

**Boston  
Scientific**

**Contour™**  
Embolization Particles



90495391-01

2010-03

<b>Directions for Use</b>	<b>2</b>
<b>Instrucciones de uso</b>	<b>13</b>
<b>Mode d'emploi</b>	<b>24</b>
<b>Gebrauchsanweisung</b>	<b>35</b>
<b>Istruzioni per l'uso</b>	<b>47</b>
<b>Gebruiksaanwijzing</b>	<b>58</b>
<b>Instruções de Utilização</b>	<b>69</b>

**TABLE OF CONTENTS**

<b>WARNING .....</b>	<b>3</b>
<b>DEVICE DESCRIPTION .....</b>	<b>3</b>
<b>INTENDED USE/INDICATIONS FOR USE .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRAINDICATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRAINDICATIONS SPECIFIC TO UTERINE FIBROID EMBOLIZATION (UFE) .....</b>	<b>3</b>
<b>POTENTIAL COMPLICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>POTENTIAL COMPLICATIONS SPECIFIC TO UFE .....</b>	<b>4</b>
<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>PRECAUTIONS APPLICABLE TO ALL INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>INSTRUCTIONS FOR USE .....</b>	<b>5</b>
<b>HOW SUPPLIED .....</b>	<b>6</b>
<b>CLINICAL STUDIES .....</b>	<b>6</b>
<b>SECONDARY ENDPOINTS INCLUDING SAFETY SUMMARY .....</b>	<b>9</b>
<b>ADVERSE EVENTS .....</b>	<b>9</b>
<b>LONG-TERM FOLLOW-UP .....</b>	<b>10</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>11</b>
<b>WARRANTY .....</b>	<b>12</b>

# Contour™

## Embolization Particles

**Rx ONLY**

**Caution:** Federal Law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician.

### WARNING

Contents supplied STERILE using a Radiation process. Do not use if sterile barrier is damaged. If damage is found, call your Boston Scientific representative.

For single use only. Do not reuse, reprocess or resterilize. Reuse, reprocessing or resterilization may compromise the structural integrity of the device and/or lead to device failure which, in turn, may result in patient injury, illness or death. Reuse, reprocessing or resterilization may also create a risk of contamination of the device and/or cause patient infection or cross-infection, including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient.

After use, dispose of product and packaging in accordance with hospital, administrative and/or local government policy.

### DEVICE DESCRIPTION

The Contour Embolization Particles are irregularly-shaped polyvinyl alcohol embolization devices. These devices are intended to provide vascular occlusion or reduction of blood flow within target vessels upon selective placement through a variety of infusion catheters.

The Contour Embolization Particles are packaged sterile, 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) dry volume per vial, in a peel-away pouch.

Each vial is intended for single use only. Do not resterilize. Discard any unused material.

The Contour Embolization Particles size ranges are listed below and are available either as a box of two vials or a box of five vials.

### Contents

- Vials of Contour Embolization Particles

Size	Minimum Compatible Catheter ID
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0.53 mm (0.021 in) (e.g., Renegade™ 18 Microcatheter, Renegade STC Microcatheter)
500-710 µm	0.69 mm (0.027 in) (e.g., Renegade HI-FLO™ Microcatheter)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1.12 mm (0.044 in) (e.g., Imager™ II Catheter)

Contour Embolization Particles Size Range - Minimum Catheter I.D. Required.

### INTENDED USE/INDICATIONS FOR USE

The Contour Embolization Particles are used for the embolization of peripheral hypervascular tumors, including leiomyoma uteri and peripheral arteriovenous malformations (AVMs).

Do not use particles smaller than 355 microns for the treatment of leiomyoma uteri.

