



PulseCath iVAC 2L[®]

Tipi LV16 e LV17

Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP)

		Pagina
it	Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica	2

La presente Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire accesso pubblico a una sintesi aggiornata dei principali aspetti relativi alla sicurezza e alla prestazione clinica dei dispositivi.

La SSCP non è destinata a sostituire le Istruzioni per l'uso come documento principale per garantire l'utilizzo sicuro del dispositivo, né è destinata a fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utenti o pazienti previsti.

Le seguenti informazioni sono destinate agli utenti/operatori sanitari.

Numero di riferimento della SSCP: SSCP iVAC 2L_it-6



PulseCath B.V.

De Corridor 5

3621 ZA BREUKELEN

The Netherlands

Tel.: +31 (0) 346 23 0423

E-mail: info@pulsecath.com

<http://www.pulsecath.com>

1 Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1 Nome/i commerciale/i del dispositivo

iVAC 2L

1.2 Nome e indirizzo del produttore

PulseCath B.V.
De Corridor 5
3621 ZA
Breukelen
Paesi Bassi

1.3 Numero di registrazione unico del produttore (SRN)

NL-MF-000006626

1.4 UDI-DI di base

87179530372iVACEG

1.5 Nomenclatura del dispositivo medico

Codice EMDN: C019001

Descrizione del termine in italiano: CATETERI PER CONTROPULSAZIONE AORTICA

1.6 Classe del dispositivo

Classe III

1.7 Anno di emissione del primo certificato (CE) relativo al dispositivo

Il tipo di dispositivo LV17 è stato marcato CE per la prima volta nel 2014 secondo la direttiva sui dispositivi medici 93/42/CEE.

1.8 Rappresentante autorizzato, se applicabile

Non applicabile.

1.9 Nome NB (NB che convaliderà l'SSCP)

Nome dell'organismo notificato: CE Certiso Orvos- és Kórháztechnikai Ellenőrző és Tanúsító Kft.

Numero unico di identificazione dell'organismo notificato: 2409.

2 Uso previsto del dispositivo

2.1 Destinazione d'uso

I dispositivi iVAC 2L, tipi LV16 e LV17, sono destinati a pazienti con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro che necessitano di un supporto meccanico ventricolare sinistro sino a 24 ore.

La punta dell'iVAC 2L deve essere posizionata nella cavità ventricolare sinistra attraverso l'arteria femorale.

Utilizzatore

I dispositivi iVAC 2L sono destinati a essere utilizzati da operatori sanitari addestrati nelle procedure di cardiologia interventistica.

2.2 Indicazione/i e popolazione/i target

Spetterà al cardiologo e/o cardiocirurgo determinare se il supporto con iVAC 2L è l'opzione appropriata in base a uno o più dei seguenti criteri clinici e/o anatomici.

Criteri clinici:

- Sindromi coronariche acute (SCA)
- Malattia renale cronica
- Diabete mellito
- Instabilità emodinamica
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40%
- Precedente intervento cardiocirurgico

Criteri anatomici:

- Coronaropatia diffusa (CAD)
- Ultimo condotto pervio
- Malattia multivasale
- Grave occlusione coronarica totale
- Lesioni gravemente calcificate che necessitano di aterectomia rotazionale
- Malattia dell'arteria coronaria principale sinistra non protetta con interessamento della biforcazione

Popolazioni previste e condizioni mediche da trattare:

La gamma dei gruppi di pazienti che potenzialmente possono beneficiare dei dispositivi è ampia, per esempio pazienti interessati da infarto miocardico acuto (AMI), shock cardiogeno, candidati per l'intervento coronarico percutaneo ad alto rischio (HR-PCI), compresi l'ablazione e il mapping ad alto rischio.

2.3 Controindicazioni e/o limitazioni

I dispositivi iVAC 2L presentano le seguenti controindicazioni:

1. Patologia aortica: aneurisma aorta ascendente, calcificazione avanzata della parete dell'aorta
2. Patologia della valvola aortica: stenosi o insufficienza della valvola aortica
3. Protesi valvolare aortica
4. Stenosi nell'arteria femorale
5. Aneurisma dell'aorta
6. Trombo nel ventricolo sinistro
7. Frazione di eiezione inferiore al 10%
8. "Insufficienza ventricolare destra"

I dispositivi iVAC 2L presentano le seguenti limitazioni:

- L'iVAC può essere utilizzato sino a 24 ore. Non ci sono dati clinici a supporto dell'applicazione dell'iVAC oltre questo periodo di tempo.
- L'iVAC non funziona in modo ottimale in presenza di un ritmo cardiaco inferiore alle 60 pulsazioni al minuto o superiore alle 120 pulsazioni al minuto.
- L'uso in modalità "Internal triggering" riduce il funzionamento dell'iVAC.
- L'iVAC non è adatto all'uso in movimento.

3 Descrizione del dispositivo

3.1 Descrizione del dispositivo

I dispositivi iVAC 2L sono dispositivi di supporto circolatorio percutaneo che assistono la funzione di pompa del cuore nei pazienti con funzione del ventricolo sinistro compromessa. I dispositivi iVAC 2L sono costituiti da quattro parti funzionali sterili e monouso: un catetere (LV16 catetere o LV17 catetere) con kit di inserimento, una pompa a membrana a porta singola, un tubo interno del catetere in PTFE e un protettore del catetere. Fare riferimento alla Figura 1 per la rappresentazione schematica del dispositivo.

I dispositivi iVAC 2L sono progettati per essere utilizzati in combinazione con un contropulsatore aortico (IABP).

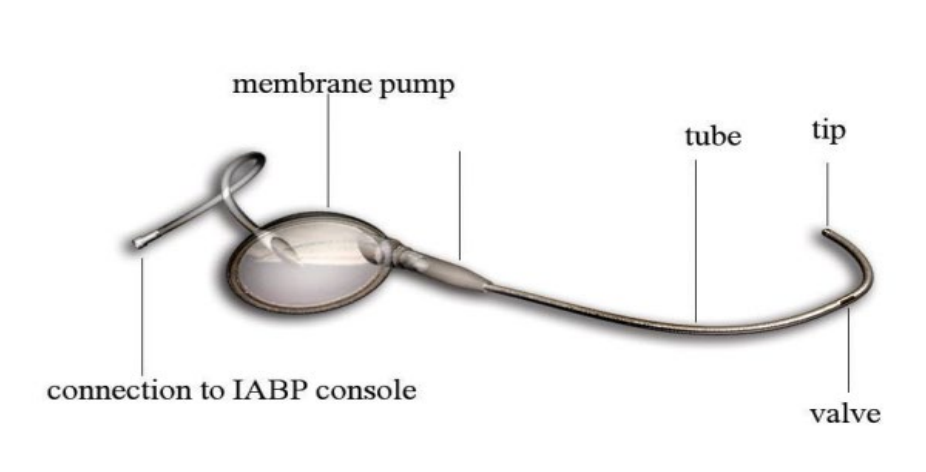


Figura 1. Vista schematica dei dispositivi iVAC 2L: consiste in una parte di catetere, collegata a una pompa a membrana. Durante il funzionamento, la punta dell'iVAC è posizionata all'interno del cuore e la valvola iVAC nell'aorta discendente.

