown at present.

6.2 Scaffold Placement – Precautions

- Do not prepare or preinflate the delivery system prior to scaffold deployment, other than as directed. Use balloon pumping technique described in section 10.4.4 Delivery System Preparation.
- Size the reference target lesion diameter appropriately to avoid overexpanding the scaffold to ensure adequate scaffold apposition. This will reduce the risk of causing scaffold damage.
- When introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the scaffold from the balloon.
- Do not torque the catheter more than one (1) full turn.
- Use caution when advancing the Absorb BVS across the lesion. Multiple attempts to cross a lesion may lead to scaffold damage or dislodgement.
- Implanting a scaffold may lead to dissection of the vessel distal and / or proximal to the scaffold and may cause acute closure of the vessel, requiring additional intervention (CABG, further dilatation, placement of additional scaffolds, or other).
- Do not expand the scaffold if it is not properly positioned in the vessel. (See section 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions.)
- When treating multiple lesions within the same vessel, scaffold / stent the distal lesion prior to scaffolding the proximal lesion. Scaffolding / stenting in this order obviates the need to cross the proximal scaffold in placement of the distal scaffold / stent, and reduces the chance of damaging or dislodging the proximal scaffold.
- Avoid scaffolding across any side branches  $\geq 2.0$  mm in diameter:
- The inflated balloon diameter of the system used to deploy the scaffold should approximate the diameter of the vessel. To ensure full expansion of the scaffold, the balloon should be inflated to a minimum of nominal pressure.
- Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on the product label. Monitor balloon pressures during inflation. Use of pressures higher than specified on the product label may result in a ruptured balloon, with possible intimal damage and dissection.
- Scaffold retrieval methods (use of additional wires, snares, and / or forceps) may result in additional trauma to the coronary vasculature and / or the vascular access site. Complications may include bleeding, hematoma, or pseudoaneurysm.
- When multiple Absorb Bioresorbable Vascular Scaffolds and drug-eluting stents are required, only Absorb Bioresorbable Vascular Scaffolds or everolimus-eluting stents must be used. Potential interaction with other drug-eluting stents or coated stents has not been evaluated and should be avoided.
- The extent of the patient's exposure to drug and polymer is directly related to the number of scaffolds implanted. A patient can receive up to a total scaffolding length of 94 mm.
- The safety and effectiveness of the Absorb BVS in patients with prior brachytherapy of the target lesion or the use of brachytherapy for treated site restenosis in an Absorb BVS have not been established. Both vascular brachytherapy and the Absorb BVS alter arterial remodeling. The combination between these two treatments has not been established.
- Postdilatation with a noncompliant balloon is recommended following instructions in section 10.7, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold.
- An unexpanded scaffold may be retracted into the guiding catheter **one time only**. An unexpanded scaffold should not be reintroduced into the artery once it has been pulled back into the guiding catheter. Subsequent movement in and out through the distal end of the guiding catheter should not be performed, as the scaffold may be damaged or dislodged during retraction back into the guiding catheter.
- Should resistance be felt at any time during removal of the undeployed Absorb BVS System, please refer to the steps provided in section 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions.
- In the rare event of acute occlusion following scaffold placement, a bailout implant may be inserted and deployed within the scaffold such that the Absorb BVS is completely covered by the bailout implant. All abrupt closures must be treated as an emergency per the hospital standard of care.  
**Note:** It is recommended that bailouts be done with a metallic everolimus-eluting stent of appropriate size.

6.3 Use in Conjunction with Other Procedures

- While vessel preparation in complex lesions may include the use of various mechanical atherectomy devices, the safety and effectiveness have not been formally established in clinical trials with use of either mechanical atherectomy devices (directional atherectomy catheters, rotational atherectomy catheters) or laser angioplasty catheters in conjunction with Absorb BVS implantation.

6.4 Scaffold / System Removal – Precautions

- Scaffold delivery system removal prior to scaffold deployment:  
If removal of a scaffold system is required prior to deployment, ensure that the guide catheter is coaxially positioned relative to the scaffold delivery system and cautiously withdraw the scaffold delivery system into the guiding catheter. Should **unusual resistance** be felt at any time when withdrawing the scaffold into the guide catheter, the scaffold delivery system and the guide catheter should be **removed as a single unit**. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.
- Withdrawal of the scaffold delivery system / postdilatation balloon from the deployed scaffold:
  1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy.
  2. Position the inflation device to "negative" or "neutral" pressure.
  3. Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across scaffold segment.
  4. Gently remove the scaffold delivery system with slow and steady pressure.
  5. Tighten the rotating hemostatic valve.**Notes:**
  - 1) If, during withdrawal of the catheter from the deployed scaffold, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:
    - Re-inflate the balloon up to nominal pressure, deflate and change pressure to neutral.
    - Repeat steps 1 through 5 above.
  - 2) After successful withdrawal of the balloon from the deployed scaffold, should any resistance be felt at any time when withdrawing the scaffold delivery system or postdilatation balloon into the guide catheter, **remove the entire system as a single unit**.

- Failure to follow these steps and / or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss or damage to the scaffold and / or delivery system components.
- If it is necessary to retain guide wire position for subsequent artery / lesion access, leave the guide wire in place and remove all other system components.

6.5 Post Implant – Precautions

- If necessary to cross a newly deployed scaffold with a guide wire, balloon, delivery system, or imaging catheters, exercise care to avoid disrupting the scaffold geometry.
- Antiplatelet therapy should be administered post-procedure (see section 9.1 Individualization of Treatment).

6.6 MRI Statement

Comparison to the XIENCE PRIME metallic stents\* indicates that the Absorb BVS is MR Conditional and can be scanned safely under the following conditions:

- Static magnetic field of 3 Tesla or less
- Spatial gradient of 2500 Gauss/cm or less
- Maximum whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg (normal operating mode) for up to 15 minutes of scanning for each sequence

The Absorb BVS should not migrate in this MRI environment nor should there be safety concerns related to scaffold or marker heating. No concerns related to the effect of the above MRI environment on the drug content or drug release rate are anticipated. Due to its material properties, the same MRI condition restrictions as are appropriate for the XIENCE PRIME stent apply more conservatively to the Absorb BVS. It is unknown if MRI image quality will be compromised if the area of interest is in the exact same area or relatively close to the position of the Absorb BVS.

\*Nonclinical testing was completed on XIENCE PRIME units in single and in overlapped configurations up to 71 mm in length and is on file with Abbott Vascular.

6.7 Drug Interactions

Everolimus is extensively metabolized by the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) in the gut wall and liver, and is a substrate for the countertransporter P-glycoprotein. Everolimus has also been shown to reduce the clearance of some prescription medications when it was administered orally along with cyclosporine (CsA). Hence, everolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with other medications that include (but are not restricted to) inhibitors and inducers of CYP3A4 isozymes; absorption and subsequent elimination of everolimus may be influenced by drugs that affect these pathways. Formal drug interaction studies have not been performed with the Absorb BVS System. Therefore, due consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall, when deciding to place the Absorb BVS in a subject taking a drug with known interaction with everolimus.

Everolimus, when prescribed as an oral medication may interact with the following drugs or foods<sup>1,2</sup>:

- CYP3A4 / P-gp inhibitors that may increase everolimus blood concentrations:
  - Immunosuppressant cyclosporine
  - Antifungal agents (e.g., fluconazole, ketoconazole, itraconazole ketoconazole)
  - Macrolide antibiotics (e.g., clarithromycin, erythromycin)
  - Calcium channel blockers (e.g., verapamil, nifedipine, diltiazem)
  - Protease inhibitors (e.g., nelfinavir, indinavir, amprenavir)
  - Other substances (e.g., cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, danazol)
- CYP3A4 inducers that may decrease everolimus drug concentrations:
  - Antibiotics (e.g., rifampin, rifabutin)
  - Anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
  - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g., efavirenz, nevirapine)
  - Glucocorticoids (e.g., dexamethasone, prednisone, prednisolone)
  - HMGCoA reductase inhibitors (e.g., simvastatin, lovastatin)
  - Other (e.g., St. John's Wort)

6.8 Pregnancy

This product (the Absorb BVS System) and everolimus have not been tested in pregnant or nursing women or in men intending to father children. Effects on the developing fetus have not been studied. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time.

7.0 ADVERSE EVENTS

7.1 Observed Adverse Events

Adverse events observed in the ABSORB clinical trials that are related to the key clinical outcomes of death, cardiac death, myocardial infarction (MI)(Q-wave and non-Q-wave), target lesion revascularization (TLR) (percutaneous coronary intervention [PCI] or coronary artery bypass graft), scaffold thrombosis, and ischemia-driven Major Adverse Cardiac Event (MACE) (composite of cardiac death, MI, ischemia-driven TLR [ID-TLR]) are presented in Table 4. All other adverse events are included in section 7.2.

7.2 Potential Adverse Events

Adverse events that may be associated with PCI, treatment procedures and the use of a coronary scaffold in native coronary arteries include the following, but are not limited to:

- Abrupt closure
- Access site complications
- Myocardial infarction
- Allergic reaction or hypersensitivity to contrast agent or polymer poly (L-lactide) (PLLA), polymer poly (D,L-lactide) (PDLLA), and drug reactions to antiplatelet drugs or contrast agent
- Aneurysm
- Arterial perforation
- Arterial rupture
- Arteriovenous fistula
- Arrhythmias, including atrial and ventricular
- Bleeding complications, which may require transfusion
- Cardiac arrest
- Cardiac, pulmonary, or renal failure
- Cardiac tamponade
- Coronary artery spasm
- Coronary or scaffold embolism
- Coronary or scaffold thrombosis
- Death
- Dissection of the coronary artery
- Distal emboli (air, tissue or thrombotic)
- Emergent or non-emergent surgery
- Fever
- Hypotension / hypertension
- Infection and pain
- Injury to the coronary artery

- Ischemia, myocardial
- Nausea and vomiting
- Palpitations
- Pericardial effusion
- Peripheral ischemia (due to vascular injury)
- Peripheral nerve injury
- Pulmonary edema
- Pseudoaneurysm
- Renal insufficiency / failure
- Restenosis of scaffolded segment
- Shock
- Stroke / cerebrovascular accident and TIA
- Total occlusion of coronary artery
- Unstable or stable angina pectoris
- Vascular complications, including entry site, which may require vessel repair
- Ventricular arrhythmias, including ventricular fibrillation and ventricular tachycardia
- Vessel dissection

Adverse events associated with daily oral administration of everolimus can be found in the informational brochure for the drug<sup>3,4</sup> and include the following, but are not limited to:

- Abdominal pain
- Acne
- Anemia
- Angioneurotic edema
- Coagulopathy
- Diarrhea
- Edema
- Embryo-fetal toxicity
- Hemolysis
- Hemolytic uremic syndrome
- Hepatic disorders
- Hepatitis
- Hypercholesterolemia
- Hyperlipidemia
- Hypertension
- Hypertriglyceridemia
- Hypogonadism male
- Infection
- Interstitial lung disease
- Jaundice
- Leukopenia
- Laboratory test alterations (elevations of serum creatinine, blood glucose, and lipids; decreases in hemoglobin, neutrophils, and platelets)
- Liver function test abnormal
- Lymphocele
- Myalgia
- Nausea
- Oral ulcerations
- Pain
- Pancreatitis
- Pericardial effusion
- Pleural effusion
- Pneumonia
- Non-infectious pneumonitis
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Pyelonephritis
- Rash
- Renal failure
- Renal tubular necrosis
- Sepsis
- Surgical wound complication
- Thrombocytopenia
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Urinary tract infection
- Venous thromboembolism
- Viral, bacterial, and fungal infections
- Vomiting
- Wound infection

8.0 CLINICAL INVESTIGATIONS OF ABSORB BVS SYSTEM

8.1 ABSORB Clinical Trial

The ABSORB clinical investigation is a prospective, single-arm, open-label, multicenter, international clinical study to evaluate safety and performance of the Absorb BVS in coronary arteries. The study was designed to enroll up to 30 patients (Cohort A) followed by approximately 80 patients (Cohort B) in approximately 10 clinical sites in Europe and Asia Pacific region.

**Eligible Criteria:** Patients at least 18 years of age with evidence of angina, myocardial ischemia, or a positive functional test; female patients with childbearing potential with a negative pregnancy test within 7 days prior to the index procedure and effective contraception during participation in this clinical investigation; and patients who signed an informed consent prior to enrollment. Angiographic inclusion criteria included: Nominal vessel diameter of 3.0 mm; lesion length  $\leq 8$  mm by visual estimation extended to  $\leq 14$  mm for the 3.0 x 18 mm scaffold; % diameter stenosis (%DS) of  $\geq 50\%$  and  $< 100\%$ ; TIMI flow of  $\geq 1$ . Key angiographic exclusion criteria included: aorto-ostial location; left main location within 2 mm of the origin of the LAD or LCX; excessive tortuosity proximal to or within the lesion; extreme angulation ( $\geq 90^\circ$ ); heavy calcification; restenosis from previous intervention; target vessel containing thrombus; other clinically significant lesions in the target vessel or side branch.

**Treatment Strategy:** Predilatation of the target lesion was mandatory. Planned overlapping of Absorb BVS was disallowed. Any bailout must be done with overlapping a XIENCE V stent of appropriate length, and if not available, a CYPHER<sup>®</sup> sirolimus-eluting stent; bailout with Absorb BVS was not permitted. Postdilatation was performed at operator discretion, but only using balloons sized to fit within the boundaries of the scaffold.

**Antiplatelet Regimen:** Subjects not on chronic antiplatelet medications had to receive a loading dose of clopidogrel bisulfate  $\geq 300$  mg and aspirin  $\geq 300$  mg to 72 hours prior to the index procedure if possible, but no later than 1 hour after the procedure. All patients were required to receive anticoagulation and other therapy during scaffold implantation according to the standard of care at the clinical site. All patients were to be maintained on 75 mg clopidogrel bisulfate daily for a minimum of 6 months and  $\geq 75$  mg of aspirin daily for the length of the clinical investigation (5 years). Patients who developed sensitivity to clopidogrel bisulfate were to be switched to ticlopidine hydrochloride at a dose in accordance with standard hospital practice.

8.2 ABSORB Cohort A

8.2.1 Methodology and Current Status

A total of 30 patients in Cohort A were enrolled between March 7, 2006 and July 18, 2006 at four clinical sites in Europe and New Zealand.

The ABSORB Cohort A Trial implanted the Absorb Cohort A BVS in patients with a single *de novo* native coronary artery lesion. Enrollment started with the 3.0 x 12 mm size. The 3.0 x 18 mm size became available later during enrollment and was used in only 2 patients.

Clinical follow-up through 30, 180, 270 days, 1 year, 18 months, 2 years, 3 years, 4 years, and 5 years, and angiographic, IVUS, IVUS-VH, palpography, OCT data at 180 days and 2 years are available. MACE data at 18 months and coronary vasomotor test data at 2 years are also available. No further clinical observations will be performed for ABSORB Cohort A since 5-year follow-up was the last visit time point.

8.2.2 Clinical Outcome at 5 Years

At 5 years, the ischemia-driven MACE (defined as the composite endpoint of cardiac death, MI or ID-TLR) rate was 3.4% (Table 4). There was only one non-Q-wave MI (peak troponin 2.21  $\mu\text{g/L}$ ) related to the treatment of a non-flow-limiting stenosis (QCA diameter stenosis 42%) of an Absorb BVS implanted 46 days earlier, in a patient who had one episode of angina at rest without electrographic evidence of ischemia. For a perceived safety reason,

<sup>3</sup> Certican<sup>®</sup> drug prescribing sheet, date of most recent amendment May 21, 2013. Novartis.

<sup>4</sup> Aflinor<sup>®</sup> summary of product characteristics, date of authorization November 2013. Novartis.

the polymeric scaffold was covered by a drug-eluting metallic stent. No new MACE was recorded between 6 months and 5 years. No instances of scaffold thrombosis arose according to the protocol or the Academic Research Consortium (ARC) definitions.

| Table 4: Clinical Outcome at 5 Years                                                                                                                                                                         |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Hierarchical Rates                                                                                                                                                                                           | 6 Months (N=30) | 12 Months (N=29) † | 2 Years (N=29) † | 3 Years (N=29) † | 4 Years (N=29) † | 5 Years (N=29) † |
| Cardiac Death, %                                                                                                                                                                                             | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| MI, % (n)                                                                                                                                                                                                    | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Q-Wave MI                                                                                                                                                                                                    | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| Non Q-Wave MI                                                                                                                                                                                                | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Ischemia-Driven TLR, %                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| by PCI                                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| by CABG                                                                                                                                                                                                      | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| Ischemia-Driven MACE (cardiac death, MI or Ischemia-driven TLR), % (n)                                                                                                                                       | 3.3 (1)*        | 3.4 (1)*           | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         | 3.4 (1)*         |
| Scaffold thrombosis, %                                                                                                                                                                                       | 0               | 0                  | 0                | 0                | 0                | 0                |
| <b>Notes:</b>                                                                                                                                                                                                |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| * Denominator excludes subjects without follow-up data and who didn't experience any of the following events: Death, MI, any revascularization (TLR, TVR, NTVR).                                             |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| † One subject officially withdrew from the study after 6 months.                                                                                                                                             |                 |                    |                  |                  |                  |                  |
| * This subject also underwent a TLR, not qualified as ID-TLR (DS = 42%) followed by post-procedural troponin elevation qualified as non-Q MI and died from his Hodgkin's disease at 888 days post-procedure. |                 |                    |                  |                  |                  |                  |

8.2.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days and 2 Years

QCA results were collected from baseline, post procedure, 180 days and 2 years. The 180-day data demonstrated an acceptable in-scaffold late loss of 0.43 ± 0.37 mm<sup>2</sup> possibly driven by bioactive remodeling or mechanical late recoil. From 180 days to 2 years, the change in in-scaffold late loss was very low (0.48 ± 0.28 mm<sup>2</sup>).

The 180-day grey-scale intravascular ultrasound (IVUS) analysis showed a significant reduction in the average lumen area (6.04 ± 1.12 mm<sup>2</sup> after procedure vs. 5.19 ± 1.33 mm<sup>2</sup> at 180-day, *p* < 0.001). The vessel area remained constant between baseline and 180-day follow-up (13.49 ± 3.74 mm<sup>2</sup> vs. 13.79 ± 3.84 mm<sup>2</sup>), demonstrating the absence of significant expansive or constrictive remodeling. At 2 years, the main observation provided by grey-scale IVUS was the increase in minimal luminal area and average luminal area / volume together with a significant decrease in plaque area / volume between 6 months and 2 years.

The 180-day OCT group (n = 13) provided a total of 671 apparent struts for visual evaluation, which showed that 93% of struts evaluated were well apposed to the vessel wall, and 99% of the struts were covered by tissue. The serial OCT group (n = 7) had serial data postprocedure, at 180 days and at 2 years (intention-to-treat population). The number of apparent struts decreased from 403 at baseline to 368 at 180 days and to 264 at 2-years follow-up (34.5% reduction over two years), all well covered and apposed to the vessel wall. Precinical analysis directly comparing pre-explanation OCT to post-explanation histology indicates there is no correlation between the presence or absence of OCT-visible features (apparent struts) and the presence or absence of polylactide polymer in the vessel. Hence, visual OCT features (apparent struts) are not always indicative of lack of resorption, but absence of the apparent struts by OCT confirms resorption. The lumen shape was regular with smooth, well delineated borders in all cases, and no intraluminal tissue was observed. Importantly, minimal and mean luminal area decreased significantly between post procedure and 180 days, but numerically enlarged between 180 days and 2 years.

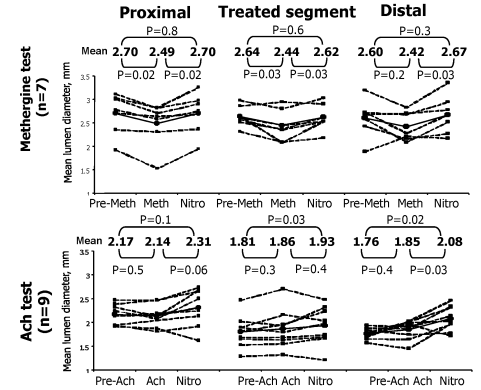
8.2.4 Vasmotor Function Results at 2 Years

Vasomotor function proximal, within, and distal to the treated (scaffolded) segments at 2 years, was evaluated with either the endothelium-independent vasoconstrictive methylergonovine maleate (Methergine, Novartis, Basel, Switzerland), or the endothelium-dependent vasoactive agent acetylcholine (Ovisot, Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), depending on local practice.

In the Methergine group (n = 7), significant vasoconstriction was observed in proximal and scaffolded segments (Figure 1). In the acetylcholine group (n = 9), although the overall change in vessel dimension was not statistically significant, vasodilatation was observed in five patients. Nitrates induced a significant vasodilatation in the scaffolded and distal segments, relative to baseline (pre-acetylcholine) at 2 years. These results suggest the potential restoration of vasomotor function in the treated segments when the Absorb Cohort A BVS had resorbed. Further data on vascular responses will be collected from ongoing clinical trials.

Paired comparisons between the different time points were done by a Wilcoxon's signed rank test for continuous variables.

Figure 1: Results of Acetylcholine and Methergine testing in proximal, scaffolded, and distal segments



8.2.5 Discussion

In this prospective, single-group, open-label study, the Absorb BVS demonstrated acute success and safety following the first 30 days after implantation: 100% procedure success; 94% device success; and successful revascularization of the target lesion evident from post procedure angiographic and IVUS analyses. The excellent clinical safety persists through 5 years with no cardiac deaths, no ID-TLRs or scaffold thrombosis recorded, and only one non-Q-wave MI by 5 years. Despite the discontinuation of thienopyridine drugs, no scaffold thrombosis occurred, and no additional ischemia-driven target lesion restenosis was evident by 5 years.

The use of multiple imaging modalities yielded several important findings. At 180 days, an acceptable angiographic in-scaffold late loss of 0.43 mm was seen; this was higher than previously observed in XIENCE V at 6 months (SPIRIT FIRST), and possibly driven by bioactive remodeling or mechanical late recoil. The IVUS results showed low intrascaffold neointimal hyperplasia: 5.32% in-scaffold volume obstruction, 4.09 mm<sup>2</sup> in-scaffold neointimal volume. This confirmed a positive drug effect in inhibiting restenosis.

At 2 years, angiographic results showed an acceptable 2-year in-scaffold late loss of 0.48 mm with minimal changes from 6 months (0.43 mm) to 2 years. By contrast, both the IVUS and OCT data showed late luminal enlargement from 6 months to 2 years. The contrasting findings in late lumen dimensional changes between angiography and intracoronary imaging await confirmation in future clinical studies.

At 2 years, reduction in molecular weight and mass had occurred to such an extent that echogenicity was lost and that struts were no longer recognizable by intravascular ultrasound, leaving behind few IVUS-visible features. OCT-visible features related to vessel healing were present in some patients. In these patients, OCT showed an optically homogeneous vessel wall structure that, taken together with the potential restoration of vessel movement, suggests healing of the artery.

8.3 ABSORB Cohort B

8.3.1 Methodology and Current Status

| Table 5: Hierarchical Clinical Outcomes for Cohort B (ITT Population)   |         |          |          |         |          |           |
|-------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|---------|----------|-----------|
|                                                                         | 30 Days | 6 Months | 9 Months | 1 year  | 2 years  | 3 years   |
|                                                                         | N = 101 | N = 101  | N = 101  | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Cardiac Death, %                                                        | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                               | 2.0 (2) | 3.0 (3)  | 3.0 (3)  | 3.0 (3) | 3.0 (3)  | 3.0 (3)   |
| Q-Wave MI                                                               | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| Non Q-Wave MI                                                           | 2.0 (2) | 3.0 (3)  | 3.0 (3)  | 3.0 (3) | 3.0 (3)  | 3.0 (3)   |
| Ischemia-driven TLR, % (n)                                              | 0       | 2.0 (2)  | 2.0 (2)  | 4.0 (4) | 6.0 (6)  | 7.0 (7)   |
| by PCI                                                                  | 0       | 2.0 (2)  | 2.0 (2)  | 4.0 (4) | 6.0 (6)  | 7.0 (7)   |
| by CABG                                                                 | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |
| Ischemia-driven MACE, (cardiac death, MI or ischemia-driven TLR), % (n) | 2.0 (2) | 5.0 (5)  | 5.0 (5)  | 6.9 (7) | 9.0 (9)  | 10.0 (10) |
| Scaffold thrombosis (%)                                                 | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0         |

Data are % (number of patients); MACE = (cardiac death, MI or Ischemia-driven TLR)  
\* One subject was lost to follow-up after the 2-year visit

For the full Cohort B (101 patients), there were three non-Q-wave MIs that occurred, two during hospitalization, and one at 43 days post-procedure. Seven ID-TLR by PCI have been reported through 3 years. The overall MACE rate at 3 years was 10.0% and there have been no cases of cardiac death or scaffold thrombosis per protocol or per ARC definitions.

The 3-year full Cohort B (101 patients) outcomes are numerically higher than the Cohort A (30 patients) outcomes at 3 years. The clinical outcomes at 36 months reveal a MACE rate of 3.4% and 10.0% in the ABSORB Cohort A and full Cohort B groups, respectively. Furthermore, there were no cases of cardiac death or scaffold thrombosis in either group. The Cohort B clinical results continue to support the performance and safety established in the Cohort A investigation.

8.3.3 Angiographic, IVUS, and OCT Outcomes at 180 Days, 1, 2 and 3 Years

The 180-day angiographic results from Cohort B Group 1 (Cohort B1) demonstrated a late loss of 0.19 mm (N = 42) which compares well to the 0.10 mm late loss (N = 23) of the 3.0 x 18 mm XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System (XIENCE V EECSS) observed in the SPIRIT FIRST First-In-Man trial, and show favorable improvement from the 0.43 mm late loss (N = 26) from Cohort A.

At 180 days, the IVUS results from Cohort B1 showed limited intrascaffold neointimal hyperplasia, the volume obstruction (VO) was 1.2% (N = 40) and the neointimal hyperplasia area was 0.08 mm<sup>2</sup> (N = 40). These results compare favorably with XIENCE V EECSS in SPIRIT FIRST (VO of 8.0% [N = 21] and NIH area of 0.56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) and with Cohort A (VO of 5.3% [N = 25] and NIH area of 0.29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). As observed in Cohort A, the 6-month IVUS results showed a significant reduction in the average lumen area (6.60 ± 1.22 mm<sup>2</sup> [N = 37] after procedure vs. 6.37 ± 1.12 mm<sup>2</sup> [N = 37] at 180-day, *p* = 0.0049). The vessel area remained comparable between baseline and 180-day follow-up (14.22 ± 3.75 mm<sup>2</sup> [N = 37] vs. 14.49 ± 3.67 mm<sup>2</sup> [N = 37]) demonstrating the absence of significant expansive or constrictive remodeling.

The 1-year angiographic results from Cohort B Group 2 (Cohort B2) demonstrated a late loss of 0.27 mm (N = 56) which compares well to the 0.23 mm late loss (N = 22) of the 3.0 x 18 mm XIENCE V observed in the SPIRIT FIRST trial. At 1 year, the IVUS results from Cohort B2 (N = 54) showed limited intrascaffold neointimal hyperplasia, the percentage of in-scaffold area obstruction and the neointimal hyperplasia area were minimal (1.43% and 0.09 mm<sup>2</sup>, respectively). Over time there was a statistically significant but not clinically relevant increase in total plaque area with a concomitant increase in vessel area. Furthermore, average lumen area remained stable from post-procedure (6.31 ± 0.95 mm<sup>2</sup>) to 1 year (6.33 ± 1.17 mm<sup>2</sup>). By OCT, there was no significant change in the mean and minimum scaffold area between post procedure and 1 year (N = 21). There was a reduction in minimal lumen area and mean luminal area decreased significantly as a result of mean neointimal area growth (1.34 ± 0.67 mm<sup>2</sup>) but was not clinically significant. The lumen area stenosis increase was statistically significant from 20.2% post-procedure to 26.9% at 1 year but not clinically relevant. These data further supported that there was no reduction in scaffold area.

Imaging results at 2 years from Cohort B Group 1 (Cohort B1) demonstrated in-scaffold angiographic late loss of 0.27 mm (N = 38), which matches the late loss observed at 1 year for Cohort B Group B2 but is lower than the 0.33 mm (N = 83) reported from XIENCE V in SPIRIT II. The IVUS data at 2 years (N = 33) revealed a finding unique to Absorb BVS, which is mean scaffold area enlargement between 6 months and 2 years (6.42 versus 7.08 mm<sup>2</sup>, *p* < 0.0001). This enlargement was greater than the observed increase in neointimal hyperplasia and was accompanied by late increased mean lumen area (6.36 versus 6.85 mm<sup>2</sup>, *p* = 0.0105). IVUS findings were reported with comparative paired (serial) analysis at post-procedure, 6 months, and 2 years. Similarly, OCT data (N = 23) were reported with paired (serial) analysis, and showed that from 6 months to 2 years the mean strut core area decreased from 0.20 to 0.15 mm<sup>2</sup> (*p* < 0.0001), the mean neointimal area increased but remained minimal at 2 years (1.43 versus 2.11 mm<sup>2</sup>, *p* < 0.0001) and mean lumen area was unchanged. Moreover, the mean scaffold area increased from 7.47 to 8.24 mm<sup>2</sup> (*p* = 0.0155) from post-procedure to 2 years indicating loss of mechanical integrity of the scaffold and potential expansion of the vessel. Scaffold strut coverage by neointima was near completed at 6 months (98%) and 2 years (99%).

At 3 years post-procedure, IVUS results from Cohort B Group 2 (Cohort B2, N=44) revealed scaffold enlargement (average scaffold area of 6.35 ± 0.99 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 7.08 ± 1.55 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* < 0.0001) and increased average lumen area (6.35 ± 1.17 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 6.81 ± 1.62 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* = 0.0006). The late lumen enlargement is of particular interest because the vessel area was preserved (average vessel area of 14.43 ± 2.64 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 14.58 ± 2.67 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* = 0.407) despite an increase in neointimal area (0.08 ± 0.13 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 0.28 ± 0.41 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* < 0.0001). OCT results at 3 years (N=18) also revealed scaffold enlargement between 1 and 3 years (mean scaffold area of 7.51 ± 0.95 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 8.64 ± 2.15 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* = 0.0008). Lumen area remained relatively constant (6.01 ± 1.29 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 6.09 ± 1.67 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* = 0.679). The vessel area was not measured because OCT cannot demarcate the external elastic lamina. Overall, the neointimal hyperplasia remained small although there was an increase in neointimal hyperplasia between 1 year and 3 years (mean neointimal area of 1.41 ± 0.68 mm<sup>2</sup> at 1 year vs. 2.35 ± 0.68 mm<sup>2</sup> at 3 years, *p* < 0.0001).

8.3.4 Discussion

A total of 101 patients were enrolled with clinical data available out to 3 years for the full Cohort. In addition, imaging data at 180 days and 2 years are available for the 45 patients in Cohort B1, and at 1 year and 3 years for the 56 patients in Cohort B2. Overall, the Absorb BVS System has demonstrated acute success (98% procedure success and 100% device success) and safety up to 3 years after implantation. At 3 years, the MACE rate remained low at 3.4% and 10.0% in the ABSORB Cohort A and Cohort B groups, respectively. Furthermore, there were no cases of cardiac death or scaffold thrombosis in either cohort. Based on these results, the performance and safety continues to be established in the Cohort A and Cohort B studies.

Imaging of Cohort B indicated that angiographic late loss appears to stabilize between 1 and 3 years. In Group B1 and Group B2, IVUS results indicate a late expansion of scaffold and lumen dimensions between 6 months and 2 years, and between 1 and 3 years, respectively, which was consistent with the scaffold expansion observed by OCT. These results suggest scaffold bioresorption accompanied by a loss of structural integrity. This phenomenon is unique to bioresorbable vascular scaffolds and is in contrast with serial IVUS imaging of metallic DES, where late lumen expansion has not been observed<sup>5</sup>. Follow-up is ongoing. Patients will be followed through 5 years.

8.4 ABSORB EXTEND

The primary objective of the ABSORB EXTEND study is to continue the assessment of the safety and performance of the Absorb BVS System in a larger patient population across more global geographies. This trial collects clinical data without the effects of extensive imaging. Treated lesions are slightly more complex than those included in prior ABSORB trials. Longer lesions are permitted by using planned overlap of the Absorb BVS, or by using longer Absorb BVS sizes as they become available. The following section summarizes the study design and interim clinical outcomes from the ABSORB EXTEND study.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzlylo V, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4):339-47.

4.4.1 Methodology and Current Status

ABSORB EXTEND is a prospective, single-arm, open-label clinical study that is planned to register up to 1,000 subjects at up to 10 global sites. Each subject is to receive treatment in up to a maximum of two *de novo* native coronary lesions with each lesion in a different epicardial vessel. Subjects having target lesion length  $\leq$  28 mm and reference vessel sizes that are suitable to be treated with an Absorb BVS can be registered in ABSORB EXTEND. The 3.0 x 18 mm Absorb BVS has been available from the start of the trial registration. The 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 and 3.5 x 28 mm have been incorporated into the trial as they became available. Enrollment was completed in ABSORB EXTEND with 807 patients in October 2013. Patients will be followed for up to 3 years.