### CONTRAINDICATIONS

Contraindications Specific to All Peripheral Indications

1. Vascular anatomy or blood flow precludes stable, selective Contour Embolization Particles or catheter placement
2. Presence of vasospasm
3. Presence of hemorrhage
4. Presence of severe atheromatous disease
5. Presence of feeding arteries smaller than distal branches from which they emerge
6. Presence of collateral vessel pathways potentially endangering normal territories during embolization
7. Presence of arteries supplying the lesion not large enough to accept Contour Embolization Particles
8. Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of Contour Embolization Particles into the lesion
9. In large diameter arteriovenous shunts
10. In the pulmonary vasculature
11. Patient intolerance to occlusion procedures

### CONTRAINDICATIONS SPECIFIC TO UTERINE FIBROID EMBOLIZATION (UFE)

1. Pregnant women
2. Suspected pelvic inflammatory disease or any other active pelvic infection
3. Any malignancy of the pelvic region
4. Endometrial neoplasia or hyperplasia

5. Presence of one or more submucosal fibroid(s) with more than 50% growth into the uterine cavity
6. Presence of pedunculated serosal fibroid as the dominant fibroid(s)
7. Fibroids with significant collateral feeding by vessels other than the uterine arteries

#### POTENTIAL COMPLICATIONS

Complications specific to embolization include, but may not be limited to:

1. Foreign body reactions (i.e. pain, rash) necessitating medical intervention
2. Allergic reaction to contrast media
3. Infection necessitating medical intervention
4. Complications related to catheterization (e.g., hematoma at the site of entry, clot formation at the tip of the catheter and subsequent dislodgment, vasospasm and nerve and/or circulatory injuries, which may result in leg injury)
5. Undesirable reflux or passage of Contour™ Embolization Particles into arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds
6. Ischemia at an undesirable location
7. Incomplete occlusion of vascular beds or territories may give rise to the possibility of post procedural hemorrhage, development of alternative vascular pathways, recanalization or recurrence of symptoms
8. Vessel or lesion rupture and hemorrhage
9. Recurrent hemorrhage
10. Ischemic stroke or myocardial infarction
11. Death

#### POTENTIAL COMPLICATIONS SPECIFIC TO UFE

1. Postembolization syndrome
2. Vaginal Discharge
3. Tissue passage, fibroid sloughing or fibroid expulsion post-UFE
4. Temporary or permanent stopping of menstrual bleeding
5. Infection of the pelvic region
6. Endometrial atrophy with amenorrhea despite normal ovarian function
7. Complications to pregnancy
8. Premature Ovarian Failure (i.e., menopause)
9. Uterine/Ovarian necrosis
10. Uterine Rupture
11. Post-UFE Intervention to remove necrotic fibroid tissue
12. Hysterectomy

---

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

Warnings Applicable to All Peripheral Indications

- **PRIOR TO EMBOLIZATION, PROSPECTIVE PATIENTS OR THEIR REPRESENTATIVES MUST BE PROVIDED AN INFORMED CONSENT DESCRIBING THE POSSIBLE COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THE USE OF THIS DEVICE. WRITTEN ACKNOWLEDGMENT IS WARRANTED.**
- The safety and effectiveness of Contour Embolization Particles for neurovascular use have not been established.
- As with any embolization device, patient injury, permanent disability or death may occur as a result of its use.
- Vascular occlusion should only be performed by physicians possessing skilled interventional occlusion experience in the territory intended to be embolized.
- A thorough evaluation of a patients medical condition, vascular pathways and the desired embolization goal is necessary to achieve successful occlusion. This evaluation should include baseline angiography to determine the presence of potentially dangerous collateral pathways. Do not proceed with embolization unless these pathways can be protected.
- Do not use if protective sterile packaging is opened or damaged.
- Smaller Contour Embolization Particles may be more likely to result in ischemic infarction because of the potential to block vessels at the precapillary level; however, Contour Embolization Particles of all sizes share this potential.
- Typically the artery will accept less Contour Embolization Particles as the treatment progresses. Proximal slowing or termination of Contour Embolization Particles passage may occur when the vessel or malformation is occluded by prior Contour Embolization Particles, or in the presence of severe atheromatous disease. Continued infusion may result in inadvertent reflux into critical arteries, creating the potential for undesirable ischemic infarction.
- Exercise conservative judgment in determining embolization endpoint. Terminate infusion before complete vessel occlusion has occurred.
- Avoid the use of a tapered tip delivery catheter. The Contour Embolization Particles may lodge at the catheter tip creating an obstruction.
- “Clumping” of Contour Embolization Particles or catheter obstruction may be a function of contrast dilution volume; ensure that sufficient volume of the appropriate contrast/saline mix is utilized such that Contour Embolization Particles are free floating and not observed as aggregates.
- Should catheter obstruction occur, remove the catheter from the patient. Do not use forceful injection, guidewires or other instruments to dislodge the blockage. Do not continue using a catheter which has been obstructed as damage to the device may have occurred.
- Incomplete occlusion of vascular beds or territories may give rise to the possibility of post procedural hemorrhage, development of alternative vascular pathways, or recurrence of symptoms.
- Postprocedural patient follow-up to assess the continued level of vascular occlusion is necessary. Angiography may be indicated.

