

CONFIDENCIAL

PROTOCOLO ESTUDIO RIBS VII

Estudio Prospectivo Observacional del Tratamiento Percutáneo de la Reestenosis de los Dispositivos Vasculares Bioreabsorbibles (DVB)

Documento preparado por:

Fernando Alfonso

Servicio de Cardiología

Instituto de Investigación Sanitaria, Instituto Princesa (ISS-IP).

Universidad Autónoma de Madrid

Hospital Universitario de La Princesa

c/ Diego de León 62. Madrid 28006

falf@hotmail.com

RESUMEN PROTOCOLO ESTUDIO RIBS VII

RIBS VII (Restenosis Intra-BVS: Balloon angioplasty versus Stent implantation)

Estudio Prospectivo Observacional del Tratamiento Percutáneo de la Reestenosis de los Dispositivos Vasculares Bioreabsorbibles (DVB).

Apartados:

- A. Características Generales del Estudio
- B. Coordinación y Dirección
- C. Antecedentes y Justificación del Estudio
- D. Bibliografía
- E. Consentimiento Informado

A. Características Generales del Estudio:

- 1.- Estudio *prospectivo, observacional, multicéntrico, español*
- 2.- Los centros invitados a participar en el estudio son todos los centros españoles con laboratorio de hemodinámica interesados a participar y que se comprometan en cumplir el protocolo del estudio. Existirá un investigador responsable en cada centro.
- 3.- En el estudio se incluyen pacientes que precisan (angina o documentación objetiva de isquemia) tratamiento percutáneo de una reestenosis de un DVB.
- 4.- La presencia de reestenosis del DVB (estenosis diámetro luminal >50%) en el DVB o en sus bordes (5-mm en ambos lados) será valorada “visualmente” por los investigadores del centro correspondiente.
- 5.- El *tratamiento intervencionista* realizado sobre la reestenosis del DVB quedara completamente a criterio del investigador y se realizara según práctica clínica habitual y los protocolos propios del hospital. En todos los casos se intentará optimizar el resultado angiográfico final.
- 6.- Se programara la realización de un seguimiento clínico a los 6-9 meses y a 1 año. Posteriormente se programarán revisiones anuales (telefónicas) hasta los 5 años utilizando un cuestionario estructurado predefinido.
7. En pacientes en los que se aprecie una posible utilidad clínica, se sugerirá la realización de un control angiográfico programado tardío (6-9 meses) para documentar los resultados angiográficos a largo plazo del vaso tratado. Los criterios para realizar un cateterismo en estos pacientes serán clínicos. Así, esta prueba está indicada clínicamente en pacientes con recurrencia de angina (o de un equivalente anginoso) tras la intervención. Así mismo, el cateterismo de control también esta clínicamente indicado en pacientes con datos objetivos de isquemia en el seguimiento (test de esfuerzo, eco de stress, pruebas nucleares). Finalmente, en situaciones especiales en las que a juicio clínico de los investigadores exista un elevado riesgo de reestenosis (resultado inicial subóptimo, segmento tratado muy largo etc) o bien que el vaso tratado tenga especial trascendencia clínica (ultimo vaso permeable) se podrá recomendar realizar un cateterismo en el seguimiento si los médicos responsables del paciente lo consideran clínicamente justificado.

Actualmente no existe información sobre los resultados del tratamiento de un reestenosis de DVB. En este sentido “estimamos” que la realización durante el seguimiento de un cateterismo clínicamente indicado puede afectar a un 30–40% de la muestra total.
8. En todos los casos se seguirá la práctica clínica habitual de cada centro, intentando adaptarse lo más fielmente que sea posible a las guías de práctica clínica sobre revascularización coronaria de la Sociedad Europea de Cardiología. Esto incluye la realización rutinaria de analítica y ECG antes y después de la intervención y la obtención de las correspondientes proyecciones angiográficas, de la mejor calidad posible, antes y después de la intervención. Se aconseja mantenimiento de la doble antiagregación durante al menos 6

meses tras la intervención pero, debido a la falta de evidencia en este contexto, el tratamiento post-intervención se deja a criterio de los investigadores según su práctica clínica habitual.