4.4.2 Summary of Clinical Results out to 1 year (Interim Data Cutoff)

Of the total of 605 patients registered in ABSORB EXTEND as of December 30, 2012, 37-day (30 days  $\pm$  7-day window), 194-day (180 days  $\pm$  14-day window) and 393-day (365 days  $\pm$  28-day window) clinical follow-up data were available for 591, 537 and 450 subjects, respectively (Table 6). The composite endpoints are presented using the protocol definitions for MI. The component endpoints are based on non-hierarchical counts unless otherwise noted.

Table 6: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 393 Days (All Subjects Registered Population)

| Events                  | ABSORB EXTEND<br>0-37 Days (N=591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 Days (N=537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 Days (N=450) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hierarchical MACE       | 2.4% (14/591)                      | 3.0% (16/537)                       | 4.2% (19/450)                       |
| Hierarchical TVF        | 2.4% (14/591)                      | 3.4% (18/537)                       | 4.7% (21/450)                       |
| Non-Hierarchical Counts |                                    |                                     |                                     |
| Cardiac Death           | 0.2% (1/591)                       | 0.2% (1/537)                        | 0.2% (1/450)                        |
| MI                      | 2.4% (14/591)                      | 2.8% (15/537)                       | 2.9% (13/450)                       |
| QMI                     | 0.7% (4/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 0.9% (4/450)                        |
| NQMI                    | 1.7% (10/591)                      | 2.2% (12/537)                       | 2.0% (9/450)                        |
| ID-TLR                  | 0.3% (2/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 1.8% (8/450)                        |
| ID-non-TL TVR           | 0.0% (0/591)                       | 0.6% (3/537)                        | 0.9% (4/450)                        |
| Scaffold Thrombosis     |                                    |                                     |                                     |
| Definite                | 0.3% (2/591)                       | 0.4% (2/536)                        | 0.7% (3/449)                        |
| Probable                | 0.2% (1/591)                       | 0.2% (1/536)                        | 0.2% (1/449)                        |
| Definite/Probable       | 0.5% (3/591)                       | 0.6% (3/536)                        | 0.9% (4/449)                        |

Note: Subjects are only counted once for each type of event in each time period.  
Note: All table entries were calculated based on the data from data cut-off date of December 3, 2012.

The 37-day MACE and TVF rates of 2.4% were driven by MI events (10 NQMI and 3 QMI hierarchically) that were all related to the target vessel. There was one cardiac death per ARC definition. The overall non-hierarchical MI rate at 37 days was 2.4% (14/591) (10 NQMI and 4 QMI). The MACE rate increased to 3.0% at 6 months, attributed mostly to the 15 hierarchical MI and 1 cardiac death. The TVF rate at 6 months was 3.4% (18/537 [1 cardiac death, 15 MI, and 2 ID-Non-TL TVR hierarchically]). One patient who died at day 108 was adjudicated as cardiac death per the ARC definition for cardiac death (0.2% at 194 days, 1/537). No Absorb BVS was implanted in the target lesion in this patient because there was difficulty in crossing the lesion with Absorb BVS. A metallic everolimus-eluting stent was implanted instead. Over the same period, the ID-TLR rate was 0.6% (3/537) due to the occurrence of 2 ID-TLR events by PCI and 1 ID-TLR event by CABG. The ID-non-TL TVR rate was 0.6% (3/537) due to the occurrence of 2 ID-non-TL TVR events by CABG and 1 ID-non-TL TVR event by PCI. At 1 year, the MACE rate was 4.2% (19/450 [1 cardiac death, 13 MI (per protocol), and 5 ID-TLR hierarchically]). The TVF rate was 4.7% (21/450 [1 cardiac death, 13 MI (per protocol), 5 ID-TLR, and 2 ID-non-TL TVR hierarchically]). The overall non-hierarchical MI rate (per protocol) at 393 days was 2.9% (13/450) (9 NQMI and 4 QMI).

4.4.3 Summary of Clinical Results out to 2 years (Interim Data Cutoff)

In the subset of first 250 patients that reached 2-year follow-up (758 days) (19 July 2013 data cut), there was one case of cardiac death and the 758-day MACE and rate was low (7.3%). TLF and TVF rates were also low at 6.9% and 8.1%, respectively. Further, the ARC defined definite + probable scaffold thrombosis rate through 758-days for this population was 0.8%.

Table 7: ABSORB EXTEND Subject Counts of Ischemia-driven Adverse Events through 758 Days (250 Subjects Registered Population)

| Events                             | 30 days,<br>n=250<br>(30 $\pm$ 7 days) | 6 months,<br>n=250<br>(180 $\pm$ 14 days) | 1 year,<br>n=250<br>(365 $\pm$ 28 days) | 2 years,<br>n=250<br>(730 $\pm$ 28 days) |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Hierarchical, Per protocol         |                                        |                                           |                                         |                                          |
| MACE                               | 2.0% (5/250)                           | 2.8% (7/250)                              | 4.4% (11/250)                           | 7.3% (18/248)                            |
| TVF                                | 2.0% (5/250)                           | 3.2% (8/250)                              | 4.8% (12/250)                           | 8.1% (20/248)                            |
| TLF                                | 2.0% (5/250)                           | 2.8% (7/250)                              | 4.4% (11/250)                           | 6.9% (17/248)                            |
| Non-hierarchical counts            |                                        |                                           |                                         |                                          |
| MI (per protocol)                  | 2.0% (5/250)                           | 2.4% (6/250)                              | 2.8% (7/250)                            | 4.0% (10/248)                            |
| Cardiac death                      | 0.0% (0/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 0.4% (1/250)                            | 0.4% (1/248)                             |
| Ischemia-driven TLR                | 0.4% (1/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 2.0% (5/250)                            | 4.0% (10/248)                            |
| Ischemia-driven non-TL TVR         | 0.0% (0/250)                           | 0.4% (1/250)                              | 0.8% (2/250)                            | 2.0% (5/248)                             |
| Scaffold Thrombosis (ARC Def/Prob) | 0.4% (1/250)                           | 0.4% (1/249)                              | 0.8% (2/249)                            | 0.8% (2/246)                             |

1. Data are % (number of subjects with event/number of subjects)
2. TLR=target lesion revascularization TV=target vessel
3. MACE=major adverse cardiac events (composite endpoint of Cardiac Death, MI,

- ischemia-driven TLR)
4. TLF=target lesion failure (composite endpoint of Cardiac Death, TVMI, ischemia-driven TVR)
5. TVF=target vessel failure (composite endpoint of Cardiac Death, MI, ischemia-driven TLR, ischemia-driven Non-TLR TVR)

**Conclusion:** The interim outcomes from ABSORB EXTEND further demonstrate the 12 and 24 month safety and performance of Absorb BVS in a larger population of subjects where longer lesion can be treated. Patients will be followed for up to 3 years.

8.5 Propensity Score Adjusted Analysis of Absorb BVS System and XIENCE V

**Rationale and Method:** Abbott Vascular is using its large body of historical clinical data on XIENCE V stents as a control group for comparison against the currently available Absorb BVS clinical data utilizing the propensity score method. Propensity score analysis is a valid statistical method that is well accepted and commonly used in the clinical trial, and in scientific and statistical communities for the comparison of data from non-randomized studies. This approach adjusts for the baseline imbalance between the test and control groups, creates a better match between both groups, and hence, reduces real and potential bias in the comparative analysis. After propensity score adjustment, baseline characteristics between the two groups are more balanced, and therefore the comparisons of the clinical outcomes become more reliable. Key results for a 6-month and a 1-year propensity analysis comparing Absorb BVS to XIENCE V data are presented using the inverse propensity score weighted (IPSW) method. Propensity analysis at later time points will be conducted as additional data from ongoing trials become available. The results of this comparison are being confirmed through ongoing clinical trials.

8.5.1 6-month Propensity Analysis

Thirty-eight patients from ABSORB Cohort B Group 1 and 73 XIENCE V patients treated with 3.0 x 18 mm stents from SPIRIT FIRST and SPIRIT II with 6-month OCA data are used for this 6-month analysis. Their unadjusted 6-month MACE rates are 2.63% (1/38) and 4.11% (3/73), respectively.

**Results:** The propensity score adjustment yielded adjusted sample sizes of 34 (Absorb BVS) and 66 (XIENCE V) from the 38 and 73, respectively, in the unadjusted arms. The adjusted data were more balanced in baseline patient demographics and angiographic characteristics between both arms. At 6 months, their clinical outcomes and angiographic results were comparable. The adjusted 6-month MACE rates were 2.01% (0.7/34) and 5.27% (3.5/66), respectively, for the Absorb BVS and XIENCE V arms (Table 8) with a lower MACE observed with Absorb BVS, a trend that is consistent with the results from the unadjusted groups.

Table 8: MACE at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data

| Clinical Outcome at 6 Months | Absorb BVS System (N = 34) | XIENCE V (N = 66)           | P-value |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| MACE [95% CI]                | 2.01% (0.7) [0.00%, 6.73%] | 5.27% (3.5) [0.00%, 10.66%] | 0.4398  |

The 6-month in-device late loss in the IPSW-adjusted arms was 0.14  $\pm$  0.18 mm for the Absorb BVS System vs. 0.12  $\pm$  0.26 mm for the XIENCE V ECSS, representing a non-significant difference in outcomes between the Absorb BVS System and the XIENCE V ECSS (P = 0.68). Similarly, differences in the in-device % diameter stenosis, in-segment late loss, and in-segment % diameter stenosis were not significant between the two devices in this propensity score adjusted analysis (Table 9).

Table 9: Angiographic Outcomes at 6 Months from the IPSW-Adjusted Data

| QCA Results at 6 Months        | Absorb BVS System (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P-value |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|---------|
| In-device % Diameter Stenosis  | 17.59 $\pm$ 8.61           | 15.27 $\pm$ 9.50  | 0.2347  |
| In-segment % Diameter Stenosis | 23.87 $\pm$ 9.48           | 23.83 $\pm$ 12.23 | 0.987   |
| In-device Late Loss (mm)       | 0.14 $\pm$ 0.18            | 0.12 $\pm$ 0.26   | 0.6849  |
| In-segment Late Loss (mm)      | 0.11 $\pm$ 0.29            | 0.08 $\pm$ 0.28   | 0.7186  |

8.5.2 1-year Propensity Analysis

Prior to propensity adjustment, a total of 314 Absorb BVS pooled from Cohort B and an interim dataset from ABSORB EXTEND, and 905 XIENCE V patients pooled from SPIRIT FIRST, SPIRIT II, and SPIRIT III with 1-year follow-up were available, irrespective of the device sizes used for their treatment. Their unadjusted 1-year MACE rates are 5.41% (17/314) and 5.64% (51/905), respectively.

**Results:** After the propensity adjustment, 282 Absorb BVS and 583 XIENCE V patients remained for the comparative analysis. An improved balance was achieved between both cohorts with the most striking changes observed in the lesion characteristics, which were no longer statistically different between Absorb BVS and XIENCE V cohorts. The MI, ID-TLR, MACE, and TLF (Target Lesion Failure defined as cardiac death, target vessel related MI and ID-TLR) rates were comparable between both adjusted cohorts at 37, 193, and 393 days. A summary of key 1-year outcomes is shown in Table 10. After adjustment, the MACE rates remained comparable, with a numerically lower rate obtained for Absorb BVS (4.15%, 11.7/282) versus XIENCE V (5.63%, 32.8/583). The respective scaffold / stent thrombosis rates were not statistically different (0.40% vs. 0.52%, P=0.80).

Table 10: Clinical outcomes at 1 year from the IPSW-Adjusted Cohorts

| Clinical Outcomes at 1 year                          | Absorb BVS (N=282)   | XIENCE V (N=583)     | P-value |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| MACE [95% CI]                                        | 4.15% [1.82%, 6.47%] | 5.63% [3.76%, 7.50%] | 0.35    |
| MI [95% CI]                                          | 2.64% [0.77%, 4.51%] | 2.52% [1.25%, 3.80%] | 0.92    |
| ID-TLR [95% CI]                                      | 1.95% [0.33%, 3.56%] | 3.10% [1.70%, 4.51%] | 0.33    |
| TLF [95% CI]                                         | 4.15% [1.82%, 6.47%] | 5.09% [3.30%, 6.87%] | 0.54    |
| Definite/Probable Scaffold/Stent Thrombosis [95% CI] | 0.40% [0.0%, 1.14%]  | 0.52% [0.0%, 1.11%]  | 0.80    |

**Discussion:** The propensity score adjusted method achieved the intent of balancing the baseline characteristics between both XIENCE V and Absorb BVS groups from different

ABSORB and SPIRIT trials. The adjusted results showed that Absorb BVS is comparable to the XIENCE V stent for in-stent late loss at 6 months and for clinical outcomes at 6 months and 1 year after implantation, and further confirms the comparability between Absorb BVS and XIENCE V in the above parameters found in the unadjusted data.

8.5.3 2-year Propensity Analysis

As of the data cut on 19 July 2013, prior to propensity score matched analysis, a total of 250 BVS and 887 XV patients were available through 2 years. Following matching, 178 BVS and 293 XV patients remained for the comparative analysis.

**Results:** After propensity score matched adjustment, 2-year MACE and TLF rates remained similar between the Absorb BVS cohort and the XIENCE V cohort (6.7% vs. 8.9% for MACE, and 6.2% vs. 8.2% for TLF, respectively). The BVS cohort exhibited a trend of lower ID-TLR and cardiac death rate as compared to the XIENCE V cohort, although the differences were not significant. The 2-year TVF rate was also numerically lower in the BVS group (7.3% vs. 12.3%, p = 0.09). The adjusted definite / probable scaffold / stent thrombosis rates were similar between Absorb BVS and XIENCE V at 2 years (0.6%, 95% CI [0.01%, 3.09%] vs. 1.4%, 95% CI [0.37%, 3.46%], p=0.65). A summary of the key data is shown below in Table 11.

Table 11: Clinical outcomes at 2 years from the IPSW-Adjusted Cohorts

| Clinical Outcomes at 2 years                   | Absorb BVS (N=178)   | XIENCE V (N=293)      | P-value |
|------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| Cardiac Death [95% CI]                         | 0.0% [0.00%, 2.05%]  | 1.4% [0.37%, 3.46%]   | 0.30    |
| MI [95% CI]                                    | 4.5% [1.96%, 8.66%]  | 4.4% [2.38%, 7.47%]   | 1.00    |
| ID-TLR [95% CI]                                | 3.4% [1.25%, 7.19%]  | 3.8% [1.89%, 6.62%]   | 1.00    |
| TLF [95% CI]                                   | 6.2% [3.12%, 10.79%] | 8.2% [5.32%, 11.94%]  | 0.47    |
| MACE [95% CI]                                  | 6.7% [3.53%, 11.48%] | 8.9% [5.88%, 12.73%]  | 0.49    |
| TVF [95% CI]                                   | 7.3% [3.95%, 12.17%] | 12.3% [8.76%, 16.60%] | 0.09    |
| Definite/Probable Scaffold Thrombosis [95% CI] | 0.6% [0.01%, 3.09%]  | 1.4% [0.37%, 3.46%]   | 0.65    |

Note: Components (Cardiac death, MI and ID-TLR) are presented as non-hierarchical

**Discussion:** The comparability of Absorb BVS to XIENCE V demonstrated with in-scaffold / stent late loss at 6 months (Cohort B only), and clinical outcomes at 6 months, and 1 year were maintained through 2-years post implantation. The collective data confirms the comparability between Absorb BVS and XIENCE V based on propensity analyses.

8.6 Benefit of the Absorb Bioresorbable Scaffold Technology

In the ABSORB Cohort A clinical investigation, Absorb BVS showed excellent long-term clinical outcomes with low MACE rates out to 5 years with absence of any cardiac death, ID-TLR, Q-wave MI, and scaffold thrombosis. The ABSORB Cohort B clinical investigation confirms these findings out to 3 years, including patency comparable to XIENCE V. Similarly, ABSORB EXTEND clinical results out to 2 years support Cohort A and B outcomes. Absorb BVS thus performs all the functions of a drug-eluting stent while offering future potential benefits resulting from the absence of a permanent metallic implant. The gradual disappearance of the scaffold allows for the possibility of vascular healing and restoration of vessel function as discussed in the Vasomotor Function Results at 2 Years (sections 8.2.4 – 8.2.5). The absence of a permanent metallic implant in the vascular tissue may facilitate any required re-interventions on the target vessel / lesion or side branches either by percutaneous or surgical means, thus enabling a broader range of treatment options after bioresorption of the scaffold. Finally, unlike permanent metal implants, polymeric implants do not cause imaging artifacts during non-invasive CT or MR evaluation. This provides the additional benefit that a polymeric bioresorbable scaffold may be more compatible with the growing usage of non-invasive follow-up imaging than is the case with metallic stents, potentially facilitating patient management and providing economic benefits.

9.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT

9.1 Individualization of Treatment

The risks and benefits described above should be considered for each patient before using the Absorb BVS System. Patient selection factors to be assessed should include judgment regarding risk of antiplatelet therapy. Special consideration should be given to those patients with recently active gastritis or peptic ulcer disease.

Antiplatelet drugs should be used in combination with the Absorb BVS. Physicians should use the information from the SPIRIT clinical trials and the ABSORB trials, coupled with the current literature on drug-eluting stents / scaffolds and the specific needs of individual patients, to determine the specific antiplatelet / anticoagulation dose and duration to be used for their patients in general practice. A minimum of six months' duration is recommended.

It is very important that the patient comply with the postprocedural antiplatelet recommendations. Premature discontinuation of prescribed antiplatelet medication could result in a higher risk of thrombosis, MI, or death. Prior to PCI, if a surgical or dental procedure is anticipated that requires early discontinuation or temporary interruption of antiplatelet therapy, the interventionalist and patient should carefully consider whether an everolimus-eluting scaffold and its associated recommended antiplatelet therapy are the appropriate PCI choice. Following PCI, should a surgical or dental procedure be recommended, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risk associated with premature or temporary discontinuation of antiplatelet therapy.

Patients who require premature discontinuation of antiplatelet therapy secondary to significant active bleeding should be monitored carefully for cardiac events, and once stabilized, have their antiplatelet therapy restarted as soon as possible per the discretion of their treating physicians.

10.0 CLINICIAN USE INFORMATION

10.1 Inspection Prior to Use

Prior to using the Absorb BVS System, carefully remove the system from the package and inspect for bends, kinks and other damage. Verify that the scaffold does not extend beyond the radiopaque balloon markers and that it is still well-crimped onto the balloon catheter. Do not use if any defects are noted.

10.2 Materials Required

- 6F/0.070"/1.8 mm minimum inner diameter guiding catheter(s) of appropriate shape for the target vessel
- 2 – 3 syringes (10 – 20 cc)
- 1,000 u/500 cc heparinized normal saline (HepNS)
- 0.014 inch (0.36 mm) x 175 cm (minimum length) guide wire
- Rotating hemostatic valve with 0.096 inch (2.44 mm) minimum inner diameter
- Contrast diluted 1:1 with normal saline
- Inflation device
- Three-way stopcock
- Torque device
- Guide wire introducer

10.3 Vessel and Lesion Selection

- Quantitative imaging is recommended for the assessment of target vessel diameter at baseline for appropriate Absorb BVS size selection.
- The target vessel diameter ranges to be treated in the procedure are indicated in Table 12, along with the Absorb BVS diameter to be used.

| Table 12: Target Vessel Diameter Ranges and Absorb BVS Diameter to be Used |                                |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Target Vessel Diameter Distal and Proximal                                 | Absorb BVS Diameter to be Used |
| ≥ 2.0 mm and ≤ 3.0 mm                                                      | 2.5 mm                         |
| ≥ 2.5 mm and ≤ 3.3 mm                                                      | 3.0 mm                         |
| ≥ 3.0 mm and ≤ 3.8 mm                                                      | 3.5 mm                         |

- For cases where the combination of target vessel diameter and target lesion length is appropriate to be treated by more than one scaffold size, the selection of scaffold size can be made per the judgment of the physician.

10.4 Preparation

10.4.1 Packaging Removal

**Note:** The foil pouch is the sterile barrier. Sterile product is contained within this one pouch—there is no secondary pouch.

1. Peel the pouch open from the top corner.
2. Carefully remove the delivery system from its protective tubing for preparation of the delivery system.
3. Do not bend or kink the hypotube during removal.

10.4.2 Dual Layer Sheath Removal

1. While holding the distal catheter shaft with one hand, grasp only the yellow outer sheath with the other hand and gently slide the sheath distally.
2. A longitudinal split on the inner sheath will open up and be visible.
3. The stylet and dual layer sheath are removed simultaneously from the delivery system by continuing to slide the yellow sheath distally until the inner and outer layers of the dual layer sheath as well as the stylet are free from the catheter system. See Section 6.1 Scaffold Handling – Precautions. Do not use the device if the sheath cannot be removed as indicated.
4. Verify that the scaffold does not extend beyond the radiopaque balloon markers and no scaffold struts are lifted. **Do not use if any defects are noted.**

10.4.3 Guide Wire Lumen Flush

1. Flush the guide wire lumen with HepNS until fluid exits the guide wire exit notch.  
**Note:** Avoid manipulation of the scaffold while flushing the guide wire lumen as this may disrupt the placement of the scaffold on the balloon.

10.4.4 Delivery System Preparation

1. Prepare an inflation device / syringe with diluted contrast medium.
2. Attach an inflation device / syringe to stopcock; attach it to the inflation port of the product. Do not bend the product hypotube when connecting to the inflation device / syringe.
3. With the tip down, orient the delivery system vertically.
4. Open the stopcock to delivery system; pull negative for 30 seconds; release to neutral for contrast fill.
5. Close the stopcock to the delivery system; purge the inflation device / syringe of all air.
6. Repeat steps 3 through 5 until all air is expelled. If bubbles persist, do not use the product.
7. If a syringe was used, attach a prepared inflation device to the stopcock.
8. Open the stopcock to the delivery system.
9. Leave on neutral.

**Note:** The labeled scaffold diameter refers to expanded scaffold inner diameter.

10.5 Delivery Procedure

1. Prepare the vascular access site according to standard practice.
2. **Predilate the lesion with a percutaneous transluminal coronary angioplasty catheter.** Predilatation is strongly recommended and can also be utilized to properly size the vessel.  
**Note:** Limit the length of the predilatation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the Absorb scaffold.
3. Administer a standard dose of intracoronary nitroglycerine prior to finalizing the RVD within the target zone.
4. Maintain neutral pressure on the inflation device. Open the rotating hemostatic valve as widely as possible.
5. Backload the delivery system onto the proximal portion of the guide wire, while maintaining guide wire position across the target lesion.
6. Advance the delivery system over the guide wire to the target lesion. Utilize radiopaque balloon markers to position the scaffold across the lesion; perform angiography to confirm scaffold position.  
**Note:** If removal of a scaffold system is required prior to deployment, ensure that the guide catheter is coaxially positioned relative to the scaffold delivery system and cautiously withdraw the scaffold delivery system into the guiding catheter. Should **unusual resistance be felt at any time** when withdrawing the scaffold into the guide catheter, the scaffold delivery system and the guide catheter should be **removed as a single unit**. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.
7. Tighten the rotating hemostatic valve. The scaffold is now ready to be deployed.

10.6 Deployment Procedure

1. **CAUTION: Refer to product label for *in vitro* scaffold inner diameter, nominal pressure and RBP.**
2. Prior to deployment, reconfirm the correct position of the scaffold relative to the target lesion using the radiopaque balloon markers.
3. Deploy the scaffold slowly, by pressurizing delivery system in **2-atm increments, every 5 seconds**, until scaffold is completely expanded. Maintain pressure for 30 seconds. Fully expand the scaffold by inflating to nominal pressure at a minimum. Accepted practice generally targets an initial deployment pressure that would achieve a scaffold inner ratio of about 1.1 times the reference vessel diameter.  
**CAUTION: Do not exceed the labeled rated burst pressure RBP of 16 atm (1621 kPa) or maximum deployment diameter of the scaffold.**
4. Fluoroscopic visualization during scaffold expansion should be used in order to properly judge the optimum scaffold diameter as compared to the proximal and distal native coronary artery diameters (reference vessel diameters). Optimal scaffold expansion and proper apposition require that the scaffold be in full contact with the arterial wall.
5. If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to ensure complete apposition of the scaffold to the artery wall.  
Fully cover the entire lesion and balloon-treated area (including dissections) with the Absorb scaffold, allowing for adequate scaffold coverage into healthy tissue proximal and distal to the lesion.
6. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device for 30 seconds.  
Confirm complete balloon deflation before attempting to move the delivery system. If unusual resistance is felt during scaffold delivery system withdrawal, pay particular attention to the guiding catheter position.  
**Note:** See section 10.8 Removal Procedure for instruction on withdrawal of scaffold delivery system.
7. Confirm scaffold position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the scaffold. Fluoroscopic visualization during scaffold expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded scaffold diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the scaffold be in full contact with the artery wall, which can be facilitated with the use of routine angiography, intravascular ultrasound (IVUS), or optical coherence tomography (OCT).
8. **Postdilatation with a noncompliant balloon is recommended** following instructions in section 10.7, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold.

10.7 FURTHER EXPANSION OF THE DEPLOYED SCAFFOLD

1. **DEPLOYED SCAFFOLDS SHOULD NOT BE LEFT UNDERDILATED.**  
Deployed scaffolds should be well-apposed to the vessel wall. To achieve optimal scaffold apposition, postdilatation is recommended with a low profile, high pressure, noncompliant balloon, as long as the postdilated segment is within the allowable expansion limits of the scaffold. The scaffolded segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the scaffold geometry. Postdilatation must only be done with balloons sized to fit within the boundaries of the scaffold. **The compliance chart of the noncompliant balloon selected must be carefully reviewed prior to dilatation and an appropriate maximum pressure used to ensure that the scaffold is not over-dilated.** The scaffold dilatation limit is 0.5 mm above the nominal diameter for all scaffold sizes.  
**CAUTION: Do not dilate the scaffold beyond the dilatation limit which is 0.5 mm above the nominal diameter. Over-dilatation may result in scaffold damage.**
- | Nominal Scaffold Diameter | Dilatation Limit                           |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| 2.5 mm                    | 3.00 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
| 3.0 mm                    | 3.50 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
| 3.5 mm                    | 4.00 mm<br>Maximum postdilatation diameter |
2. If more than one Absorb BVS is needed to cover the lesion and balloon-treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap stenosis, the scaffolds be overlapped by a minimum of 1 mm and a maximum of 4 mm. To ensure that there are no gaps between scaffolds, the balloon marker bands of the second Absorb BVS should be positioned inside the deployed scaffold prior to expansion. It is recommended not to use more than two Absorb BVS to treat one lesion.
  3. Ensure the final scaffold diameter matches the reference vessel diameter to **ENSURE GOOD SCAFFOLD APPPOSITION**. Reconfirm scaffold position and angiographic results. Repeat inflations until achieved.

10.8 Removal Procedure

**Withdrawal of the scaffold delivery catheter / postdilatation balloon from the deployed scaffold:**

1. Deflate the balloon by pulling negative pressure on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy.
  2. Position the inflation device to “negative” or “neutral” pressure.
  3. Fully open the rotating hemostatic valve.
  4. Stabilize guide catheter position just inside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across scaffolded segment.
  5. Gently remove the scaffold delivery system with slow and steady pressure.
  6. Tighten the rotating hemostatic valve.
- If, during withdrawal of the catheter from the deployed scaffold, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:**
- Re-inflate the balloon up to nominal pressure, deflate and change pressure to neutral.
  - Repeat steps 1 – 5 above.
  - Re-evaluate the scaffolded region once the balloon is removed to assure optimal apposition.
- Note:** After successful withdrawal of the balloon from the deployed scaffold, should **any resistance be felt at any time** when withdrawing the scaffold delivery system or post-dilatation balloon into the guide catheter, **remove the entire system as a single unit**. See section 6.4 Scaffold / System Removal – Precautions for specific delivery system removal instructions.

11.0 TRADEMARKS

Absorb, XIENCE PRIME, and XIENCE V are trademarks of the Abbott Group of Companies. Certican and Aflinor are registered trademarks of Novartis Pharmaceuticals, Inc. CYPHER is a registered trademark of Cordis Corporation in the U.S.

# „Absorb“ Besirezorbuojančioji kraujagyslių karkaso sistema

INFORMACIJA GYDYTOJAMS

Turiny

- 1.0 PRIETAISO APRAŠAS  
1 lentelė. Vaistai, esantys „Absorb“ BKA  
2 lentelė. *In vitro* prietaisio specifikacijos  
3 lentelė. „TagAlert“ langelio indikatoriaus parinkties, naudojimo ir išmetimo instrukcijos
- 2.0 PAKUOTĖ
- 3.0 INDIKACIJOS
- 4.0 KONTRAINDIKACIJOS
- 5.0 ĮSPĖJIMAI
- 6.0 ATSARGUMO PRIEMONĖS  
6.1 Karkaso naudojimas. Atsargumo priemonės  
6.2 Karkaso dėėjimas. Atsargumo priemonės  
6.3 Naudojimas kartu su kitomis procedūromis  
6.4 Karkaso/sistemos išėmimas. Atsargumo priemonės  
6.5 Po implantacijos. Atsargumo priemonės  
6.6 MRT galimybė  
6.7 Vaistų sąveika  
6.8 Neštumas
- 7.0 NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI  
7.1 Nustatyti nepageidaujami reiškiniai  
7.2 Galimi nepageidaujami reiškiniai
- 8.0 „ABSORB“ BKA SISTEMOS KLINIKINIAI TYRIMAI  
8.1 ABSORB klinikinis tyrimas  
8.2 ABSORB A kohorta  
8.2.1 Metodika ir esama būklė  
8.2.2 Klinikiniai rezultatai 5-ais metais  
8.2.3 Angiografiniai, IVUG ir OKT rezultatai 180-ą dieną ir 2-ais metais  
8.2.4 Vazomotorinės funkcijos rezultatai 2-ais metais  
1 pav. Acetilcholino ir metergino tyrimų proksimaliame, karkasiniame ir distaliame segmentuose rezultatai  
8.2.5 Aptarimas  
8.3 ABSORB B kohorta  
8.3.1 Metodika ir esama būklė  
8.3.2 Visos B kohortos klinikiniai rezultatai  
5 lentelė. B kohortos hierarchiniai klinikiniai rezultatai (ITT populiacija)  
8.3.3 Angiografiniai, IVUG ir OKT rezultatai 180-ą dieną, 1-ais, 2-ais ir 3-iais metais  
8.3.4 Aptarimas  
8.4 ABSORB EXTEND  
8.4.1 Metodika ir esama būklė  
8.4.2 Klinikinių rezultatų iki 1 metų santrauka (tarpinii duomenų ribinė reikšmė)  
6 lentelė. ABSORB EXTEND tiriamiesiems pasireiškusių išeminių nepageidaujamų reiškinii skaičius per 393 dienas (visų tiriamųjų registruota populiacija)  
8.4.3 Klinikinių rezultatų iki 2 metų santrauka (tarpinii duomenų ribinė reikšmė)  
7 lentelė. ABSORB EXTEND tiriamiesiems pasireiškusių išeminių nepageidaujamų reiškinii skaičius per 758 dienas (250 tiriamųjų registruota populiacija)
- 8.5 „Absorb“ BKA sistemos ir XIENCE V polinkio balo koreguota analizė  
8.5.1 6-o mėnesio polinkio analizė  
8 lentelė. MACE 6-ą mėnesį iš IPSW koreguotų duomenų  
9 lentelė. Angiografiniai rezultatai 6-ą mėnesį iš IPSW koreguotų duomenų  
8.5.2 1-ų metų polinkio analizė  
10 lentelė. Klinikiniai rezultatai 1-ais metais iš IPSW koreguotų kohortų  
8.5.3 2-ų metų polinkio analizė  
11 lentelė. Klinikiniai rezultatai 2-ais metais iš IPSW koreguotų kohortų
- 8.6 „Absorb“ besirezorbuojančioji karkaso technologijos nauda
- 9.0 PACIENTŲ ATRANKA IR GYDYMAS  
9.1 Gydomo individualizavimas
- 10.0 KLINIKINIO NAUDOJIMO INFORMACIJA  
10.1 Patikrinimas prieš naudojimą  
10.2 Reikalingos priemonės  
10.3 Kraujagyslės ir pažaidos pasirinkimas  
12 lentelė. Tikslinės kraujagyslės skersmens diapazonai ir naudotino „Absorb“ BKA skersmuo  
10.4 Paruošimas  
10.4.1 Išėmimas iš pakuotės  
10.4.2 Dvigubo sluoksnio movos nuėmimas  
10.4.3 Vielinio kreipiklio spindžio plovimas  
10.4.4 Įvedimo sistemos paruošimas  
10.5 Įvedimo procedūra  
10.6 Išplėtimo procedūra  
10.7 Tolesnis išplėsto karkaso plėtimas  
10.8 Išėmimo procedūra

1.0 PRIETAISO APRAŠAS

Toliau nurodyta „Absorb“ besirezorbuojančiosios kraujagyslių karkaso (BKA) sistemos sudėtis.

- Įtaisytais poli-(L-laktido) (PLLA) polimero karkasas, padengtas antiproliferacinii vaistu everolimu ir poli-(D,L-laktido) (PDLLA) polimeru santykiu 1:1. Karkaso everolimo dozės nurodytos 1 lentelėje.