Parti funzionali chiave

L'iVAC 2L consiste di quattro parti funzionali monouso confezionate in modo sterile:

1. Catetere LV16 o LV17 con kit di inserimento
2. Pompa a membrana
3. Protettore del catetere
4. Tubo interno extra del catetere in PTFE

Catetere LV16 / LV17 con kit di inserimento

Il catetere LV16 / LV17 è composto dalla punta d'ingresso, una valvola iVAC integrata a due vie e un connettore all'estremità distale (Figura 2). La differenza tra il catetere LV17 e il catetere LV16 è il diametro (5,66 mm rispetto a 5,33 mm, rispettivamente).

Il kit di inserimento è descritto di seguito.

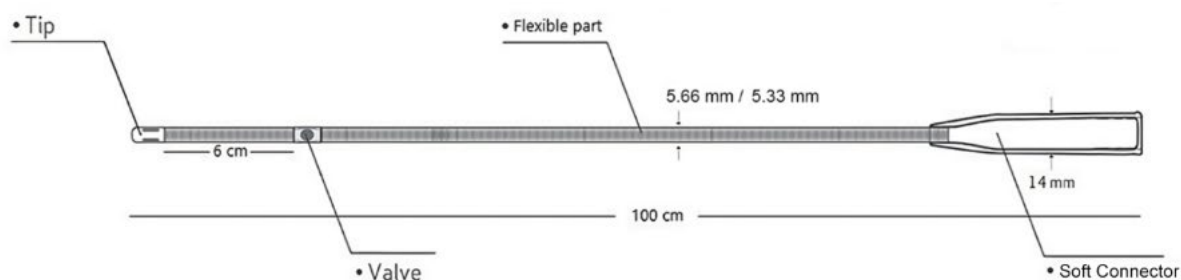


Figura 2. Disegno di un catetere LV16 / LV17.

Pompa a membrana

La pompa a membrana dispone di una membrana flessibile che la divide in una camera del sangue e una camera del gas. Il lato della camera del sangue è collegato alla parte del catetere, mentre il lato della camera del gas è collegato a un contropulsatore aortico pneumatico (IABP).

Tubo interno del catetere in PTFE

Il kit di inserimento è composto da due parti: un tappo con braccio laterale e un tubo interno.

La parte del tubo interno del kit di inserimento posta all'interno del Catetere LV16 / LV17 alla consegna è sostituita dal Tubo Interno del Catetere in PTFE prima della procedura di inserimento. La valvola di emostasi all'estremità prossimale del tubo interno consente l'uso di un filo guida.

Protettore del catetere

Il protettore del catetere è destinato ad essere posizionato intorno al catetere LV16 / LV17 dove le suture sono strette per evitare che il catetere si pieghi.

Materiali di costruzione

I materiali utilizzati per la produzione dell'iVAC 2L che entrano in contatto con il sangue o i tessuti del paziente sono: Acrilonitrile Butadiene Stirene (ABS), Cyrolite (composti copolimerici a base acrilica), Metacrilato Acrilonitrile Butadiene Stirene (MABS), Poliuretano (PU), Acciaio inossidabile, Policarbonato (PC) e Politetrafluoroetilene (PTFE).

Sterilizzazione

La pompa a membrana e il tubo interno del catetere in PTFE sono sterilizzati con gas ossido di etilene. Il catetere con kit di inserimento e il protettore del catetere sono sterilizzati per irradiazione gamma.

3.2 Un riferimento alla/e generazione/i precedente/i o alle varianti, se esistono, e una descrizione delle differenze

L'iVAC 2L è il secondo modello che PulseCath ha messo sul mercato. Il primo modello iVAC è stato l'iVAC 3L. La differenza principale è che l'iVAC 3L era destinato all'introduzione chirurgica nell'arteria succlavia destra o direttamente nell'aorta ascendente. Il motivo della modifica è che l'introduzione di iVAC 2L attraverso l'arteria femorale non richiede l'intervento di un cardiocirurgo.

Esistono due tipi di iVAC 2L: uno con catetere da 16 Fr (LV16) e uno con catetere da 17 Fr (LV17).

3.3 Descrizione di eventuali accessori destinati a essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

Non applicabile.

3.4 Descrizione di eventuali altri dispositivi e prodotti destinati ad essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

- Contropulsatore aortico IABP.
- Guaina introduttore, con diametro interno minimo di 17 Fr per il catetere LV16 e 18 Fr per il catetere LV17.
- Filo guida: 0.035" o 0.038", lunghezza 260 cm (Super Stiff) e relativo ago.
- Soluzione salina eparinata (2500 UI di eparina in 500 mL di soluzione salina fisiologica).
- In caso di utilizzo di un contropulsatore Arrow ACAT1, AutoCAT2Wave o AC3 IABP: Adattatore spina per IAB da 50 ml (Datascope, rif. 0684-00-0501-02).

4 Rischi e avvertimenti

4.1 Rischi residui ed effetti indesiderati

Gli interventi invasivi non devono essere eseguiti da medici che non siano al corrente delle possibili complicanze. Le complicanze possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso dell'operazione.