- Serious radiation induced skin injury may occur to the patient due to long periods of fluoroscopic exposure, large patient diameter, angled x-ray projections, and multiple image recording runs or radiographs. Refer to your facility's institutional protocol to ensure the proper radiation dose is applied for each specific type of procedure performed. Physicians should monitor patients that may be at risk.
- Onset of radiation-induced injury to the patient may be delayed. Patients should be counseled on potential radiation side effects and whom they should contact if they show symptoms.

---

#### PRECAUTIONS APPLICABLE TO ALL INDICATIONS

- Patients with known allergy to contrast medium may require pre-medication prior to embolization.
- Additional evaluations or precautions may be necessary in managing periprocedural care for patients with the following conditions:
  - A. Bleeding diathesis or hypercoagulable state;
  - B. Immunocompromised.
- Sterile and single use product. Never reuse a vial that has been opened. Do not use if the vial, screw cap, or tray package appears damaged.
- Ensure cleanliness and attention to technique during preparation of the device to avoid introducing contaminants.
- The appropriate size particles must be chosen based upon the lesion to be treated and the measurements taken from the baseline angiography.
- The use of sophisticated imaging equipment is necessary for successful embolization therapy.
- Appropriate facilities should be available to treat potential complications of the procedure.
- While it is anticipated that long-term embolization of vascular structures with Contour™ Embolization Particles will be achieved, no guarantee of permanence, cure or benefit can be made.

#### UFE Specific Warnings for Pregnancy (Specific for Treatment of Leiomyoma Uteri)

- UFE is not intended for women who desire future pregnancy. The effects of UFE on the ability to become pregnant and carry a fetus to term, and on the development of the fetus, have not been determined. Therefore, this procedure should only be performed on women who do not intend future pregnancy.
- Women who become pregnant following UFE, should be aware that they may be at increased risk for preterm delivery, cesarean delivery, malpresentation (incorrect positioning of the baby), and postpartum hemorrhage (post-delivery bleeding).
- Devascularization of uterine myometrium resulting from UFE may put women who become pregnant following UFE at increased risk of uterine rupture.

#### Other UFE Specific Warnings

- Do not use particles smaller than 355 microns.
- An appropriate gynecologic work-up should be performed on all patients presenting for embolization of uterine fibroids (e.g., endometrial sampling to rule out carcinoma for patients with abnormal bleeding).

- Devascularization of uterine myometrium resulting from UFE may put women at increased risk of uterine rupture.
- The diagnosis of uterine sarcoma could be delayed by taking a non-surgical approach (such as UFE), to treat uterine fibroids. Conduct a more thorough work-up for patients with warning signs for sarcoma (e.g., prior pelvic radiation, MRI findings, rapid tumor growth, postmenopausal with new uterine enlargement). Recurrent or continued tumor growth following UFE should be considered a potential warning sign for sarcoma and surgery should be considered.