- 1 lentelė. Vaistai, esantys „Absorb“ BKA

| Karkaso skersmuo (mm) | Karkaso ilgis (mm) | Vaistinio preparato dozė (µg) |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------|
| 2,5, 3,0              | 8                  | 76                            |
| 2,5, 3,0              | 12                 | 114                           |
| 2,5, 3,0              | 18                 | 181                           |
| 2,5, 3,0              | 23                 | 228                           |
| 2,5, 3,0              | 28                 | 276                           |
| 3,5                   | 12                 | 135                           |
| 3,5                   | 18                 | 197                           |
| 3,5                   | 23                 | 246                           |
| 3,5                   | 28                 | 308                           |

- Keturi rentgenokontrastiniai žymekliai, esantys ant karkaso žiedų, žymi karkaso ilgį prieš išplėtimą ir po išplėtimo arterijoje, nes „Absorb“ BKA naudojant fluoroskopiją nematomas.
  - Du rentgenokontrastiniai žymekliai, esantys po balionėliu, fluoroskopškai žymi balionėlio darbinį ilgį ir karkaso įvedimo sistemos neišplėsto karkaso vietą.
  - „Absorb“ BKA sistemoje yra greitojo keitimo (RX) karkaso įvedimo sistema.
  - Du proksimaliniai įvedimo sistemos instrumento žymekliai (95 ir 105 cm proksimaline kryptimi nuo distalinio antgalio) rodo santykinę įvedimo sistemos padėtį žasto ar šlaunies kreipiamojo kateterio galo atžvilgiu. Darbinis kateterio ilgis – 143 cm.
  - Instrumento spalvos pokyčio indikatorius rodo, kad vielinis kreipiklis iškrypo iš įrastos.

| 2 lentelė. In vitro prietaiso specifikacijos |                       |                                                            |                                        |     |                                 |      |                             |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----|---------------------------------|------|-----------------------------|
| Karkaso skersmuo<br>(mm)                     | Karkaso ilgis<br>(mm) | * Minimalus<br>kreipiamojo kateterio<br>suderinamumas (ID) | ** In vitro nominalusis karkaso slėgis |     | Vardinis sproginio slėgis – RBP |      | Plotas<br>be karkaso<br>(%) |
|                                              |                       |                                                            | atm                                    | kPa | atm                             | kPa  |                             |
| 2,5                                          | 8                     | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                                          | 12                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                                          | 18                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                                          | 23                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 2,5                                          | 28                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 68                          |
| 3,0                                          | 8                     | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                              | 1621 | 72                          |
| 3,0                                          | 12                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                                          | 18                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                                          | 23                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,0                                          | 28                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                                          | 12                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                                          | 18                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                                          | 23                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 73                          |
| 3,5                                          | 28                    | 6F (0,070 col./1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                              | 1621 | 74                          |

\* F ekvivalentai rasite atskirose gamintojo specifikacijose.  
\*\* Būtina visiškai išplėsti karkasą (žr. 10.6 skyrį „Išplėtimo procedūra“). Išplėtimo slėgis turi būti parinktas atsižvelgiant į pažeidos ypatumus.

- „TagAlert“ yra nesterilus „Absorb“ BKA sistemos transportavimo ir laikymo temperatūros stebėjimo prietaisas. Prieš naudodami šį gaminį patikrinkite „TagAlert“ indikatorius, esantį gaminio dėžės galinėje pusėje Įtaisyame langelyje. Indikatoriuje turi būti rodomas užrašas „OK“ (gerai), kaip parodyta skaitmeniniame ekrane (3A lentelė). Jeigu rodomi kiti ekranai (3B lentelė), gaminio nenaudokite.

3 lentelė. „TagAlert“ langelio indikatorius parinktas, naudojimo ir išmetimo instrukcijos

|   | Langelio indikatorius | Naudojimo instrukcijos | Išmetimo instrukcijos                                                                                                            |
|---|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                       | Naudokite              | <br>„TagAlert“ yra mašininio elemento maitinamas prietaisas. Išimkite „TagAlert“ iš dėžutės ir išmeskite pagal vietos taisykles. |
| B |                       | Nenaudokite            |                                                                                                                                  |

## 2.0 PAKUOTĖ

**Sterilus.** Šis prietaisas yra sterilizuotas elektronų pluoštu. Nenaudokite, jeigu pakuoatė praplešta arba pažeista.  
Šį vienkartinį prietaisą draudžiama naudoti kitam pacientui, nes kartą panaudotas jis nebeatlieka savo funkcijos. Mechaninių, fizinį ir (arba) cheminių prietaiso savųjų paklaimų, atsiradę naudojant, valant ir (arba) sterilizuojant pakartotinai, gali pakenkti prietaiso konstrukcijos ir (arba) medžiagų, iš kurių jie pagamintas, vientisumui, o dėl susidariusių siurų tarpelių ir (arba) ermini galimas užteršimas, prietaisas gali tapti nebe toks saugus naudoti ir (arba) imti netinkamai veikti. Jei nėra originalios etiketės, kyla pavojus, kad prietaisas bus naudojamas netinkamai ir jo nepavyks stebėti. Jei nėra originalios pakuoatės, kyla pavojus, kad prietaisas bus pažeistas, taps nesterilus ir kad bus sužalotas pacientas ir (arba) naudojotas.  
**Turinys.** Viena (1) „Absorb“ besirezorbuojančioji kraujagyslių karkaso sistema; vienas (1) „TagAlert“ temperatūros stebėjimo prietaisas  
**Laikymas.** Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C (77 °F) temperatūroje; leidžiami iki 30 °C (86 °F) nuokrypiai.

## 6.0 ATSARGUMO PRIEMONĖS

### 6.1 Karkaso naudojimas. Atsargumo priemonės

- Vienkartinis, skirtas įdėti vieną kartą.** Nesterilizuoti pakartotinai ir nenaudoti pakartotinai. Žr. produkto „Tinka iki“ datą, nurodytą ant pakuoatės.
- Neišimkite karkaso iš įvedimo sistemos,** nes galite pažeisti karkasą ir (arba) sukelti karkaso emboliją. Karkaso sistema sukurta ir veikia kaip sistema.
- Šios įvedimo sistemos negalima naudoti kartu su kitais stentais.
- Reikia stengtis neliesti ar kitaip neardyti karkaso ant balionėlio. Tai svarbu išimant kateterį iš pakuoatės, maunant ant vielinio kreipiklio ir kišant besiuskančio hemostatinio užtvauto adapterių bei kreipiamojo kateterio įvore.
- Karkaso nejudinkite, jo nelieskite ir neimkite** rankomis, nes galite pažeisti dangą, užteršti arba nustumti karkasą nuo įvedimo balionėlio.
- Naudokite tik tinkamą balionėlio plečiamąją terpę. Plėsdami balionėlį nenaudokite oro arba dujinės terpės, nes kyla pavojus jį išplėsti netolygiai ir gali būti sunku išplėsti karkasą.
- Karkasą gali implantuoti **tik** tinkamai išmokytas gydytojas.
- Karkasą galima įdėti tik ligoninėse, kuriose atliekamos skubios aortokoronariųjų jungčių operacijos (AKJO).
- Dėl pakartotinės stenozės gali tekti vėl plėsti arterijos segmentą, kuriame yra karkasas. Kokie gali būti ilgalaikiai rezultatai po pakartotinio endotelizuotų karkasų išplėtimo, kol kas nežinoma.

### 6.2 Karkaso įdėjimas. Atsargumo priemonės

- Neruoškite ir prieš karkaso išplėtimą iš anksto neišplėskite įvedimo sistemos,** jei tai nenurodyta. Orą iš balionėlio pašalinkite, kaip aprašyta 10.4.4 skyriuje „Įvedimo sistemos paruošimas“.
- Tinkamai nustatykite tikslinės pažeidos skersmenį, kad karkasas per daug neišplėstų ir jį gerai įdėtumėte. Tai sumažins karkaso pažeidimo riziką.
- Įvedimo sistemos, kišamos į kraujagyslę, neveikite neigiamu slėgiu. Taip galima nustumti karkasą nuo balionėlio.
- Nesukite kateterio daugiau kaip per vieną (1) sūkį.
- Kiśdami „Absorb“ BKA per pažeidą būkite atsargūs. Mėginant daug kartų kirsti pažeidą galima pažeisti karkasą arba jį nustumti.
- Karkaso implantavimas gali sukelti kraujagyslės disekciją distalinėje ir (arba) proksimalinėje karkaso atžvilgiu pusėje bei iminį kraujagyslės užsikimšimą, tada gali prireikti papildomos chirurginės intervencijos (AKJO, tolesnio plėtimo, papildomų karkasų implantavimo ar kt. procedūrų).
- Karkaso nepleskite, jeigu jis nėra tinkamai įdėtas į kraujagyslę. (Žr. 6.4 skyrį „Karkaso sistemos išėmimas. Atsargumo priemonės“.)
- Kai toje pačioje kraujagyslėje gydymos kelios pažeidos, pirmiausia įdėkite karkasą (arba stentą) į distalinę, paskui – į proksimalinę pažeidą. Stentuojant ar dedant karkasą tolia tvarka galima išvengti poreikio kirsti proksimalinį karkasą implantuojant distalinį karkasą arba stentą ir sumažinti proksimalinio karkaso pažeidimo ar nustūmimo riziką.
- Stenkitės nedėti karkaso skersai šoninių ≥ 2,0 mm skersmens šakų.**
- Sistemos, kuri naudojama karkasui išplėsti, pripūsto balionėlio skersmuo turi būti panašus kaip ir kraujagyslės skersmuo. Kad karkasas visiškai išplėstų, balionėlis turi būti pripūstas iki mažiausio nominaliojo slėgio.
- Neįviršykite vardinio sproginio slėgio (RBP), nurodyto gamintojo etiketėje.** Išplėtimo metu stebėkite balionėlio slėgį. Jei slėgis bus didesnis, nei nurodyta gamintojo etiketėje, balionėlis gali plyšti ir pažeisti arba disekuoti intimą.
- Taikant karkaso ištraukimo metodus (naudojant papildomus kreipiklius ir (arba) žnyplės) galima sukelti papildomą vainikinių kraujagyslių ir (arba) kraujagyslių priegijos traumą. Galimos įvairios komplikacijos, pvz., kraujavimas, hematoma arba pseudoaneurizma.
- Kai reikia kelių „Absorb“ besirezorbuojančiųjų kraujagyslių karkasų ir vaistą išskiriančių stentų, reikia naudoti tik „Absorb“ besirezorbuojančiuosius kraujagyslių karkasus arba evorolimą išskiriančius stentus. Sąveika su kitais vaistą išskiriančiais stentais arba vaistu padengtais stentais nevertinta, tai jūs reikia vengti.
- Vaisto ir polimero poveikio pacientui dydis tiesiogiai susijęs su implantuotų karkasų skaičiumi. Pacientui implantuoto karkaso bendras ilgis gali būti iki 94 mm.
- „Absorb“ BKA saugamas ir veiksmingas pacientams, kuriems anksčiau atliktą tikslinės pažeidos brachiterapiją arba brachiterapiją naudojama gydymo vietos pakartotinei stenozėi „Absorb“ BKA gydyti, nebuvo nustatytas. Ir kraujagyslių brachiterapiją, ir „Absorb“ BKA keičia arterijų remodeliaciją. Šių dviejų gydymo būdų derinys nenustatytas.
- Perpelciant nesuderinamu balionėliu rekomenduojama** laikytis 10.7 skyriaus instrukcijų, kol išplėstas segmentas atitinka leistinas karkaso išplėtimo ribas.
- Neišplėsta karkasą į kreipiamąjį kateterį galima įtraukti **tik vieną kartą**. Neišplėsto karkaso negalima iš naujo įstumti į arteriją, jeigu jis buvo įtrauktas į kreipiamąjį kateterį. Vėliau karkaso negalima įkisti ir traukti per kreipiamojo kateterio distalinį galą, nes kyla rizika jį pažeisti arba nustumti traukiant į kreipiamąjį kateterį.
- Jeigu ištraukiami neišplėstą „Absorb“ BKA sistemą bet kuriuo metu pajuntamas pasipriešinimas, žr. veiksmus, aprašytus 6.4 skyriuje „Karkaso sistemos išėmimas. Atsargumo priemonės“.
- Retais imonio kraujagyslės užsikimšimo įdėjus karkasą atvejais galima įstumti skubios pagalbos implantą ir išplėsti karkasą taip, kad „Absorb“ BKA visiškai užengtų skubios pagalbos implantas. Visus staigius užsikimšimus reikia gydyti skubiai pagal ligoninės priežiūros standartą.
- Pastaba.** Rekomenduojama, kad skubios pagalbos procedūra būtų atliekama atitinkamo dydžio metaliniu evorolimą išskiriančiu stentu.

### 6.3 Naudojimas kartu su kitomis procedūromis

- Nors kraujagyslei paruošti esant sudėtingoms pažeidoms gali prireikti įvairių mechaninių aterektomijos prietaisų, saugumas ir veiksmingumas oficialiai nebuvo įrodytas klinikiniuose tyrimuose naudojant bet kuriuos aterektomijos prietaisus (kryptulinis aterektomijos kateterius, rotacinius aterektomijos kateterius) arba lazerinius angioplastikos kateterius kartu su „Absorb“ BKA implantacija.

### 6.4 Karkaso sistemos išėmimas. Atsargumo priemonės

- Karkaso įvedimo sistemos ištraukimas prieš išplečiant karkasą  
Jeigu prieš išplečiant reikia ištraukti karkaso sistemą, įsitikinkite, kad kreipiamasis kateteris yra toje pačioje ašyje kaip ir karkaso įvedimo sistema, ir atsargiai įtraukite karkaso įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį. Jei ištraukdami karkaso įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį kuriuo nors metu pajuntate **neįprastą pasipriešinimą**, ištraukite karkaso įvedimo sistemą ir kreipiamąjį kateterį **kaip vieną įrenginį**. Tai darykite tiesiogiai stebėdami fluoroskopią.
- Karkaso įvedimo sistemos/perplėtimo balionėlio ištraukimas iš išplėsto karkaso:
  - Išleiskite iš balionelio orą, ištraukdami pripūtimo prietaisą. Didesnių ir ilgesnių balionėlių orą išleisti prireiks daugiau laiko (iki 30 sekundžių) nei mažesnių ir trumpesnių. Oro išleidimą iš balionėlio patikrinkite fluoroskopią.

- Nustatykite pripūtimo prietaise neįėjimą arba neutralų slėgį.
- Stabilizuokite kreipiamąjo kateterio padėtį iš karto už vainikinės kraujagyslės angos ir pagrinde. Per karkaso segmentą įstumkite pagrinidinį vielinį kreipiklį.
- Atsargiai, lėtai ir tolygiai ištraukite karkaso įvedimo sistemą.
- Uždarykite besisukantį hemostatinį vožtuvą.

**Pastabos.**

- Jeigu iš išplėsto karkaso ištraukdami kateterį pajuntate pasipriešinimą, balionėlio įtraukimui pagerinti atlikite tokius veiksmus:**
  - Vėl pripūskite į balionėlį oro iki nominalinio slėgio, išleiskite orą ir pakeiskite slėgį neutralu.
  - Pakartokite pirmiau nurodytus 1–5 veiksmus.
- Kai iš išplėsto karkaso sėkmingai ištraukė balionėlį į kreipiamąjį kateterį įtraukdami karkaso įvedimo sistemą arba perplėtimo balionėlį **kuriuo nors metu** pajuntate **kokį nors pasipriešinimą, ištraukite visą sistemą kaip vieną įrenginį.**
- Nesilaikant šių nurodymų ir (arba) kisan/traukiant įvedimo sistemą per didelę jėgą, galima prarasti ir (arba) pažeisti karkaso ir (arba) įvedimo sistemos komponentus.
- Jeigu būtina išlaikyti vielinio kreipiklio padėtį, kad arteriją/pažaidą būtų galima pasiekti vėliau, vielinį kreipiklį palikite, o visus kitus komponentus ištraukite.

#### 6.5 Po implantacijos. Atsargumo priemonės

- Jeigu išplėstą karkasą reikia kirsti** vieliniu kreipikliu, balionėliu, įvedimo sistema arba vaizdinio tyrimo kateteriu, būkite ypač atsargūs, kad nedeformuotumėte karkaso geometrijos.
- Po procedūros reikia skirti gydymą antiagregantais (žr. 9.1 skyrį „Gydymo individualizavimas“).

#### 6.6 MRT galimybė

XIENCE PRIME metalinių stentų<sup>1</sup> palyginimas rodo, kad „Absorb“ BKA yra sąlyginai saugus naudoti MRT ir jį galima saugiai skenuoti esant sioms sąlygoms:

- 3 tesių arba mažesnis statinis magnetinis laukas;
- 2500 gauss/cm arba mažesnis erdvinis gradientas;
- iki 15 minučių trukmės kiekvienos sekos skenavimo didžiausias viso kūno vidutinis specifinis absorbcijos dydis (SAR) – 2,0 W/kg (įprastas darbo režimas).

„Absorb“ BKA tokioje MRT aplinkoje migruoti neturėtų, taip pat neturėtų kelti saugos problemų, susijusių su karkasu arba didesniu įšilimu. Neskaitoma problemų, susijusių su pirmiau minėtos MRT aplinkos poveikiu vaisto tirinui ar vaisto išsiskyrimo greičiu. Dėl medžiagos sąvybių tie patys MRT sąlygų apribojimai, kurie taikomi XIENCE PRIME stentui, „Absorb“ BKA galioja mažiau. Nežinoma, ar MRT vaizdo kokybė bus blogesnė, jeigu dominanti sritys sutaps su „Absorb“ BKA padėtimi ar bus palyginti atli jos.

\* Buvo atlikas neklinikinis tyrimas su XIENCE PRIME įrenginiais naudojant atskirą ir persidengiančią iki 71 mm ilgio konfigūraciją; „Abbott Vascular“ turi šiuos duomenis.

#### 6.7 Vaistų sąveika

Everolimas intensyviai metabolizuojamas per citochromą 3A403A4 (CYP3A4) žarnyno sienelėje bei kepenyse ir yra nešiklio P glikoproteino substratas. Įrodyta, kad everolimas, skiriamas vartoti per burną kartu su ciklosporinu (CsA), sumažina kai kurių receptinių vaistų klireną. Vadinasi, everolimas, skiriamas kaip geriamasis vaistas, gali sąveikauti su kitais vaistais, kurie (be kita ko) gali būti CYP3A4 izozimų inhibitoriai arba indukatoriai; everolimo absorbcijai ir vėliau šalinimui įtakos gali turėti vaistai, kurie veikia šiuos kelius. Su „Absorb“ BKA sistema faktinių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Todėl reikia gerai apsvaistyti galimą sisteminę ir vietinę vaistų sąveiką kraujagyslės sienelėje, kai nusprendžiama įdėti „Absorb“ BKA pacientui, kuris vartoja vaistą, sąveikaujantį su everolimu.

Everolimas, skiriamas kaip geriamasis vaistinis preparatas, gali sąveikauti su toliau nurodytais vaistaisnais preparatais arba maisto produktais<sup>12</sup>.

- CYP3A4/PgP inhibitoriai, kurie gali padidinti everolimo koncentraciją kraujyje:
  - imunosupresantas ciklosporinas;
  - preparatai nuo grybelio (pvz., flukonazolis, ketokonazolis, itraconazolis ketokonazolis);
  - makrolidų grupės antibiotikai (pvz., klaritromicinas, eritromicinas);
  - kalcio kanalų blokatoriai (pvz., verapamilis, nikardipinas, diltiazemas);
  - proteazų inhibitoriai (pvz., neflavinaras, indinaviras, amprevinaviras);
  - kitos medžiagos (pvz., cizapridas, metoklopramidas, bromokriptinas, cimetidinas, danazolis).
- CYP3A4 indukatoriai, galintys sumažinti everolimo koncentraciją:
  - antibiotikai (pvz., rifampinas, rifabutinas);
  - antikonvulsiniai vaistai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas);
  - nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas);
  - gliukokortikoidai (pvz., deksametazonas, prednizonas, prednizolonas);
  - HMGCoA reduktazės inhibitoriai (pvz., simvastatinas, lovastatinas);
  - kt. (pvz., jonažolės).

#### 6.8 Nėštumas

Šio gaminio („Absorb“ BKA sistemos) ir everolimo poveikis nebuvo tirtas su nėšiomis arba žindančiomis moterimis arba vyrais, ketinančiais tapti tėvais. Poveikis visaisiu vystymuisi netirtas. Gaminyje nėra kontraindikacijų, bet šiuo metu pavojai ir poveikis neprodukcijai nežinomas.

#### 7.0 NEPAGEIDAJAMI REISKINIAI

#### 7.1 Nustatyti nepageidajami reiškiniai

Atlikus ABSORB klinikinis tyrimus nustatyti nepageidajami reiškiniai, susiję su pagrindiniais klinikiniais rezultatais – mirtimi, kardialine mirtimi, miokardo infarktu (MI)(Q ir ne Q bangos), aortos aterosklerozės jungtinių atskaita (TLR) (perkutanine vainikine intervencija [PCI] arba perkutanine radijacija), karkaso trombozė ir išeminiu didžiojo nepageidajamu širdies veiklos sutrikimu (angl. *Major Adverse Cardiac Event* – MACE) (kardialinės mirties, MI, išeminės TLR [ID-TLR] deriniu), nurodyti 4 lentelėje. Visi kiti nepageidajami reiškiniai nurodyti 7.2 skyriuje.

#### 7.2 Galimi nepageidajami reiškiniai

Nepageidajami reiškiniai, kurie gali būti susiję su PCI, gydymosiomis procedūromis ir vainikinių arterijų karkaso naudojimu natūraliose vainikinėse arterijose, yra tokie (negalutinis sąrašas):

- staigus užsikimšimas;
- prieigos vietos komplikacijos;

- miokardo infarktas;
- alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija į kontrastinę medžiagą arba polimerą poli-(L-laktidą) (PLLA), polimerą poli-(D, L-laktidą) (PDLLA) ir vaistų reakcijos į antiagregantus arba kontrastinę medžiagą;
- aneurizma;
- arterijos perforacija;
- arterijos plyšimas;
- arterioveninė fistulė;
- artmija, įskaitant prieširdinę ir skilvelinę;
- kraujavimo komplikacijos, dėl kurių gali prireikti perpilti kraują;
- miokardo išemija;
- pykinimas ir vėmimas;
- smarkus širdies plakimas;
- perikardo eksudacija;
- periferinė išemija (dėl kraujagyslės pažeidimo);
- periferinio nervo pažeidimas;
- plaučių edema;
- pseudoaneurizma;
- inkstų veiklos sutrikimas / nepakankamumas;
- segmento su karkasu pakartotinė stenozė;
- širdies sustojimas;
- širdies, plaučių arba inkstų nepakankamumas;
- širdies tamponada;
- vainikinių arterijų spazmas;
- vainikinės arterijos arba karkaso embolija;
- vainikinės arterijos arba karkaso trombozė;
- mirtis;
- vainikinės arterijos dissekcija;
- distaliniai embolai (oro, audinių arba trombu);
- skubios arba planinės operacijos poreikis;
- karščiavimas;
- hipotenzija / hipertenzija;
- infekcija ir skausmas;
- vainikinės arterijos pažeidimas;
- šokas;
- insultas / smegenų kraujagyslių įvykis ir PSIP;
- visiškas vainikinės arterijos užsikimšimas;
- nestabili arba stabili krūtinės angina;
- kraujagyslių komplikacijos (įskaitant komplikacijas (terpimo vietoje), dėl kurių gali reikėti gydyti kraujagysles; skilveliniai ritmo sutrikimai, įskaitant skilvelinį virpėjimą ir skilvelinę tachikardiją;
- kraujagyslės dissekcija.

Vaistinio preparato<sup>14</sup> brošiūroje nurodomi su kasdieniu geriamojo everolimo vartojimu susiję nepageidajami reiškiniai (sąrašas neišsamus):

- pilvo skausmas;
- aknė;
- anemija;
- angioneurozinė edema;
- koagulopatija;
- viduriavimas;
- edema;
- toksinis poveikis embrionui arba vaisiui;
- hemolizė;
- hemolitinis ureminis sindromas;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- hepatitas;
- hipercholesterolemija;
- hiperlipidemija;
- hipertenzija;
- hipertrigliceridemija;
- vyry hipogonadizmas;
- infekcija;
- infekcinė plaučių liga;
- gelta;
- leukopenija;
- laboratorinių tyrimų rodiklių pakitimai (kreatinino koncentracijos serume, gliukozės ir lipidų kiekio kraujyje padidėjimas; hemoglobino, neutrofilų ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas);
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodikliai;
- limfocelė;
- raumens skausmas;
- pykinimas;
- burnos išopėjimas;
- skausmas;
- pankreatitas;
- perikardo eksudacija;
- pleuros eksudacija;
- pneumonija;
- neinfekcinis pneumonitas;
- plaučių alveolių proteinozė;
- plionefritas;
- bėrimas;
- inkstų nepakankamumas;
- inkstų kanalėlių nekrozė;
- sepsis;
- chirurginės žaizdos komplikacijos;
- trombocitopenija;
- trombotinė trombocitopeninė purpura;
- šlapimo organų infekcija;
- venų tromboembolija;
- virusinės, bakterinės ir grybelinės infekcijos;
- vėmimas;
- žaizdų infekcija.

#### 8.0 „ABSORB“ BKA SISTEMOS KLINIKINIAI TYRIMAI

#### 8.1 ABSORB klinikinis tyrimas

ABSORB klinikinis tyrimas yra perspektyvinis vienos šakos, atviras, daugiacentris, tarptautinis klinikinis tyrimas, skirtas BKA saugumui ir veikimui vainikinėse arterijose įvertinti. Buvo numatyta tirti ne daugiau kaip 30 pacientų (A kohortą), o vėliau apytiksliai 80 pacientų (B kohortą) maždaug 10 klinikinį centrų Europoje, Azijos ir Ramiojo vandenyno regione.

**Tinkamumo kriterijai.** Ne jaunesni kaip 18 metų pacientai, turintys stenokardijos, miokardo išemijos požymių arba teigiamą funkcinio tyrimo rezultatą; vaisingos moterys, kurių nėštumo testo, atlikto 7 dienas prieš numatomą procedūrą, rezultatas neigiamas ir kurios naudoja veiksmingą kontracetivinę metodą dalyvavimo šiame klinikiniam tyime metu; ir pacientai, kurie prieš įtraukimą į tyrimą pasirašė asmenis informuoto sutikimo formą. Angiografiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai yra tokie: nominalusis kraujagyslės skersmuo – 3,0 mm; pažais ligės < 8 mm, verinant vizualiai išplėčiama iki <14 mm, kai naudojamas 3,0 x 18 mm karkasas; procentais išreikšta skersmens stenozė (> DS) ≥ 50 % ir < 100 %; TIMI tėkmė ≥ 1. Pagrindiniai angiografiniai įtraukimo kriterijai yra tokie: aortos angos vieta; kairioji pagrindinė vieta 2 mm nuo LAD arba LCX pradžios; didelis vingiuotumas proksimalinėje pusėje nuo pažaidos arba pažaidoje; smailus kampas (≥ 90°); didelė kalcifikacija; pakartotinė stenozė po ankstesnės intervencijos; tikslinė kraujagyslė su trombu; kliniškai itin reikšmingos pažaidos tikslinėje kraujagyslėje arba šoninėje šakoje.

**Gydymo strategija.** Tikslinės pažaidos išplėtimas buvo privalomas. Nebuvo leidžiama persidengti plaučiuose „Absorb“ BKA. Gydoma su atitinkamo ilgio persidengiančiu XIENCE V stentu, o jojegiu nėra – su CYPHER<sup>®</sup> sirolima išskiriančiu stentu; gydyti su „Absorb“ BKA neleidžiama. Perplėtimas buvo atliekamas operatoriaus sprendimu, tačiau tik naudojant tokio dydžio balionėlį, kuris atitinka karkaso ribas.

**Antiagregacinis gydymas.** Tiriamieji, kuriems nebuvo taikomas antiagregacinis gydymas, turėjo gauti ≥ 300 mg įsotinamąjį klopidogrelą bisulfato dozę ir ≥ 300 mg aspirino nuo 6 iki 72 valandų prieš numatomą procedūrą, tačiau ne vėliau, nei praėjus 1 valandai po procedūros. Implantuojant karkasą visiems pacientams turėjo būti taikomas antiagreguliantų arba kitoks klinikinio centro prižiūros standarte numatytas gydymas. Visiems pacientams mažiausiai 6 mėnesius kasdien buvo skiriama po 75 mg klopidogrelą bisulfato ir po ≥ 75 mg aspirino kasdien klinikinio tyrimo laikotarpiu (5 metus). Pacientams, kuriems išvystėsi įtraurimas klopidogrelu bisulfatu, buvo pradėtas skirti tiklopidino hidrochloridas, kurio dozė buvo nustatyta, atsižvelgiant į standartinę ligoninės praktiką.

<sup>1</sup> „Certican“<sup>™</sup> vaistų išrašymo lapas, paskutinio pakeitimo data – 2013 m. gegužės 21 d. „Novartis“.

<sup>2</sup> „Aflinor“<sup>™</sup> preparato charakteristikų santrauka, paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data – 2013 m. lapkritis. „Novartis“.

#### 8.2 ABSORB A kohorta

#### 8.2.1 Metodika ir esama būklė

J A kohortą nuo 2006 m. kovo 7 d. iki 2006 m. liepos 18 d. keturiuose klinikinioose centruose Europoje ir Naujojoje Zelandijoje buvo įtraukta iš viso 30 pacientų.

ABSORB A kohortos tyrimo pacientams, turintiems vieną *de novo* natūralios vainikinės arterijos pažaidą, buvo implantuotas „Absorb“ A kohortos BKA. Įtraukimo į tyrimą pradžioje naudotas 3,0 x 12 mm dydis. 3,0 x 18 mm dydis buvo tikiamas vėlesniam įtraukimo į tyrimą etape ir naudotas tik 2 pacientams.

Šiuo metu prieinami 30, 180, 270 dienų, 1 metų, 18 mėnesių, 2, 3, 4 ir 5 metų klinikinio stebėjimo duomenys, taip pat angiografiniai, IVUG, IVUG-VH, palpografijos, OKT duomenys 180-ą dieną ir 2-ais metais. Taip pat yra MSCD duomenys 18-ą mėnesį ir vainikinių arterijų vazomotorinio tyrimo duomenys 2-ais metais. Daugiau ABSORB A kohortos klinikinį stebėjimų nebus atliekama, nes 5 metų kontrolinis vizitas buvo paskutinis vizitas.

#### 8.2.2 Klinikiniai rezultatai 5-ais metais

5-ais metais išeminio MACE (apibūdinamas kaip kardialinės mirties, MI ar išeminės TLR sudėtinis vertinimo kriterjus) dydis buvo 3,4 % (4 **lentelė**). Buvo tik vienas ne Q bangos MI (troponino kiekis 2,21 µg/l), susijęs su tėkmės nerbojančią stenozės gydymu (QCA skersmens stenozė 42 % „Absorb“ BKA implantuojant 46 dienomis anksčiau pacientui, kuriam buvo vienos anginos epizodas esant ramybės būsenai be išemijos požymių elektrokardiogramoje. Dėl suprantamų saugumo priežasčių polimerinis karkasas buvo padengtas vaistą išskiriančiu metaliniu stentu. Tarp 6-o mėnesio ir 5-ą metų naujo MACE neužikčiuota. Nebuvo karkaso trombozės atvejų pagal protokolą ar Akademinių tyrimų konsorciumo (ARC) apibrėžimus.

| Hierarchiniai dydžiai                                                | 6 mėnesiai (N = 30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12 mėnesiai (N = 29) † | 2 metai (N = 29) † | 3 metai (N = 29) † | 4 metai (N = 29) † | 5 metai (N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Kardialinė mirtis %</b>                                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| <b>MI % (n)</b>                                                      | 3,3 (1)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| Q bangos MI                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| Ne Q bangos MI                                                       | 3,3 (1)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| <b>Išeminė TLR %</b>                                                 | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| PCI                                                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| AKJO                                                                 | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| <b>Išeminis MACE (kardialinė mirtis, MI arba išeminis TLR) % (n)</b> | 3,3 (1)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,4 (1)*               | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           | 3,4 (1)*           |
| <b>Karkaso trombozė %</b>                                            | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                      | 0                  | 0                  | 0                  | 0                  |
| <b>Pastabos.</b>                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Į vardiklį įneįtraukti tiriamieji, kurių stebėjimo duomenų nėra, ir tiriamieji, kurie nepatyrė nė vieno iš šių įvykių: mirties, MI, revaskularizacijos (TLR, TVR, NTVR).</li> <li>† Vienas tiriamasis oficialiai patirėtaukė iš tyrimo po 6 mėnesius.</li> <li>* Šiam tiriamajam taip pat atlikta TLR, nelaikoma ID-TLR (DS (skersmens stenozė) – 42 %); po procedūros jam padidėjęs troponino kiekis buvo laikomas ne Q bangos MI ir jis mirė dėl Hodžkino ligos 888-ą dieną po procedūros.</li></ul> |                        |                    |                    |                    |                    |

#### 8.2.3 Angiografiniai, IVUG ir OKT rezultatai 180-ą dieną ir 2-ais metais

QCA rezultatai buvo renkami nuo pradinio momento, po procedūros, po 180 dienų ir 2 metų. 180-os dienos duomenys rodo primingą vėlyvą karkaso tekimą Q 43 ± 0,37 mm, galbūt dėl bioktyvūs remodeliacijos arba vėlyvo mechaninio atšakimo. Nuo 180 dienų iki 2 metų vėlyvo karkaso netekimo pokytis buvo labai nedidelis (0,48 ± 0,28 mm).