Le possibili complicanze che si sono verificate (tasso di insorgenza) e che possono verificarsi (non riferite) includono, ma non sono limitate a, quanto segue:

- Danno renale acuto (<3%)
- Infarto miocardico acuto (<2%)
- Arresto cardiaco con necessità di RCP (<3%)
- Ictus cerebrovascolare (CVA) (<3%)
- Morte (<6%)
- Emolisi (non riferita)
- Induzione di insufficienza della valvola mitrale (non riferita)
- Infezione (non riferita)
- Lesione della valvola aortica (non riferita)

- Ischemia della gamba dovuta a ostruzione dell'arteria femorale (<2%).
- Emorragia grave (<2%)
- Trauma meccanico al cuore e alle strutture interne (non riferito)
- Perforazione del sito di accesso (<2%)
- Rivascolarizzazione ripetuta (non riferita)
- Ipotensione grave (<12%)
- Trombosi nel sito di inserzione (se riscontrata angiograficamente) (<2%)
- Trombosi se il dispositivo non viene utilizzato per un periodo di tempo più lungo (non riferita)

4.2 Avvertimenti e precauzioni

- Leggere attentamente queste istruzioni prima dell'uso.
- Le presenti istruzioni descrivono il funzionamento dell'iVAC assieme ai contropulsatori IABP (Datascope 98XT, CS100 e CS300 IABP, Cardiosave Hybrid, Arrow ACAT 1, AutoCAT2Wave e AC3). Questo manuale non sostituisce il manuale dei contropulsatori IABP.
- Tutto il personale deve essere adeguatamente preparato per l'uso corretto dell'iVAC e del contropulsatore aortico IABP. Il personale coinvolto nell'uso dell'iVAC 2L richiede una formazione specifica sulle fasi della procedura e sull'uso del contropulsatore IABP con l'iVAC 2L. Inoltre, una procedura supervisionata guidata da un rappresentante di PulseCath fa parte della formazione.
- Non reintrodurre il set di inserimento o il tubo interno del catetere in PTFE una volta rimossi dal catetere.
- Non lasciare fermo il dispositivo per dei lunghi periodi, al fine di evitare la formazione di trombi.
- In caso di problemi, contattare il produttore.
- L'iVAC è un dispositivo monouso. Non riutilizzare né sterilizzare nuovamente. Il riutilizzo o la risterilizzazione comprometteranno le proprietà meccaniche del dispositivo che possono comportare il malfunzionamento del dispositivo. Come risultato, il paziente potrebbe infortunarsi o morire. Il riutilizzo o la risterilizzazione creano anche rischio di contaminazione del dispositivo. La contaminazione può causare infezione, malattia o morte del paziente.
- Tutti i componenti sono sterilizzati con ossido di etilene o radiazioni gamma.
- Dopo l'utilizzo, smaltire il prodotto e la confezione in conformità alla politica ospedaliera, amministrativa e/o governativa locale.
- I pazienti dovranno essere mantenuti in stato di narcosi durante l'uso.
- Assicurarsi che il diametro dell'arteria femorale sia sufficientemente grande prima prima dell'inserimento dell'iVAC 2L. Per le arterie femorali con un diametro $\geq 6,8$ mm si raccomanda il tipo LV17, per le arterie femorali con diametro $\geq 6,0$ mm si raccomanda il tipo LV16.
- Non utilizzare detergenti contenenti alcol per pulire o disinfettare il dispositivo prima della rimozione, in quanto ciò potrebbe danneggiare il dispositivo con conseguente perdita di parti del dispositivo.
- Non utilizzare fascette stringicavo per fissare il collegamento tra il catetere e la pompa a membrana, poiché le fascette stringicavo possono causare perdite dal collegamento.
- Prestare attenzione a non pungere il catetere con aghi: una puntura del catetere causerà l'aspirazione immediata di aria nel dispositivo, con conseguente espulsione dell'aria nell'aorta del paziente. Spegnerne immediatamente il contropulsatore IABP quando si sospetta un problema.
- Per il contropulsatore aortico IABP Datascope, "IAB" nelle schermate guida deve essere letto come "iVAC 2L".
- Assicurarsi che il tubo di azionamento della pompa a membrana resti collegato al contropulsatore IABP. Assicurarsi inoltre che il tubo di azionamento della pompa a membrana non sia piegato né compresso. Un collegamento allentato o una piega comprometteranno l'azione di pompaggio dell'iVAC.
- Si raccomanda di sciacquare entrambe le porte del catetere LV16 / LV17 con il kit di inserimento ogni 5 minuti con soluzione salina eparinizzata dopo l'inserimento, fino a quando il kit di inserimento non è stato rimosso. Assicurarsi che il kit di inserimento sia completamente disaerato prima di sciacquare.

4.3 Altri aspetti rilevanti della sicurezza, compresa una sintesi di qualsiasi azione correttiva di sicurezza sul campo (FSCA)

Il dispositivo non è stato sottoposto a una FSCA.

5 Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF)

5.1 Sintesi dei dati clinici relativi al dispositivo equivalente

La conformità del tipo LV16 è stata valutata e approvata dall'Organismo Notificato sulla base dell'equivalenza. L'equivalenza è stata dimostrata rispetto al tipo LV17 dell'iVAC 2L. Entrambi i dispositivi hanno la stessa denominazione commerciale, lo stesso Basic UDI-DI e lo stesso fabbricante. Il presente SSCP si applica a entrambi i tipi di dispositivo e sarà reso disponibile in EUDAMED. Le evidenze cliniche per il tipo LV16 sono state ottenute utilizzando il tipo LV17.

5.2 Riassunto dei dati clinici delle indagini condotte sul dispositivo prima della marcatura CE

I primi dati clinici con l'iVAC 2L sono stati ottenuti durante un'indagine clinica. Questi dati sono stati utilizzati per la marcatura CE del dispositivo secondo la direttiva sui dispositivi medici 93/42/CEE (MDD).

Nota: per la marcatura CE dell'iVAC 2L ai sensi della MDD sono stati utilizzati i dati clinici ottenuti con la generazione precedente del dispositivo, l'iVAC 3L.

Identità dello studio

Titolo: Valutazione di PulseCath® iVAC 2L, una pompa per catetere pulsatile, PulseCath® in pazienti PCI ad alto rischio che necessitano di assistenza cardiaca

Sponsor: PulseCath B.V.

Pubblicazione dei risultati dello studio: Uil, C. A. D. *et al. EuroIntervention* 12, 1689–1696 (2017)

Identificazione del dispositivo

iVAC 2L, numero di catalogo (REF) LV17

Destinazione d'uso del dispositivo nella ricerca

iVAC 2L è destinato all'uso in pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio che necessitano di assistenza ventricolare sinistra.

Obiettivi e disegno dello studio

Valutare la sicurezza e l'efficacia dell'iVAC 2L in pazienti sottoposti a HR-PCI che richiedono assistenza ventricolare sinistra in uno studio prospettico di fattibilità a braccio singolo in un solo centro.

Endpoint dello studio

Endpoint di sicurezza:

- 1) nessun CVA,
- 2) nessun evento trombo-embolico,
- 3) il grado di emolisi rimane gestibile.