9. Se obtendrá la información clínica preintervención, durante la hospitalización y durante el seguimiento clínico habitual para detectar la aparición de eventos clínicos adversos (muerte, muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio, revascularización del vaso tratado, revascularización de la lesión tratada o trombosis del DVB).

10. Si dentro de una asistencia clínica habitual, según los protocolos propios de cada centro, se obtiene información diagnóstica adicional durante el procedimiento (estudios con ecografía intravascular, tomografía de coherencia óptica, reserva fraccional de flujo etc) estos datos también serán analizados para intentar complementar la información clínica y angiográfica.

11. Debido a la baja incidencia de reestenosis de DVB se ha decidido elegir un diseño de tipo "Registro" para obtener la máxima información sobre el tratamiento de estos pacientes. Desde *una perspectiva pragmática la idea es reclutar 100 pacientes en 18 meses*. Aunque el cálculo del tamaño muestral no puede establecerse a priori -por falta de series al respecto- pensamos que este número de pacientes proporcionará una información clínica de gran utilidad sobre los resultados del tratamiento de pacientes con reestenosis de un DVB.

12. Objetivos del estudio: a) Análisis de los resultados inmediatos de la intervención; b) Análisis de la evolución clínica de los pacientes (objetivo principal del estudio), evento clínico combinado y también de eventos adversos de forma individual; c) Análisis de los resultados angiográficos inmediatos y tardíos (en los casos disponibles); d) Análisis de los datos de las técnicas auxiliares (imagen intravascular, reserva fraccional del flujo en los casos en que estén disponibles).

13. Criterios inclusión / exclusión. Estudio con diseño pragmático / mundo real (*all comers design*). Cualquier paciente con reestenosis de un DVB que sea tratado es elegible siempre que de su consentimiento por escrito para el estudio y para el seguimiento.

Criterios de inclusión:

- a) Paciente con reestenosis de DVB que requiera intervención (angina o documentación objetiva de isquemia miocárdica)
- b) Pacientes que den su consentimiento para participar en el estudio y realizar un seguimiento clínico.
- c) Los pacientes con fracaso de la intervención o aquellos con complicaciones periprocedimiento también deben ser incluidos

Criterios de exclusión:

- a) Paciente que no da su consentimiento para participar en el estudio
- b) No existen criterios clínicos ni anatómicos de exclusión para este estudio (es decir cualquier escenario clínico de los pacientes, cualquier característica anatómica de las

arterias coronarias, de las lesiones y de los propios dispositivos DVB, puede ser incluida en el estudio. Estudio con diseño pragmático con la idea de capturar la actividad en “mundo real”)

14.- El protocolo solo pretende conocer los resultados obtenidos en la práctica clínica habitual en el tratamiento de la reestenosis de DVB. Sin embargo, todos los pacientes incluidos deben dar su consentimiento informado por escrito para que sus datos puedan ser utilizados con fines de investigación. En cuanto a los aspectos éticos asociados al consentimiento informado, este se obtendrá una vez diagnosticada la reestenosis del DVB, antes de la reintervención, por el hemodinamista o por el cardiólogo clínico responsable del paciente.

15. Toda la información recogida durante el estudio será empleada exclusivamente con fines de investigación y manejada respetando de forma estricta la confidencialidad de los pacientes y de los datos en consonancia con la ley de protección de datos LOPD 15/1999 y con legislación vigente. Esto incluye a la logística que se organizara para remitir los datos y las angiografías al centro coordinador.