180-os dienos pilkosios skėties intravaskulinio ultragarsinio tyrimo (IVUG) analizė parodė reikšmingą vidutinio spindžio ploto sumažėjimą (6,04 ± 1,12 mm<sup>2</sup> po procedūros, palyginti su 5,19 ± 1,33 mm<sup>2</sup> 180-ą dieną, p < 0,001). Kraujagyslės plotas nepasikeitė nuo pradinio momento iki 180-os dienos kontrolės (13,49 ± 3,74 mm<sup>2</sup>, palyginti su 13,79 ± 3,84 mm<sup>2</sup>), tai reiškia, kad nebuvo atlikas svarbus plečiavimas ar siaurinamas pakartotinis modelavimas. 2-ais metais pilkosios skėties IVUG pagrindinio duomenys – padidėjęs mažiausias spindžio plotas ir vidutinis spindžio plotas (tūris) kartu su reikšmingu sumažėjusiu pokitelės ploto (tūriu) 6-ą mėnesį ir 2-ais metais.

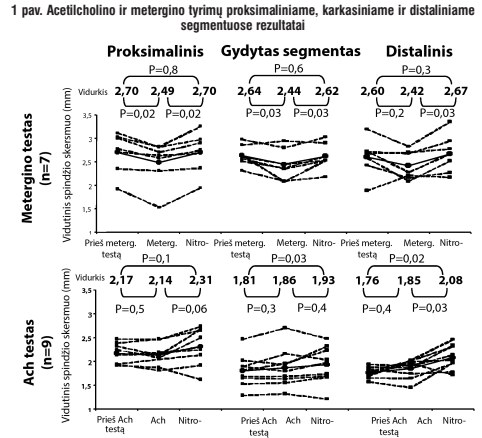
180-ą dieną OKT grupėje (n = 13) iš viso buvo 671 matoma atrama, kurią buvo galima įvertinti vizualiai, tai parodė, kad 93 % vertintų atramų buvo prigridusios prie kraujagyslės sienelės ir 99 % atramų buvo pasidengiusios audiniais. Serijinė OKT grupė (n = 7) turėjo nemažai duomenų po procedūros, 180-ą dieną ir 2-ais metais (ketinama gydyti populiacija). Matomų atramų skaičius sumažėjo nuo 403 (pradinio momento) iki 368 (180-ą kontrolės dieną) ir iki 264 (2-ais kontrolės metais) (34,5 % sumažėjimas per dvejus metus), jos visos buvo gerai pasidengiusios ir prigridusios prie kraujagyslės sienelės. Iiklinikinė analizė, kuria tiesiogiai lyginama OKT prieš eksplantaciją su histologiniu tyrimu po eksplantacijos, rodo, kad nebuvo korelacijos tarp OKT matomų sąvybių buvimu ar nebuvimu (matoma atrama) ir poliakidų polimero buvimu ar nebuvimu kraujagyslėje. Todėl vizualinės OKT sąvaybės (matomos atramos) ne visomet rodo reorganizacijos nebuvimą, tačiau OKT matomos atramos nebuvimas patvirtina reorganizaciją. Spindžio forma buvo tolygi, su lygiais, aiškiais kraštais visais atvejais ir nebuvo apkitia audinių spindinyje. Svarbu paminėti, kad minimalus ir vidutinis spindžio plotas statistiškai patikimai sumažėjo po procedūros ir 180-os dienos, tačiau skaičiais padidėjo tarp 180-os dienos ir 2-ų metų.

#### 8.2.4 Vazomotorinės funkcijos rezultatai 2-ais metais

Vazomotorinė funkcija prieš gydymą segmentą (proksimalinė dalis), gydymame (su karkasu) segmente ir už jo (distalinė dalis) 2-ais metais buvo vertinta naudojant nuo endotelio nepriklausomą vazokonstrikcinių metilergonovino maleatą (meterginas, „Novartis“, Bazelis, Šveicarija) arba nuo endotelio priklausomą vazozaktyviąją medžiagą acetilcholiną („Ovisot“, „Daiichi-Sankyo“, Tokijas, Japonija), priklausomai nuo vietos praktikos.

Metergino grupėje (n = 7) reikšminga vazokonstrikcija buvo pastebėta proksimaliniam segmente ir segmente su karkasu (1 **pav.**). Nors acetilcholino grupėje (n = 9) bendras kraujagyslės dydžio pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, vazodilatacija buvo pastebėta penkiems pacientams. Nitratui sukėlė reikšmingą vazodilataciją segmente su karkasu ir distaliniam segmente, palyginti su pradinio lygiu (prieš acetilcholiną) 2-ais metais. Šie

rezultatai rodo, kad gydytuose segmentuose, galimas dalykas, atkuriami vazomotorinė funkcija rezorbuvisis „Absorb“ A kohortos BKA. Daugiau duomenų apie poveikį kraujagyslėms bus surinkta iš tebevydomų klinikinių tyrimų. Naudojant tolydžių tinkamųjų Wilcoxon ženklų kriterijų atlikas porinis palyginimas tarp skirtingų laiko momentų.



### 8.2.5 Apatarimas

Atlikus šį perspektyvinį vienos grupės atvirąjį tyrimą paaiškėjo, kad „Absorb“ BKA yra tinkamas ir saugus praėjus 30 dienų po implantacijos: 100 % sėkminga procedūra; 94 % prietaiso tinkamumas; sėkminga tikslinės pažaidos revaskularizacija – visa tai rodo angiografiją ir IVUG analizę po procedūrą. Pukius tinkamumas saugumas išlieka iki 5 metų be kardialinio mirčių, be išsėminės TLR arba užfiksuotų karkaso trombozų ir užfiksuotus tik vienas ne Q bangos MI tyrimu. Nepaisant netaikytos tenopindorio vaistų vartojimo, net 5 metus nebuvo karkaso trombozės ir papildomų išsėminių klinikinių tikslinės pažaidos pakartotinės stenozės požymių. Keli vaizdiniai tyrimai atskleidė kelis svarbius radinius. 180-ą dieną buvo pastebėtas primingas angiografinis karkaso netikimas 0,43 mm. Iki šiuo dienos nei pastebėjimas anksčiau su XIENCE V 6-ą mėnesį (SPIRIT FIRST), galbūt dėl biologiklio aktyvūs remodeliacijos arba vėlyvo mechaninio surimo. IVUG rezultatai parodė mažą intrakarkasinę neointimios hiperplaziją; 5,32 % karkaso tūrio obstrukcija, 4,09 mm<sup>2</sup> karkaso neointimos tūris. Tai patvirtino teigiama vaistų poveikio slopinant pakartotinę stenozę.

2-ais metais angiografijos rezultatai parodė priimtą 2 metų vėlyvą karkaso netikimą 0,48 mm su minimaliais pokyčiais nuo 6-o mėnesio (0,43 mm) iki 2-ų metų. Ir IVUG, ir OKT duomenys, priešingai, parodė vėlyvą spindžio padidėjimą nuo 6-o mėnesio iki 2-ų metų. Prieštarai vėlyvą spindžio dydžio pokyčių tarp angiografijos ir vaizdinio arterijų vaizdinio tyrimų duomenys bus patvirtinti ateityje atlikus klinikinius tyrimus. 2-ais metais molekulinis svoris ir masė sumažėjo taip, kad išnyko echogeniškas. Šios atramos daugiau nebuvo apžatstos intravaskulinio ultragarsu, todėl taip neprieinamos kai kurios IVUG matomos savybės. Buvo pastebėtos kelių pacientų atliekant OKT matomos savybės, susijusios su kraujagyslės gijimu. Atlikus OKT tyrimą nustatyta, kad šių pacientų kraujagyslės sienelės struktūra yra optiškai homogeniška, todėl, atsižvelgiant į galimą kraujagyslės judesį atkurti, galima teigti, kad arterija gija.

### 8.3 ABSORB B kohorta

#### 8.3.1 Metodika ir esama būklė

Remiantis guru „Absorb“ A kohortos BKA sistemos saugumu A kohortoje, ABSORB tyrimas B kohorta buvo pradėta 2009 m. kovo 19 d., siekiant įvertinti „Absorb“ BKA sistemos perspektyvumą, atvira daugiacentrinė registre. Buvo įtraukti tiriamieji, turintys ne daugiau kaip dvi de novo natūralios vaikininės arterijos pažaidas atskirose epikardo kraujagyslėse su vaizdai lygtinai 3,0 mm nominaliuoju kraujagyslės skersmenu ir ≤ 14 mm ilgio pažaida (-omis). Jiems gydymoje pažaidoje buvo implantuotas vienas 3,0 x 18 mm „Absorb“ BKA. Šiame tyrimo dalyvavo dvylika klinikinių centrų Europoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje. 101 pacientas (45 pacientai) 1 grupėje, kur kontrolė vaizdinio tyrimu atliekama 180-ą dieną ir 2-ais metais, ir 56 pacientai 2 grupėje, kur kontrolė vaizdinio tyrimu atliekama 1-ais ir 3-iais metais) įtraukimas į B kohortą baigtas 2009 m. lapkričio 6 d. Šiuo metu yra klinikiniai duomenys, gauti po procedūros, 6-ą mėnesį, 9-ą mėnesį, 1-ais, 2-ais ir 3-iais metais. Be to, gauti 1 grupės tiriamųjų 2-ų metų angiografiniai ir IVUG rezultatai ir tie patys 2 grupės tiriamųjų 1-ų ir 3-ų metų rezultatai. Kontrolė tebevyksta. Pacientai bus stebimi 5 metus.

#### 8.3.2 Visos B kohortos klinikiniai rezultatai

5 lentelėje pateikti ABSORB B kohortos klinikinio tyrimo visų tiriamųjų klinikiniai rezultatai 3-iais metais (101 tiriamasis).

| 5 lentelė. B kohortos hierarchiniai klinikiniai rezultatai (ITT populiacija) |          |            |            |         |          |           |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|------------|---------|----------|-----------|
|                                                                              | 30 dieny | 6 mėnesiai | 9 mėnesiai | 1 metai | 2 metai  | 3 metai   |
|                                                                              | N = 101  | N = 101    | N = 101    | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Kardialinė mirtis %                                                          | 0        | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| MI % (n)                                                                     | 2,0 (2)  | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Q bangos MI                                                                  | 0        | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| Ne Q bangos MI                                                               | 2,0 (2)  | 3,0 (3)    | 3,0 (3)    | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Išsėminė TLR % (n)                                                           | 0        | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| PCI                                                                          | 0        | 2,0 (2)    | 2,0 (2)    | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| AKJO                                                                         | 0        | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |
| Išsėminis MACE (kardialinė mirtis, MI arba išsėminė TLR) % (n)               | 2,0 (2)  | 5,0 (5)    | 5,0 (5)    | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Karkaso trombozė (%)                                                         | 0        | 0          | 0          | 0       | 0        | 0         |

Duomenys yra išreikšti procentais (pacientų skaičius); MACE – kardialinė mirtis, MI arba išsėminė TLR

\* Vieno tiriamojų stebėjimas nutrūko po 2-ų metų vizito.

Visoje B kohortoje (101 pacientas) buvo trys ne Q bangos MI, iš jų du įvyko hospitalizacijos metu ir vienas – 43-ą dieną po procedūrą. Per 3 metus registracijos septynis išsėminės TLR atliekant PCI. Bendras MACE dažnis 3-iais metais buvo 10,0 % ir nebuvo kardialinės mirties ar karkaso trombozės pagal protokolą arba ARC apibrėžimą tyrimu.

3-ų metų visos B kohortos (101 pacientas) rezultatai skaičiai didesni nei A kohortos (30 pacientų) rezultatai 3-iais metais. Klinikiniai rezultatai 30-ą mėnesį rodo atitinkamai 3,4 % ir 10,0 % MACE dažnį ABSORB A kohortoje ir B kohortos grupėse. Be to, nei vienoje grupėje nebuvo kardialinės mirties ar karkaso trombozės, nustatytas B kohortos klinikiniai rezultatai toliau patvirtina veikimo ir saugumo duomenis, nustatytus A kohortos tyrimu.

#### 8.3.3 Angiografiniai, IVUG ir OKT rezultatai 180-ą dieną, 1-ais, 2-ais ir 3-iais metais

180-os dienos angiografiniai B kohortos 1 grupės (B1 kohorta) rezultatai rodo vėlyvą 0,19 mm netikimą (N = 42), kuris yra gerai palyginamas su 0,10 mm vėlyvu 3,0 x 18 mm XIENCE V everolimo išsiskiriančio vaikininės arterijos stento sistemos (XIENCE V EECSS) netikimu (N = 23), užfiksuotą SPIRIT FIRST „First-In-Man“ tyrimu, ir reikiška teigiama pagerėjimą nuo 0,43 mm vėlyvo netikimo (N = 26) A kohortoje.

180-ą dieną B1 kohortos IVUG rezultatai parodė ribotą intrakarkasinę neointimos hiperplaziją, tūrio obstrukcija (VO) buvo 1,2 % (N = 40), o neointimos hiperplazija buvo 0,08 mm<sup>2</sup> (N = 40). Šie rezultatai palankiai lyginami su XIENCE V EECSS tyrimu SPIRIT FIRST (VO – 8,0 % [N = 21], o NIH plotas – 0,56 mm<sup>2</sup> [N = 21]) ir su A kohortoje (VO – 5,3 % [N = 25], o NIH plotas – 0,29 mm<sup>2</sup> [N = 25]). Kaip pastebėta A kohortoje, 6-o mėnesio IVUG rezultatai rodo statistiškai patikimą vidutinio spindžio plotą sumažėjimą (6,60 ± 1,22 mm<sup>2</sup> [N = 37] po procedūros, palyginti su 6,37 ± 1,12 mm<sup>2</sup> 180-ą dieną [N = 37], p = 0,0048). Kraujagyslės plotas liko palyginamas nuo pradinio momento iki 180-os dienos kontrolės (14,22 ± 3,75 mm<sup>2</sup> [N = 37], palyginti su 14,49 ± 3,67 mm<sup>2</sup> [N = 37]), ir tai reikiška, kad nebuvo atlikta svarbi plečiavimo ar siaurinaimo remodeliacija.

1-ų metų angiografiniai rezultatai iš B kohortos 2 grupės (B2 kohorta) rodo vėlyvą 0,27 mm netikimą (N = 56), o tai lyginama su 0,23 mm vėlyvu 3,0 x 18 mm XIENCE V netikimu (N = 22), užfiksuotą SPIRIT FIRST tyrimu. 1-ais metais B2 kohortos (N = 54) IVUG rezultatai parodė ribotą intrakarkasinę neointimos hiperplaziją ir karkaso ploto obstrukcijos procentas bei neointimos hiperplazijos rodiklis buvo minimalūs (atitinkamai 1,43 % ir 0,09 mm<sup>2</sup>). Ilgainiui pastebimas statistiškai patikimas, tačiau klinikiai nesvarbus visų poklaidės ploto padidėjimas kartu padidėjus kraujagyslės plotui. Be to, bendras vidutinio ploto liko stabilus per laikotarpį nuo procedūros (6,31 ± 0,95 mm<sup>2</sup>) iki 1-ų metų (6,33 ± 1,17 mm<sup>2</sup>). Remiantis OKT duomenimis, vidutinis ir mažusias karkaso plotas per laikotarpį nuo procedūros iki 1 metų statistiškai patikimai nepakito (N = 21). Pastebėtas nežymus minimalus spindžio ploto sumažėjimas, o vidutinis spindžio plotas gerokai sumažėjo dėl neointimos ploto didėjimo (1,34 ± 0,67 mm<sup>2</sup>), tačiau šis pokytis nebuvo klinikiai reikšmingas. Spindžio ploto stenozė statistiškai reikšmingai padidėjo nuo 20,2 % po procedūros iki 26,9 % 1-ais metais, tačiau tai nebuvo klinikiai reikšminga. Šie duomenys rodo, kad karkaso plotas nesumažėjo.

B kohortos 1 grupės (B1 kohorta) vaizdinio tyrimų rezultatai 2 metais parodė karkaso vėlyvą angiografinį netikimą 0,27 mm (N = 38) ir tai atliko vėlyvą netikimą, užfiksuotą 1 metais B kohortos B2 grupėje, tačiau jis yra mažesnis nei 0,33 mm (N = 83), kaip registruota XIENCE V SPIRIT I tyrimu. IVUG duomenys 2 metais (N = 33) atskleidė faktus, unikalius „Absorb“ BKA, t. y. vidutinio karkaso ploto padidėjimą tarp 6 mėnesių ir 2 metų (6,42, palyginti su 7,08 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001). Šis padidėjimas buvo didesnis nei pastebėtas neointimos hiperplazijos padidėjimas ir buvo fiksuotas kartu su vėlyvu vidutinio spindžio ploto padidėjimu (6,36, palyginti su 6,85 mm<sup>2</sup>, p = 0,0105). IVUG duomenys buvo pateikti su lyginamomis porinėmis (serijinėmis) analizėmis po procedūros, 6 mėnesių ir 2-ais metais. Panašiai OKT duomenys (N = 23) buvo pateikti su porinėmis (serijinėmis) analizėmis ir parodė, kad nuo 6-o mėnesio iki 2-ų metų vidutinis atramos pagrindo plotas sumažėjo nuo 0,20 iki 0,15 mm<sup>2</sup> (p < 0,0001), vidutinis neointimos plotas padidėjo, tačiau išliko minimalus 2-ais metais (1,43, palyginti su 2,11 mm<sup>2</sup>, p < 0,0001), o vidutinis spindžio plotas liko nepakitęs. Be to, vidutinis karkaso plotas padidėjo nuo 7,47 iki 8,24 mm<sup>2</sup> (p = 0,0155) nuo procedūros momento iki 2-ų metų ir tai rodo karkaso mechaninio vientsiuomenio netikimą bei galimą kraujagyslės plėtimąsi. Karkaso pagrindo pasidengimas neointima beveik baigėsi 6-ą mėnesį (98 %) ir 2-ais metais (99 %).

Praėjus 3 metams po procedūros B kohortos 2 grupės IVUG rezultatai (B2 kohorta, N = 44) rodo karkaso padidėjimą (vidutinis karkaso plotas 6,35 ± 0,99 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 7,08 ± 1,55 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p < 0,0001) ir vidutinio spindžio ploto padidėjimą (6,35 ± 1,17 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 6,81 ± 1,62 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p = 0,0006), itin didus vėlyvas spindžio padidėjimas, nes kraujagyslės plotas liko nepakitęs (vidutinis kraujagyslės plotas 14,43 ± 2,64 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 14,58 ± 2,67 mm<sup>2</sup> 3-iais, p = 0,407) nepriklausomai nuo neointimos ploto padidėjimo (0,40 ± 0,13 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p = 0,0001). OKT rezultatai 3-iais metais (N = 18) taip pat rodo karkaso padidėjimą tarp 1-ų ir 3-ų metų (vidutinis karkaso plotas 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p = 0,0008). Spindžio plotas išliko santykinai nepakitęs (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p = 0,679). Kraujagyslės plotas nebuvo matuojamas, nes OKT negalėdama užtikrinti išorinio elastinio skersmens. Taigi neointimos hiperplazija išliko nedidelė, nors ji nuo 1-ų iki 3-ų metų didėjo (vidutinis neointimos plotas 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> 1-ais metais, palyginti su 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> 3-iais metais, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Apatarimas

Iš viso buvo įtrauktas 101 pacientas su klinikiniais 3 metų visos kohortos duomenimis. Be to, yra 45 pacientai B1 kohortos 180-os dienos ir 2-ų metų vaizdinio tyrimo duomenimis bei B2 kohortos 56 pacientų 1-ų ir 3-ų metų duomenys. Apiskritai „Absorb“ BKA sistema užtikrino tinkamumą 3-iais metais beveik (98 % procedūros sėkme ir 100 % prietaiso tinkamumas) ir saugumą iki 3 metų po implantacijos. 3-iais metais MACE dažnis išliko mažas – atitinkamai 3,4 % ir 10,0 % ABSORB A ir B kohortų grupėse. Be to, nei vienoje kohortoje nebuvo kardialinės mirties ar karkaso trombozės atvejų. Remiantis šiais rezultatais, veikimas ir saugumas toliau bus nustatomas A ir B kohortų tyrimuose.

B kohortos vaizdinio tyrimo rodo, kad vėlyvas angiografinis netikimas, atrodo, stabilizuojasi tarp 1-ų ir 3-ų metų. B1 ir B2 grupių IVUG rezultatai rodo vėlyvą karkaso ir spindžio skersmens išsiplėtimą atitinkamai nuo 6-o mėnesio iki 2-ų metų ir nuo 1-ų iki 3-ų metų ir tai atitinka OKT nustatytą karkaso išsiplėtimą. Remiantis šiais rezultatais darytina prielaida, kad vykstant karkaso biorezorbcijai netenkama struktūros vientsiuomenis. Tai unikalus biorezorbcijos kraujagyslių karkasų fenomenas, jis yra priešingas kai kuriems serijiniams metalinių DES IVUG vaizdams, kai vėlyvas spindžio išsiplėtimas nebuvo pastebėtas. Kontrolė tebevyksta. Pacientai bus stebimi 5 metus.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijik MA, Legrand V, Ruzlyo W, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tjissen JG, Miquel-Hebert K, Velthof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JJ. Two-year clinical, angiographic, and intracoronary 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 Aug;2(4):339-47.

### 8.4 ABSORB EXTEND

ABSORB EXTEND tyrimo pirminis tikslas – testuoti „Absorb“ BKA sistemos saugumo ir veikimo vertinimą įtraukus didesnę pacientų skaičių įvairiose visų pasaulio vietovėse. Šiame tyrimu renkami klinikiniai duomenys be poveikio daugeliui vaizdinio tyrimų. Gydymas pažaidos yra siek tiek sudėtingesnis nei ankstesniuose ABSORB tyrimuose. Leidžiamas ilgesnis pažaidos, naudojant planuojamą „Absorb“ BKA persidengimą arba ilgesnius „Absorb“ BKA, kai tik lygi atsirasi. Šiame skyryje apibendrinamas tyrimo modelis ir tarpiniai klinikiniai ABSORB EXTEND tyrimo rezultatai.

#### 8.4.1 Metodika ir esama būklė

ABSORB EXTEND yra perspektyvinis, vienos šakos, atviras klinikinis tyrimas, į kurį planuojama registruoti iki 1000 tiriamųjų 100 tyrimų centrų visame pasaulyje. Kiekvienam tiriamajam bus gydymas daugiausia dvi de novo natūralios vaikininės kraujagyslės pažaidos skirtingose epikardinėse kraujagyslėse. Į ABSORB EXTEND tyrimą gali būti registrujami tiriamieji, kurių tikslinės pažaidos ilgis yra ≤ 28 mm, o kontrolinės kraujagyslės dydis tinkamas gydyti su „Absorb“ BKA. Nuo registracijos į tyrimą pradžios buvo tiekiamas 3,0 x 18 mm „Absorb“ BKA. 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 ir 3,5 x 28 mm tyrimu buvo naudojami, kai tik pradėti tiekti. Įtraukimas į ABSORB EXTEND tyrimą baigtas įtraukus 807 pacientų 2013 m. spalį. Pacientai bus stebimi iki 3 metų.

#### 8.4.2 Klinikinių rezultatų iki 1 metų santrauka (tarpinių duomenų ribinė reikšmė)

Iš visų 605 pacientų, registruotų į ABSORB EXTEND tyrimą iki 2012 m. gruodžio 3 d., gauti atitinkami 37-os dienos (30 dieny ± 7 dieny laugais), 194-os dienos (180 dieny ± 14 dieny laugais) ir 393-os dienos (365 dieny ± 28 dieny laugais) 591, 537 ir 450 tiriamųjų klinikinio stebėjimo duomenys (6 lentelė). Sudėtinai vertinimo kriterijai pateikti naudojant protokolą MI apibrėžimus. Sudėdamei vertinimo kriterijai pagrįsti nehierarchiniais skaičiais, nebent nurodyta kitaip.

6 lentelė. ABSORB EXTEND tiriamiesiems pasirodžiusių išsėminių nepageidaujamų reiškių skaičius per 393 dienas (visų tiriamųjų registruota populiacija)

| Reiškiniai               | ABSORB EXTEND 0-37 dienos (N = 591) | ABSORB EXTEND 0-194 dienos (N = 537) | ABSORB EXTEND 0-393 dienos (N = 450) |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hierarchiniai MACE       | 2,4 % (14/591)                      | 3,0 % (16/537)                       | 4,2 % (19/450)                       |
| Hierarchiniai TVF        | 2,4 % (14/591)                      | 3,4 % (18/537)                       | 4,7 % (21/450)                       |
| Nehierarchiniai skaičiai |                                     |                                      |                                      |
| Kardialinė mirtis        | 0,2 % (1/591)                       | 0,2 % (1/537)                        | 0,2 % (1/450)                        |
| MI                       | 2,4 % (14/591)                      | 2,8 % (15/537)                       | 2,9 % (13/450)                       |
| QMI                      | 0,7 % (4/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 0,9 % (4/450)                        |
| NQMI                     | 1,7 % (10/591)                      | 2,2 % (12/537)                       | 2,0 % (9/450)                        |
| Išsėminė TLR             | 0,3 % (2/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 1,8 % (8/450)                        |
| Išsėminė ne TLR          | 0,0 % (0/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 0,9 % (4/450)                        |
| Karkaso trombozė         | 0-30 dienos                         | 0-194 dienos                         | 0-393 dienos                         |
| Nustatytas               | 0,3 % (2/591)                       | 0,4 % (2/536)                        | 0,7 % (3/449)                        |
| Galimas                  | 0,2 % (1/591)                       | 0,2 % (1/536)                        | 0,2 % (1/449)                        |
| Nustatytas/ galimas      | 0,5 % (3/591)                       | 0,6 % (3/536)                        | 0,9 % (4/449)                        |

**Pastaba.** Tiriamieji skaičiuojami tik kartą kiekvieno įvykio atveju kiekvieno laikotarpio. **Pastaba.** Visi lentelės šalia apskaičiuoti pagal duomenis iš ribinės reikšmės duomenų 2012 m. gruodžio 3 d.

37-os dienos 2,4 % MACE ir TVF dydis buvo nulėmtas MI įvykiu (10 NQMI ir 3 QMI hierarchiškai), kurie visi buvo susiję su tikslinėmis kraujagyslėmis. Pagal ARC apibrėžimą buvo viena kardialinė mirtis. Bendras nehierarchinis MI dydis 37-ą dieną buvo 2,4 % (14/591) (10 NQMI ir 4 QMI).

MACE dydis padidėjo iki 3,0 % 6-ą mėnesį, tai daugiausia lėmė 15 hierarchinių MI ir 1 kardialinė mirtis. TVF dydis 6-ą mėnesį buvo 3,4 % (18/537) (1 kardialinė mirtis, 15 MI ir 2 išsėminės ne TLR hierarchiškai). Vieno paciento, kuris mirė 108-ą dieną, mirtis buvo vertinama kaip kardialinė mirtis pagal ARC kardialinės mirties apibrėžimą (0,2 % 194-ą dieną, 1/537). Šiam pacientui į tikslinę pažaidą nebuvo implantuojamas „Absorb“ BKA, nes juo buvo sunku kirsti pažaidą. Vietoj jo buvo implantuotas metalinis everolimo išsiskiriančias stentas. Per tą patį laikotarpį išsėminės TLR dažnis buvo 0,6 % (3/537) dėl 2 išsėminių TLR įvykių su PCI ir 1 išsėminės TLR įvykių su AKJO pasireiškimu. Išsėminės ne TLR TVF dažnis buvo 0,6 % (3/537) dėl 2 išsėminių ne TLR TVF įvykių atlikus AKJO ir 1 išsėminės ne TLR TVF įvykių atlikus PCI pasireiškimu.

1-ais metais MACE dažnis buvo 4,2 % (19/450) (1 kardialinė mirtis, 13 MI (pagal protokolą) ir 5 išsėminės TLR hierarchiškai). TVF dažnis buvo 4,7 % (21/450) (1 kardialinė mirtis, 13 MI (pagal protokolą), 5 išsėminės TLR ir 2 išsėminės ne TLR TVR hierarchiškai). Bendras nehierarchinis MI dydis (pagal protokolą) 393-ą dieną buvo 2,9 % (13/450) (9 NQMI ir 4 QMI).

#### 8.4.3 Klinikinių rezultatų iki 2 metų santrauka (tarpinių duomenų ribinė reikšmė)

Pirmųjų 250 pacientų, kurie buvo stebimi 2 metus (758 dienas), pogrūpėje (2013 m. liepos 19 d.) kardialinio mirčių nebuvo, o 758-ą dieną MACE ir dažnis buvo mažas (7,3 %). TLF ir TVF dažniai taip pat buvo maži, atitinkamai 6,9 ir 8,1 %. Be to, ARC nustatytos ir galimos trombozės dažnis per 758 dienas šioje populiacijoje buvo 0,8 %.

7 lentelė. ABSORB EXTEND tiriamiesiems pasirodžiusių išsėminių nepageidaujamų reiškių skaičius per 758 dienas (250 tiriamųjų registruota populiacija)

| Reiškiniai                     | 30 dieny, n = 250 (30 ± 7 dienos) | 6 mėnesiai, n = 250 (180 ± 14 dieny) | 1 metai, n = 250 (365 ± 28 dienos) | 2 metai, n = 250 (730 ± 28 dienos) |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Hierarchiniai, pagal protokolą |                                   |                                      |                                    |                                    |
| MACE                           | 2,0 % (5/250)                     | 2,8 % (7/250)                        | 4,4 % (11/250)                     | 7,3 % (18/248)                     |
| TVF                            | 2,0 % (5/250)                     | 3,2 % (8/250)                        | 4,8 % (12/250)                     | 8,1 % (20/248)                     |
| TLF                            | 2,0 % (5/250)                     | 2,8 % (7/250)                        | 4,4 % (11/250)                     | 6,9 % (17/248)                     |
| Nehierarchiniai skaičiai       |                                   |                                      |                                    |                                    |
| MI (pagal protokolą)           | 2,0 % (5/250)                     | 2,4 % (6/250)                        | 2,8 % (7/250)                      | 4,0 % (10/248)                     |
| Kardialinė mirtis              | 0,0 % (0/250)                     | 0,4 % (1/250)                        | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/248)                      |

|                                     |               |               |               |                |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Išeminė TLR                         | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/250) | 2,0 % (5/250) | 4,0 % (10/248) |
| Išeminė ne TLR TVR                  | 0,0 % (0/250) | 0,4 % (1/250) | 0,8 % (2/250) | 2,0 % (5/248)  |
| Karkaso trombozė (AFC nust./galim.) | 0,4 % (1/250) | 0,4 % (1/249) | 0,8 % (2/249) | 0,8 % (2/246)  |

- Duomenys išreikšti % (tiriamųjų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius/tiriamųjų skaičius)
- TLR – tikslinės pažaidos revaskularizacija; TV – tikslinė kraujagyslė
- MACE – išeminis dydis nepageidaujamas širdies veiklos sutrikimas (angl. ***M**ajor **A**dverse **C**ardiac **E**vent – MACE)* apibūdinamas kaip kardialinės mirties, MI ar išeminės TLR sudėtinis vertinimo kriterijus)
- TLF – nesėkmingas tikslinės pažaidos gydymas (apibūdinamas kaip kardialinės mirties, TVMI, išeminės TVR sudėtinis vertinimo kriterijus)
- TVF – nesėkmingas tikslinės kraujagyslės gydymas (apibūdinamas kaip kardialinės mirties, MI, išeminės TLR, išeminės ne TLR sudėtinis vertinimo kriterijus)

**Išvada.** ABSORB EXTEND tarpiniai rezultatai toliau rodo 12 ir 24 mėnesių „Absorb“ BKA saugumą ir veikimą didesnėje tiriamųjų populiacijoje, kai buvo gydoma ilgesnė pažaida. Pacientus bus stebimi iki 3 metų.

#### 8.5 „Absorb“ BKA sistemos ir XIENCE V polinkio balo koreguota analizė

**Pagrindimas ir metodas.** „Abbott Vascular“ naudoja savo gautus istorinius klinikinius duomenis apie XIENCE V stentus kaip kontrolinę grupę palyginimui su dabar turimais „Absorb“ BKA klinikiniais duomenimis naudojant polinkio balo metodą. Polinkio balo analizė yra galiojantis statistinis metodas, pritaikytas ir plačiai naudojamas klinikiniuose tyrimuose ir mokslinėse bei statistinėse bendruomenės duomenimis ir ne atstiktiniais atrankos tyrimų palyginti. Šiuo būdu koreguojamas pradinis disbalansas tarp triaromos ir kontrolinių grupių, sukuriamas geresnis abiejų grupių atitikmuo ir taip sumažinamas realus ir galimas tendencingumas lyginamojoje analizėje. Po polinkio balo korekcijos pradinės charakteristikos tarp dviejų grupių yra labiau subalansuotos, todėl klinikinių rezultatų palyginimas tampa patikimesnis. Pagrindiniai 6-o mėnesio ir 1-y metų polinkio analizės rezultatai, lyginant „Absorb“ BKA ir XIENCE V duomenis, pateikti naudojant atvirktinio polinkio balo koeficiento (IPSW) metodą<sup>4</sup>. Polinkio analizė vėlesniais laikotarpiais bus atliekama, kai bus gauti duomenys iš vykdomų tyrimų. Šio palyginimo rezultatai bus patvirtinti vykdomais klinikiniais tyrimais.

#### 8.5.1 6-o mėnesio polinkio analizė

Šiai 6-o mėnesio analizei naudojami trisdešimt aštuoni pacientai iš ABSORB B kohortos 1 grupės ir 73 XIENCE V pacientai, gydyti 3,0 x 18 mm stentais, iš SPIRIT FRST ir SPIRIT II su 6-o mėnesio QCA duomenimis. Jų nekoreguotas 6-o mėnesio MACE dažnis yra atitinkamai 2,63 % (1/38) ir 4,11 % (3/73).