Endpoint di efficacia:

- 1) l'inserimento, il posizionamento, il fissaggio e la rimozione dell'iVAC 2L sono stati eseguiti senza alcuna lesione delle strutture valvolari o vascolari, e il dispositivo non ha causato disturbi di perfusione delle arterie periferiche.
- 2) Indice cardiaco (CI) > 2,5 L/min/m²; pressione arteriosa media (MAP) > 60 mmHg possono essere mantenuti durante il supporto.

Il successo clinico è raggiunto quando il paziente è stato svezzato con successo dal dispositivo.

Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti

Criteri di inclusione:

- Indicato per HR-PCI, secondo la procedura standard dell'ospedale
- Indicato per avere un IABP durante PCI, secondo la procedura standard dell'ospedale
- Durata prevista del supporto iVAC 2L: massimo 24 ore
- Paziente di età superiore ai 18 anni
- Il paziente o il rappresentante legale ha firmato il consenso informato

Criteria di esclusione:

- Malattia aortica: aneurisma dell'aorta ascendente, aorta gravemente calcificata
- Malattia valvolare aortica: grave stenosi della valvola aortica, grave insufficienza della valvola aortica
- Protesi di valvola meccanica aortica
- Trombo nel ventricolo sinistro
- Difetto del setto intra ventricolare
- Malattia vascolare periferica grave
- Ventricolo destro non funzionante
- Anamnesi di disturbi della coagulazione
- Partecipazione a un altro studio clinico che possa interferire con questo studio; CVA recente (> 6 m) e/o punteggio Rankin Score modificato residuo > 2 al basale

Numero di soggetti arruolati

Dodici soggetti sono stati arruolati nello studio. Un soggetto è stato escluso da ulteriori analisi. Da questo soggetto, non è stata eseguita una tomografia computerizzata Multi-Slice per valutare le condizioni dell'arteria femorale. Ciò è stato fatto per risparmiare al soggetto, che aveva un'insufficienza renale, il peso aggiuntivo dei mezzi di contrasto.

Popolazione dello studio

Pazienti totali (n)	11
Maschi (n, %)	6 (54.5)
Femmine (n, %)	5 (45.5)
Età media (anno, range)	72 (56 – 83)
Lunghezza media (cm)	171 (150 – 184)
Peso medio (kg)	83 (60 – 122)
BSA medio (m ²)	1.99 (1.58 – 2.40)

Sintesi dei metodi di studio

Al basale, i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia transtoracica ed ecografia dell'arteria femorale per determinare la qualità del vaso di accesso e il diametro minimo richiesto dell'arteria femorale di (6 mm). La procedura iVAC 2L è stata eseguita secondo le istruzioni per l'uso. Inoltre, sono state eseguite analisi biochimiche al basale. Sono stati raccolti i dati preoperatori, perioperatori e postoperatori. I pazienti sono stati valutati in base a CI, frazione di elezione, Sistema europeo per la valutazione del rischio operativo cardiaco (EuroSCORE), classificazione dello scompenso cardiaco congestizio (New York Heart Association, NYHA) e classificazione dell'angina (Canadian Cardiovascular Society, CCS).

Riepilogo dei risultati

Durante l'assistenza la pressione arteriosa media era molto superiore a 60 mmHg. L'indice cardiaco e la gittata cardiaca indicano il successo clinico. Non si sono verificati incidenti cerebrovascolari (CVA) o complicanze emorragiche maggiori a livello vascolare o del sito di accesso; il grado di emolisi era gestibile; non sono state rilevate aritmie ventricolari o complicanze valvolari pericolose per la vita; non è stata necessaria alcuna trasfusione. Tutti i pazienti sono stati svezzati con successo dal dispositivo entro 24 ore dall'inserimento.

Limitazioni dello studio

I dati ottenuti attraverso questo studio derivano da uno studio osservazionale monocentrico, non controllato, con un campione relativamente piccolo. Poiché lo studio è stato condotto in un unico centro con un'elevata competenza, la gestione del sito di accesso richiesto con cateteri di grande diametro era disponibile. Si dovrebbe, quindi, essere cauti nel generalizzare l'assenza riportata di complicazioni del sito di accesso e di sanguinamento. Senza un gruppo di controllo, i cambiamenti nelle misurazioni emodinamiche possono teoricamente essere dovuti a fattori diversi dal supporto iVAC 2L.

Difetti del dispositivo

Nessun difetto del dispositivo si è verificato durante lo studio.

5.3 Sintesi dei dati clinici da altre fonti

Dopo l'ottenimento del marchio CE, sono stati condotti altri due studi clinici prospettici con iVAC 2L.

Il primo studio è stato avviato da uno sperimentatore e pubblicato da Samol et al². Si trattava di uno studio prospettico volto a valutare le prestazioni del sistema pulsatile iVAC 2L nel fornire assistenza circolatoria a 20 pazienti sottoposti a HR-PCI.

Il secondo studio (PULSE Trial) è stato avviato da uno sperimentatore che ha arruolato prospetticamente 29 individui con indicazione dell'Heart Team a HR-PCI assistito meccanicamente (elettivo) con iVAC 2L³.

I dati clinici di questi studi sono riepilogati nelle sezioni successive.

5.4 Sintesi generale della prestazione clinica e della sicurezza

PulseCath mantiene un registro di sorveglianza post-commercializzazione (PMS) con i dati clinici raccolti da pazienti sottoposti a trattamento con supporto iVAC 2L. Il registro PMS comprende i report pubblicati e le schede raccolta dati (Case Report Form o CRF) compilate dagli operatori dopo l'utilizzo del dispositivo. Fare riferimento alla Tabella 1 per una panoramica delle fonti dati.

Un limite è rappresentato dal fatto che gli endpoint clinici a 30 giorni sono raramente disponibili poiché la raccolta dei dati si basa sulla volontà dei team locali di collaborare alla compilazione del registro. Per questo motivo, gli endpoint clinici riportati in questo documento non includono l'intero campione di 406 pazienti finora raccolto.

Tabella 1. Fonti di dati clinici

Fonte di dati	Anno	Numero di pazienti	Riferimento
Studio pubblicato	2017	14	1
Studio pubblicato	2019	20	2
Studio pubblicato	2022	29	3
Case Report pubblicato	2015	1	4
Case Report pubblicato	2017	1	5
Case Report pubblicato	2018	1	6
Case Report pubblicato	2018	1	7
Case Report pubblicato	2020	1	8
Case Report pubblicato	2020	1	9
Case Report pubblicato	2020	1	10
Case Report pubblicato	2021	1	11
Case Report pubblicato	2022	1	12
Case Report pubblicato	2022	1	13

Fonte di dati	Anno	Numero di pazienti	Riferimento
Case Report pubblicato	2023	1	14
Case Report pubblicato	2024	1	15
Coorte retrospettiva pubblicata	2024	293	16
Registro PMS	2024	406	Non applicabile

Attualmente il registro PMS comprende un totale di 406 casi unici provenienti da 148 centri diversi in 41 Paesi a livello mondiale.