16. Las variables a estudiar serán las ya analizadas en los estudios RIBS previos. Básicamente en este diseño observacional y prospectivo se recogerán todas las variables clínicas de los pacientes (edad, género, factores de riesgo coronario, patologías asociadas relevantes, presentación clínica, etc), las características anatómicas (tipo de vaso enfermo, características morfológicas de la lesión, diámetro del vaso y longitud de la lesión), y las características del procedimiento (dispositivos empleados en el tratamiento, diámetro máximo y presión final). Tras la intervención, se valoran los resultados del procedimiento y la evolución hospitalaria. Durante el seguimiento clínico se evaluará la situación clínica, la adherencia al tratamiento médico y la aparición de eventos adversos (muerte total, muerte cardiaca, infarto agudo de miocardio, necesidad de revascularización de la lesión diana, necesidad de tratamiento del mismo vaso o de otro vaso, trombosis del stent). Todas las variables evaluadas quedan identificadas de forma más detallada en el cuaderno de recogida de datos (ver cuaderno adjunto).

17. El estudio se realizara respetando los aspectos éticos de investigación biomédica vigentes. Se abordaran los aspectos éticos de forma similar a los estudios RIBS previos. Se solicitará consentimiento informado en todos los pacientes antes de la intervención. Se seguirán los postulados de investigación en pacientes según la última modificación de la declaración de Helsinki para estudios en clínicos. Se seguirá la ley actualmente vigente con aprobación del estudio por el comité ético del centro coordinador (Hospital Universitario de la Princesa) y se informara a los demás comités éticos para su conocimiento o, si procede, se solicitará su aprobación correspondiente. Se seguirán las recomendaciones de publicación de estudios del comité internacional de editores de revistas biomédicas.

18. Objetivos principales del estudio.

El objetivo principal del estudio es analizar los resultados clínicos obtenidos en el tratamiento de pacientes que sufren una reestenosis de un DVB.

Para ello, como variable principal de valoración, (para evaluar dentro del objetivo primario) se analizará el acontecimiento adverso clínico combinado que incluye la muerte cardíaca, el infarto agudo de miocardio y necesidad de nueva revascularización del vaso tratado. Esta variable clínica principal combinada ha sido la misma que se ha analizado en estudios RIBS previos.

Como objetivos secundarios se incluyen

Se valorará de forma individual cada uno de los eventos adversos incluidos en el objetivo principal y también la este objetivo clínico de forma combinada (objetivo principal) y también la muerte total (cardíaca y no cardíaca) la necesidad de revascularización de la lesión diana y la aparición de trombosis del dispositivo.

También se analizarán los resultados angiográficos agudos obtenidos en la intervención de estos pacientes y la comparación de la evolución clínica según el tipo de intervención realizada en el tratamiento de la reestenosis del DVB.

B. Coordinación y Dirección:

1.- **Centro Coordinador:** Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto Investigación Sanitaria Instituto Princesa (IIS-IP). Universidad Autónoma de Madrid. c/ Diego de León 62. Madrid 28006.

2.- **Investigador Principal:** Fernando Alfonso. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. falf@hotmail.com

3.- **Dirección del Estudio; Comités:** Comité de Dirección del Estudio (Investigadores). Comité independiente de eventos clínicos (adjudicación centralizada, independiente y ciega de todos los eventos mayores). Comité de angiografía coronaria cuantitativa. Comité de imagen intracoronaria.

4.- **Recogida de los Datos:** CRF diseñado específicamente para este protocolo (adaptado estudios RIBS previos). Documento en Word. Para cumplimentar localmente y enviar electrónicamente.

5. **Base de Datos:** Base de datos específicamente diseñada el estudio (adaptada de los estudios RIBS previos). Centralización de toda la información del estudio. Criterios de confidencialidad y de protección información según legislación vigente.

5.- **Análisis Centralizado (Core-Lab):** Angiografía coronaria cuantitativa. En los casos en que estén disponibles se analizarán también los estudios de ecografía intravascular y de tomografía de coherencia óptica. Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

6.- **Análisis Estadístico:** El previamente diseñado para todos los estudios RIBS (Coordinación Dra Cristina Fernández). Unidad de Investigación. Epidemiología Clínica Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

7. **Promotor:** Sociedad Española de Cardiología (SEC).