**Rezultatai.** Dėl polinkio balo korekcijos gautas 34 „Absorb“ BKA ir 66 (XIENCE V) koreguotais imties dydis iš atitinkamai 38 ir 73 nekoreguotos grupės. Koreguotų duomenų pradinio lygio pacientų demografinės ir angiografinės charakteristikos tarp dviejų grupių buvo labiau subalansuotos. 6-ą mėnesį jų klinikiniai ir angiografiniai rezultatai buvo palyginami. Koreguotas 6-o mėnesio MACE dažnis buvo atitinkamai 2,01 % (0,7/34) ir 5,27 % (3,5/66) „Absorb“ BKA ir XIENCE V grupėse (**8 lentelė**) su mažesniu MACE dažniu „Absorb“ BKA grupėje – tendencija, kuri atitinka nekoreguotos grupės rezultatus.

**8 lentelė. MACE 6-ą mėnesį iš IPSW koreguotų duomenų**

| Klinikiniai rezultatai 6-ą mėnesį | „Absorb“ BKA sistema (N = 34) | XIENCE V (N = 66)              | P reikšmė |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| MACE [95 % CI]                    | 2,01 % (0,7) [0,00 %, 6,73 %] | 5,27 % (3,5) [0,00 %, 10,66 %] | 0,4398    |

6-ą mėnesį prietaiso vėlyvas netekimas IPSW koreguotose grupėse buvo 0,14 ± 0,18 mm „Absorb“ BKA sistemoje, palyginti su 0,12 ± 0,26 mm XIENCE V EECCS, o tai rodo nereikšmingą „Absorb“ BKA sistemos ir XIENCE V EECCS (P = 0,68) naudojimo rezultatų skirtumą. Prietaiso skersmens stenozės, segmento vėlyvo netekimo ir segmento skersmens stenozės skirtumai taip pat nebuvo reikšmingi tarp dviejų prietaisų šioje polinkio balo koreguotoje analizėje (**9 lentelė**).

**9 lentelė. Angiografiniai rezultatai 6-ą mėnesį iš IPSW koreguotų duomenų**

| QCA rezultatai 6-ą mėnesį        | „Absorb“ BKA sistema (N = 34) | XIENCE V (N = 66) | P reikšmė |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------|
| Prietaiso sk skersmens stenozė   | 17,59 ± 8,61                  | 15,27 ± 9,50      | 0,2347    |
| Segmento sk skersmens stenozė    | 23,87 ± 9,48                  | 23,83 ± 12,23     | 0,987     |
| Prietaiso vėlyvas netekimas (mm) | 0,14 ± 0,18                   | 0,12 ± 0,26       | 0,6849    |
| Vėlyvas netekimas segmente (mm)  | 0,11 ± 0,29                   | 0,08 ± 0,28       | 0,7186    |

#### 8.5.2 1-y metų polinkio analizė

Prieš polinkio korekciją iš viso 314 „Absorb“ BKA pacientų, paimtų iš B kohortos, ir tarpinių duomenų, paimtų iš ABSORB EXTEND, bei 905 XIENCE V pacientai, paimti iš SPIRIT FRST, SPIRIT II ir SPIRIT III su 1 metų kontrole, buvo tinkami, nežaisdami į jiemis gydyti naudoti prietaisų dydžius. Jų nekoreguotas 1-y metų MACE dažnis yra atitinkamai 5,41 % (17/314) ir 5,64 % (51/905).

**Rezultatai.** Po polinkio korekcijos 282 „Absorb“ BKA ir 583 XIENCE V pacientai liko lyginamajai analizei. Buvo pasiekta pagerėjusi pusiausvyra tarp abiejų kohortų su ryškiausiais pokyčiais, pastebėjus pažaidų charakteristikose, kuriose nebebuvo statistinio skirtumo tarp „Absorb“ BKA ir XIENCE V kohortų. MI, išeminės TLR, MACE ir TLF (nepavykęs tikslinės pažaidos gydymas, apibūdinamas kaip kardialinė mirtis, su tiksline kraujagysle susijęs MI ir išeminė TLR) dažniau buvo palyginti tarp abiejų koreguotų kohortų 37-ą, 193-ą ir 393-ą dienomis. Pagrindiniai 1-y metų rezultatų santrauka pateikią **10 lentelėje**. Po korekcijos MACE dažniai išliko palyginami su mažesnio skaičiaus gaunū, gaunū „Absorb“ BKA (4,15 %, 11,7/282), palyginti su XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Atitinkami karkaso/stento trombozės dažniai statistiškai nesiskyrė (0,40 ir 0,52 %, P = 0,80).

**10 lentelė. Klinikiniai rezultatai 1-ais metais iš IPSW koreguotų kohortų**

| Klinikiniai rezultatai 1-ais metais                | „Absorb“ BKA (N = 282)  | XIENCE V (N = 583)      | P reikšmė |
|----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| MACE [95 % CI]                                     | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,63 % [3,76 %, 7,50 %] | 0,35      |
| MI [95 % CI]                                       | 2,64 % [0,77 %, 4,51 %] | 2,52 % [1,25 %, 3,80 %] | 0,92      |
| Išeminė TLR [95 % CI]                              | 1,95 % [0,33 %, 3,56 %] | 3,10 % [1,70 %, 4,51 %] | 0,33      |
| TLF [95 % CI]                                      | 4,15 % [1,82 %, 6,47 %] | 5,09 % [3,30 %, 6,87 %] | 0,54      |
| Nustatyta/galima karkaso/stento trombozė [95 % CI] | 0,40 % [0,0 %, 1,14 %]  | 0,52 % [0,0 %, 1,11 %]  | 0,80      |

**Aptarimas.** Polinkio balo koregavimo metodu pasiektas pradinį charakteristikų, nusakancių ir XIENCE V, ir „Absorb“ BKA grupės iš skirtingų ABSORB ir SPIRIT tyrimų, pusiausvyros tikslas. Koreguoti rezultatai parodė, kad „Absorb“ BKA yra palyginamas su XIENCE V stentu, lyginant įvykių stento netekimą 6-ą mėnesį ir klinikinius rezultatus 6-ą mėnesį ir 1-ais metais po implantacijos, ir dar patvirtina pirmiau minėtų parametų, nustatytų nekoreguotiems duomenims, palyginamumą tarp „Absorb“ BKA ir XIENCE V.

#### 8.5.3 2-y metų polinkio analizė

Pagal 2013 m. liepos 19 d. gautus duomenis prieš polinkio balo suderinimo analizę iš viso buvo gauti 2550 BKA ir 887 XV pacientų 2-y metų tyrimų duomenys. Po suderinimo 178 BKA ir 293 XV pacientų duomenys naudoti tolesnei lyginamajai analizei.

**Rezultatai.** Koregavus polinkio balo suderinimą, 2-y metų MACE ir TLF dažnis tarp „Absorb“ BKA ir XIENCE V kohortos liko vienodas (MACE atitinkamai 6,7 % ir 8,9 %, o TLF – 6,2 % ir 8,2 %). BKA kohortoje fiksuotas mažesnis išeminės TLR ir kardialinių mirčių dažnis, palyginti su XIENCE V kohorta, tačiau skirtumai nėra reikšmingi. 2-y metų TVF dažnis buvo kiekybiškai mažesnis BKA grupėje (7,3 % ir 12,3 %, p = 0,09). Koreguoti nustatyti galimi karkaso ar stento trombozės dažniai tarp „Absorb“ BVS ir XIENCE V 2-ais metais buvo vienodi (0,6 %; 95 % CI [0,01 %, 3,09 %], palyginti su 1,4 %; 95 % CI [0,37 %, 3,46 %], p = 0,65). Pagrindinių duomenų santrauka pateikiama toliau **11 lentelėje**.

**11 lentelė. Klinikiniai rezultatai 2-ais metais iš IPSW koreguotų kohortų**

| Klinikiniai rezultatai 2-ais metais         | „Absorb“ BKA (N = 178)  | XIENCE V (N = 293)       | P reikšmė |
|---------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| Kardialinė mirtis [95 % CI]                 | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30      |
| MI [95 % CI]                                | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]  | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00      |
| Išeminė TLR [95 % CI]                       | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]  | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00      |
| TLF [95 % CI]                               | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %] | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47      |
| MACE [95 % CI]                              | 6,7 % [3,33 %, 11,48 %] | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49      |
| TVF [95 % CI]                               | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %] | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09      |
| Nustatyta/galima karkaso trombozė [95 % CI] | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]  | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65      |

**Pastaba.** Komponentai (kardialinė mirtis, MI ir išeminė TLR) pateikiami kaip nehierarchiniai

**Aptarimas.** „Absorb“ BVS palyginamas su XIENCE V, atlikas pagal karkaso ar stento vėlyvą netekimą 6-ą mėnesį (tik B kohortos) ir klinikinius rezultatus 6-ą mėnesį 1-ais metais, išliko 2-ais metais po implantacijos. Bendri duomenys patvirtina palyginamumą tarp „Absorb“ BVS ir XIENCE V remiantis polinkio analizėmis.

#### 8.6 „Absorb“ besirezorbuojančio karkaso technologijos nauda

Per 5 metus ABSORB A kohortos klinikiniame tyrime „Absorb“ BKA pasižymėjo puikiais ilgalaikiais klinikiniais rezultatais su nedideliu MACE dažniu, nesant kardialinių mirčių, išeminės TLR, Q bangos MI ir karkaso trombozės. ABSORB B kohortos klinikinis tyrimas patvirtina šiuos duomenis iki 3 metų, įskaitant praeinamumą lyginant su XIENCE V. Taip pat ABSORB EXTEND klinikiniai rezultatai iki 2-y metų patvirtina A ir B kohortų rezultatus. „Absorb“ BKA atlieka visas vaista išskiriančio stento funkcijas ir atlietyje bus potencialiai naudingas, nes nebus naudojamas nuolatinis metalinis implantas. Laipsniškas karkaso išsiskyrimas leidžia kraujagyslei sugyti ir kraujagyslės funkcijai atsikurti, kaip aptarta skyriuje „Vazomotorinės funkcijos rezultatai 2-ais metais“ (**8.2.4–8.2.5 skyriai**). Nuolatinio metalinio implantu nebuvimas kraujagyslei uždrienyje gali palengvinti būtinais pakartotines intervencijas tikslinėje kraujagyslėje/pažaidoje arba šoninėse šakose atliekant perkutanes ir chirurgines procedūras. Taip sudaromos sąlygos rinktis platesnį gydymo palymybių spektrą po karkaso biologinės rezorbcijos. Galiausiai, priešingai nei nuolatiniai metaliniai implantai, polimeriniai implantai nesukelia valdžinių tyrimų atfektų atliekant neinvazines KT ar MRT vertinimą. Tai yra papildomas pranašumas, nes polimerinis biologiški besirezorbuojantis karkasas gali būti labiau suderinamas su vis dažniau naudojamais neinvaziniais kontroliniais vaizdiniais tyrimais (priešingai nei tais atvejais, kai naudojami metaliniai stentai), o tai potencialiai palengvintų paciento gydymą ir suteiktų ekonominės naudos.

#### 9.0 PACIENTŲ ATRANKA IR GYDYMAS

##### 9.1 Gydymo individualizavimas

Prieš naudojant „Absorb“ BKA sistema reikia apsvaryti, kokius pirmiau apibūdintus pavojus ir naudą patirtų kiekvienas pacientas. Sprendžiant, ar pacientą galima gydyti naudojant šią sistemą, reikia atsižvelgti į j gydymo antiagregantais pavojų. Ypač atsaikant reikia apsvaryti tokio gydymo taikymą pacientams, kurie pastaruoju metu sirgo ūminiu gastritu arba turėjo peptinę opą.

Jdėjus „Absorb“ BKA, reikėtų vartoti antiagregantus. Spresdami, kokio masto ir trukmės specifinį gydymą antiagregantais/antikoagulantais skirti bendrosios praktikos pacientams, gydytojai turėtų naudotis SPIRIT klinikinių tyrimų ir ABSORB tyrimo informacija, taip pat naujausia literatūra apie vaistus išskiriančius stentus (karkasus) ir atsižvelgti į individualius paciento poreikius. Rekomenduojama numatyti ne trumpesni kaip šešių mėnesių gydymą. Labai svarbu, kad pacientai laikytųsi antiagregacinio gydymo rekomendacijų, taikytinų po procedūrų. Per ankslt nutraukus gydymą paskirtais antiagregantais gali padidėti trombozės, MI ir mirties pavojus. Prieš PCI, jeigu numatoma chirurginė ar dantų procedūra, kai būtina nutraukti arba laikinai sustabdyti antiagregacijų gydymą, intervencijų specialistas ir pacientas turėtų kruopščiai apsvaryti, ar evertoliui išskiriantis karkasas ir su juo susijęs rekomenduojamas gydymas antiagregantais yra tinkamas PCI pasirikimas. Po PCI, jeigu rekomenduojama chirurginė ar dantų procedūra, reikia pasverti riziką ir naudą dėl galimų pavojų, susijusių su gydymo antiagregantais nutraukimu prieš lauką arba laikinai.

Pacientus, kuriems reikia prieš laiką nutraukti gydymą antiagregantais dėl reikšmingo aktyvaus kraujavimo, reikia atidžiai stebėti dėl širdies veiklos sutrikimų ir padėčiai stabilizuavusi vėl kuo greičiau gydytojo sprendimu tęsti gydymą antiagregantais.

#### 10.0 KLINIKINIO NAUDOJIMO INFORMACIJA

##### 10.1 Patikrinimas prieš naudojimą

Prieš naudodami „Absorb“ BKA sistema atsargiai išimkite iš pakuotės ir patikrinkite, ar ji nesulaukusi, nepereikta ar kitaip nesugadinta. Patikrinkite, ar karkasas neišsiplečia už balionėlio rentgenokonstastių žymeklių, ar vis dar gerai pritvirtintas ant balioninio kateterio. Jeigu pastebėjote defektų, nenaudokite.

##### 10.2 Reikalingos priemonės

- Tinkamos formos, ne mažesnio kaip 6F/0,070 colio/1,8 mm vidinio skersmens kreipiamasis (-ieji) kateteris (-iai) tikslinei kraujagyslei
- 2 arba 3 švirkštai (10–20 cm<sup>3</sup>)
- 1000 v/500 cm<sup>3</sup> heparinizuoto fiziologinio tirpalo (HepNS)
- 0,014 colio (0,36 mm) x 175 cm (minimalus ilgis) vielinis kreipiklis
- Ne mažiau kaip 0,096 colio (2,44 mm) vidinio skersmens besiuskantis hemostatinis vožtuvas
- Kontrastinis tirpalas, atskiestas fiziologiniu tirpalu santykiu 1:1
- Pripūtimo prietaisas
- Trikrūptis čiupas
- Sukimo prietaisas
- Vielinio kreipiklio įvediklis

#### 10.3 Kraujagyslės ir pažaidos pasirinkimas

- Kad būtų galima nustatyti tinkamą „Absorb“ BKA dydį, rekomenduojama atlikti kiekybinius valdžinius tyrimus siekiant įvertinti tikslinės kraujagyslės skersmenį pradinio momentu.
- Tikslinės kraujagyslės skersmens diapazonai, kai galima gydyti atliekant procedūras, nurodyti **12 lentelėje** kartu su naudojamo „Absorb“ BKA skersmens reikšmėmis.

| Tikslinės kraujagyslės skersmuo distalinėje ir proksimalinėje dalyje | Naudotino „Absorb“ BKA skersmuo |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ≥ 2,0 mm ir ≤ 3,0 mm                                                 | 2,5 mm                          |
| ≥ 2,5 mm ir ≤ 3,3 mm                                                 | 3,0 mm                          |
| ≥ 3,0 mm ir ≤ 3,8 mm                                                 | 3,5 mm                          |

- Kai tikslinės kraujagyslės skersmuo ir tikslinės pažaidos ilgis tinkami gydyti daugiau nei vieno dydžio karkasu, karkaso dydį turį pasirinkti gydytojas.

#### 10.4 Paruošimas

##### 10.4.1 Išėmimas iš pakuotės

**Pastaba.** Folijos maišelis – tai sterilus barjeras. Sterilus gaminyo supakuotas į vieną maišelį – antro maišelio nėra.

- Atplėskite maišelį nuo viršutinio kampo.
- Atsargiai išimkite įvedimo sistemą iš apsauginio vamzdelio, kad galėtumėte ją paruošti.
- Išimdami nesulenkite ir nepereikite mažojo vamzdelio.

##### 10.4.2 Dvigubo sluoksnio movos nuėmimas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Viena ranka laikydamis distalinę kateterio dalį, kita suimkite <u>tik</u> už getlonos išorinės movos ir švelniai traukite ją tolyn.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2. Atsivers ir bus matomos išilginės vidinės movos atšakos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3. Toliau traukiant tolyn už getlonos movos, iš įvedimo sistemos vienu metu ištraukiamas zondas ir dviejų sluoksnių mova, t. y. traukiamą, kol iš kateterio sistemos ištraukiamas vidinis ir išorinis dviejų sluoksnių movos sluoksniai bei zondas. Žr. <b>6.1 skyių „Karkaso naudojimas. Atsargumų priemonės“</b> . Nenaudokite prietaiso, jeigu movos negalima ištraukti taip, kaip nurodyta. |
| 4. Patikrinkite, ar karkasas neišenda už balionėlio rentgenokontrastinių žymeklių ir nepažeikia karkaso atramų. <b>Jei pastebėsite defektų, nenaudokite.</b>                                                                                                                                                                                                                                    |

#### 10.4.3 Vielinio kreipiklio spindžio plovimas

|                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Vielinio kreipiklio spindį plaukite HepNS, kol skystis ims tekėti iš vielinio kreipiklio įrantos.                                            |
| <b>Pastaba.</b> Spindžius nejudinti karkasu, kol planuojamas vielinio kreipiklio spindis, nes tai gali trukdyti užmauti karkasą ant balionėlio. |

##### 10.4.4 Įvedimo sistemos paruošimas

- Paruoškite pripūtimo prietaisą/shvirkstą su praskiesta kontrastine terpe.
- Prie čiupo prijunkite pripūtimo prietaisą (shvirkstą); į prijunkite prie gaminio pripūtimo angos. Prijungdami pripūtimo prietaisą/shvirkstą nesulenkite gaminio mažojo vamzdelio.
- Įvedimo sistemą laikykite vertikaliai galiku žemyn.
- Atsukite įvedimo sistemos čiupą; 30 sekundžių traukite, kol susidarys neigiamas slėgis, paskui atleiskite ir palaukite, kol slėgis taps neutralus. Tada prijunkite kontrastinio tirpalo.

<sup>4</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82:387–394

- Užsukite įvedimo sistemos čiaupą; iš pripūtimo prietaiso/švirkšto visiškai pašalinkite orą.
- Kartokite 3–5 veiksmus, kol visiškai pašalinsite orą. Jeigu yra burbuliukų, gaminio nenaudokite.
- Jeigu naudojote švirkštą, prijunkite prie čiaupo paruoštą pripūtimo prietaisą.
- Atsukite įvedimo sistemos čiaupą.
- Palikite neutralioje padėtyje.

**Pastaba.** Pažymėtas karkaso skersmuo reiškia išplėsto karkaso vidinį skersmenį.

#### 10.5 Įvedimo procedūra

- Pagal standartinę praktiką paruoškite kraujagyslės prieigos vietą.
- Pažaidą išplėskite perkutanimui transliuminiu vainikinių arterijų angioplastikos kateteriu.** Išplėtimas pritymtinai rekomenduojamas ir gali būti naudojamas norint tinkamai nustatyti kraujagyslės dydį.
- Pastaba.** Įspėjimo ilgi ribokite PTCA balionėliu, kad nepažeistumėte kraujagyslės vietos, kuri yra už „Absorb“ karkaso ribų.
- Baigdami RVD tikslinėje zonoje suleiskite standartinę intrakoronarinio nitroglicerino dozę.
- Pripūtimo prietaise turi būti neutralus slėgis. Kuo plačiau atverkite besisukantį hemostatinį vožtuvą.
- Įvedimo sistemą užmaukite ant proksimalinės vaininio kreipiklio dalies, išlaikydami vaininio kreipiklio padėį tikslinėje pažaidoje.
- Įvedimo sistemą užmautą ant vaininio kreipiklio, kiškite iki tikslinės pažaidos. Karkaso padėį pažaidoje nustatykite pagal balionėlio rentgenokontrastinius žymeklius; atlikite angiografiją karkaso padėčiai patvirtinti.
- Pastaba.** Jeigu prieš išplečiant reikia ištraukti karkaso sistemą, įsitikinkite, kad kreipiamasis kateteris yra toje pačioje ašyje kaip ir karkaso įvedimo sistema, ir atsargiai įtraukite karkaso įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį. Jei įtraukdami karkaso įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį kurio nors metu pajuntate **neįprastą pasipriešinimą**, ištraukite karkaso įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį **kaip vieną įrenginį**. Tai darykite tiesiogiai stebėdami fluoroskopu.
- Uždarykite besisukantį hemostatinį vožtuvą. Karkasas dabar paruoštas plėsti.

#### 10.6 Išplėtimo procedūra

- DĖMESIO!** *In vitro* karkaso vidinis skersmuo, nominalusis slėgis ir RBP nurodyti gaminio etiketėje.
- Prieš išplėtimą pagal balionėlio rentgenokontrastinius žymeklius patikrinkite, ar gera karkaso padėtis šalia tikslinės pažaidos.
- Karkasą plėskite lėtai, kas 5 sekundes įvedimo sistemoje didindami slėgį **2 atm intervalu**, kol karkasas bus visiškai išplėstas. Išlaikykite slėgį 30 sekundžių. Pripūtę iki mažiausio nominaliojo slėgio, visiškai išplėskite karkasą. Pagal priimtą praktiką paprastai rekomenduojama pasiekti pradinį išplėtimo slėgį, kad karkaso vidinis santykybis būtų maždaug 1,1 karto didesnis už standartinės kraujagyslės skersmenį.
- DĖMESIO!** **Neviršykite 16 atm (1621 kPa) vardinio sprogimo slėgio RBP arba didžiausio karkaso išplėtimo skersmens.**
- Išplečiant karkasą reikia stebėti fluoroskopu, kad būtų galima tinkamai nustatyti optimalų karkaso skersmenį pagal proksimalinį ir distalinį natūralios širdies arterijos skersmenį (standartinis kraujagyslės skersmuo). Siekiant optimalaus karkaso išplėtimo ir tinkamo įdėjimo, karkasas turi visiškai liestis su kraujagyslės sienele.
- Jeigu reikia, įvedimo sistemoje galima pakartotinai padidinti slėgį arba dar jį didinti, kad karkasas visiškai priglustų prie arterijos sienelės.  
„Absorb“ karkasu gerai uždenkite visą pažaidą ir balionėliu išplėstą sritį (taip pat disekcijų vietas), kad karkasas tinkamai padengtų ir sveikus audinius proksimalinėje ir distalinėje pusėje nuo pažaidos.
- Išleiskite iš balionėlio orą, 30 sekundžių atitraukę pripūtimo prietaisą. Prieš bandydami pajudinti įvedimo sistemą, patikrinkite, ar iš balionėlio išleistas visas oras. Jeigu ištraukiant karkaso įvedimo sistemą pajuntamas neįprastas pasipriešinimas, ypač atsizvelkite į kreipiamojo kateterio padėtį.  
**Pastaba.** Nurodymus, kaip ištraukti karkaso įvedimo sistemą, žr. **10.8** skyriuje „Išėmimo procedūra“.
- Standartiniais angiografiniais metodais patikrinkite karkaso padėtį ir išsiplėtimą. Norint pasiekti optimalų rezultatą, karkasas turi uždengti visą stenozės apimtą arterijos segmentą. Plečiant karkasą reikia stebėti fluoroskopu, kad būtų galima tinkamai nustatyti optimalų išplėsto karkaso skersmenį pagal proksimalinį ir distalinį natūralios širdies arterijos skersmenį. Siekiant optimalaus išplėtimo, karkasas turi liestis su arterijos sienele; tam galima atlikti įraštinę angiografiją, intravaskulinį ultragarsinį tyrimą (IVUG) arba optinę koherentinę tomografiją (OKT).
- Perplečiant nesuderinamu balionėliu rekomenduojama laikytis 10.7 skyriaus instrukcijų, kol išplėstas segmentas atitinka leistinas karkaso išplėtimo ribas.**

#### 10.7 TOLESNIS IŠPLĖSTO KARKASO PLĖTIMAS

- IŠPLĖSTI KARKASAI NEGALI LIKTI PER DAUG IŠPLĖSTI.** Išplėsti karkasai turi būti gerai prigludę prie kraujagyslės sienelės. Norint užtikrinti tinkamą karkaso padėtį, po išplėtimo rekomenduojamas perplėtimas nedideliu profiliu, aukštu slėgiu, nesuderinamu balionėliu, kol išplėstas segmentas atitinka leistinas karkaso išplėtimo ribas. Per segmentą, kuriame yra karkasas, reikia atsargiai dar kartą įkišti išskleistą vaininį kreipiklį, kad nesutrikdytų karkaso geometriją. Perplėtimą reikia atlikti tokio dydžio balionėliu, kad atitiktų karkaso ribas. **Kad karkasas per daug neišsiplėstų, prieš plėtimą reikia atidžiai peržiūrėti pasirinkto standaus balionėlio atitikties diagramą ir atitinkamą didžiausią naudojamą slėgį.** Visų dydžių karkasų plėtimo riba yra 0,5 mm virš nominalaus skersmens.  
**DĖMESIO!** Karkaso neplėskite virš plėtimo ribos, kuri yra 0,5 mm virš nominalaus skersmens. Perplėtimas gali karkasą sugadinti.

| Nominalusis karkaso skersmuo | Plėtimo riba                      |
|------------------------------|-----------------------------------|
| 2,5 mm                       | 3,00 mm                           |
|                              | Didžiausias skersmuo po išplėtimo |
| 3,0 mm                       | 3,50 mm                           |
|                              | Didžiausias skersmuo po išplėtimo |
| 3,5 mm                       | 4,00 mm                           |
|                              | Didžiausias skersmuo po išplėtimo |

- Jeigu pažaidai ir balionėlio sričiai reikia naudoti ne vieną „Absorb“ BKA, siekiant išvengti galimos pakartotinės tarpo stenozės siūloma karkasus naudoti taip, kad jie persidengtų ne mažiau kaip 1 mm ir ne daugiau kaip 4 mm. Siekiant užtikrinti, kad tarp karkasų nebūtų tarpo, prieš išplėtimą būtina į karkaso vidų įdėti antrojo „Absorb“ BKA balionėlio žymeklius. Vienai pažaidai gydyti rekomenduojama nenaudoti daugiau nei dviejų „Absorb“ BKA.
- Išitinkinkite, jog galutinis karkaso skersmuo atitinka standartinės kraujagyslės skersmenį, kad **UŽTIKRINTUMĖTE TINKAMĄ KARKASO PADĖTĮ**. Dar kartą patikrinkite karkaso padėtį ir angiografijos rezultatus. Kartokite pripūtimą, kol pasieksite reikiamą rezultatą.

#### 10.8 Išėmimo procedūra

**Karkaso įvedimo kateterio/perplėtimo balionėlio ištraukimas iš išsiplėtusio karkaso:**

- Pripūtimo prietaisu sudarę neigiamą slėgį, išleiskite iš balionėlio orą. Didesnių ir ilgesnių balionėlių orui išleisti prireiks daugiau laiko (iki 30 sekundžių) nei mažesnių ir trumpesnių. Oro išleidimą iš balionėlio patikrinkite fluoroskopu.
- Nustatykite pripūtimo prietaise neigiamą arba neutralų slėgį.
- Iki galo atverkite besisukantį hemostatinį vožtuvą.
- Stabilizuokite kreipiamojo kateterio padėtį iš karto už vainikinės kraujagyslės angos ir pagrindo. Per segmentą, kuriame yra karkasas, įstumkite pagrindinį vaininį kreipiklį.
- Atsargiai, lėtai ir tolygiai ištraukite karkaso įvedimo sistemą.
- Uždarykite besisukantį hemostatinį vožtuvą.

**Jeigu iš išplėsto karkaso ištraukdami kateterį pajuntate pasipriešinimą, balionėlio įtraukimui pagerinti atlikite tokius veiksmus:**

- Vėl pripūskite į balionėlį oro iki nominaliojo slėgio, išleiskite orą ir pakeiskite slėgį neutraliu.
- Pakartokite pirmiau nurodytus 1–5 veiksmus.
- Išėmę balionėlį pakartotinai įvertinkite sritį, kurioje yra karkasas, kad įsitikintumėte jo padėties tinkamumu.

**Pastaba.** Kai iš išplėsto karkaso sėkmingai ištraukę balionėlį į kreipiamąjį kateterį įtraukdami karkaso įvedimo sistemą arba perplėtimo balionėlį **kurio nors metu pajuntate kokį nors pasipriešinimą, ištraukite visą sistemą kaip vieną įrenginį**. Specialios įvedimo sistemos ištraukimo instrukcijos pateikiamos skyriuje **6.4 „Karkaso/sistemos išėmimas. Atsargumo priemonės“**.

# Absorb

## Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev

### INFORMACIJE ZA PREDPISOVALCE

#### Kazalo

|        |                                                                                                                                                |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.0    | OPIS PRIPOMOČKA                                                                                                                                |
|        | Tabela 1: Vsebnost zdravila v biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS                                                                |
|        | Tabela 2: Specifikacije pripomočka <i>in vitro</i>                                                                                             |
|        | Tabela 3: Možnosti kazalnika v okencu TagAlert, navodila za uporabo in odstranjevanje                                                          |
| 2.0    | VSEBINA OB DOBAVI                                                                                                                              |
| 3.0    | INDIKACIJE                                                                                                                                     |
| 4.0    | KONTRAINDIKACIJE                                                                                                                               |
| 5.0    | OPOZORILA                                                                                                                                      |
| 6.0    | PREVIDNOSTNI UKREPI                                                                                                                            |
| 6.1    | Ravnanje z nosilci – previdnostni ukrepi                                                                                                       |
| 6.2    | Namestitve nosilcev – previdnostni ukrepi                                                                                                      |
| 6.3    | Uporaba v povezavi z drugimi postopki                                                                                                          |
| 6.4    | Odstranjevanje nosilcev/sistema – previdnostni ukrepi                                                                                          |
| 6.5    | Po implantaciji – previdnostni ukrepi                                                                                                          |
| 6.6    | Izjava o MRI                                                                                                                                   |
| 6.7    | Medsebojno delovanje z drugimi zdravili                                                                                                        |
| 6.8    | Nosečnost                                                                                                                                      |
|        | NEŽELENI UČINKI                                                                                                                                |
| 7.1    | Opaženi neželeni učinki                                                                                                                        |
| 7.2    | Morebitni neželeni učinki                                                                                                                      |
| 8.0    | KLINIČNE PREISKAVE SISTEMA BIOLOŠKO RAZGRADLJIVIH ŽILNIH NOSILCEV                                                                              |
|        | ABSORB BVS                                                                                                                                     |
| 8.1    | Klinično preskušanje ABSORB                                                                                                                    |
| 8.2    | Kohorta A pri kliničnem preskušanju ABSORB                                                                                                     |
| 8.2.1  | Metodologija in trenutno stanje                                                                                                                |
| 8.2.2  | Klinični izid po 5 letih                                                                                                                       |
|        | Tabela 4: Klinični izid po 5 letih                                                                                                             |
| 8.2.3  | Rezultati angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka in optične koherentne tomografije po 180 dneh in po 2 letih                                  |
| 8.2.4  | Rezultati vazomotorične funkcije po 2 letih                                                                                                    |
|        | Slika 1: Rezultati testa z acetiholinom in zdravilom Methergin na proksimalnem segmentu, segmentu z nosilcem in distalnem segmentu             |
| 8.2.5  | Razprava                                                                                                                                       |
| 8.3    | Kohorta B pri kliničnem preskušanju ABSORB                                                                                                     |
| 8.3.1  | Metodologija in trenutno stanje                                                                                                                |
| 8.3.2  | Klinični izidi za celotno kohorto B                                                                                                            |
|        | Tabela 5: Hierarhični klinični izidi za kohorto B (populacija, predvidena za zdravljenje)                                                      |
| 8.3.3  | Rezultati angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka in optične koherentne tomografije po 180 dneh, 1 letu, 2 letih in 3 letih                    |
| 8.4    | ABSORB EXTEND                                                                                                                                  |
| 8.4.1  | Metodologija in trenutno stanje                                                                                                                |
| 8.4.2  | Povzetek kliničnih rezultatov 1 leta (vmesna razmejitev podatkov)                                                                              |
|        | Tabela 6: ABSORB EXTEND Število neželenih učinkov zaradi ishemije po preiskovancih v 393 dneh (celotna populacija registriranih preiskovancev) |
| 8.4.3  | Povzetek kliničnih rezultatov 2 let (vmesna razmejitev podatkov)                                                                               |
|        | Tabela 7: ABSORB EXTEND Število neželenih učinkov zaradi ishemije po preiskovancih v 758 dneh (populacija 250 registriranih preiskovancev)     |
| 8.5    | Prilagojena analiza verjetnosti izida sistema Absorb BVS in XIENCE V                                                                           |
| 8.5.1  | 6-mesečna analiza verjetnosti                                                                                                                  |
|        | Tabela 8: MACE po 6 mesecih od prilagoditve podatkov IPSW                                                                                      |
| 8.5.2  | 1-letna analiza verjetnosti                                                                                                                    |
|        | Tabela 9: Angiografski izidi po 6 mesecih od prilagoditve podatkov IPSW                                                                        |
| 8.5.3  | 2-letna analiza verjetnosti                                                                                                                    |
|        | Tabela 10: Klinični izidi po 1 letu od prilagoditve kohort IPSW                                                                                |
|        | Tabela 11: Klinični izidi po 2 letih od prilagoditve kohort IPSW                                                                               |
| 8.6    | Koristi tehnologije biološko razgradljivih nosilcev Absorb                                                                                     |
| 9.0    | IZBIRA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOVI                                                                                                                |
| 9.1    | Individualizacija zdravljenja                                                                                                                  |
| 10.0   | PODATKI O KLINIČNI UPORABI                                                                                                                     |
| 10.1   | Pregled pred uporabo                                                                                                                           |
| 10.2   | Potrebni materiali                                                                                                                             |
| 10.3   | Izbira žile in lezije                                                                                                                          |
|        | Tabela 12: Območja premera ciljne žile in premer biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS, ki bodo uporabljani                               |
| 10.4   | Priprava                                                                                                                                       |
| 10.4.1 | Odstranjevanje embolaze                                                                                                                        |
| 10.4.2 | Odstranjevanje dvoplastnega kanala                                                                                                             |
| 10.4.3 | Spiranje lumna vodilne žice                                                                                                                    |
| 10.4.4 | Priprava sistema za dostavo                                                                                                                    |
| 10.5   | Postopek dostave                                                                                                                               |
| 10.6   | Postopek raztegnitve                                                                                                                           |
| 10.7   | Nadaljnja širitev raztegnjenega nosilca                                                                                                        |
| 10.8   | Postopek odstranjevanja                                                                                                                        |

#### 1.0 OPIS PRIPOMOČKA

Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev (BVS) Absorb vključuje:

- Vnaprej nameščen nosilec iz polimera poli (L-laktida) (PLLA), preplečen z mešanico antiproliferacijskega zdravila everolimusa in polimera poli (D,L-laktida) (PDLLA) v razmerju 1 : 1. Razpoložljivi odmerek everolimusa na nosilcu je prikazan v **tabeli 1**.