Dopo le esclusioni, sono state definite due coorti: la coorte HR-PCI (n = 367) e la coorte Emergent (n = 33).

La coorte Emergent era composta da pazienti i cui interventi sono stati classificati come emergenti dai rispettivi operatori. Ciò include pazienti sottoposti a PCI primaria (una PCI eseguita nel contesto di un infarto miocardico acuto), scompenso cardiaco acuto, shock cardiogeno e un caso di difetto del setto ventricolare. La *Tabella 2* mostra una sintesi dei dati demografici dei pazienti inclusi nelle coorti iVAC 2L.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche di tutto il registro.

Variabile	Coorte HR-PCI elettiva	Coorte Emergent
Numero di osservazioni disponibili	367	33
Operatore	154	25
Sito	140	20
Paese	40	15
Età (anni)	71 (da 64 a 77)	70 (da 67 a 77.5)
Punteggio SYNTAX I	33 (da 27 a 39)	40.43±11.21
Peso (kg)	80 (da 70 a 89)	80.9±16.4
Altezza (cm)	173 (da 168 a 177)	170 (da 162.5 a 175)
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	30 (da 25 a 40)	25 (da 20 a 35)
Genere (maschio) (%)	87	78.1
Frazione di eiezione < 40% (%)	69	75.8
Malattia dei tre vasi (%)	56	80
Arteria principale sinistra con stent (%)	58	65.5
Arteria discendente anteriore sinistra e rami con stent (%)	75	72.4
Arteria circonflessa sinistra e rami con stent (%)	54	55.2
Arteria coronaria destra e rami con stent (%)	32	24.1

2 Operatore, sito e paese sono espressi in numeri. I dati continui sono espressi come mediane (scarto interquartile) o media ± deviazione standard (DS). Le frequenze sono espresse come percentuali (%) delle osservazioni disponibili.

I principali esiti clinici sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3. Esiti clinici

Variabile	Coorte HR-PCI elettiva	Coorte Emergent
n	367	33
Tempo di supporto (min)	68 (da 49 a 102)	60 (da 37.5 a 92.5)
Flusso massimo (L/min)	1.6 (da 1.5 a 1.8)	1.6 (da 1.2 a 1.7)
Interruzione del supporto (%)	1.4	6.1
Decesso intraospedaliero (%)	1.4	3.03 (1/33)
Mortalità generale (30 giorni) (%)	9.1	37.5 (3/8)
Incidente cerebrovascolare (CVA) (%)	1.1	0
AMI (%)	0.8	3.12 (1/32)
Rivascolarizzazione ripetuta (%)	0	0
Sanguinamento maggiore (%)	1.7	0 (0/32)
Complicanze vascolari maggiori (%)	0.8	0 (0/32)
Danno renale acuto (%)	1.1	6.25 (2/32)
Ipotensione severa (%)	11.0	39.39 (13/33)
Rianimazione cardiopolmonare	2.8	12.5 (4/32)
Insufficienza aortica (%)	Non riportato	Non riportato
Fallimento angiografico (%)	0.6	0
MACE (30 giorni) (%)*	17	37.5 (3/8)
3737MACE (intraospedaliero) (%)	3.0	3.12 (1/32)

*Eventi avversi cardiaci maggiori (MACE): endpoint composito di morte, infarto miocardico acuto, ictus e rivascolarizzazione ripetuta. I dati continui sono espressi come mediane (scarto interquartile). Le frequenze sono espresse come percentuali (%) delle osservazioni disponibili.

5.4.1 Valutazione dei dati clinici

La gamma degli eventi avversi che possono essere causati dall'iVAC 2L è equivalente a quella osservata con altri dispositivi di supporto circolatorio meccanico (MCS) percutanei transvalvolari.

5.4.2 Endpoint a confronto con trattamenti alternativi

I principali endpoint clinici disponibili su iVAC 2L sono stati confrontati con i dati clinici disponibili su Impella 2.5/CP, che è considerata l'alternativa terapeutica più appropriata (vedi capitolo 6).

Tra tutti i soggetti che hanno ricevuto iVAC 2L con indicazione per HR-PCI, i dati mostrano un tasso di MACE del 17% a 30 giorni. Al contrario, i dati aggregati di due studi preliminari condotti in pazienti sottoposti a HR-PCI^{17,18} indicano che i tassi attesi di MACE in PCI ad alto rischio senza supporto circolatorio meccanico (MCS) possono raggiungere fino al 17%. Rispetto a quattro studi principali che hanno applicato dispositivi transvalvolari nell'HR-PCI¹⁹⁻²², iVAC 2L mostra uno dei tassi di MACE più bassi, con solo due studi che riportano tassi inferiori. Il rapporto del registro Europella, pubblicato nel 2009²⁰, mostra un tasso del 12,4% di MACE che includeva anche un grave sanguinamento tra i suoi componenti. Gli autori hanno riportato un tasso di grave sanguinamento del 6,2% e un tasso di emolisi dello 0,7%, mentre ad oggi non sono state pubblicate segnalazioni che descrivano l'insorgenza di emolisi clinicamente rilevante con iVAC 2L. Il secondo registro è stato pubblicato tre anni dopo da O'Neill et al²², riportando gli esiti di 175 pazienti sottoposti a PCI elettiva con Impella 2.5. Lo studio riporta un tasso di MACE dell'8%, ma menziona problemi di sottodichiarazione. In questo modo, è ragionevole attendersi che i tassi reali fossero in realtà più elevati.

5.4.3 Sicurezza rispetto ai cateteri a diametro largo

Gli endpoint di sicurezza sono stati anche confrontati con i dati pubblicati sugli studi sui cateteri a diametro largo. Per quanto riguarda il sanguinamento e le complicazioni vascolari, i tassi riscontrati con l'iVAC 2L si confrontano favorevolmente con i dati precedenti sui cateterismi a diametro largo (> 7Fr).

I tassi di complicanza vascolare maggiore e di grave sanguinamento con l'iVAC 2L sono più bassi rispetto agli studi precedenti che applicano profili di cateteri simili nel decennio attuale con un range di 6-17% e 3-36% rispettivamente²³⁻³¹.