#### UFE Specific Precautions

- It is recommended that patients undergoing embolization of leiomyoma uteri be provided a clear understanding of who will provide post-procedure care prior to the embolization procedure.
- UFE should only be performed by physicians who have received appropriate training for treatment of uterine leiomyomata (fibroids).
- There is an increased chance of retro-migration of Contour Embolization Particles into unintended blood vessels as uterine artery flow diminishes. Embolization should be stopped when the vasculature surrounding the fibroid can no longer be visualized but before complete stasis in the uterine artery.

#### INSTRUCTIONS FOR USE

1. Inspect packaging prior to use to ensure seal integrity for maintenance of sterility.
2. Access the femoral artery using the standard Seldinger technique. Insert the valved sheath of choice to aid in control of arterial backflow.
3. Perform baseline angiographic evaluation of vascular network associated with the target lesion prior to beginning embolization procedure.
4. Choose appropriate Contour Embolization Particle size based on clinical presentation including vascular target/vessel size and desired clinical outcome.
5. Choose appropriate delivery catheter per standard protocol.
6. Under fluoroscopy, advance the delivery catheter to the desired lesion according to standard technique.
  - Inject contrast agent through the delivery catheter to confirm position and flow.
7. Open Contour Embolization Particles vial and pour contents into sterile container (e.g., bowl or barrel of a syringe).
  - Mix contents of one vial of Contour Embolization Particles with contrast agent/ saline to form a dilute solution.
  - Agitate by inverting syringe several times or gently use back-and-forth agitation through a stopcock or stir mixture in bowl.

If using syringe method, continue to next step. If using mixing bowl method: Draw the solution into delivery syringe. If a 3-way stop-cock delivery method is preferred, draw solution into "reservoir" syringe first. Ensure that all air is purged from the system prior to injection. Connect the reservoir syringe and/or delivery syringe as appropriate to the stop-cock and/or catheter. Observe contents of delivery syringe to ensure that Contour Embolization Particles are well distributed and suspended.

8. For all indications: Carefully inject Contour™ Embolization Particles under fluoroscopic visualization, observing contrast flow rate. Appreciate a reduction in flow acceptance, and decrease infusion accordingly. Exercise conservative judgment in determining embolization endpoint. Terminate infusion before complete vessel occlusion has occurred.

**The UFE specific end point** is generally described as complete stasis or near stasis, with the main uterine artery remaining patent, but with negligible residual flow. This endpoint generally corresponds to an angiographic image of a patent uterine artery with all its distal branches occluded. As with any embolic particle, in order to avoid a false endpoint with early recanalization, the embolization endpoint should be confirmed by leaving the catheter in the uterine artery for approximately 5 minutes after the apparent conclusion of the procedure. The endpoint should then be confirmed with an injection of contrast and observation with fluoroscopy. Additional particles can then be administered to reach the stated endpoint if flow restoration due to redistribution is identified on this contrast injection.

---

**Caution:** “Clumping” of Contour Embolization Particles or catheter obstruction may be a function of contrast dilution volume; ensure that enough contrast is utilized such that Contour Embolization Particles are free floating and not observed as aggregates.

---

9. Should catheter obstruction occur, remove the catheter from the patient. Do not use forceful injection, guidewires or other instruments to dislodge the blockage. Do not continue using a catheter which has been obstructed as damage to the device may have occurred.
10. Upon completion of the procedure, remove catheter from the patient with gentle suction to ensure any remaining particles are maintained within the catheter lumen as it is withdrawn.

#### HOW SUPPLIED

Boston Scientific products are sterile in unopened, undamaged packaging. Packaging is designed to maintain sterility unless the primary product pouch has been opened or damaged. Do not use if package is opened or damaged. Do not use if labeling is incomplete or illegible. Store in a cool, dry, dark place.

#### CLINICAL STUDIES

##### THE Contour Embolization Particles Clinical Study Summary

##### UFE Clinical Study Summary

##### Study Design

A prospective, multi-center trial was conducted to study uterine fibroid embolization (UFE) using Contour Embolization Particles for the treatment of symptomatic uterine fibroids. A total of 209 women were administered anesthesia and were defined as the intent-to-treat population (ITT), 149 in the UFE arm and 60 in the myomectomy control arm. Of the 149 UFE subjects, 2 subjects were never treated with embolic, making the number of subjects treated for their symptomatic uterine fibroids 147 for Contour Embolization Particles and 60 women were treated for their symptomatic uterine fibroids in a concurrent, non-randomized control arm with either abdominal or laparoscopic myomectomy. 16 sites participated in the study, 11 of which performed UFEs and 10 of which performed myomectomy.