Tabela 1: Vsebnost zdravila v biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS

| Premer nosilca (mm) | Dolžina nosilca (mm) | Odmerek zdravila (µg) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| 2,5, 3,0            | 8                    | 76                    |
| 2,5, 3,0            | 12                   | 114                   |

| Premer nosilca (mm) | Dolžina nosilca (mm) | Odmerek zdravila (µg) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| 2,5, 3,0            | 18                   | 181                   |
| 2,5, 3,0            | 23                   | 228                   |
| 2,5, 3,0            | 28                   | 276                   |
| 3,5                 | 12                   | 135                   |
| 3,5                 | 18                   | 197                   |
| 3,5                 | 23                   | 246                   |
| 3,5                 | 28                   | 308                   |

- Štirje radioopačni označevalci, nameščeni na končnih obročkih nosilca, označujejo dolžino nosilca pred raztegnitvijo in po razširitvi v arteriji, ker biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS s fluoroskopijo niso vidni.
- Dva radioopačna označevalca, nameščena pod balon, fluoroskopsko označujeta delovno dolžino balona in mesto neraztegnjenega nosilca sistema za dostavo nosilcev.
- Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS ima sistem za dostavo nosilcev s hitro izmenjavo (RX).
- Dva proksimalna označevalca na tulcu sistema za dostavo (95 cm in 105 cm proksimalno od distalne konice) označujeta relativni položaj sistema za dostavo glede na konec brahialnega ali femoralnega vodilnega katetra. Delovna dolžina katetra je 143 cm.
- Sprememba barve tulca označuje izhodno zarezo vodilne žice.

Tabela 2: Specifikacije pripomočka *in vitro*

| Premer nosilca (mm) | Dolžina nosilca (mm) | * Najmanjši združitveni vodilni kateter (notr. premer) | **Nazivni tlak nosilca <i>in vitro</i> |     | Nazivni tlak pred razpočenjem – RBP |      | Površina brez nosilca (%) |
|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----|-------------------------------------|------|---------------------------|
|                     |                      |                                                        | atm                                    | kPa | atm                                 | kPa  |                           |
| 2,5                 | 8                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 68                        |
| 2,5                 | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 68                        |
| 2,5                 | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 68                        |
| 2,5                 | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 68                        |
| 2,5                 | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 68                        |
| 3,0                 | 8                    | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                                  | 1621 | 72                        |
| 3,0                 | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,0                 | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,0                 | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,0                 | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 7                                      | 709 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,5                 | 12                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,5                 | 18                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,5                 | 23                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 73                        |
| 3,5                 | 28                   | 6F (0,070"/1,8 mm)                                     | 6                                      | 608 | 16                                  | 1621 | 74                        |

\*Za ekvivalente enot F si preberite specifikacije posameznega proizvajalca.

\*\*Poskrbite, da je nosilec popolnoma iztegnjen (glejte razdelek **10.6 Postopek raztegnitve**). Tlaki pri raztegovanju naj temeljijo na značilnostih lesije.

- TagAlert je nesterilna naprava za nadzor temperature za odpošiljanje in hrambo sistema biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS. Pred uporabo tega izdelka preverite kazalnik TagAlert, ki ga lahko vidite skozi okence na zadnji strani embalaže. Kazalnik mora prikazovati OK (v rdeči), kot je prikazano na digitalnem zaslonu (**tabela 3A**). Če je na zaslonu kar koli drugega (**tabela 3B**), izdelka ne uporabite.

Tabela 3: Možnosti kazalnika v okencu TagAlert, navodila za uporabo in odstranjevanje

|   | Kazalnik v okencu | Navodila za uporabo | Navodila za odstranjevanje                                                                                                |
|---|-------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A |                   | Uporabite           |                                                                                                                           |
| B |                   | Ne uporabite        | TagAlert je naprava, ki jo poganja baterija. Vzemite TagAlert iz embalaže in jo odstranite v skladu z lokalnimi predpisi. |

#### 2.0 VSEBINA OB DOBAVI

**Sterilno** – Ta pripomoček je steriliziran z obsevanjem z elektronskimi žarki. Pirogenost. Ne uporabljajte, če je embalaža odprta ali poškodovana.

Pripomoček za enkratno uporabo se ne sme ponovno uporabiti na drugem bolniku, saj ni zasnovan tako, da bi deloval znova po prvi uporabi. Spremembe mehanskih, fizikalnih in/ali kemičnih lastnosti, do katerih pride pri pogojih ponovne uporabe, čiščenja in/ali ponovni sterilizaciji, lahko ogrozijo neoporečnost oblike in/ali materialov, kar povzroči kontaminacijo zaradi ozkih prehodov in/ali presledkov ter zmanjša varnost in/ali učinkovitost pripomočka. Odsotnost izvirmih okenov lahko povzroči napravo uporabo in onemogoči sledljivost. Odsotnost izvirmih okenov lahko povzroči poškodbo pripomočka, izgubo sterilnosti ter tveganje za poškodbe bolnika in/ali uporabnika.

**Vsebina** – En (1) sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb; ena (1) naprava za nadzor temperature TagAlert.

**Shranjevanje** – Shranjujte pri temperaturi 25 °C (77 °F) ali manj; dovoljeno odstopanje do 30 °C (86 °F).

#### 3.0 INDIKACIJE

Biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS je začasni nosilec, indiciran za izboljšanje koronarnega luminalnega premera, ki se sčasoma resorbira in potencialno omogoči normalizacijo žilne funkcije pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zaradi de novo naravnih lezij v koronarni arteriji. Dolžina zdravljene lezije ne sme presegati nazivne dolžine nosilca (8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm) z referenčnim premerom žile med med ≥ 2,0 mm in ≤ 3,8 mm.

#### 4.0 KONTRAINDIKACIJE

Sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS je kontraindiciran pri:

- bolnikov, pri katerih je kontraindicirano antiagregacijsko in/ali antikoagulantno zdravljenje;
- bolnikov z znano preobčutljivostjo ali kontraindikacijo za aspirin, hkrati za heparin in bivalirudin, klopidoగrel, tikopidol, prasugrel, tikagrelor, everolimus, poli (L-laktid), poli (D,L-laktid), platino ali z občutljivostjo za kontrastno sredstvo, ki jih ni mogoče ustrezno predhodno zdraviti.

#### 5.0 OPOZORILA

- Morebitne dolgoročne koristi koronarnega pripomočka Absorb v primerjavi z razpoložljivimi oblikami zdravljenja je treba potrditi v dodatnih kliničnih študijah.
- Tega izdelka ne uporabljajte pri bolnikih, za katere predvidevate, da ne bodo upoštevali priporočene antiagregacijske terapije.
- Potrebna je skrbna izbira bolnikov, ker uporaba tega pripomočka prinaša povezana tveganja za trombozo nosilca, žilne zaplete in/ali krvavitve.
- Peroralno jemanje everolimusa v kombinaciji s ciklosporinom je povezano s povišanim holesterolom in trigliceridi v serumu. Zato morate pri bolnikih spremljati spremembe lipidnih profilov.
- Osobe, alergične na poli (L-laktid), poli (D, L-laktid), everolimus ali platino, imajo lahko alergijsko reakcijo na ta vsadek.
- Zdravljenje bolnikov z lezijo s prekomerno zavistostjo proksimalno od lezije ali znotraj lezije ni priporočljivo.
- Pri napravah (npr. vodilnih kanalih), ki zmanjšujejo notranji premer vodilnega katetra zunaj sistema biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS, ni dovoljena uporaba minimalne združljivosti vodilnega katetra (**tabela 2**) s sistemom biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS. Ne vstavljajte 5-v-6 ali 6-v-7 vodilnega kanala v vodilni kateter 6F ali 7F, saj bo to povzročilo zmanjšanje notranjega premera, ki je premajhen za uporabo s sistemom biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS.
- Balonska dilatacija celic iztegnjenih biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS lahko povzroči poškodbo nosilca.
- Priporočamo, da skrbno izberete referenčni premer žile ciljne lezije glede na premer nosilca in pred implantacijo nosilca ustrezno pripravite lezijo, da zmanjšate morebitne poškodbe nosilca med namestitvijo. Zdravljenje bolnikov z lezijo, ki preprečuje popolno napolnjenost balona za angioplastiko (primer: močno kalcificirana lezija, ki ni bila zadostno pripravljena), ali z lezijo, ki ima po vidni oceni več kot 40 % rezidualno stenozo po predhodni dilataciji, ni priporočljivo.

#### 6.0 PREVIDNOSTNI UKREPI

##### 6.1 Ravnanje z nosilci – previdnostni ukrepi

- Samo za enkratno uporabo, samo za enkratno vstavitve.** Ne sterilizirajte ponovno in ne uporabljajte ponovno. Bodite pozorni na datum ob oznaki »uporabiti do« na ovojnini.
- Nosilca ne jemljite s sistema za dostavo**, saj lahko pri tem poškodujete nosilec in/ali povzročite embolizacijo nosilca. Sistem nosilcev deluje skupaj kot enoten sistem.
- Tega sistema za dostavo ne uporabljajte skupaj z drugimi stenti.

- Bodite še posebej previdni, da ne premikate ali kakor koli poškodujete nosilca na balonu.
- To je zlasti pomembno pri jemanju katetra iz embalaže, namestitvi prek vodilne žice in potiskanju skozi adapter vrtljivega hemostatskega ventila ter nastavek vodilnega katetra.
- **Nosilca ne premikajte, se ga ne dotikajte in ga ne prijemajte** s prsti, ker lahko s tem povzročite poškodbe prevleke, okužbo ali premik nosilca z dostavnega balona.
- Za polnjenje balona uporabljajte samo ustrezna sredstva. Za polnjenje balona ne uporabljajte zraka ali katerega koli plinskega sredstva, saj lahko to povzroči neenakomerno širjenje in težave pri iztegovanju nosilca.
- Implantacijo nosilca lahko izvajajo **samo** ustrezno usposobljeni zdravniki.
- Namestitveni nosilca se lahko izvaja samo v bolnišnicah, ki imajo dostop do nujnega kirurškega posega obkroga koronarne arterije (CABG).
- Če pride do poznejše ponovne stenoze, je lahko potrebna ponovna dilatacija arterijskega segmenta, ki vsebuje nosilec. Dolgoročni izid po ponovni dilataciji endotelializiranih nosilcev trenutno ni znan.

## 6.2 Namestitveni nosilcev – previdnostni ukrepi

• **Ne pripravljajte in ne polnite vnaprej sistema za dostavo pred raztegovanjem nosilca** drugače kot po navodilih. Uporabite tehniko spiranja balona, opisano v razdelku 10.4.4 Priprava sistema za dostavo.

• Ustrezno izmerite referenčni premer ciljne lezije, da ne pride do čezmernega raztezanja nosilca in da zagotovite zadostno naslonitev nosilca. To bo zmanjšalo tveganje poškodb nosilca.

• Pri uvajanju sistema za dostavo v žilo na sistem za dostavo ne izvajajte negativnega tlaka. S tem lahko povzročite premik nosilca iz balona.

• Katetra ne obračate za več kot en (1) poln obrat.

• Pri potiskanju nosilca razgradljivih nosilcev Absorb BVS prek lezije bodite previdni. Večkratni poskusi prečkanja lezije lahko privedejo do poškodb ali premika nosilca.

• Vsađitev nosilca lahko vodi do disekcije žile distalno in/ali proksimalno od nosilca in lahko povzroči akutno zaprtje žile, zaradi česar je potreben dodatni poseg (CABG, nadaljnja dilatacija, namestitveni dodatnih nosilcev ali drugo).

• Nosilca, ki jih ni primerno nameščen, ne raztegujte. (Glejte razdelek 6.4 Odstranjevanje nosilcev/sistema – previdnostni ukrepi).

• Pri zdravljenju več lezij znotraj iste žile najprej namestite nosilec/stent na distalno in šele nato na proksimalno lezijo. Če namestite nosilec/stente v tem zaporedju, pri nameščanju distalnega nosilca/stenta ni treba prečkati proksimalnega nosilca, kar zmanjša možnost poškodb ali premika proksimalnega nosilca.

• **Izogibajte se nameščanju nosilcev prek stranskih vej s premerom  $\geq 2,0$  mm.**

• Premer napitnjenega balona sistema, ki ga uporabljate za raztegnitev nosilca, mora biti čim bolj enak premeru žile. Da zagotovite popolno razširitev nosilca, morate balon napolniti najmanj na nazivni tlak.

• **Ne presesite nazivnega tlaka pred razpočnenjem (RBP), ki je naveden na oznaki izdelka.** Med polnjenjem balona spremljajte tlak v njem. Uporaba tlakov, višjih od tistih, ki so navedeni na oznaki izdelka, lahko privede do razpoka balona, z morebitno poškodbo in disekcijo tunike intime.

• Metode izvelčenja nosilca (uporaba dodatnih žic, zank in/ali prijemalk) lahko povzročijo dodatne poškodbe koronarnega ožilja in/ali mesta dostopa do žile. Zapletli lahko vključujejo krvavitve, hematomi ali psevdoanevrizmo.

• Kadar je potrebnih več biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS in stentov za eluiranje zdravila, uporabite samo biološko razgradljive žilne nosilce Absorb BVS ali stente za eluiranje everolimusa. Morebitno medsebojno delovanje z drugimi stenti za eluiranje zdravila ali s prevlečenimi stenti ni bilo ovrednoteno, zato se je temu treba izogibati.

• Obseg bolnikove izpostavljenosti zdravilu in polimeru je neposredno povezan s številom vsajanih nosilcev. Bolnik lahko prejme nosilec s skupno dolžino do 94 mm.

• Varnost in učinkovitost biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS pri bolnikih s predhodno brahiterapijo ciljne lezije ali z uporabo brahiterapije za zdravljenje ponovne stenoze ciljne mesta z biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS nista bili ugotovljeni. Zlasti brahiterapija in biološko razgradljivi žilni nosilci Absorb BVS spremljajo arterijsko preoblikovanje. Kombinacija teh dveh načinov zdravljenja ni bila preučena.

• **Postdilatacija z nezdružljivim balonom je priporočljiva** skladu z navodili v razdelku 10.7, če je segment za postdilatacijo znotraj dovoljenih meja razširitve nosilca.

• Neraztegnjen nosilec lahko potegnete nazaj v vodilni kater. **Samo enkrat.**

• Neraztegnjen nosilec ne uvajajte ponovno v arterijo, ko ste ga potegnili nazaj v vodilni kater. Nadaljnje premikanje noter in ven skozi distalni konec vodilnega katetra ne smete izvajati, ker lahko nosilec med vlečenjem nazaj v vodilni kater poškodujete ali premaknete.

• Če kadar koli med umikanjem neraztegnjenega sistema biološko razgradljivih nosilcev Absorb začutite upor, sledite navodilom v razdelku 6.4 Odstranjevanje nosilcev/sistema – previdnostni ukrepi.

• V redkih primerih akutne okužbe po namestitvi nosilca se lahko vstavi reševalni vsadek, ki se raztegne znotraj nosilca, tako da je biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS popolnoma prekrit z reševalnim vsadkom. Vsa nenadna zaprtja je treba zdraviti kot nujni primer v skladu z bolnišničnim standardom oskrbe.

**Opomba:** Priporočamo, da reševanje izvajate z ustrezno velikim kovinskim stentom za eluiranje everolimusa.

## 6.3 Uporaba v povezavi z drugimi postopki

• Medtem ko lahko priprava žile pri kompleksnih lezijah vključuje uporabo različnih pripomočkov za mehansko aterektomijo, varnosti in učinkovitosti niso uradno potrjeni v kliničnih preskušanjih z uporabo pripomočkov za mehansko aterektomijo (usmerjevalni katetri za aterektomijo, vrtljivi katetri za aterektomijo) ali katetrov za lasersko angioplastiko v povezavi z vsađitvijo biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS.

## 6.4 Odstranjevanje nosilcev/sistema – previdnostni ukrepi

• Odstranjevanje sistema za dostavo nosilec pred raztegovanjem nosilca:

• Če je pred raztegovanjem potrebna odstranitev sistema nosilcev, se priprajate, da vodilni kater leži koaksialno na sistem za dostavo nosilcev, in previdno potegnite sistem za dostavo nosilcev v vodilni kater. Če med vlečenjem nosilca v vodilni kater **kadar koli začutite nevaden upor**, morate steno za dostavo nosilcev in vodilni kater **odstraniti kot eno enoto**. Ta postopek opravite pod nadzorom z neposredno vizualizacijo s fluoroskopijo.

• Umik sistema za dostavo nosilcev/balona postdilatacije iz raztegnjenega nosilca:

1. Balon izpraznite tak, da pripomoček za polnjenje povečate na negativni tlak. Za večje in daljše balone boste potrebovali več časa (do 30 sekund), da jih boste izpraznili, kot za manjše in krajše balone. Potrdite izpraznitev balona s fluoroskopijo.
2. Nastavite pripomoček za polnjenje na »negativni« ali »nevtralni« tlak.

3. Stabilizirajte položaj vodilnega katetra zunaj koronarnega ostija in ga pritrdite na mesto. Ohranite položaj vodilne žice prek segmenta nosilca.
4. Nežno odstranite sistem za dostavo nosilcev s počasnim in enakomernim pritiskom.
5. Zategnite vrtljivi hemostatski ventili.

### Opombe:

- 1) **Če med umikanjem katetra iz raztegnjenega nosilca nastane na upor, uporabite naslednje korake za izboljšanje ponovnega ovijanja balona:**
  - Ponovno napolnite balon do nazivnega tlaka, ga izpraznite in prilagodite tlak na nevtralen.
  - Ponovite korake od 1 do 5 zgoraj.
- 2) Če po uspešnem umiku balona iz raztegnjenega nosilca med vlečenjem sistema za dostavo nosilcev ali balona postdilatacije v vodilni kater **kadar koli začutite kakršen koli upor celoten sistem odstranite kot eno enoto.**
  - Če ne upoštevate teh korakov in/ali na sistem za dostavo delujete s premočno silo, lahko potencialno povzročite izgubo ali poškodbo nosilca in/ali komponent sistema za dostavo.
  - Če morate ohraniti položaj vodilne žice za nadaljnji dostop do arterije/lezijske, pustite vodilno žico na svojem mestu in odstranite vse druge komponente sistema.

## 6.5 Po implantaciji – previdnostni ukrepi

- Če morate **prečkati novonameščen nosilec** z vodilno žico, balonom, sistemom za dostavo ali s katetri za slikanje, bodite previdni, da ne porušite geometrije nosilca.
- Po postopku je treba uvesti antiagregacijsko terapijo (glejte razdelek 9.1 Individualizacija zdravljenja).

## 6.6 Izjava o MRI

Primerjava s kovinskimi stenti XIENCE PRIME® kaže na to, da so biološko razgradljivi žilni nosilci Absorb varni za uporabo v okolju z MR pod določenimi pogoji in da jih je mogoče varno slikati pod naslednjimi pogoji:

- statično magnetno polje znaša 3 tesle ali manj;
- prostorski gradient znaša 2500 gauss/cm ali manj;
- maksimalna povprečna stopnja specifične absorpcije (SAR) za celo telo znaša 2,0 W/kg (normalno delovanje) v največ 15 minutah slikanja za vsako sekvenco.

Biološko razgradljivi žilni nosilci Absorb naj se v takšnem okolju MRI ne bi premikali, prav tako ni skrbi za varnost v zvezi s segrevanjem ogrinja ali ozračevalca. Ne pričakujemo skrbi v zvezi z učinkom gibal navedenega okolja MRI na sebnost zdravila ali na stopnjo sproščanja zdravila. Zaradi lastnosti materiala je treba pogoje MR, ki so primerni za stent XIENCE PRIME, še bolj pozorno upoštevati pri biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS. Ni znano, ali je kakovost slike MRI slabša, če je območje zanimanja na istem območju ali relativno blizu položaja biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS.

\*Opravili so neklinično preskušanje z entotami XIENCE PRIME v enojnih in v prekrivajočih se konfiguracijah do dolžine 71 mm, dokumentacijo o preskušanju pa hrani podjetje Abbott Vascular.

## 6.7 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Everolimus se obirno presnavlja s citokromom P4503A4 (CYP3A4) v črevesni steni in jetrih ter je substrat za nasprotni prenašalec P-glikoprotein. Dokazali so, da everolimus zmanjšuje očistek nekaterih zdravil na recept, ko so ga dajali peroralno skupaj s ciklosporinom (CsA). Zato lahko everolimus, predpisan kot peroralno zdravilo, medsebojno deluje z drugimi zdravili, ki med drugim vključujejo zaviralce in induktore izocimov CYP3A4; na absorpcijo in poznejše izločanje everolimusa lahko vplivajo zdravila, ki delujejo na te poti. Formalne študije o medsebojnem delovanju zdravil s sistemom biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS niso bile izvedene. Zato je treba pri odločanju o namestitvi biološko razgradljivih žilnih nosilcev nosilca Absorb BVS pri osebk, ki jemlje zdravilo z znanim medsebojnim delovanjem z everolimusom, ustrezno upoštevati morebitno sistemsko in lokalno medsebojno delovanje zdravil v žilni steni.

Everolimus, predpisan kot peroralno zdravilo, lahko medsebojno deluje z naslednjimi zdravili ali vrstami hrane:<sup>2</sup>

- zaviralci CYP3A4/PgP, ki lahko zvišajo koncentracije everolimusa v krvi:
  - imunosupresiv ciklosporin,
  - antimitotiki (npr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, itraconazol ketokonazol),
  - makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, entritromicin),
  - zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, nikardipin, diltiazem),
  - zaviralci proteaz (npr. neflinavir, indinavir, amprenavir),
  - druge snovi (npr. cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol).
- induktorji CYP3A4, ki lahko znižajo koncentracije zdravila everolimus v krvi:
  - antibiotiki (npr. rifampin, rifabutin),
  - antikonzulzivna zdravila (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin),
  - nenukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, nevirapin),
  - glukokortikoidi (npr. deksametazon, prednizon, prednizolon),
  - zaviralci reduktaze HMGCoA (npr. simvastatin, lovastatin),
  - drugo (npr. šentjanževka).

## 6.8 Nosečnost

Ta izdelek (sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS) in everolimus nista bila preskušena pri nosečnicah in doječih materah ali pri moških, ki nameravajo zaploditi otroke. Učinki na razvijajoče se plod niso bili raziskani. Čeprav ni kontraindikacij, tveganja in učinki na razmnoževanje v tem trenutku niso znani.

## 7.0 NEŽELENI UČINKI

### 7.1 Opaženi neželeni učinki

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih ABSORB, povezani z ključnimi kliničnimi izidi smrti, srčne smrti, miokardnega infarkta (s Q-valom in brez Q-vala), revaskularizacije ciljne lezije (s perkutano koronarno intervencijo ali z obkrogom koronarne arterije), tromboze nosilca in z ishemijsko povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije), so navedeni v **tabeli 4**. Vsi drugi neželeni učinki so vključeni v razdelek 7.2.

### 7.2 Morebitni neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so lahko povezani s perkutano koronarno intervencijo, postopki zdravljenja in z uporabo koronarnega nosilca v naravnih koronarnih arterijah, med drugim vključujejo naslednje:

- nenadno zaprtje,
- zaplete na mestu dostopa,

- miokardni infarkt,
- alergijske reakcije ali preobčutljivost na kontrastno sredstvo ali na polimer poli (L-laktid) (PLLA), polimer poli (D, L-laktid) (PDLLA) in reakcije med zdravilom in antiagregacijskimi zdravili ali kontrastnim sredstvom,
- anevrizmo,
- perforacijo arterije,
- rupturo arterije,
- arteriovensko fistulo,
- aritmije, vključno s predvratno in prekatno,
- zaplete s krvavitvijo, ki lahko zahtevajo transfuzijo,
- ishemijski, miokardni,
- navzeo in bruhanje,
- palpitacije,
- perikardni izliv,
- periferno ishemijsko (zaradi žilne poškodbe),
- poškodbo perifernega živca
- pljučni edem,
- psevdoanevrizmo,
- ledvično insuficenco/odpoved,
- ponovno stenozo segmenta z nosilecem,
- srčni zastoj,
- srčno, pljučno ali ledvično odpoved,
- srčno zamaženo,
- slapem koronarne arterije,
- koronarno embolijo ali embolijo nosilca,
- koronarno trombozo ali trombozo nosilca,
- smrt,
- disekcijo koronarne arterije,
- distalne emboluse (zračni, tkivni ali trombozni),
- nujni ali nenujni kirurški poseg,
- vročino,
- hipotenzijo/hipertenzijo,
- okužbo in bolečino,
- poškodbo koronarne arterije,
- šok,
- možgansko kap/cerebrovaskularni inzulit in TIA,
- popolno okluzijo koronarne arterije,
- nestabilno ali stabilno angino pectoris,
- vaskularne zaplete, vključno z mestom vstopa, ki lahko zahtevajo reparacijo žile,
- prekatne aritmije, vključno s prekatno fibrilacijo in prekatno tahikardijo,
- disekcijo žile.

Neželeni učinki, povezani z vsakodnevnim peroralnim jemanjem everolimusa, so navedeni v brošuri z informacijami za zdravilo<sup>3,4</sup> in med drugim lahko vključujejo:

- trebušno bolečino,
- akne,
- anemijo,
- angionevrotični edem,
- koagulopatijo,
- diarejo,
- edem,
- toksičnost za zarodek in plod,
- hemolizo,
- hemolitični uremični sindrom,
- jetrne bolezni,
- hepatitis,
- hiperholesterolemijo,
- hiperlipidemijo,
- hipertenzijo,
- hipertenzijicidemijo,
- moški hipogonadizem,
- okužbo,
- intersticijsko bolezen pljuč,
- zlatenico,
- levkopenijo,
- spremembe laboratorijskih testov (zvišana kreatinina v serumu, glukoze v krvi in lipidov; znižanja hemoglobina, nevtrofilcev in trombocitov),
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav,
- limfokelo,
- mialgijo,
- navzeo,
- razjede v ustih,
- bolečino,
- pankreatitis,
- perikardni izliv,
- plevalni izliv,
- pljučnico,
- neinfekcijski pnevmonitis,
- pljučno alveolarno proteinozo,
- plicnofritis,
- izpuščaj,
- ledvično odpoved,
- nevrološke ledvičnih tubulov,
- sepsa,
- zaplete kirurške rane,
- trombotičnojenje,
- trombotično trombotičnojenje purpura,
- okužbo sečil,
- vensko tromboembolijo,
- virusne, bakterijske in glivične okužbe,
- bruhanje,
- okužbo rane.

## 8.0 KLINIČNE PREISKAVE SISTEMA BIOLOŠKO RAZGRADLJIVIH ŽILNIH NOSILCEV ABSORB BVS

### 8.1 Klinično preskušanje ABSORB

Klinično preskušanje ABSORB je perspektivna, odprta, multicentrična mednarodna klinična študija z enim krakom za oceno varnosti in učinkovitosti biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS v koronarnih arterijah. V študiji je bilo vključenih do 30 bolnikov (kohorta A), ki jim je sledilo še približno 80 bolnikov (kohorta B), na približno 10 kliničnih lokacijah v Evropi in v azijsko-pacifiškem območju.

**Merila za ustreznost:** Bolniki, stari vsaj 18 let, z dokazano angino, miokardno ishemijsko ali s pozitivnim funkcionalnim testom; bolnice v rodni dobi z negativnim testom nosečnosti v zadnjih 7 dneh pred postopkom registracije in ukinovitvo kontracepcijo med sodelovanjem v tej klinični študiji; bolniki, ki so pred vključitvijo podpisali zavestno privolitev. Angiografska vključitvena merila so obsegala: nazivni premer žile 3,0 mm; dolžina lezije po vizualni oceni  $\leq 8$  mm, razširjenost na  $\leq 14$  mm za nosilec 3,0 x 18 mm; % stenoze premera (% DS) med  $\leq 50$  % in  $< 100$  %; pretok TIMI  $\geq 1$ . Ključna angiografska vključitvena merila so obsegala: aortno-ostialna lokacija; leva glavna lokacija znotraj 2 mm izvora LAD ali LCX; prekomerna vijugastost proksimalno na lezijo ali znotraj nje; ekstremna angulacija ( $\geq 90^\circ$ ); močna kalcifikacija; ponovna stenoza po predhodnem posegu; ciljna žila, ki vsebuje trombus; druge klinično pomembne lezije v ciljni žili ali stranski veji.

**Strategija zdravljenja:** Obvezna je bila predhodna dilatacija ciljne lezije. Natchavano prekrivanje biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS ni bilo dovoljeno. Morebitno reševanje je moralo biti opravljeno s prekrivanjem stenta XIENCE V ustrezne dolžine in, če ta ni bil na voljo, stenta CYPHER® za eluiranje everolimusa; reševanje z biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS ni bilo dovoljeno. Postdilatacija je bila opravljena po presoji operaterja, vendar samo z uporabo balonov, ki so po velikosti ustrezali mejam nosilca.

**Antiagregacijski režim:** Preiskovanici, ki niso bili potrjeni kronični antiagregacijski terapiji, so morali dobiti polnini odmerki klopidoigred bisulfata  $\geq 300$  mg in aspirina  $\geq 300$  mg 6 do 72 ur pred postopkom registracije in ne pozneje kot 1 uro po postopku. Vsi bolniki so morali med implantacijo nosilca prejemati antiagregacijsko in drugo terapijo v skladu s standardom oskrbe na klinični lokaciji. Vsi bolniki so bili vsaj 6 mesecev na dnevnem vzdrževanem odmerku 75 mg klopidoigred bisulfata in  $\geq 75$  mg aspirina za čas trajanja kliničnega preskušanja (5 let). Bolniki, ki so razvili občutljivost na klopidoigred bisulfat, so prešli na tiklopidin hidroklorid v odmerku, skladnem s standardno bolnišnično prakso.

<sup>3</sup> List za predpisovanje zdravila Certican®, datum zadnje spremembe 21. maj 2013. Novartis.  
<sup>4</sup> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Afitor®, datum odobritve november 2013. Novartis.

<sup>3</sup> List za predpisovanje zdravila Certican®, datum zadnje spremembe 21. maj 2013. Novartis.  
<sup>4</sup> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Afitor®, datum odobritve november 2013. Novartis.

8.2 Kohorta A pri kliničnem preskušanju ABSORB

8.2.1 Metodologija in trenutno stanje

Med 7. marcem 2006 in 18. julijem 2006 je bilo v kohorto A vključenih 30 bolnikov na štirih kliničnih lokacijah v Evropi in na Novi Zelandiji.

S kohorto A preskušanja ABSORB so bolnikom z enojno *de novo* naravno lezijo koronarne arterije implantirali kohorto A biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS. Vključevanje se je začelo pri velikosti 3,0 x 12 mm. Velikost 3,0 x 18 mm je postala razpoložljiva pozneje med vključevanjem in je bila uporabljena samo pri 2 bolnikih.