Se si considera la trasfusione di globuli rossi come proxy per il grave sanguinamento, la differenza rispetto al tasso osservato con iVAC 2L si approfondisce. Non riportato per l'iVAC 2L contro l'1,6-11% in altri studi^{24,27,28,30}.

5.4.4 Conclusioni su prestazione clinica, sicurezza e beneficio/rischio

Il vantaggio di iVAC 2L è che fornisce un supporto emodinamico efficace nei pazienti con funzionalità ventricolare sinistra compromessa.

L'uso del supporto circolatorio meccanico comporta un rischio intrinseco di effetti collaterali indesiderati ma i benefici derivanti dal supporto emodinamico con iVAC 2L sono superiori a questi rischi.

Rispetto ad altri dispositivi di supporto emodinamico disponibili sul mercato, iVAC 2L ha dimostrato di non essere inferiore in termini di profilo di rischio.

In conclusione, il profilo rischio-beneficio è favorevole.

5.5 Follow-up clinico post-commercializzazione in corso o pianificato

PulseCath prevede diverse attività di follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) in corso nell'ambito del piano di PMCF per i dispositivi iVAC 2L. Ad oggi non ci sono domande senza risposta relative all'utilizzo del dispositivo, né sono stati rilevati rischi emergenti, complicanze o guasti imprevisti del dispositivo.

PulseCath ha creato un registro PMS relativo a iVAC 2L. Il registro iVAC 2L raccoglie retrospettivamente dati clinici di pazienti sottoposti a interventi supportati da iVAC 2L di PulseCath con una varietà di indicazioni. I dati derivano da studi pubblicati, cartelle cliniche e da report forniti dal personale PulseCath in loco durante gli interventi o dagli operatori sanitari. I dati in loco vengono registrati dopo gli interventi su base volontaria nello specifico modulo "PulseCath iVAC 2L Post Market Surveillance Form". Inoltre, i dati clinici vengono raccolti attraverso un registro prospettico multicentrico aperto, in conformità al Protocollo del Registro iVAC 2L.

Attualmente, i dati clinici disponibili sul supporto con iVAC 2L riguardano principalmente pazienti di casi elettivi e semi-elettivi per il trattamento della malattia coronarica. La raccolta di ulteriori dati clinici sull'uso di iVAC 2L in pazienti affetti da shock cardiogeno e insufficienza cardiaca acuta è un ulteriore obiettivo del piano di PMCF.

PulseCath monitora l'evoluzione dei trattamenti alternativi nuovi e attuali e confronta continuamente i dati disponibili con i dati disponibili su iVAC 2L. PulseCath raccoglie i contributi di importanti opinion leader coinvolti nella ricerca accademica a livello mondiale e da sperimentatori in numerosi studi internazionali in corso per nuovi trattamenti nel campo della cardiologia interventistica.

È richiesto il contributo degli esperti clinici dell'Erasmus Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi.

Inoltre, viene condotta una ricerca bibliografica formale al fine di identificare la letteratura pertinente per la valutazione del "state of the art" (SOTA) o delle opzioni terapeutiche che rappresentano lo standard di cura, appropriate per l'uso nelle stesse indicazioni e popolazioni di pazienti del dispositivo oggetto di valutazione. La ricerca mira inoltre a verificare l'eventuale disponibilità di nuovi dati clinici relativi a dispositivi simili.

Monitorando l'evoluzione dello stato dell'arte e dei trattamenti alternativi, l'obiettivo è garantire la continua accettabilità del rapporto beneficio/rischio.

Se viene a conoscenza di studi in corso avviati da uno sperimentatore con iVAC 2L, PulseCath raccoglie feedback dallo sperimentatore per individuare eventuali aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia del dispositivo durante lo studio. Quando i dati vengono pubblicati, vengono valutati e analizzati nella valutazione clinica. Lo scopo di questa attività è:

- Verificare la sicurezza del dispositivo medico
- Verificare le prestazioni del dispositivo medico
- Individuare effetti collaterali precedentemente sconosciuti (legati alle procedure o ai dispositivi medici)

- Monitorare gli effetti collaterali e le controindicazioni individuati
- Identificare e analizzare i rischi emergenti
- Garantire la continua accettabilità del rapporto beneficio/rischio

Tutti i dati relativi al follow-up clinico post-commercializzazione vengono analizzati per la valutazione continua del rapporto beneficio/rischio di iVAC 2L.

6 Possibili alternative terapeutiche

Esistono molte altre alternative terapeutiche per fornire supporto circolatorio, tra cui:

- Dispositivi percutanei di assistenza ventricolare sinistra (pLVAD),
- Contropulsatore aortico (IABP),
- Ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) e
- Terapia farmacologica.

La famiglia di dispositivi Impella (pLVAD), prodotti da ABIOMED, è considerata l'alternativa terapeutica più vicina^{3,32,33}. I dispositivi Impella sono pompe a flusso assiale continuo basate su catetere con una turbina sulla punta del catetere, che viene posizionata per via retrograda attraverso la valvola aortica. La tecnica di posizionamento è molto simile a quella di iVAC 2L. La differenza principale con iVAC 2L è che i dispositivi Impella forniscono un flusso continuo, anziché un flusso pulsatile. Sia Impella CP che iVAC 2L sono adatti per il supporto circolatorio meccanico a breve termine nei laboratori di cateterizzazione e nelle sale operatorie. Tuttavia, oltre all'uso di un flusso non pulsatile, Impella comporta anche un rischio maggiore di emolisi, mentre ad oggi non sono state documentate segnalazioni di emolisi clinicamente rilevante con iVAC 2L. Se si prevede che un paziente possa necessitare di un supporto per più di 24 ore, è possibile prendere in considerazione i dispositivi Impella CP che sono stati approvati per l'utilizzo fino a 5 giorni³⁴⁻³⁶.

Il contropulsatore aortico (IABP) è posizionato all'esterno del ventricolo sinistro dove applica una contropulsazione per ridurre il postcarico ventricolare sinistro. L'effetto della contropulsazione può aumentare la gittata cardiaca. Tuttavia, il flusso in uscita prodotto dal contropulsatore aortico è di circa 0,5 L/min, inferiore rispetto a iVAC 2L (fino a 2,0 L/min). Quando attivato, IABP non scarica il ventricolo sinistro, a differenza di iVAC 2L e di altri dispositivi di supporto circolatorio meccanico. Poiché il palloncino è posizionato all'esterno del ventricolo sinistro, il suo impatto emodinamico è limitato e dipende fortemente dalla presenza di una funzione ventricolare sinistra residua sufficiente. Il contropulsatore aortico è tecnicamente fattibile per la maggior parte dei cardiologi interventisti, ma le ultime linee guida non ne raccomandano l'uso sistematico nelle sindromi coronariche acute o nei PCI ad alto rischio^{22,37-39}.