8. **Aval Científico:** Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC. El estudio será accesible directamente desde la página *web* oficial de la Sección.

8. **Centros Participantes:** Todos los laboratorios de hemodinámica del país serán invitados a participar en el estudio. Requisito: compromiso cumplir con el protocolo del estudio.

9. **Aprobación de Comité Ético:** Se solicitará la aprobación de este estudio (académico, prospectivo y observacional), al Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa (centro coordinador). Esta documentación servirá para informar a los investigadores/centros participantes que, en su caso, deberán adaptarse también a los requisitos particulares necesarios para desarrollar el estudio a nivel local

10. **Tipo de Estudio.** Estudio académico, independiente, promovido directamente por los investigadores.

11. **Financiación:** El estudio no tiene financiación por parte de la industria, no se dispensarán los dispositivos empleados durante las intervenciones (es un estudio de práctica clínica habitual) y no habrá pago específico a los investigadores. Sin embargo, se valorará solicitar a través del promotor (Sociedad Española de Cardiología [SEC], y con la ayuda de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista) las ayudas necesarias (incluyendo la posibilidad de obtención de ayudas competitivas o becas no condicionadas) para implementar los diferentes requerimientos logísticos que permitan garantizar el adecuado desarrollo y el buen fin del estudio.

C. Antecedentes y Justificación del Estudio:

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para el intervencionismo coronario un nuevo dispositivo coronario (Dispositivo Vascular Bioreabsorbible [DVB]) que presenta unas características bien diferenciadas con respecto a los stents metálicos convencionales (SMC) y a los stents metálicos farmacoactivos (SMFA) (1-20). La plataforma de los stents metálicos está compuesta de diversas aleaciones de metales (18). Estos stents están formados por elementos metálicos muy finos con sofisticados diseños tridimensionales (18). Su composición y arquitectura les confiere sus propiedades de navegabilidad y consigue la necesaria fuerza radial de las plataformas una vez expandidas. En general los SMFA también incorporan además un polímero (permanente o biodegradable) que permite la liberación programada y controlada de la droga seleccionada (18,19). La plataforma metálica de los SMC y los SMFA queda implantada de forma permanente en la pared del vaso. Esto condiciona un aumento de la rigidez vascular y yugula la respuesta vasomotora normal del vaso. Además, los elementos metálicos pueden comprometer de forma permanente (“enjaular”) la salida de las ramas laterales (18,19). A largo plazo, stents metálicos que han quedado infraexpandidos o mal apuestos sobre la pared del vaso, pueden incrementar el riesgo de trombosis muy tardía. El polímero permanente puede ocasionalmente suscitar reacciones inflamatorias o incluso tóxicas sobre la pared vascular (18). Finalmente, la presencia permanente de estos stents metálicos en la pared del vaso dificulta la visualización posterior del segmento coronario tratado por técnicas no invasivas (TAC) (18). En definitiva, una vez que el stent queda recubierto por una fina capa de tejido neointimal y se completa la respuesta reparadora de la pared vascular la permanencia del stent metálico en la pared del vaso no tiene ventajas adicionales y, de hecho, existen evidencias que sugieren que, potencialmente, podría incluso ser perjudicial.

El desarrollo de dispositivos que, una vez realizada su función de mantener los efectos de la dilatación del vaso (evitando fenómenos de retroceso elástico tanto agudo como tardío) desaparezcan completamente de la pared vascular, es enormemente atractivo desde el punto de vista fisiopatológico (1-17,21). En base a esta hipótesis se han desarrollado los stents bioreabsorbibles (DVB) con la idea de permitir una recuperación de la función vascular normal con restauración completa de la pared vascular. La desaparición del DVB de la pared del vaso permite eliminar los riesgos ya mencionados a largo plazo. Los DVB pioneros (ABSORB) ya han superado todas las fases de investigación animal y los ensayos clínicos necesarios en pacientes (1-17) y, desde Septiembre de 2012 tienen la marca CE. Estos dispositivos se están implantando en un número creciente de pacientes en todo el mundo y lo mismo está ocurriendo en nuestro país.