The study was designed to evaluate the safety and effectiveness of Contour Embolization Particles when used in the uterine fibroid embolization procedure for the management of symptomatic uterine fibroids.

##### Primary Study Endpoint

The primary endpoint evaluated in this study was the improvement of fibroid related symptoms from baseline to 6-months post-procedure using the Overall Fibroid Symptom component of a validated Uterine Fibroid Quality of Life (UFQoL) Questionnaire. Subjects in the UFE cohort acted as their own control and were considered a success at 6-months post-procedure if they had an increased score from baseline to 6-months post-procedure of  $\geq 5$  points on the Overall Fibroid Symptom component of the UFQoL which includes assessment of:

- Heavy bleeding
- Abdominal swelling
- Pelvic pain
- Backaches
- Bowel problems
- Frequent urination
- Pain with urination
- Poor appetite
- Hot flashes
- Vaginal dryness
- Painful period

##### Secondary endpoints included:

- Overall adverse event rates for both the myomectomy and UFE cohorts
- Success for Overall Fibroid Symptom scores between myomectomy and UFE cohorts at 6-months post-procedure
- Quality of Life measures for UFE and myomectomy cohorts at 3 and 6-months post-procedure
- Time to return to normal activities between UFE and myomectomy cohorts
- Change in dominant fibroid size at 6-months post-procedure as compared to pre-procedure (UFE cohort)
- Relationship between change in dominant fibroid size and fibroid specific quality of life measures (UFE cohort)

##### Subject eligibility criteria for the study included:

##### Inclusion Criteria

- Diagnosis of symptomatic uterine myoma
- Record of a normal pap smear within the last 12 months
- Menstrual cycles within every 22 to 35 days (pre-menopausal)
- Age  $\geq 30$
- If subject was currently not taking hormonal contraceptives, subject had been off hormonal contraceptive for a minimum of 3 months prior to study enrollment and

agrees to continue without change in the regimen for the study duration (through 6-month follow-up)

- Subject was willing and able to complete the follow-up requirements outlined in the study design section of the protocol
- Subject was willing to sign a consent form

**Subjects in the UFE arm had to meet all of the following additional criteria to be eligible to be enrolled into the study:**

- Subject did not desire pregnancy
- Creatinine levels were within normal ranges
- If subject is currently on hormonal contraceptives, subject had taken hormonal contraceptive for  $\geq 3$  months prior to study enrollment and agreed to continue without change in the regimen for the study duration (through 6-month follow-up)

**Subjects in the myomectomy arm could also meet the following additional criteria and still be eligible to be enrolled into the study:**

- Subjects whose symptom was infertility related to fibroids
- Subjects to be treated GnRH agonists e.g., Lupron Depot™ Pharmaceutical (leuprolide acetate for depot suspension) may be enrolled if their therapy is started prior to the procedure but after taking the UFQoL questionnaire and remaining within the 60-day window
- Fibroids could be removed via laparoscopic myomectomy

**Exclusion Criteria**

**Subjects who met any of the following criteria were not enrolled into the study:**

- Fibroid(s) could only be removed by hysteroscopic myomectomy
- Active pelvic infection
- Known or suspected gynecologic malignancy
- Undiagnosed pelvic mass outside of the uterus (not expected to be functional in nature).
- Unexplained abnormal menstrual bleeding
- Acute or chronic infection (e.g., kidney, bladder, lung, etc.)
- Subject with coagulopathy
- Prior history of pelvic irradiation
- American Society of Anesthesiologists (ASA) score greater than or equal to IV
- Random FSH value  $\geq 40$  IU/L
- Participating in any other investigational device or drug study

**Subjects in the UFE arm who met any of the following additional criteria were not enrolled into the study:**

- Uterine arteriovenous fistula.
- Known severe contrast allergy.
- Pedunculated subserosal fibroid (attachment to uterus is less than 30% of the greatest diameter of the fibroid).