Le altre due opzioni di supporto circolatorio meccanico a breve termine sono Tandem Heart (TH) ed ECMO. Entrambi i dispositivi hanno caratteristiche particolari che li differenziano sostanzialmente da iVAC 2L. Le differenze vanno dai metodi di impianto alle indicazioni. Sia TH che ECMO richiedono il posizionamento di una cannula di efflusso nell'aorta discendente attraverso l'arteria femorale, ma nel caso di TH è opportuno posizionare una cannula di afflusso nell'atrio sinistro tramite puntura transettale. TH può essere utilizzato in casi selezionati dove è necessario un pLVAD ma la via trans-aortica non è accessibile, come avviene in presenza di valvole aortiche protesiche. Lo svantaggio è che è più probabile che con TH si verifichino complicanze post-procedurali⁴⁰⁻⁴².

L'ECMO periferico necessita il posizionamento di una cannula di afflusso nella vena cava o nell'atrio destro. Il circuito è collegato a un ossigenatore e il sangue viene espulso per via retrograda. Questa configurazione di uscita, simile a quella di TH, fa sì che la pompa espella il sangue contro la normale circolazione del cuore nativo. L'effetto risultante è un aumento acuto del postcarico che può finire per sovraccaricare il ventricolo sinistro e causare ipossia cerebrale. Le evidenze indicano che questo effetto indesiderato può essere contrastato mediante l'uso di un dispositivo transaortico come iVAC 2L come strumento di ventilazione contemporaneamente a ECMO. ECMO non è equivalente a iVAC 2L. Date le numerose differenze, non dovrebbe essere considerata un'alternativa terapeutica ma piuttosto uno strumento aggiuntivo.

Nel complesso, ECMO è lo strumento più drastico di supporto circolatorio meccanico a breve termine disponibile nei laboratori di cateterizzazione. In determinate circostanze può salvare la vita ma è anche associato a un aumento della mortalità e delle complicanze vascolari. Analogamente a Impella, sia ECMO che TH utilizzano pompe centrifughe ad alta velocità e determinano tassi di emolisi più elevati⁴⁰⁻⁴³. Mentre TH può essere

utilizzato come un dispositivo percutaneo di assistenza ventricolare sinistra allo stesso modo di iVAC 2L, ECMO è in generale l'ultima opzione per i casi gravi in cui il collasso circolatorio è già accertato e vi è ipossiemia. Nei pazienti stabili sottoposti a interventi ad alto rischio, iVAC 2L presenta un migliore rapporto rischio/beneficio.

Oltre al supporto circolatorio meccanico, può essere presa in considerazione anche la terapia farmacologica. Le alternative farmacologiche sono rappresentate dagli inotropi. Nella pratica clinica, l'inotropo di scelta è la Dobutamina che ha una rapida insorgenza d'azione e una breve emivita. Aumenta la contrattilità miocardica mentre, in risposta all'aumento del volume sistolico, determina una diminuzione della resistenza periferica totale. Gli effetti emodinamici attesi sono un aumento della gittata cardiaca e una diminuzione della resistenza vascolare sistemica senza variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca. Tuttavia è aritmogena e aumenta il consumo di ossigeno del miocardio.

Nonostante la disponibilità di trattamenti farmacologici per lo scompenso cardiaco acuto, non esistono ancora farmaci che possano sostituire i dispositivi di supporto circolatorio meccanico. Le evidenze attuali mostrano che possono effettivamente peggiorare gli esiti clinici⁴⁴. L'uso di farmaci vasoattivi ha un rapporto beneficio/rischio inferiore rispetto a MCS e IABP⁴⁵.

7 Profilo suggerito e formazione per gli utenti

I dispositivi iVAC 2L sono destinati a essere utilizzati da operatori sanitari addestrati nelle procedure di cardiologia interventistica.

Il personale coinvolto nell'uso dell'iVAC 2L richiede una formazione specifica sulle fasi della procedura e sull'uso del contropulsatore IABP con l'iVAC 2L. Inoltre, una procedura supervisionata guidata da un rappresentante di PulseCath fa parte della formazione.

8 Riferimento a norme armonizzate e CS applicate

EN 556-1:2024 Sterilizzazione dei dispositivi medici - Requisiti per i dispositivi medici che recano l'indicazione "STERILE" - Parte 1: Requisiti per i dispositivi medici sterilizzati terminalmente

EN ISO 10993-10:2023 Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 10: Prove di sensibilizzazione cutanea (ISO 10993-10:2021)

EN ISO 10993-12:2021 Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 12: Preparazione dei campioni e materiali di riferimento (ISO 10993-12:2021)

EN ISO 10993-23:2021 Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 23: Prove di irritazione (ISO 10993-23:2021)

EN ISO 11135:2014/A1:2019 Sterilizzazione dei prodotti sanitari — Ossido di etilene — Requisiti per lo sviluppo, la convalida ed il controllo sistematico di un processo di sterilizzazione per dispositivi medici (ISO 11135:2014)

EN ISO 11137-1:2015/A2:2019 Sterilizzazione dei prodotti sanitari — Radiazione — Parte 1: Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo sistematico dei processi di sterilizzazione per i dispositivi medici (ISO 11137-1:2006, incluso Amd 1:2013)

EN ISO 11137-2:2015/A1:2023 Sterilizzazione dei prodotti per la salute - Radiazione - Parte 2: Determinazione della dose di sterilizzazione (ISO 11137-2:2013)

EN ISO 11607-1:2020/A1:2023 Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 1: Requisiti per materiali, sistemi di barriera sterile e sistemi di imballaggio (ISO 11607-1:2019)

EN ISO 11607-2:2020/A1:2023 Imballaggi per dispositivi medici sterilizzati terminalmente - Parte 2: Requisiti di convalida per il formato, la tenuta e i processi di assemblaggi (ISO 11607-2:2019)

EN ISO 11737-1:2018/A1:2021 Sterilizzazione dei dispositivi medici — Metodi microbiologici — Parte 1: Determinazione di una popolazione di microrganismi sui prodotti (ISO 11737-1:2018)

EN ISO 11737-2:2020 Sterilizzazione dei dispositivi medici — Metodi microbiologici — Parte 2: Prove di sterilità eseguite nel corso della definizione, della convalida e del mantenimento di un processo di sterilizzazione (ISO 11737-2:2019)

EN ISO 13485:2016/A11:2021 Dispositivi medici — Sistemi di gestione per la qualità — Requisiti per scopi regolamentari (ISO 13485:2016)

EN ISO 15223-1:2021 Dispositivi medici — Simboli da utilizzare nelle informazioni che devono essere fornite da parte del fabbricante — Parte 1: Requisiti generali (ISO 15223-1:2021)

EN ISO 14971:2019/A11:2021 Dispositivi medici — Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici (ISO 14971:2019)

Al momento non sono disponibili specifiche comuni applicabili ai sensi del Regolamento europeo sui dispositivi medici.