Los DVB están compuestos por una plataforma, un polímero y un medicamento. La plataforma proporciona la fuerza radial para mantener el resultado obtenido con la dilatación, el polímero es el receptáculo para el fármaco y permite su liberación controlada y la medicación empleada tiene unas contrastadas propiedades antiproliferativas que permiten reducir de forma drástica la respuesta neointimal y, por tanto, disminuir la aparición de reestenosis (1-17).

En el DVB ya comercializado en nuestro país durante los últimos años (ABSORB) la plataforma es una malla polimérica de ácido poli-L-láctico (PLLA), el polímero también es de ácido poli-D-L-láctico (PDLLA) y el fármaco utilizado es un inhibidor de la proliferación celular (everolimus) ya empleado con éxito en otros SMLF. Tanto la plataforma como el polímero son biocompatibles y completamente bioreabsorbibles con el tiempo. Así los DVB se despolimerizan y se metabolizan mediante el ciclo de Krebs produciendo CO₂ y H₂O. Este proceso se inicia inmediatamente después de la implantación pero, debido a su reabsorción programada, el dispositivo mantiene sus características mecánicas intactas desde un punto de vista clínico durante > de 6 meses. Así la degradación, está diseñada de una forma forma leve y muy progresiva, para terminar desapareciendo de la pared del vaso a partir de los 2 años (1-17).

El DVB, ABSORB, viene avalado por una intensa investigación a nivel experimental y en pacientes. Este dispositivo se ha demostrado seguro y eficaz tanto es situaciones ideales lesiones sencillas de pacientes estables como en contextos clínicos y anatómicos altamente desfavorables (1-17,21). La eficacia antiproliferativa de este dispositivo ha quedado ampliamente demostrada, con resultados clínicos y angiográficos superponibles a los SMFA de segunda generación. Además, múltiples estudios con técnicas de imagen intracoronaria y con imagen no invasiva han permitido conocer la dinámica de degradación de estos dispositivos y las consecuencias de su desaparición de la pared del vaso sobre la luz vascular y sobre la placa de ateroma residual. De forma complementaria, estudios de fisiología coronaria han confirmado como en el segmento coronario tratado se restablece con el tiempo la fisiología normal y se recupera la capacidad vasomotora de la pared arterial (1-17).

Existen nuevos diseños de DVB, con plataformas basadas tanto en ácido poliláctico como en Magnesio, que tras haber superado satisfactoriamente sus correspondientes fases de desarrollo experimental y clínico (22-24), empezaran a comercializarse en nuestro país a finales del 2016. Así mismo una versión mas avanzada del dispositivo actualmente en uso (ABSORB) con elementos mas finos estará disponible para su uso clínico en nuestro país a finales del año próximo.

Todas estas características antes mencionadas son excepcionalmente atractivas y únicas de estos nuevos dispositivos. Sin embargo, la experiencia clínica nos ha enseñado ocasionalmente el tratamiento intervencionista con DVB también pueden fracasar por tres motivos fundamentales.

- 1) **Fallo/complicaciones en el momento de la implantación.** Este dispositivo al ser de tipo plástico y no metálico puede presentar más dificultades y problemas de navegación y avance distal en el vaso para llegar a la lesión diana (que además necesita una preparación adecuada). El DVB puede incluso ser más vulnerable a deformación o daños estructurales que una plataforma metálica convencional.
- 2) **Trombosis del DVB.** Se han documentado casos de trombosis precoces tardías y muy tardías de DVD que suelen presentarse clínicamente como un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, existe muy escasa información en la literatura (casos aislados y series muy cortas) sobre la incidencia, causas, tratamiento mas adecuada y pronóstico de esta rara pero temible complicación.