Na voljo so podatki kliničnega spremljanja po 30, 180, 270 dneh, 1 letu, 18 mesecih, 2 letih, 3 letih, 4 letih in 5 letih ter podatki angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka, znotrajžilnega ultrazvoka-virtualne histologije, palpagografije in optične koherentne tomografije po 180 dneh in po 2 letih. Na voljo so tudi podatki večerne računalniške tomografije po 18 mesecih in podatki koronarnega vzdomatoričnega testa po 2 letih. Za kohorto A v kliničnem preskušanju ABSORB ne bodo opravih nobenih nadaljnjih kliničnih opažanj, saj je bilo 5-letno sledenje časovna točka z zadnjim obiskom.

8.2.2 Klinični izid po 5 letih

Po 5 letih je bila stopnja z ishemijo povzročene hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov (MACE; opredeljeni kot končna točka, sestavljena iz srčne smrti, miokardnega infarkta ali z ishemijo povzročene revaskularizacije ciljne lezije) 3,4 % (tabela 4). Prišlo je samo do enega miokardnega infarkta brez Q-vala (vrh troponina 4), povezanega z zdravljenjem stenozo, ki ne omejuje pretoka (premer stenozе 42 % po kvantitativni koronografiji), z biološko razgradljivimi žilni nosilci Absorb BVS, implantiranimi 46 dni pred tem, pri bolniku, ki je imel eno epizodo angine med mirovanjem brez elektrografske dokazane ishemije. Zaradi očitnih varnostnih razlogov je bil polimeri nosilec prekrit s kovinskim stentom za eluiranje zdravila. Med 6 meseci in 5 leti ni bilo zabeleženih novih hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov. Ni prišlo do primerov tromboze nosilca v skladu z definicijami protokola ali z definicijami konzorcija za akademski raziskave (ARC).

Tabela 4: Klinični izid po 5 letih

| Hierarhični deleži                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6 mesecev<br>(N = 30) | 12 mesecev<br>(N = 29) † | 2 leti<br>(N = 29) † | 3 leta<br>(N = 29) † | 4 leta<br>(N = 29) † | 5 let<br>(N = 29) † |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Srčna smrt, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| MI, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3,3 (1)*              | 3,4 (1)*                 | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*            |
| MI s Q-valom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| MI brez Q-vala                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3,3 (1)*              | 3,4 (1)*                 | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*            |
| Z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne lezije, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| s PCI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| s CABG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| Z ishemijo povzročeni MACE (srčna smrt, MI ali z ishemijo povzročena TLR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3,3 (1)*              | 3,4 (1)*                 | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*             | 3,4 (1)*            |
| Tromboza nosilca, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                     | 0                        | 0                    | 0                    | 0                    | 0                   |
| <b>Opombe:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |                          |                      |                      |                      |                     |
| * Imenovalec izključuje preiskavance brez podatkov pri sledenju, pri katerih ni prišlo do katerega koli od naslednjih dogodkov: smrt, MI, kakršna koli revaskularizacija (TLR, TVR, NTVR).                                                                                                                                                                     |                       |                          |                      |                      |                      |                     |
| † En preiskovalec je uradno prekinil sodelovanje v študiji po 6 mesecih.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                          |                      |                      |                      |                     |
| * Pri tem preiskavancu je bila prav tako izvedena revaskularizacija ciljne lezije, ki ni bila kvantificirana kot z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne lezije (premer stenozе = 42 %), ki ji je sledila povišana raven troponina po posegu, kvantificirana kot miokardni infarkt brez Q-vala, in je umrl zaradi Hodgkinove bolezni 888 dni po posegu. |                       |                          |                      |                      |                      |                     |

8.2.3 Rezultati angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka in optične koherentne tomografije po 180 dneh in po 2 letih

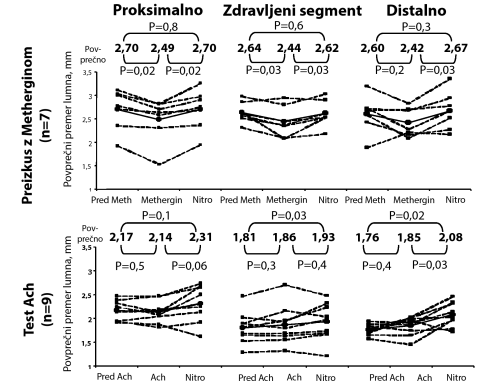
Rezultati kvantitativne koronarne angiografije so se zbirali ob izhodišču, po posegu, po 180 dneh in po 2 letih. Podatki po 180 dneh so pokazali sprejemljivo pozno izgubo znotraj nosilca 0,43 ± 0,37 mm, ki jo je morda povzročilo bioaktivno preoblikovanje ali mehanski pozni umik. Od 180 dni do 2 leti je bila sprememba pozne izgube znotraj nosilca zelo nizka (0,48 ± 0,28 mm). Analiza s črno-belimi znotrajžilnim ultrazvokom po 180 dneh (IVUS) je pokazala statistično pomembno zmanjšanje povprečne površine lumna (6,04 ± 1,12 mm²) po posegu v primerjavi s 5,19 ± 1,33 mm² po 180 dneh, p < 0,001). V času od izhodišča do kontrolnega pregleda po 180 dneh je površina žile ostala enaka (13,49 ± 3,74 mm² v primerjavi s 13,79 ± 3,84 mm²), kar kaže na odsotnost velikega širšenja ali kontraktivnega preoblikovanja. Po 2 letih je glavno opažanje po črno-belem znotrajžilnim ultrazvoku povečanje minimalne površine lumna in povprečnega razmera med površino in volumnom lumna ter značilno zmanjšanje razmerja med površino in volumnom leže v času med 6 meseci in 2 letoma.

Pri skupini, ki je bila po 180 dneh ocenjena z znotrajžilno tomografsko tomografijo (n = 13), je bilo skupaj 671 vidnih opomikov; pokazalo se je, da je bilo 93 % ovrednotenih opomikov naslonjenih na žilno steno, 99 % pa jih je bilo prekritih s tkivom. Skupina, zaporedno ocenjena z optično koherentno tomografijo (n = 7), je imela zaporedne podatke po posegu po 180 dneh in po 2 letih (populacija, predvidena za zdravljenje). Število vidnih opomikov se je zmanjšalo s 403 pri izhodišču na 368 po 180 dneh in na 264 po 2 letih spremljanja (34,5 % zmanjšanje v dveh letih) in vsi so bili dobro prekriti ter naslonjeni na žilno steno. Predklinična analiza, ki je neposredno primerjala rezultate optične koherentne tomografije pred eksplantacijo in rezultate histologije po eksplantaciji, je pokazala, da ni korelacije med prisotnostjo ali odsotnostjo značilnosti, vidnih z optično koherentno tomografijo (vidni opomiki), in prisotnostjo ali odsotnostjo poliaktilidnega polimera v žili. Zato značilnosti, vidne z optično koherentno tomografijo (vidni opomiki), ne kažejo vedno na pomanjkanje resorpcije, vendar pa odsotnost vidnih opomikov z optično koherentno tomografijo potrjuje resorpcijo. Oblika lumna je bila v vseh primerih pravilna, z gladkimi različnimi mejami. Znotraj lumna pa ni bilo opazih tkiva. Minimalna in povprečna površina lumna se je značilno zmanjšala v času med posegom in 180. dnevom po posegu, vendar se je povečala v času med 180 dnevi in 2 letoma.

8.2.4 Rezultati vazomotorične funkcije po 2 letih

Vazomotorična funkcija proksimalno, znotraj in distalno od zdravljenih segmentov (z nosilci) je bila ovrednotena po 2 letih z od endotele neodvisnim vazokonstriktorjem metilergonovim maleatom (Methergine, Novartis, Basel, Švica) ali z od endotele odvisnim vazokonstriktorjem sredstvom acetilholinom (Ovisol, Daiichi-Sankyo, Tokio, Japonska), odvisno od lokalne prakse. V skupini, ki je prejela zdravilo Methergine (n = 7), so v proksimalnih segmentih in segmentih z nosilcem opazili značilno vazokonstrikcijo (slika 1). V skupini, ki je prejela acetilholin (n = 9), so opazili vazodilatacijo pri petih bolnikih, čeprav splošna sprememba v dimenziji žile ni bila statistično pomembna. Nitrat so v primerjavi z izhodiščem (stanjem pred dajanjem acetilholina) po 2 letih sprožili značilno vazodilatacijo v segmentih z nosilci in distalnih segmentih. Ti rezultati kažejo na potencialno obnovo vazomotorične funkcije v zdravljenih segmentih, ko se je biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb kohorte A resorbiral. Podrobnejše podatke o žilnih odzivih bolniki zbirali iz tekočih kliničnih preskušanj. Pame primjerevaje med različnimi časovnimi točkami so bile izvedene z Wilcoxonovim testom vsote rangov za zvezne spremenljivke.

Slika 1: Rezultati testa z acetilholinom in zdravilom Methergin na proksimalnem segmentu, segmentu z nosilcem in distalnem segmentu



8. 2. 5 Razprava

V tej prospektivni odprti študiji z eno skupino je biološko razgradljiv žilni nosilec Absorb BVS po prvih 30 dneh po vsaditvi dokazal akutno uspešnost in varnost: 100 % uspešnost posega, 94 % uspešnost pripomočka in uspešna revaskularizacija ciljne lezije je razvidna iz angiografskih analiz in analiz znotrajžilnega ultrazvoka po posegu. Izjemna klinična varnost ostaja dokazana v času 5 let brez zabeleženih srčnih smrti, brez z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijnih lezij ali tromboze nosilca in le z enim miokardnim infarktom brez Q-vala v 5 letih. Kljub prenehanju jemanja tlenopridniških nitratov ni prišlo do tromboze nosilca in v času 5 let ni bilo dodatne ponovne z ishemijo povezane stenozе ciljne lezije. Z uporabo različenih načinov slikanja so prišli do več pomembnih ugotovitev. Po 180 dneh je bila vidna sprejemljiva pozna izguba ob angiografiji znotraj nosilca v velikosti 0,43 mm, kar je bilo več, kot se predhodno ugotovili s pregledom XIENCE V po 6 mesecih (SPIRIT FIRST), ki jo je morda povzročilo bioaktivno preoblikovanje ali mehanski pozni umik. Rezultati znotrajžilnega ultrazvoka so pokazali majhno hipervolumno neintimne znotraj nosilca: 5,32 % obstrukcija volumna znotraj nosilca, 4,09 mm³ volumen neintimne znotraj nosilca. To je potrdilo pozitiven učinek zdravila na zaviranje ponovne stenozе.

Po 2 letih so angiografski rezultati pokazali sprejemljivo 2-letno pozno izgubo znotraj nosilca v velikosti 0,48 mm z minimalnimi spremembami v času med 6 meseci (0,43 mm) in 2 letoma. Nasprotno so podatki znotrajžilnega ultrazvoka in optične koherentne tomografije pokazali pozno povečanje lumna v času med 6 meseci in 2 letoma. Nasprotujoče si ugotovitve pozitivnih dimenzijskih sprememb lumna med angiografijo in intrakoronarnim slikanjem je treba potrditi v prihodnjih kliničnih študijah.

Po 2 letih je prelo potrdilo takšnega zmanjšanja molekulske teže in mase, da je prišlo do izgube ehogenosti in da opomiki z znotrajžilnim ultrazvokom niso bili več prepoznavni in je ostalo le nekaj značilnosti, vidnih z znotrajžilnim ultrazvokom. Pri nekaterih bolnikih so bile prisotne značilnosti, vidne z optično koherentno tomografijo, povezane s celjenjem žil. Pri teh bolnikih je optična koherentna tomografija pokazala optično homogeno strukturo žilne stene, ki skupaj s potencialno obnovo gibanja žile kaže na celjenje arterije.

8.3 Kohorta B pri kliničnem preskušanju ABSORB

8.3.1 Metodologija in trenutno stanje

Na osnovi močnega varnostnega profila, opazjena pri biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb v kohorti A, je bila 19. marca 2006 objavljena kohorta B preskušanja ABSORB za oceno sistema biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb v prospektivni odprti multicentrični študiji. Vključeni so bili preiskavanci z do dvema naravnima lezijama *de novo* na koronarnih arterijah v ločenih epikardnih žilah z vizualno ocenjenimi nazivnimi premeri žile 3,0 mm in dolžinami žile ≤ 14 mm, ki so na zvezdno izraženo žilno dobili enojni biološko razgradljiv žilni nosilec Absorb BVS velikosti 3,0 x 18 mm. V študiji je sodelovalo dvanajst kliničnih lokacij v Evropi, Avstraliji in na Novi Zelandiji.

Vključitev 101 bolnika (45 bolnikov v skupini 1 s slikanjem za namene sledenja po 180 dneh in 2 letih ter 56 bolnikov v skupini 2 s slikanjem za namene sledenja po 1 letu in 3 letih) v kohorto B je bila izvedena 6. novembra 2009. Trenutno so na voljo klinični podatki za obdobja po posegu, po 6 mesecih, 9 mesecih, 1 leto, 2 letih in 3 letih. Dodatno so na voljo rezultati angiografije in znotrajžilnega ultrazvoka za preiskavance skupine 1 po 2 letih in podobni podatki za preiskavance skupine 2 po 1 letu in 3 letih. Zdjaj poteka sledenje. Sledenje bolnikov bo trajalo 5 let.

8.3.2 Klinični izidi za celotno kohorto B

Tabela 5 prikazuje klinične izide v 3 letih za vse preiskavance v kohorti B preskušanja ABSORB (101 preiskovalec).

Tabela 5: Hierarhični klinični izidi za kohorto B (populacija, predvidena za zdravljenje)

|                                                                                  | 30 dni  | 6 mesecev | 9 mesecev | 1 leto  | 2 leti   | 3 leta    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
|                                                                                  | N = 101 | N = 101   | N = 101   | N = 101 | N = 100* | N = 100*  |
| Srčna smrt, %                                                                    | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MI, % (n)                                                                        | 2,0 (2) | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| MI s Q-valom                                                                     | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| MI brez Q-vala                                                                   | 2,0 (2) | 3,0 (3)   | 3,0 (3)   | 3,0 (3) | 3,0 (3)  | 3,0 (3)   |
| Z ishemijo povzročena TLR, % (n)                                                 | 0       | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| s PCI                                                                            | 0       | 2,0 (2)   | 2,0 (2)   | 4,0 (4) | 6,0 (6)  | 7,0 (7)   |
| s CABG                                                                           | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |
| Z ishemijo povzročeni MACE (srčna smrt, MI ali z ishemijo povzročena TLR), % (n) | 2,0 (2) | 5,0 (5)   | 5,0 (5)   | 6,9 (7) | 9,0 (9)  | 10,0 (10) |
| Tromboza nosilca (%)                                                             | 0       | 0         | 0         | 0       | 0        | 0         |

Podatki so v % (število bolnikov); MACE = (srčna smrt, MI ali z ishemijo povzročena TLR)  
\* En preiskovalec se po obisku po 2 letih ni več udeležil spremljanja

V celi kohorti B (101 bolnik) je prišlo do treh miokardnih infarktov brez Q-vala, od katerih sta se dva zgodila med hospitalizacijo, eden pa 43 dni po posegu. V 3 letih so poročali o sedmih z ishemijo povzročenih revaskularizacijah cilijnih lezij s PCI. Skupna stopnja MACE po 3 letih je bila 10 % in ni bilo primerov srčne smrti ali tromboze nosilca v skladu z definicijo protokola ali z definicijo konzorcija za akademski raziskave (ARC).

Celotni 3-letni izid kohorte B (101 bolnik) so številčno večji od izidov kohorte A (30 bolnikov) po 3 letih. Klinični izidi po 36 mesecih kažejo nizko stopnjo hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov, 3,4 % v kohorti A in 10,0 % v celotni kohorti B kliničnega preskušanja ABSORB. V nobeni skupini ni bilo primerov srčne smrti ali tromboze nosilca. Klinični rezultati kohorte B še naprej podpirajo učinkovitost in varnost, ugotovljeno pri preiskavi kohorte A.

8.3.3 Rezultati angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka in optične koherentne tomografije po 180 dneh, 1 letu, 2 letih in 3 letih

Angiografski rezultati kohorte B skupine 1 (kohorta B1) so po 180 dneh pokazali pozno izgubo v velikosti 0,19 mm (N = 42), ki je do dobro primerljiva s pozno izgubo v velikosti 0,10 mm (N = 23) pri sistemu koronarnih stentov za eluiranje everolimusu 3,0 x 18 mm XIENCE V (XIENCE V EECSS), opaženo pri preskušanju SPIRIT FIRST First-In-Man, in kažejo ugodno izboljšavo s pozno izgubo v velikosti 0,43 mm (N = 26) pri kohorti A.

Po 180 dneh so rezultati znotrajžilnega ultrazvoka pri kohorti B1 pokazali hipervolumno neintimne znotraj nosilca, obstrukcija volumna je bila 1,2 % (N = 40), območje hipervolumne neintimne pa je bilo 0,08 mm² (N = 40). Ti rezultati so ugodno primerljivi z rezultati sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusu XIENCE V pri preskušanju SPIRIT FIRST (obstrukcija volumna 8,0 % [N = 21] in območje hipervolumne neintimne 0,56 mm² [N = 21]) in s kohorto A (obstrukcija volumna 5,3 % [N = 25] in območje hipervolumne neintimne 0,29 mm² [N = 25]). Ker je bilo opaženo zmanjšanje A, rezultati znotrajžilnega ultrazvoka po 6 mesecih kažejo statistično pomembno povečanje povprečne površine lumna (6,60 ± 1,22 mm² v času po posegu v primerjavi s 6,37 ± 1,12 mm² [N = 37] po 180 dneh, p = 0,0048). V 37 dni od izhodišča do kontrolnega pregleda po 180 dneh je površina žile ostala primerljiva (14,42 ± 3,75 mm² [N = 37] v primerjavi s 14,49 ± 3,67 mm² [N = 37]), kar kaže na odsotnost velikega širšenja ali kontraktivnega preoblikovanja.

1-letni rezultati angiografije skupine 2 iz kohorte B (kohorte B2) so pokazali pozno izgubo dolžine 0,27 mm (N = 56), ki je do dobro primerljiva s pozno izgubo dolžine 0,23 mm (N = 22) stenta XIENCE V 3,0 x 18 mm, ki je bila opažena pri preskušanju SPIRIT FIRST. Po 1 letu so rezultati znotrajžilnega ultrazvoka kohorte B2 (N = 54) pokazali omejeno hipervolumno neintimno znotraj nosilca, odsotko obstrukcije območja znotraj nosilca in hipervolumno neintimno pa sta bila minimalna (1,43 % in 0,09 mm²). Čeprav je bilo zaznato statistično pomembno, vendar klinično nepomembno povečanje v skupnem območju lehe, s sočasnim povečanjem v območju žil. Poleg tega je povprečna površina lumna ostala stabilna od obdobja po postopku (6,31 ± 0,95 mm²) do 1 leta (6,33 ± 1,17 mm²). Z optično koherentno tomografijo niso zaznali značilnih sprememb v povprečnem in minimalnem območju nosilca v obdobju z začetkom po posegu in s koncem po 1 letu (N = 21). Pokazalo se je zmanjšanje minimalne površine lumna in povprečne površine lumna, ki se je običajno zmanjšala zaradi povprečne rasti območja neintimne (1,34 ± 0,67 mm²), ki pa ni bila klinično pomembna. Povečanje stenozе površine lumna je statistično pomembno, saj se je dvignilo z 20,2 % po postopku na 26,9 % po 1 letu, ni pa klinično pomembno. Ti podatki so podpirajo ugotovitev, da ni prišlo do zmanjšanja v območju nosilca.

Rezultati slikanja po 2 letih v skupini 1 kohorte B (kohorte B1) so pokazali pozno izgubo ob angiografiji znotraj nosilca v velikosti 0,27 mm (N = 38), kar je skladno s pozno izgubo, opaženo po 1 letu pri skupini B2 kohorte B, vendar je manjša od velikosti 0,33 mm (N = 83), o kateri so poročali v preskušanjih XIENCE V in SPIRIT II. Podatki, pridobljeni z znotrajžilnim ultrazvokom, so po 2 letih (N = 33) pokazali ugotovitev, ki je edinstvena za biološko razgradljive žilne nosilce Absorb BVS, kar pomeni povprečno povečanje območja z nosilcem med 6 meseci in 2 leti (6,42 v primerjavi s 7,08 mm², p < 0,0001). To povečanje je bilo večje kot povečanje, ki so ga opazili pri hipervolumni neintimne in ga je spremljalo pozno povečanje povprečnega območja lumna (6,36 v primerjavi s 6,85 mm², p = 0,0105). O ugotovitvah znotrajžilnega ultrazvoka so poročali s primerjalno analizo glede na levo (serijsko) v obdobju po posegu, 6 mesecih in 2 letih (99 %). O podatkih optične koherentne tomografije (N = 23) so poročali z analizo glede na levo (serijsko), ki je pokazala, da se je od 6. meseca do 2. leta povprečno območje jedra opomika zmanjšalo z 0,20 na 0,15 mm² (p < 0,0001), povprečno območje neintimne povečalo, vendar ostalo minimalno po 2 letih (1,43 v primerjavi z 2,11 mm², p < 0,0001), območje lumna pa ostalo nespremenjeno. Poleg tega se je povprečna površina nosilca od obdobja po posegu do 2. leta povečala s 7,47 na 8,24 mm² (p = 0,0155), kar kaže na izgubo mehanske neoporečnosti nosilca in morebitno širjenje žile. Pokritost opomika nosilca z neintimno je bila skoraj končana po 6 mesecih (98 %) in 2 letih (99 %).

Pri 3 letih po posegu so rezultati znotrajžilnega ultrazvoka v skupini 2 kohorte B (kohorta B2, N = 44) pokazali povečanje nosilca (povprečno območje nosilca 6,35 ± 0,99 mm² po 1 letu v primerjavi s 7,08 ± 1,55 mm² po 3 letih, p < 0,0001) in povečanje povprečne površine lumna (6,35 ± 1,17 mm² po 1 letu v primerjavi s 6,81 ± 1,62 mm² po 3 letih, p = 0,0006). Pozno povečanje lumna je posebej zanimivo, ker je površina žile ostala enaka (povprečna površina žile 14,43 ± 2,64 mm² po 1 letu v primerjavi s 14,58 ± 2,67 mm² po 3 letih, p = 0,407) kljub

povečanju območja neintimite (0,08 ± 0,13 mm<sup>2</sup> po 1 letu v primerjavi z 0,28 ± 0,41 mm<sup>2</sup> po 3 letih, p < 0,0001). Tudi rezultati optične koherentne tomografije po 3 letih (N = 18) so pokazali povečanje nosilca med 1 in 3 leti (povprečno območje nosilca 7,51 ± 0,95 mm<sup>2</sup> po 1 letu v primerjavi z 8,64 ± 2,15 mm<sup>2</sup> po 3 letih, p = 0,0008). Površina lumna je ostala relativno konstantna (6,01 ± 1,29 mm<sup>2</sup> po 1 letu v primerjavi s 6,09 ± 1,67 mm<sup>2</sup> po 3 letih, p = 0,679). Površina žile ni bila izmerjena, ker optična koherentna tomografija ne more razmejit zunanje elastične lamine. Na splošno je hiperplazija neintimite ostala majhna, čeprav je bilo opaziti povečanje hiperplazije neintimite med 1 in 3 leti (povprečno območje neintimite 1,41 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 1 letu v primerjavi z 2,35 ± 0,68 mm<sup>2</sup> po 3 letih, p < 0,0001).

#### 8.3.4 Razprava

Skupaj je bil vključen 101 bolnik in po 3 letih so bili na voljo klinični podatki za celotno kohorto. Dodatno so na voljo podatki o snemanju po 180 dneh in 2 letih za 45 bolnikov v kohorti B1 ter po 1 letu in 3 letih za 56 bolnikov v kohorti B2. Na splošno je sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS pokazal akuto uspešnost (98 % uspešnost posega in 100 % uspešnost pripomočka) in varnost do 3 leta po implantaciji. Po 3 letih je stopnja MACE ostala nizka pri 3,4 % v skupini kohorte A in 10,0 % v skupini kohorte B v preskušanju ABSORB. Poleg tega v nobeni kohorti ni bilo primerov srčne smrti ali tromboze nosilca. Na podlagi teh rezultatov nadaljujemo s potrjevanjem učinkovitosti in varnosti v študijah kohorte A in kohorte B.

Slikanje kohorte B je pokazalo, da se pozna izguba ob angiografiji stabilizira med 1 letom in 3 leti. V skupini B1 in skupini B2 rezultati znotrajgredilne ultrazvoka kažejo pozno razširitev dimenzij nosilca in lumna med 6 meseci in 2 letoma oz. med 1 letom in 3 leti, kar se ujema z razširitvijo nosilca, opazeno z optično koherentno tomografijo. Ti rezultati kažejo na bioreSORPCIJO nosilca, ki jo spremlja izguba strukturne neoporečnosti. Ta pojav je za biološko razgradljive žilne nosilce edinstven in je v nasprotju s serijskim znotrajžilnim ultrazvočnim slikanjem kovinskega DES, kjer pozne razširitve lumna ni bilo opaziti<sup>8</sup>. Zdalj poteka sledenje. Sedenje bolnikov bo trajalo 5 let.

#### 8.4 ABSORB EXTEND

Primarni cilj študije ABSORB EXTEND je nadaljevanje ocenjevanja varnosti in učinkovitosti sistema biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS v večji populaciji bolnikov in v več območjih po svetu. V tem preskušanju se klinični podatki zbirajo brez učinkov obsežnega slikanja. Zdravljene lesje so nekoliko kompleksnejše od tistih, vključenih v preskušanja pred študijo ABSORB. Dovoljena je obravnava daljših lezij z uporabo načrtovanega prekrivanja biološko razgradljivih žilnih opornikov Absorb BVS ali daljših velikosti biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS, ko bodo na voljo. Naslednje poglavje povzema načrt študije in vmesne klinične izide v študiji ABSORB EXTEND.

##### 8.4.1 Metodologija in trenutna stanja

ABSORB EXTEND je prospektivna, odprta klinična študija z eno skupino, pri kateri načrtujejo registracijo do 1000 preiskavancev v do 100 centih po celem svetu. Vsak preiskavec mora prejeti zdravljenje v do največ dveh nativnih koronarnih lezijah *de novo*, pri čemer mora biti vsaka lezija v različnih epikardijalnih žilah. V študijo ABSORB EXTEND se lahko registrirajo preiskavanci z dolžino ciljne lezije ≤ 28 mm in velikostmi referenčnih žil, primernimi za zdravljenje z biološko razgradljivimi žilnim nosilcem Absorb BVS. Biološko razgradljivi žilni nosilci 3,0 x 18 mm Absorb BVS so bili na voljo od začetka registracije preskušanja. Velikosti 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 in 3,5 x 28 mm so bile vključene v preskušanje, ko so postale razpoložljive. Vključevanje v študijo ABSORB EXTEND z 807 bolniki je bilo zaključeno oktobra 2013. Sledenje pri bolnikih bodo izvajali do 3 leta.

##### 8.4.2 Povzetek kliničnih rezultatov 1 leta (vmesna razmejitve podatkov)

Od skupno 605 bolnikov, registriranih v preskušanju ABSORB EXTEND od 3. decembra 2012, so bili na voljo podatki kliničnega sledenja za 591 bolnikov po 37 dneh (30 dni ± 7-dnevno okno), 537 bolnikov po 194 dneh (180 dni ± 14-dnevno okno) in 450 bolnikov po 393 dneh (365 dni ± 28-dnevno okno) (tabela 6). Sestavljeni opazovani dogodki so predstavljeni z uporabo definicij za miokardni infarkt v protokolu. Posamezni opazovani dogodki temeljijo na nehierarhičnem številu, razen če je navedeno drugače.

Tabela 6: ABSORB EXTEND Število neželenih učinkov zaradi ishemije po preiskavancih v 393 dneh (celotna populacija registriranih preiskavancev)

| Dogodki                                                               | ABSORB EXTEND<br>0-37 dni (N = 591) | ABSORB EXTEND<br>0-194 dni (N = 537) | ABSORB EXTEND<br>0-393 dni (N = 450) |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hierarhično število<br>MACE                                           | 2,4 % (14/591)                      | 3,0 % (16/537)                       | 4,2 % (19/450)                       |
| Hierarhično število<br>TVF                                            | 2,4 % (14/591)                      | 3,4 % (18/537)                       | 4,7 % (21/450)                       |
| <b>Nehierarhično število</b>                                          |                                     |                                      |                                      |
| Srčna smrt                                                            | 0,2 % (1/591)                       | 0,2 % (1/537)                        | 0,2 % (1/450)                        |
| Miokardni infarkt                                                     | 2,4 % (14/591)                      | 2,8 % (15/537)                       | 2,9 % (13/450)                       |
| Miokardni infarkt s<br>Q-valom                                        | 0,7 % (4/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 0,9 % (4/450)                        |
| Miokardni infarkt brez<br>Q-vala                                      | 1,7 % (10/591)                      | 2,2 % (12/537)                       | 2,0 % (9/450)                        |
| Z ishemijo<br>povzročene<br>revaskularizacije<br>cilijih lezij        | 0,3 % (2/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 1,8 % (8/450)                        |
| Revaskularizacije<br>cilijne lezije/žile,<br>neodvisne od<br>ishemije | 0,0 % (0/591)                       | 0,6 % (3/537)                        | 0,9 % (4/450)                        |
| <b>Tromboza nosilca</b>                                               |                                     |                                      |                                      |
| Gotove                                                                | 0,3 % (2/591)                       | 0,4 % (2/536)                        | 0,7 % (3/449)                        |
| Verjetne                                                              | 0,2 % (1/591)                       | 0,2 % (1/536)                        | 0,2 % (1/449)                        |
| Gotove/Verjetne                                                       | 0,5 % (3/591)                       | 0,6 % (3/536)                        | 0,9 % (4/449)                        |

**Opomba:** Preiskavanci so bili za vsako vrsto dogodka v posameznem časovnem obdobju šteti le enkrat.

**3. decembra 2012.** Vsi vnosi v tabeli so se izračunali na podlagi podatkov z razmejitvijo z dne 3. decembra 2012.

37-dnevni delež MACE in TVF, ki je bil 2,4 %, je temeljel na dogodkih miokardnega infarkta (10 brez Q-vala in 3 s Q-valom), od katerih so bili vsi povezani s ciljno žilo. Prišlo je do ene srčne smrti, skladno z definicijo ARC. Skupni nehierarhični delež miokardnega infarkta po 37 dneh je bil 2,4 % (14/591) (10 brez Q-vala in 4 s Q-valom).

Delež MACE se je po 6 mesecih povečal na 3,0 %, kar je bila večina posledica 15 revaskularizacij miokardnega infarkta in 1 srčne smrti. Delež TVF po 6 mesecih je bil 3,4 % (18/537) (1 srčna smrt, 15 miokardnih infarktov in 2 revaskularizacije cilijne lezije/žile, neodvisni od ishemije, hierarhično). En bolnik, ki je umrl 108. dan, je bil obravnavan kot srčna smrt, skladno z definicijo ARC za srčno smrt (0,2 % po 194 dneh, 1/537). Pri tem bolniku v ciljno lezijo ni bil vsajen noben biološko razgradljiv žilni nosilec Absorb BVS, saj je bila prisotna težava pri prekanjanju lezije z biološko razgradljivim žilnim nosilcem Absorb BVS. Namesto tega so vsadili kovinski stent za eluiranje everolimusu. V istem obdobju je bil delež z ishemijo povzročenih revaskularizacij cilijne lezije 0,6 % (3/537) zaradi pojava 2 dogodkov z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijnih lezij s PCI in 1 dogodka z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijnih lezij s CABG. Delež revaskularizacije cilijnih lezij/žil, neodvisne od ishemije, je bil 0,6 % (3/537) zaradi pojava 2 dogodkov revaskularizacije cilijnih lezij/žil, neodvisne od ishemije, s CABG in 1 dogodka revaskularizacije cilijnih lezij/žil, neodvisne od ishemije, s PCI.

Po 1 letu je bil delež MACE 4,2 % (19/450) (1 srčna smrt, 13 miokardnih infarktov (skladno s protokoli) in 5 z ishemijo povzročenih revaskularizacij cilijnih lezij, hierarhično). Delež TVF je bil 4,7 % (21/450) (1 srčna smrt, 13 miokardnih infarktov (skladno s protokoli), 5 z ishemijo povzročenih revaskularizacij cilijnih lezij in 2 revaskularizacije cilijnih lezij/žil, neodvisni od ishemije, hierarhično). Skupni nehierarhični delež miokardnega infarkta (skladno s protokoli) po 393 dneh je bil 2,9 % (13/450) (9 brez Q-vala in 4 s Q-valom).

##### 8.4.3 Povzetek kliničnih rezultatov 2 let (vmesna razmejitve podatkov)

Pri podskupini prvih 250 bolnikov, ki so bili vključeni v spremljanje po 2 letih (758 dneh) (podatki z razmejitvijo z dne 19. julija 2013), je prišlo do enega primera srčne smrti, 758-dnevni delež v stonja MACE sta bila nizka (7,3 %). Tudi delež TVF (odpoved ciljne lezije) in delež TVF (odpoved ciljne žile) sta bila nizka (6,9 % oz. 8,1 %). Poleg tega je bila gotova in verjetna tromboza nosilca, definirana s strani konzorcija ARC, v 758 dneh za to populacijo 0,8 %.