Bibliografia

- 1 Uil, C. A. D. *et al. EuroIntervention* 12, 1689–1696 (2017)
- 2 Samol, A. *et al. Int J Cardiol* 297, 30–35 (2019)
- 3 Bastos, M. B. *et al. Cardiovascular Revascularization Medicine* 42, 133–142 (2022)
- 4 Van Mieghem, N. M. *et al. EuroIntervention* 11, 835–839 (2015)
- 5 Samol, A. *et al. Future Cardiol* 13, 117–123 (2017)
- 6 Samol, A. *et al. Eur Heart J Case Rep* 2, (2018)
- 7 Bastos, M. B. *et al. EuroIntervention* 14, 824–825 (2018)
- 8 Dedic, A. *et al. JACC Case Rep* 2, 1882–1883 (2020)
- 9 Alekryan, B. G. *et al. Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 9, 103–109 (2020)
- 10 Tschöpe, C. *et al. Front Cardiovasc Med* 7, (2020)
- 11 Tzikas, S. *et al. Hellenic Journal of Cardiology* 62, 326–328 (2021)
- 12 Dragula, M. *et al. Intervencni a Akutni Kardiologie* 21, 108–111 (2022)
- 13 Ilić, I. *et al. Srce i krvni sudovi* 41, 168–171 (2022)
- 14 Sacha, J. *et al. JACC Cardiovasc Interv* 16, 2327–2328 (2023)
- 15 Felippi De Sá Marchi, M. *et al.* (2024)
- 16 Bulum, J. *et al. J Clin Med* 13, 5357 (2024)
- 17 Briguori, C. *et al. Am Heart J* 145, 700–707 (2003)
- 18 Briguori, C. *et al. Am Heart J* 152, 565–72 (2006)
- 19 KOVACIC, J. C. *et al. J Interv Cardiol* 28, 32–40 (2015)
- 20 Sjauw, K. D. *et al. J Am Coll Cardiol* 54, 2430–2434 (2009)
- 21 Maini, B. *et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions* 80, (2012)
- 22 O'Neill, W. W. *et al. Circulation* 126, 1717–27 (2012)
- 23 Van Mieghem, N. M. *et al. Am J Cardiol* 110, 1361–1367 (2012)
- 24 Wiechen, M. P. *et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions* ccd.29506 (2021)
- 25 Wenaweser, P. *et al. Am Heart J* 161, 1114–1124 (2011)
- 26 Stähli, B. E. *et al. Journal of Invasive Cardiology* 23, (2011)
- 27 Hayashida, K. *et al. JACC Cardiovasc Interv* 4, 851–858 (2011)
- 28 Johannsen, L. *et al. Sci Rep* 9, 17844 (2019)
- 29 Abaunza, M. *et al. J Vasc Surg* 62, 417–423 (2015)
- 30 Ferreiro, J. L. *et al. Int J Cardiol* 145, 235–237 (2010)
- 31 Nuis, R.-J. *et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions* n/a-n/a (2011)
- 32 Samol, A. *et al. Int J Cardiol* 360, 7–12 (2022)
- 33 Valgimigli, M. *et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions* 65, (2005)
- 34 Ündar, A. *et al. ASAIO Journal* 51, (2005)
- 35 Thohan, V. *et al. Journal of Heart and Lung Transplantation* 24, (2005)

- 36 Zaiser, A. S. *et al. J Clin Med* 10, (2021)
- 37 Neumann, F. J. *et al. European Heart Journal* 40, (2019)
- 38 Chieffo, A. *et al. Int J Cardiol* 293, (2019)
- 39 Chieffo, A. *et al. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 10, (2021)
- 40 Thiele, H. *et al. Eur Heart J* 26, (2005)
- 41 Vranckx, P. *et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions* 74, (2009)
- 42 Salter, B. S. *et al. Nature Reviews Cardiology* 20, (2023)
- 43 Eckman, P. M. *et al. Circulation* 140, (2019)
- 44 Samuels, L. E. *et al. Echocardiography* 2, (1985)
- 45 den Uil, C. A. *et al. EuroIntervention* 15, 586–593 (2019)

9 Cronologia revisione

Numero revisione SSCP	Data emissione	Descrizione modifica	Revisione convalidata dall'Organismo notificato
0	2024-02	Nuovo documento	☒ Sì Lingua di convalida: Inglese ☐ No
1	2024-05	Aggiunta della variante LV16 all'ambito. Modifica dell'indirizzo PulseCath da Arnhem a Breukelen.	☐ Sì Lingua di convalida: Inglese ☒ No
2	2024-10	Rimozione della variante LV16 dall'ambito.	☒ Sì Lingua di convalida: Inglese ☐ No
3	2024-10	Integrazione del tipo LV16 nell'ambito di applicazione come dispositivo equivalente.	☒ Sì Lingua di convalida: Inglese ☐ No

4	2025-03	Aggiornato con nuovi dati clinici. Elenco dei rischi residui ampliato. Aggiunta un'avvertenza sui metodi di sterilizzazione. Aggiornamento dei riferimenti alle norme armonizzate.	☒ SÌ Lingua di convalida: Inglese ☐ No
5	2025-06	Aggiornato con nuovi dati clinici e revisione del Piano di PMCF. Controindicazioni aggiornate: sostituita "assenza di funzione residua del ventricolo sinistro" con "frazione di eiezione inferiore al 10%". Elenco delle complicanze aggiornato in conformità alla IFU revisionata. Riferimenti alle norme armonizzate aggiornati.	☒ SÌ Lingua di convalida: Inglese ☐ No
6	2025-10	Rimossa la lista delle abbreviazioni. Modificato il tasso di ipotensione grave riportato da <10% a <12%. Aggiunto il dato mancante nella Tabella 3.	☒ SÌ Lingua di convalida: Inglese ☐ No