3) Reestenosis del DVB. De forma similar existe en el momento actual muy escasa información en la literatura (casos aislados y series retrospectivas con muy pocos pacientes) sobre la incidencia, factores predisponentes, patofisiología, tratamiento y pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados por reestenosis del DVB (31,32). En este sentido, un registro prospectivo -de ámbito nacional- de pacientes con reestenosis de DVB puede obtener una información clínica muy relevante que permita avanzar en nuestro conocimiento sobre este fenómeno que ayude a prevenirlo y a tratarlo de la forma más segura y eficaz posible. Este es, en definitiva, el objetivo del estudio RIBS VII. Este estudio se enmarca dentro del programa multicéntrico RIBS (25-30) dedicado específicamente al tratamiento de la reestenosis intra-stent.

D. Bibliografía:

1. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. Bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371(9616):899-907.
2. Tanimoto S, Bruining N, van Domburg RT, Rotger D, Radeva P, Ligthart JM, Serruys PW. Late stent recoil of the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and its relationship with plaque morphology. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(20):1616-20.
3. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hébert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373(9667):897-910.
4. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, Regar E, Heller I, van Domburg RT, Hamers R, Onuma Y, Dudek D, Webster MW, Thuesen L, Ormiston JA, Cheong WF, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Serruys PW. Monitoring in vivo absorption of a drug-eluting bioabsorbable stent with intravascular ultrasound-derived parameters a feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):449-56.
5. Okamura T, Onuma Y, García-García HM, Regar E, Wykrzykowska JJ, Koolen J, Thuesen L, Windecker S, Whitbourn R, McClean DR, Ormiston JA, Serruys PW; ABSORB Cohort B Investigators. 3-Dimensional optical coherence tomography assessment of jailed side branches by bioresorbable vascular scaffolds: a proposal for classification. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):836-44
6. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, García-García HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010;122(22):2288-300.
7. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Garg S, Gomez-Lara J, Diletti R, Onuma Y, van Geuns RJ, McClean D, Dudek D, Thuesen L, Chevalier B, Windecker S, Whitbourn R, Dorange C, Miquel-Hebert K, Sudhir K, Ormiston JA, Serruys PW. Temporal changes of coronary artery plaque located behind the struts of the everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27(6):859-66.
8. Sarno G, Bruining N, Onuma Y, Garg S, Brugaletta S, De Winter S, Regar E, Thuesen L, Dudek D, Veldhof S, Dorange C, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA, Serruys PW. Morphological and functional evaluation of the bioresorption of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold using IVUS, echogenicity and vasomotion testing at two year follow-up: a patient level insight into the ABSORB A clinical trial. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28(1):51-8.
9. Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Smits P, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Garcia-Garcia H, Ormiston JA; ABSORB Cohort A and B investigators. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(1):3-12.
10. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, de Bruyne B, Thuesen L, McClean D, van Geuns RJ, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Sudhir K, Garcia-

Garcia HM, Ormiston JA. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(15):1578-88.

11. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Farooq V, van Geuns RJ, Chevalier B, Windecker S, McClean D, Thuesen L, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Serruys PW. Analysis of 1 year virtual histology changes in coronary plaque located behind the struts of the everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28(6):1307-14.

12. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, Onuma Y, Diletti R, Windecker S, Thuesen L, McClean D, Koolen J, Whitbourn R, Dudek D, Smits PC, Chevalier B, Regar E, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(12):1271-80.

13. Brugaletta S, Radu MD, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Farooq V, Girasis C, van Geuns RJ, Thuesen L, McClean D, Chevalier B, Windecker S, Koolen J, Rapoza R, Miquel-Hebert K, Ormiston J, Serruys PW. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation: can the scaffold cap the plaque? *Atherosclerosis* 2012;221(1):106-12.

14. Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, Farooq V, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Smits PC, Koolen J, McClean D, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Onuma Y, Bruining N, Ormiston JA, Serruys PW. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J* 2012;33(11):1325-33.

15. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA, Serruys PW. Five-Year Clinical and Functional Multislice Computed Tomography Angiographic Results After Coronary Implantation of the Fully Resorbable Polymeric Everolimus-Eluting Scaffold in Patients With De Novo Coronary Artery Disease: The ABSORB Cohort A Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):999-1009.

16. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf RJ, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):43-54.

17. Sabaté M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Suttorp M, Pilgrim T, Anne van Es G, Sotomi Y, García-García HM, Onuma Y, Serruys PW. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):229-40.

18. Alfonso F. New Drug-eluting Stents: Polymer-free, Biodegradable Polymers or Bioabsorbable Scaffolds? *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jun;66(6):423-6

19. Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 28;58(1):26-9
21. Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cárdenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With Bioabsorbable Vascular Scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2013.
22. Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: current knowledge and future perspectives. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014 Mar;15(2):109-16
23. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, Vermeersch P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):836-44.
24. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Waksman R. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016 May 17. pii: ehw196. [Epub ahead of print].
25. Alfonso F, Garcia P, Fleites H, Pimentel G, Sabate M, Hernandez R, Escaned J, Banuelos C, Perez-Vizcayno MJ, Moreno R, Macaya C. Repeat stenting for the prevention of the early lumen loss phenomenon in patients with in-stent restenosis. Angiographic and intravascular ultrasound findings of a randomized study. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1-8.
26. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Auge JM, Gomez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C; Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:796-805.
27. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, Angel J, Mantilla R, Morís C, Cequier A, Sabaté M, Escaned J, Moreno R, Bañuelos C, Suárez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2152-60.
28. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, Zueco J, Cequier A, García-Touchard A, Martí V, Lozano I, Angel J, Hernández JM, López-Mínguez JR, Melgares R, Moreno R, Seidelberger B, Fernández C, Hernandez R; RIBS-III Study Investigators (under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology). Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jul;5(7):728-37.
29. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, Gómez-Recio M, Masotti M, Velázquez MT, Sanchís J, García-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, López-Mínguez JR, Moreu J, Martí V, Moreno R, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 15;63(14):1378-86.

30. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, Benedicto A, Masotti M, Zueco J, Iñiguez A, Velázquez M, Moreno R, Mainar V, Domínguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C; RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):23-33
31. Nakatani S, Onuma Y, Ishibashi Y, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, van Geuns RJ, Ormiston JA, Serruys PW. Early (before 6 months), late (6-12 months) and very late (after 12 months) angiographic scaffold restenosis in the ABSORB Cohort B trial. *EuroIntervention*. 2015 Mar;10(11):1288-98.
32. Longo G, Granata F, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino CI, Capranzano P, La Manna A, Francaviglia B, Gargiulo G, Tamburino C. Anatomical features and management of bioresorbable vascular scaffolds failure: A case series from the GHOST registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jun;85(7):1150-61.

F. Consentimiento Informado:

(INFORMACION PARA EL PACIENTE):

Estudio RIBS-VII**(Tratamiento de la Reestenosis de Dispositivos Vasculares Bioreabsorbibles):****NOMBRE DEL PACIENTE****Fecha**

Estimado paciente,

Como le hemos explicado, con el nuevo cateterismo cardiaco que se le ha realizado hemos demostrado que el Dispositivo Vascular Bioreabsorbible (DVB) (prótesis intracoronaria del tipo stent) que previamente le habíamos implantado en su arteria coronaria se ha reestenosado (presenta una nueva estenosis en la misma zona). El mecanismo de la reestenosis (estrechamiento) de su DVB no es conocido con exactitud pero habitualmente se debe a crecimiento de la propia enfermedad de la pared arterial que penetra en el DVB y termina obstruyéndolo.