**Additional Inclusion Criteria to Continue Participation:**

- Subjects were required to complete the baseline UFQoL in order to participate in the study.
- Subjects were required to have a baseline score on the Overall Fibroid Symptom component of the UFQoL of  $\leq 90$  points with the exception of myomectomy subjects whose fibroids were a cause of infertility and who may not present with the symptoms of bulk/pressure or abnormal menstrual bleeding.
- Subjects from all cohorts could not be pregnant and this had to be confirmed by a pregnancy test on the day of, but prior to the procedure.

For subjects that met all of the inclusion and none of the exclusion criteria, subject demographics (Table 1), medical history, gynecological history, menstrual history, symptom assessment, imaging evaluation, and pre-procedure labs were collected prior to treatment.

All subjects had to have a baseline magnetic resonance imaging (MRI) prior to the UFE or myomectomy procedure. All MRI films were sent to a core laboratory for evaluation in order to provide consistent and non-biased measurement analysis.

Subjects were evaluated at 3 and 6 months during the study. The subjects in the UFE arm were then followed annually for up to three years to assess their long-term outcomes.

**Table 1. Subject Demographics**

	UFE cohort (N=149)	Myomectomy Cohort (N=60)
<b>Age</b>		
Mean	43.9	38.2
Std Dev	3.58	5.16
<b>Race/Ethnicity</b>		
Caucasian	71 (47.7%)	22 (36.7%)
African American	65 (43.6%)	29 (48.3%)
Hispanic	8 (5.4%)	4 (6.7%)
Asian	3 (2.0%)	3 (5.0%)
Native American	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Other	2 (1.3%)	1 (1.7%)
<b>Height (inches)</b>		
Mean	64.9	64.4
Std Dev	2.78	3.23
<b>Weight (lbs)</b>		
Mean	159.7	165.9
Std Dev	32.10	41.45
<b>Prior Fibroid Treatment</b>		
Previous Myomectomy	24 (16.1%)	7 (11.7%)

	UFE cohort (N=149)	Myomectomy Cohort (N=60)
Myolysis	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Dilatation & Curettage	44 (29.5%)	14 (23.3%)
Ovarian Cystectomy	6 (4.0%)	2 (3.3%)
Endometrial Ablation or Fulguration	6 (4.0%)	1 (1.7%)
Tubal Ligation	28 (18.8%)	1 (1.7%)
Salpingo-Oophorectomy	1 (0.7%)	2 (3.3%)
Other	30 (20.1%)	17 (28.3%)
<b>Length of Menstrual Bleeding (days)</b>		
Mean	7.0	6.2
Std Dev	2.67	2.47
<b>Dominant Symptom</b>		
Abnormal Bleeding	77 (51.7%)	20 (33.3%)
Bulk/Pressure	38 (25.5%)	16 (26.7%)
Pelvic Pain	29 (19.5%)	18 (30.0%)
Infertility	0 (0.0%)	2 (3.3%)
Other	5 (3.4%)	4 (6.7%)
<b>Duration of Dominant Symptom (Months)</b>		
Mean	27.7	36.5
Std Dev	37.64	43.73
Median	12.0	24.0
Minimum	0.03	0.07
Maximum	204	252
<b>Number of Fibroids Present</b>		
None	2 (1.3%)*	1 (1.7%)**
One	9 (6.0%)	5 (8.3%)
Two	10 (6.7%)	4 (6.7%)
Three	10 (6.7%)	8 (13.3%)
Four	10 (6.7%)	7 (11.7%)
Five	6 (4.0%)	2 (3.3%)
Six-Ten	27 (18.1%)	14 (23.3%)
> Ten	75 (50.3%)	13 (21.7%)
Missing	0 (0.0%)	6 (10.0%)
<b>Location of First Dominant Fibroid</b>		
Intramural	88 (59.1%)	26 (43.3%)