Tabela 7: ABSORB EXTEND Število neželenih učinkov zaradi ishemije po preiskavancih v 758 dneh (populacija 250 registriranih preiskavancev)

| Dogodki                                                               | 30 dni,<br>n = 250<br>(30 ± 7 dni) | 6 mesecev,<br>n = 250<br>(180 ± 14 dni) | 1 leto,<br>n = 250<br>(365 ± 28 dni) | 2 leti,<br>n = 250<br>(730 ± 28 dni) |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hierarhično,<br>skladno s<br>protokoli                                |                                    |                                         |                                      |                                      |
| Hudi<br>kardiovaskularni<br>neželeni učinki                           | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                           | 4,4 % (11/250)                       | 7,3 % (18/248)                       |
| Odpoved ciljne<br>žile                                                | 2,0 % (5/250)                      | 3,2 % (8/250)                           | 4,8 % (12/250)                       | 8,1 % (20/248)                       |
| Odpoved ciljne<br>lezije                                              | 2,0 % (5/250)                      | 2,8 % (7/250)                           | 4,4 % (11/250)                       | 6,9 % (17/248)                       |
| Nehierarhalno<br>število                                              |                                    |                                         |                                      |                                      |
| MI (skladno s<br>protokoli)                                           | 2,0 % (5/250)                      | 2,4 % (6/250)                           | 2,8 % (7/250)                        | 4,0 % (10/248)                       |
| Srčna smrt                                                            | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                           | 0,4 % (1/250)                        | 0,4 % (1/248)                        |
| Z ishemijo<br>povzročena TLR                                          | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/250)                           | 2,0 % (5/250)                        | 4,0 % (10/248)                       |
| Revaskularizacije<br>cilijne lezije/žile,<br>neodvisna od<br>ishemije | 0,0 % (0/250)                      | 0,4 % (1/250)                           | 0,8 % (2/250)                        | 2,0 % (5/248)                        |
| Tromboza nosilca<br>(def. verj. ARC)                                  | 0,4 % (1/250)                      | 0,4 % (1/249)                           | 0,8 % (2/249)                        | 0,8 % (2/246)                        |

- Podatki so v % (Število preiskavancev z dogodkom/Število preiskavancev)
- TLR = revaskularizacije ciljne lezije TV = ciljna žila
- MACE = hudi kardiovaskularni neželeni učinki (končna točka, sestavljena iz srčne smrti, miokardnega infarkta, z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijne lezije)
- TLF = odpoved ciljne lezije (končna točka, sestavljena iz srčne smrti, miokardnega infarkta ciljne žile, z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijne žile)
- TVF = odpoved ciljne žile (končna točka, sestavljena iz srčne smrti, miokardnega infarkta, z ishemijo povzročene revaskularizacije cilijne lezije, revaskularizacije cilijne lezije/žile, neodvisne od ishemije)

**Sklep:** Vmesni izidi v študiji ABSORB EXTEND so dodatno dokazali 12- in 24-mesečno varnost in učinkovitost biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS pri večji populaciji preiskavancev, pri katerih je mogoče zdraviti daljšo lezijo. Sledenje pri bolnikih bodo izvajali do 3 leta.

##### 8.5 Prilagojena analiza verjetnosti izida sistema Absorb BVS in XIENCE V

**Utemeljitve in metoda:** Družba Abbott Vascular uporablja obsežen skupen preteklih kliničnih podatkov o stenih XIENCE V kot kontrolno skupino za primerjavo s trenutno razpoložljivimi kliničnimi podatki o biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS, pri čemer uporablja metodo za verjetnost izida. Analiza verjetnosti izida je veljavna statistična metoda, ki je dobro uveljavljena in pogosto uporabljena v kliničnih preskušanjih in znanstvenih ter statističnih strokah za primerjavo podatkov iz nerandomiziranih študij. Ta pristop omogoča prilagajanje zaradi izhodiščne neravnovesja med testnimi in kontrolnimi skupinami, ustvari boljše uskladitve med obema skupinama in posledično zmanjša realno ter morebitno pristranskost pri primerjalni analizi. Po analizi verjetnosti izida so izhodiščne značilnosti obeh skupin bolj usklajane, zato postanejo primerjave kliničnih izidov zanesljivejše. Ključni rezultati 6-mesečne in 1-letne analize verjetnosti, ki je primerjala podatke o biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS s podatki študije XIENCE V, so predstavljeni z metodo z inverznim rezultatom prilagojenih podatkov (IPSW)<sup>9</sup>. Analiza verjetnosti na poznejših časovnih točkah se bo izvedla, ko bodo na voljo dodatni podatki iz potekačih preskušanj. Rezultati te primerjave se potrjujejo v potekačih kliničnih preskušanjih.

##### 8.5.1 6-mesečna analiza verjetnosti

Za to 6-mesečno analizo so uporabili 6-mesečni podatki kvantitativne koronarne angiografije (UCA) pri osemindesetih bolnikih iz kohorte B skupine 1 v študiji ABSORB in 73 bolnikih v študiji XIENCE V, ki so jih zdravili s stenti velikosti 3,0 x 18 mm v študijah SPIRIT FIRST ter SPIRIT II. Neprilagojena 6-mesečna deleža MACE sta bila 2,63 % (1/38) oziroma 4,11 % (3/73).

**Rezultati:** Prilagoditev verjetnosti izida dopušča prilagojene velikosti vzorca 34 (biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS) in 66 (XIENCE V) od 38 oziroma 73 v neprilagojenih krakih. Prilagojeni podatki so bili bolj uravnoteženi pri osnovnih demografskih in angiografskih značilnostih bolnikov obeh krakov. Po 6 mesecih so bili njihovi klinični izidi in angiografski rezultati primerljivi. Prilagojena 6-mesečne stopnje MACE so bile 2,01 % (0,7/34) oziroma 5,27 % (3,5/66) za kraka biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS in XIENCE V (tabela 8) z nižjo vrednostjo MACE, opazeno pri biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb BVS, kar je trend, ki se ujema z rezultati neprilagojenih skupin.

Tabela 8: MACE po 6 mesecih od prilagoditve podatkov IPSW

| Klinični izidi po<br>6 mesecih | Sistem biološko<br>razgradljivih žilnih<br>nosilcev Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66)              | Vrednost P |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| MACE<br>[95 % IZ]              | 2,01 % (0,7)<br>[0,00 %, 6,73 %]                                           | 5,27 % (3,5)<br>[0,00 %, 10,66 %] | 0,4398     |

6-mesečna pozna izguba znotraj naprave v prilagojenih krakih IPSW je bila 0,14 ± 0,18 mm za sistem biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS v primerjavi z 0,12 ± 0,26 mm za XIENCE V EECSS, kar predstavlja nepomembno razliko v izidu med sistemom biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS in XIENCE V EECSS (p = 0,68). Podobno tudi razlike med % primera stenozne znotraj naprave, pozno izgubo znotraj segmenta in % primera stenozne znotraj segmenta niso bile znatne med obema napravama v pri prilagojeni analizi verjetnosti izida (tabela 9).

Tabela 9: Angiografski izidi po 6 mesecih od prilagoditve podatkov IPSW

| Rezultati QCA po 6 mesecih             | Sistem biološko<br>razgradljivih<br>žilnih nosilcev<br>Absorb BVS<br>(N = 34) | XIENCE V<br>(N = 66) | Vrednost P |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
| % premera stenozne znotraj<br>naprave  | 17,59 ± 8,61                                                                  | 15,27 ± 9,50         | 0,2347     |
| % premera stenozne znotraj<br>segmenta | 23,87 ± 9,48                                                                  | 23,83 ± 12,23        | 0,987      |
| Pozna izguba znotraj naprave<br>(mm)   | 0,14 ± 0,18                                                                   | 0,12 ± 0,26          | 0,6849     |
| Pozna izguba znotraj segmenta<br>(mm)  | 0,11 ± 0,29                                                                   | 0,08 ± 0,28          | 0,7186     |

##### 8.5.2 1-letna analiza verjetnosti

Pred prilagoditvijo verjetnosti so bili na voljo podatki skupno 314 biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS, zbrani pri kohorti B, ter vmesni niz podatkov iz študije ABSORB EXTEND in podatki 905 bolnikov iz študije XIENCE V, zbrani v študijah SPIRIT FIRST, SPIRIT II ter SPIRIT III z 1-letnim sledenjem, ne glede na velikost pripomočka, ki se je uporabljal pri zdravljenju. Neprilagojena 1-letna deleža MACE sta bila 5,41 % (17/314) oziroma 5,64 % (51/905).

**Rezultati:** Po analizi verjetnosti je za primerjalno analizo ostalo na voljo 282 bolnikov z biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS in 583 bolnikov v študiji XIENCE V v obeh kohortah se je doseglo izboljšano ravnovesje, pri čemer so najdaljša sprejemna opazili pri značilnostih lezij, ki se niso več statistično razlikovale med kohortami Absorb BVS in XIENCE V. Po 37, 193 in 393 dneh so bili deli žile MI, ID-TLR, MACE in TLF (odpoved cilijne lezije, opredeljena kot srčna smrt, s ciljno žilo povezani MI in ID-TLR) primerljivi med obema prilagojenima kohortama. Povzetek ključnih izidov po 1 letu je prikazan v tabeli 10. Po prilagoditvi so deleži MACE ostali primerljivi, pri čemer so številčno manjše deleže opazili pri Absorb BSV (4,15 %, 11,7/282) kot pri XIENCE V (5,63 %, 32,8/583). Ustrezajoča deleža tromboze zaradi nosilca/stenta se nista statistično razlikovala (0,40 % v primerjavi z 0,52 %, P = 0,80).

Tabela 10: Klinični izidi po 1 letu od prilagoditve kohort IPSW

| Klinični izidi po<br>1 letu                                      | Biološko razgradljivi<br>žilni nosilec Absorb<br>BVS<br>(N = 282) | XIENCE V<br>(N = 583)      | Vrednost P |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------|
| MACE<br>[95 % IZ]                                                | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %]                                        | 5,63 %<br>[3,76 %, 7,50 %] | 0,35       |
| MI<br>[95 % IZ]                                                  | 2,64 %<br>[0,77 %, 4,51 %]                                        | 2,52 %<br>[1,25 %, 3,80 %] | 0,92       |
| ID-TLR<br>[95 % IZ]                                              | 1,95 %<br>[0,33 %, 3,56 %]                                        | 3,10 %<br>[1,70 %, 4,51 %] | 0,33       |
| TLF<br>[95 % IZ]                                                 | 4,15 %<br>[1,82 %, 6,47 %]                                        | 5,09 %<br>[3,30 %, 6,87 %] | 0,54       |
| Definitivna/verjetna<br>tromboza nosilca/<br>stenta<br>[95 % IZ] | 0,40 %<br>[0,0 %, 1,14 %]                                         | 0,52 %<br>[0,0 %, 1,11 %]  | 0,80       |

**Razprava:** S prilagojeno metodo verjetnosti izida je bil dosežen namen uskladtive izhodiščnih značilnosti med skupinami XIENCE V in Absorb BVS iz različnih preskušanj ABSORB in SPIRIT. Prilagojeni rezultati so pokazali, da je nosilec Absorb BVS primerljiv s stentom XIENCE V glede pozne izgube znotraj stenta po 6 mesecih in kliničnih izidov po 6 mesecih ter 1 letu od vsaditve, kar nadalje potrjuje primerljivost med nosilci Absorb BVS in stenti XIENCE V pri zgornjih parametrih, najdenih v neprilagojenih podatkih.

##### 8.5.3 2-letna analiza verjetnosti

Od podatkov z razmejitvijo z dne 19. julija 2013, pred prilagojeno analizo verjetnosti izida, je bilo v 2 letih na voljo 250 bolnikov z BVS in 887 bolnikov z XV. Po prilagoditvi je za primerjalno analizo ostalo na voljo 178 bolnikov z BVS in 293 bolnikov z XV.

<sup>5</sup> Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzulyo W, Manari A, Varenne O, Suttrop MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek 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 SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Aug;2(4): 339-47.

<sup>9</sup> Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. J Am Stat Assoc. 1987;82: 387-394

**Rezultati:** Po prilagoditvi verjetnosti izida so 2-letne stopnje MACE in TLF v kohorti biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS in v kohorti XIENCE V ostale podobne (6,7 % v primerjavi z 8,9 % za MACE in 6,2 % v primerjavi z 8,2 % za TLF). V kohorti biološko razgradljivih žilnih nosilcev je bilo opaziti trend znižanja z ishemijsko povzročenih revaskularizacij ciljne lezije in stopnje srčne smrti v primerjavi s kohorto XIENCE V, čeprav razlike niso bile bistvene. Tudi 2-letna stopnja TVF je bila številčno nižja v skupini biološko razgradljivih žilnih nosilcev (7,3 % v primerjavi z 12,3 %,  $p = 0,09$ ). Prilagojene stopnje definitivne/verjetne tromboze nosilca/stenta so bile pri biološko razgradljivih žilnih nosilcih Absorb in pri XIENCE V po 2 letih podobne (0,6 %; 95 % IZ [0,01 %, 3,09 %] v primerjavi z 1,4 %; 95 % ZI [0,37 %, 3,46 %],  $p = 0,65$ ). Povzetek ključnih podatkov je prikazan spodaj v tabeli 11.

Tabela 11: Klinični izidi po 2 letih od prilagoditve kohort IPSW

| Klinični izidi po 2 letih                                         | Biološko razgradljivi žilni nosilci Absorb BVS (N = 178) | XIENCE V (N = 293)       | Vrednost P |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|------------|
| Srčna smrt [95 % IZ]                                              | 0,0 % [0,00 %, 2,05 %]                                   | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,30       |
| MI [95 % IZ]                                                      | 4,5 % [1,96 %, 8,66 %]                                   | 4,4 % [2,38 %, 7,47 %]   | 1,00       |
| Z ishemijsko povzročene revaskularizacije ciljnih lezij [95 % IZ] | 3,4 % [1,25 %, 7,19 %]                                   | 3,8 % [1,89 %, 6,62 %]   | 1,00       |
| TLF [95 % IZ]                                                     | 6,2 % [3,12 %, 10,79 %]                                  | 8,2 % [5,32 %, 11,94 %]  | 0,47       |
| MACE [95 % IZ]                                                    | 6,7 % [3,53 %, 11,48 %]                                  | 8,9 % [5,88 %, 12,73 %]  | 0,49       |
| TVF [95 % IZ]                                                     | 7,3 % [3,95 %, 12,17 %]                                  | 12,3 % [8,76 %, 16,60 %] | 0,09       |
| Gotova/verjetna tromboza nosilca [95 % IZ]                        | 0,6 % [0,01 %, 3,09 %]                                   | 1,4 % [0,37 %, 3,46 %]   | 0,65       |

**Opomba:** Elementi (srčna smrt, miokardni infarkt in z ishemijsko povzročena TLR) so predstavljeni kot neheriarhični

**Razprava:** Primerljivost med biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS in XIENCE V je pokazala pozno izgubo znotraj nosilca/pozno izgubo stenta po 6 mesecih (samo kohorta B), klinični izidi po 6 mesecih in 1 letu pa so se obdržali v 2 letih po implantaciji. Zbrani podatki glede na analize verjetnosti potrjujejo primerljivost med biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS in XIENCE V.

#### 8.6 Koristi tehnologije biološko razgradljivih nosilcev Absorb

V klinični preiskavi kohorte A ABSORB so biološko razgradljivi žilni nosilci Absorb BVS prikazali odlične dolgoročne klinične izide z nizkimi stopnjami hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov do 5 let in z odsotnostjo kakršne koli srčne smrti, revaskularizacije ciljne lezije, miokardnega infarkta s Q-valom in tromboze nosilca. Klinična preiskava kohorte B v študiji ABSORB je potrdila te ugotovitve v obdobju do 3 let, vključno s prehodnostjo, primerljivjo z XIENCE V. Podobno klinični rezultati ABSORB EXTEND do 2 let podpirajo izide kohort A in B. Biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS torej izvaja vse funkcije stenta za eluiranje zdravlja in obenem ponuja potencialne prihodnje koristi, ki izvirajo iz odsotnosti trajnega kovinskega vsadka. Postopno izginjanje nosilca omogoča možnost celjenja žile in obnove žilne funkcije, kot je navedeno v rezultatih vazomotorične funkcije po 2 letih (razdelka **8.2.4–8.2.5**). Odsotnost trajnega kovinskega vsadka v žilem kivi lahko olajša morebitne potrebne ponovne posege na ciljni žililezi ali stranskih vejah na perkutani ali kirurški način ter tako omogoča širši nabor možnosti zdravljenja po biorezorcijski nosilca. Za razliko od trajnih kovinskih vsadkov polimeri vsadki ne povzročajo silkovnih artefaktov med neinvazivnim CT-slikanjem ali magnetnoresonančno preiskavo. To zagotavlja dodatno korist, saj je polimeri biološko razgradljivi nosilec lahko bolje združljiv z vse pogostejšo uporabo neinvazivnih spremljnih slikanj kot kovinski stenti, s čimer potencialno olajša obravnavo bolnika in omogoča ekonomske koristi.

#### 9.0 IZBIRA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOVI

##### 9.1 Individualizacija zdravljenja

Pred uporabo sistema biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS je treba za vsakega bolnika posebej oceniti spodaj opisana tveganja in koristi. Dejavniki izjave bolnikov, ki jih je treba oceniti, naj vključujejo oceno tveganja antiagregacijske terapije. Posebej je treba obravnavati bolnike z nedavno aktivnim gastritisom ali peptičnim ulkusom.

V kombinaciji z biološko razgradljivimi žilnimi nosilci Absorb BVS je treba uporabljati antiagregacijska zdravila. Zdravniki naj pri določanju konkretnega odmerka antiagregacijskega/antikoagulantnega zdravila in trajanja njegove uporabe pri bolnikih v splošni praksi upoštevajo informacije iz kliničnih preskusanj SPIRIT in ABSORB skupaj s trenutno literaturo o stentih/nosilcih za eluiranje zdravil ter s posebnimi potrebami posameznega bolnika. Priporočamo, da zdravljenje traji vsaj šest mesecev.

Zelo pomembno je, da bolnik upošteva priporočila za antiagregacijsko zdravljenje po posegu. Prezgodnje prenehanje jemanja predpisane antiagregacijskega zdravila lahko privede do večjega tveganja za trombozo, miokardni infarkt ali smrt. Če se pred perkutano koronarno intervencijo (PCI) ugotovi, da je načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg, ki zahteva zgodnje prenehanje ali začasno prekinitve antiagregacijske terapije, naj zdravnik in bolnik skrbno preučita, ali sta nosilec za eluiranje everolimus in povezana priporočena antiagregacijska terapija ustrezna izbira za PCI. Če je kirurški ali zobozdravstveni poseg priporočen po PCI, je treba tveganje za eluiranje posega premerjati z morebitnim tveganjem, povezanim s prezgodnjim prenehanjem ali začasno prekinitvijo antiagregacijske terapije. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno prezgodnje prenehanje antiagregacijske terapije zaradi znatne aktivne zdravilne, je treba skrbno spremljati srčne dogodke in jim po stabilizaciji po presoji lečečega zdravnika čim prej ponovno uvesti antiagregacijsko terapijo.

#### 10.0 PODATKI O KLINIČNI UPORABI

##### 10.1 Pregled pred uporabo

Pred uporabo sistema biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb previdno vzemite sistem iz embalaže in ga pregledajte za upogibe, voze in druge poškodbe. Prepričajte se, da nosilec ne sega čez radioopacne označevalce na balonu in da je dobro pritrjen na balonski kateter. Ne uporabljajte, če opazite kakršne koli okvare.

#### 10.2 Potrebni materiali

- Vodilni katetri z minimalnim notranjim premerom 6F/0,070"/1,8 mm ustrezne oblike za ciljno žilo;
- 2–3 brizge (10–20 ml);
- 1000 e/500 ml heparinizirane fiziološke raztopine (HepNS);
- vodilna žica velikosti 0,014 palca (0,36 mm) x 175 cm (minimalna dolžina);
- vrtljivi hemostatski ventil z minimalnim notranjim premerom 0,096 palca (2,44 mm);
- kontrastno sredstvo, razredčeno s fiziološko raztopino v razmerju 1:1;
- pripomoček za polnjenje;
- trismera pipa;
- pripomoček za navor;
- uvajalo za vodilno žico.

#### 10.3 Izbira žile in lezije

- Za oceno premera ciljne lezije pri izhodišču je priporočljivo kvantitativno slikanje, da se izbere prava velikost biološko razgradljivega žilnega nosilca Absorb BVS.
- Razponi premera ciljne žile, ki jih je mogoče zdraviti pri postopku, so navedeni v tabeli 12 skupaj s premerom biološko razgradljivega žilnega nosilca Absorb BVS, ki se pri tem uporabi.

Tabela 12: Območja premera ciljne žile in premer biološko razgradljivih nosilcev Absorb BVS, ki bodo uporabljeni

| Distalni in proksimalni premer ciljne žile | Premer biološko razgradljivega žilnega nosilca ABSORB BVS, ki bo uporabljen |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 2,0$ mm in $\leq 3,0$ mm             | 2,5 mm                                                                      |
| $\geq 2,5$ mm in $\leq 3,3$ mm             | 3,0 mm                                                                      |
| $\geq 3,0$ mm in $\leq 3,8$ mm             | 3,5 mm                                                                      |

- V primerih, pri katerih se kombinacija premera ciljne žile in dolžina ciljne lezije lahko zdravi z več kot eno velikostjo nosilca, se velikost nosilca izbere po presoji zdravnika.

#### 10.4 Priprava

##### 10.4.1 Odstranjevanje embalaže

**Opomba:** Vrečka iz folije je sterilna pregrada. Sterilen izdelek je v tej vrečki; dodatne vrečke ni.

1. Vrečko odprite iz zgornjega kota.
2. Previdno vzemite sistem za dostavo iz zaščitnih cev za pripravo sistema za dostavo.
3. Med odstranjevanjem ne upogibajte ali udirajte hipodermične cevke.

##### 10.4.2 Odstranjevanje dvoplastnega kanala

1. Z eno roko držite distalni tulec katetra, z drugo pa primite samo rumeni zunanji kanal in ga narahlo potisnite v distalni smeri.
2. Odprl in pokazal se bo vzdolžni razcep notranjega kanala.
3. Stilet in dvoplastni kanal s sistema za dostavo odstranite istočasno tako, da še naprej potiskate rumeni kanal v distalni smeri, dokler notranja in zunanja plast dvoplastnega kanala ter stilet niso ločeni od sistema katetra. Glejte razdelek **6.1 Ravnanje z nosilci – previdnostni ukrepi**. Naprave ne uporabljajte, če kanala ne morete odstraniti v skladu z navodili.
4. Prepričajte se, da nosilec ne sega čez radioopacne označevalce na balonu in da oporniki nosilca niso dvignjeni. **Ne uporabljajte, če opazite kakršne koli okvare.**

#### 10.4.3 Spiranje lumna vodilne žice

1. Spirajte lumen vodilne žice z raztopino HepNS, dokler tekočina ne priteče iz izhodne zareze vodilne žice.
- Opomba:** Med izpiranjem lumna vodilne žice se izogibajte premikanju nosilca, saj bi lahko porušili namestitvev nosilca na balonu.

#### 10.4.4 Priprava sistema za dostavo

1. Pripomoček za polnjenje/brizgo napolnite z razredčenim kontrastnim sredstvom.
2. Pripomoček za polnjenje/brizgo pritrдите na pipo, nato pa pipo pritrдите na vhod za polnjenje izdelka. Med povezovanjem na pripomoček za polnjenje/brizgo ne upogibajte hipodermične cevke.
3. S konico, obrnjeno navzdol, sistem za dostavo usmerite navpično.
4. Odprite dovodno pipo za sistem za dostavo; za 30 sekund jo povlecite na negativni tlak, nato pa jo spustite na nevtralnega, da sprožite polnjenje s kontrastnim sredstvom.
5. Zaprite dovodno pipo za sistem za dostavo; iz pripomočka za polnjenje/brizgo iztisnite vse zrak.
6. Ponavljajte korake od 3 do 5, dokler ne odstranite vsega zraka. Če so mehurčki še prisotni, izdelka ne uporabite.
7. Če ste uporabili brizgo, pritrđite pripravljeni pripomoček za polnjenje na pipo.
8. Odprite dovodno pipo za sistem za dostavo.
9. Pustite na nevtralnem tlaku.

**Opomba:** Označeni premer nosilca se nanaša na notranji premer raztegnjenega nosilca.

#### 10.5 Postopek dostave

1. Pripravite žilni dostop v skladu s standardno prakso.
2. **Lezijo predhodno razširite s katetrom za perkutano transluminalno koronarno angioplastiko**. Izjemno priporočilja je predilatacija, s katero je mogoče tudi ustrezno izmeriti žilo.  
**Opomba:** Omejite dolžino predilatacije z balonom PTCA, da boste preprečili, da bi bila poškodba žile zunaj meja nosilca Absorb.
3. Pred dokončno določitvijo RVD-ja znotraj ciljnega območja aplicirajte standardni odmerek intrakoronarnega nitroglicerina.

4. Vzdržujte nevtralni tlak na pripomočku za polnjenje. Čim širše odprite vrtljivi hemostatski ventil.
5. Sistem za dostavo namestite na proksimalni del vodilne žice, hkrati pa ohranjajte položaj vodilne žice prek ciljne lezije.
6. Potisnite sistem za dostavo prek vodilne žice do ciljne lezije. Pri namestitvi nosilca prek lezije uporabite radioopacne označevalce na balonu; položaj nosilca potrdite z angiografijo.  
**Opomba:** Če je pred raztegovanjem potrebna odstranitev sistema nosilcev, se prepričajte, da vodilni kateter leži koaksialno na sistem za dostavo nosilec, in previdno potegnite sistem za dostavo nosilec v vodilni kateter. Če med vlečenjem nosilca v vodilni kateter **kadar koli začutite nenavaden upor**, morate sistem za dostavo nosilec in vodilni kateter **odstraniti kot eno enoto**. Ta postopek opravite pod nadzorom z neposredno vizualizacijo s fluoroskopijo.
7. Zategnite vrtljivi hemostatski ventil. Nosilec je zdaj pripravljen, da ga raztegnete.

#### 10.6 Postopek raztegnitve

1. **POZOR: Znotrajnari premer nosilca in vitro, nazivni tlak in tlak pred razpočenjem (RBP) glejte etiketo izdelka.**
2. Pred raztegovanjem ponovno potrdite pravičen položaj nosilca glede na ciljno lezijo z uporabo radioopasnih označevalcev na balonu.
3. Nosilec raztegnite počasi, tako da sistem za dostavo polnite s tlakom s koraki po **2 atmosferi na vsakih 5 sekund**, dokler nosilec ni popolnoma raztegnjen. Tlak vzdržujte 30 sekund. Povsem razširite nosilec, tako da ga napolnite najmanj na nazivni tlak. Sprejeta praksa v splošnem priporoča začetni tlak raztegovanja, ki dosega razmerje notranjega premera nosilca približno 1,1-krat referenčnega premera žile.  
**POZOR: Ne presežite nazivnega tlaka pred razpočenjem (RBP) 16 atm (1621 kPa) ali maksimalnega premera raztegnjenega nosilca.**
4. Med raztegovanjem nosilca uporabljajte fluoroskopsko vizualizacijo za ustrezno presojo o optimalnem premeru nosilca v primerjavi s premeroma proksimalne in distalne naravne koronarne arterije (referenčna premera žile). Za optimalno razširitev nosilca in za ustrezno naslonitev mora biti nosilec v popolnem stiku s steno arterije.
5. Po potrebi lahko tlak v sistemu za dostavo znižate ali zvišate, da zagotovite popolno naslonitev nosilca ob steno arterije.  
V celoti prekritje celotno lezijo in z balonom zdravljeno območje (vključno z disekcijami) z nosilem Absorb, tako da bo nosilec ustrezno prekrival tudi zdravo tkivo proksimalno in distalno od lezije.
6. Balon iztegnite tako, da pripomoček za polnjenje za 30 sekund povlecete na negativni tlak. Potrdite popolno izpraznitve balona, preden začnete s premikanjem sistema za dostavo. Če med umikanjem sistema za dostavo nosilca začutite nenavaden upor, bodite še posebej pozorni na položaj vodilnega katetra.  
**Opomba:** Glejte razdelek **10. 8 Postopek odstranjevanja** navodila za umik sistema za dostavo nosilca.
7. Potrdite položaj nosilca in njegovo raztegnitev z uporabo standardnih angiografskih tehnik. Za optimalne rezultate mora nosilec pokrivati celoten stenozni arterijski segment. Med raztegovanjem nosilca uporabljajte fluoroskopsko vizualizacijo za ustrezno presojo o optimalnem premeru raztegnjenega nosilca v primerjavi s premerom(a) proksimalne in distalne koronarne arterije. Za optimalno razširitev mora biti nosilec v popolnem stiku s steno arterije, kar je mogoče storiti z uporabo rutinske angiografije, znotrajžilnega ultrazvoka (IVUS) ali optične koherentne tomografije (OCT).
8. **Postdilatacija z nezdružljivim balonom je priporočljiva** v skladu z navodili v razdelku **10.7**, če je segment za postdilatacijo znotraj dovoljenih meja razširitve nosilca.

#### 10.7 NADALJNJA ŠIRITEV RAZTEGNJENEGA NOSILCA

##### 1. RAZTEGNJENI NOSILCI NE SMEJO BITI PREMALO DILITIRANI.

Raztegnjeni nosilci morajo biti dobro naslonjeni na žilno steno. Za optimalno naslonitev nosilca je priporočljiva postdilatacija z nizkim profilom, visokim tlakom, nezdružljivim balonom, če je segment za postdilatacijo znotraj dovoljenih meja razširitve nosilca. Segment z nosilem previdno ponovno prečkajte s prolابرirano vodilno žico, da ne porušite geometrije nosilca. Postdilatacija se lahko izvaja samo z baloni, ki se prilagajo mejam nosilca. **Pred dilatacijo in uporabo ustreznega maksimalnega tlaka si morate pozornost ogledati med združljivost za izbrani nezdružljivi balon, da zagotovite, da se nosilec ne razširi čezmerno.** Omejitev polnjenja nosilca je 0,5 mm nad nazivnim premerom za vse velikosti nosilcev. **POZOR: Nosilca ne napolnite prek omejitve za polnjenje, ki je 0,5 mm nad nazivnim premerom.** Čezmerno polnjenje lahko poškoduje nosilec.

| Nazivni premer nosilca | Meja dilatacije                               |
|------------------------|-----------------------------------------------|
| 2,5 mm                 | 3,00 mm<br>Maksimalni postdilatacijski premer |
| 3,0 mm                 | 3,50 mm<br>Maksimalni postdilatacijski premer |
| 3,5 mm                 | 4,00 mm<br>Maksimalni postdilatacijski premer |

2. Če za prekritje lezije in z balonom zdravljeno območja potrebujete več kot en biološko razgradljivi žilni nosilec Absorb BVS, predlagamo, da se nosilci ustrezno prekrivajo najmanj 1 mm in največ 4 mm, da ne pride do ponovne stenozne vrzeli. Da bi zagotovili, da med nosilci ni vrzeli, morajo biti pasovi balonskih označevalcev drugega biološko razgradljivega žilnega nosilca Absorb BVS nameščeni v raztegnjenem nosilcu pred raztegovanjem. Priporočamo, da za zdravljenje ene lezije ne uporabite več kot dveh biološko razgradljivih žilnih nosilcev Absorb BVS.
3. Končni premer nosilca se mora ujemati z referenčnim premerom žile, da **ZAGOTOVITE DOBRO NASLONITEV NOSILCA**. Ponovno potrdite položaj nosilca in rezultate angiografije. Ponavljajte polnitve, dokler tega ne dosežete.

**10.8 Postopek odstranjevanja**  
**Umik dostavnega katetra/balona postdilatacije iz raztegnjenega nosilca:**

1. Balon izpraznite tako, da pripomoček za polnjenje povlečete na negativni tlak. Za večje in daljše balone boste potrebovali več časa (do 30 sekund), da jih boste izpraznili, kot za manjše in krajše balone. Potrdite izpraznitev balona s fluoroskopijo.
  2. Nastavite pripomoček za polnjenje na »negativni« ali »nevtralni« tlak.
  3. Vrtljivi hemostatski ventil odprite do konca.
  4. Stabilizirajte položaj vodilnega katetra zunaj koronarnega ostija in ga pritrdite na mesto. Ohranite položaj vodilne žice prek segmenta z nosilcem.
  5. Nežno odstranite sistem za dostavo nosilcev s počasnim in enakomernim pritiskom.
  6. Zategnite vrtljivi hemostatski ventil.

**Če med umikanjem katetra iz raztegnjenega nosilca naletite na upor, uporabite naslednje korake za izboljšanje ponovnega ovijanja balona:**

  - Ponovno napolnite balon do nazivnega tlaka, ga izpraznite in prilagodite tlak na nevtralen.
  - Ponovite korake od 1 do 5 zgoraj.
  - Ko je balon odstranjen, ponovno ocenite območje z nosilcem, da zagotovite optimalno naslonitev.

**Opomba:** Če po uspešnem umiku balona iz raztegnjenega nosilca med vlečenjem sistema za dostavo nosilcev ali balona postdilatacije v vodilni kateter **kadar koli** začutite **kakršen koli upor, celoten sistem odstranite kot eno enoto**. Za natančna navodila glede odstranjevanja sistema za dostavo glejte razdelek **6.4 Odstranjevanje nosilcev/sistema – previdnostni ukrepi**.



**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



**Abbott Vascular International BVBA**

Park Lane, Culliganlaan 2B

1831 Diegem, BELGIUM

TEL: + 32 2 714 14 11

FAX: + 32 2 714 14 12