El mejor tratamiento de la reestenosis de un DVB tampoco se conoce. Se puede realizar una angioplastia coronaria rutinaria (dilatación de la lesión con un balón), se puede dilatar la lesión con un balón que incorpora un fármaco que se administra localmente en la zona obstruida o se pueden emplear stents metálicos convencionales o stents metálicos con fármaco o incluso implantar otro DVB. Por lo tanto es importante de analizar y seguir dentro de un Registro como el presente (Estudio RIBS-VII) el resultado a largo plazo de estas intervenciones.

En cualquier caso, cualquier reintervención coronaria presenta un cierto riesgo de complicaciones (que se detallan en el consentimiento general de cateterismo y angioplastia). El riesgo de posibles complicaciones se considera menor que el beneficio esperable con el tratamiento de su enfermedad.

El procedimiento que se le va a practicar es una intervención coronaria dirigida al tratamiento de la reestenosis del DVB que se ha visualizado en el cateterismo cardiaco. Esta intervención es un procedimiento terapéutico y, por tanto, tiene los mismos riesgos y las

mismas posibilidades de complicaciones que otras intervenciones coronarias. En su caso, se realizara la intervención que se considere mas apropiada por su médico.

Si usted acepta formar parte de éste estudio será seguido con los controles propios del protocolo de estudio para conocer el resultado y la efectividad del tratamiento. En pacientes seleccionados la realización de un cateterismo de control a los 6-9 meses puede ser considerada como práctica clínica habitual en pacientes con un alto riesgo de reestenosis para garantizar el mantenimiento del resultado de la reintervencion a largo plazo. Esta posibilidad se le explicara por su medico en caso de considerarse indicada. En pacientes seleccionados se analizara la reestenosis del DVB y se guiará y optimizará el resultado del procedimiento utilizando técnicas de imagen intracoronarias especiales (tomografía de coherencia óptica o ecografía intravascular). El uso de estas técnicas de imagen en nuestra unidad es ya rutinario en muchos pacientes y el posible riesgo asociado a su uso -que es mínimo- queda compensado a juicio del medico que realiza el estudio por el posible beneficio derivado de la información obtenida. Finalmente, para estar seguros de que los resultados obtenidos con el tratamiento empleado son definitivos y se mantienen a largo plazo se realizara un control clínico a largo plazo para conocer su estado de salud y analizar la posible aparición de problemas.

La confidencialidad de la información obtenida será respetada y se cumplirá la ley 15/99 de protección de datos de carácter personal. La confidencialidad de la información obtenida será respetada. La identidad de los pacientes no será desvelada ni divulgada. El estudio se realizará según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros. La información clínica derivada del procedimiento y evolución posterior podrá ser utilizada por los médicos responsables del estudio para su análisis y publicación de los resultados globales del estudio en el ámbito científico, manteniendo en todo momento el anonimato de los participantes.

II. DECLARACIONES Y FIRMAS

PACIENTE

El médico Dr. me ha explicado de forma satisfactoria en qué consiste el estudio "RIBS VII". También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles

molestias o complicaciones y beneficios del tratamiento administrado en dicho estudio. Además he leído el consentimiento informado..

He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento para que el Dr....., y el personal ayudante que precise, me incluyan en el estudio **“RIBS VII”**.

Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado *Fecha*

(Nombre y dos apellidos)

REPRESENTANTE LEGAL *

El médico Dr. me ha explicado de forma satisfactoria en qué consiste el estudio **“RIBS VII”**. También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones y beneficios del tratamiento administrado en dicho estudio. Además he leído el consentimiento informado.

He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento para que el Dr., y el personal ayudante que precise, me incluyan en el estudio **“RIBS VII”**.

Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado.....

(Nombre, dos apellidos y DNI)

*Orden de prelación: cónyuge, hijos, padres, hermanos, otros.

MÉDICO: Dr.

He informado a este paciente, y/o a su representante legal, del propósito y metodología del estudio **“RIBS VII”**, así como de sus riesgos y alternativas.

Fecha..... Firma y nº de colegiado del médico responsable