	UFE cohort (N=149)	Myomectomy Cohort (N=60)
Submucosal	1 (0.7%)	3 (5.0%)
Submucosal Pedunculated	17 (11.4%)	2 (3.3%)
Subserosal	8 (5.4%)	8 (13.3%)
Subserosal Pedunculated	31 (20.8%)	13 (21.7%)
Other	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Cannot Determine	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Missing	2 (1.3%)	7 (11.7%)
<b>Size of Dominant Fibroid (cm<sup>3</sup>)</b>		
N	147	53
Mean	182.12	226.92
Std Dev	208.978	196.394
Median	114.72	185.75
Minimum	0.63	6.45
Maximum	1116.91	869.95

Note: \*One subject had an ultrasound at baseline that showed evidence of the presence of fibroids, prior to her enrollment and UFE procedure. Another subject had a MRI at baseline that showed evidence of the presence of fibroids, prior to her enrollment and UFE procedure. Subsequent to enrollment and treatment, the Core Lab was unable to measure uterine fibroids for two subjects after reviewing each subject's baseline MRI. The Core Lab noted no measurable fibroids and the presence of adenomyosis. \*\*The Core Lab was unable to measure uterine fibroids for one myomectomy subject because the subject's baseline MRI was considered corrupt and could not be reviewed.

#### Study Results

One hundred forty nine (149) UFE subjects and 60 myomectomy subjects were considered intent-to-treat (ITT) and included in the FDA submission.

#### Procedure, Discharge, and Recovery Information

In the majority (96.6%) of the UFE procedures, the investigators used a right common femoral artery approach, while 3.4% used a bilateral common femoral artery approach. The majority (63.1%) of the Contour™ Embolization Particles used during the study was 355-500 microns, while 24.1% was 500-710 microns, and 12.7% was 250-355 microns. Many of the UFE procedures used more than one size of Contour Embolization Particles.

A majority of the UFE subjects (96.0%) were under conscious sedation during the procedure, 38.9% were under local anesthesia, 11.4% received epidural anesthesia, 0.7% received general anesthesia, and 6.0% used another form of anesthesia. The majority (98.3%) of the myomectomy subjects were under general anesthesia during the procedure, 1.7% were under local anesthesia, and 3.3% received epidural anesthesia. In some of the UFE and myomectomy procedures, more than one form of anesthesia was administered.

The mean total procedure time for the UFE subjects was 83.9 minutes (SD 47.44, range 13 to 240 minutes) which was less than the mean total procedure time in the myomectomy cohort of 141.6 minutes (SD 69.64, range 45 to 402 minutes).



The mean hospital stay for the UFE subjects was 23.8 hours (SD 11.02, range 5 to 60 hours) which was less than the mean hospital stay for the myomectomy cohort of 61.6 hours (SD 32.89, range 6 to 196 hours).

#### Primary Effectiveness Endpoint

Based on the 149 UFE ITT subjects, 130/149 (87.2%) UFE subjects completed up to 6-months of follow-up. Of the 130 subjects, 121/149 (81.2%, 95% CI (74.00%, 87.13%)) achieved success based on a  $\geq 5$  point improvement on the Overall Fibroid Symptom component of the UFQoL. There were 28 (18.8%) subjects not considered a success at 6-months; 8/149 (5.4%) did not achieve a  $\geq 5$  point increase on the Overall Fibroid Symptom component of a validated uterine fibroid quality of life questionnaire, 2/149 (1.3%) were never treated with embolic on the day of the UFE procedure and were considered technical failures, 10/149 (6.7%) were lost to follow-up, 4/149 (2.7%) withdrew consent, 1/149 (0.7%) had a post procedure myomectomy, 2/149 (1.3%) had a post procedure hysterectomy, and 1/149 (0.7%) were excluded from the analysis due to a significant inclusion criteria protocol deviation that may have confounded her data. Table # 2 presents the improvement in Overall Fibroid Symptom Score Success.

**Table 2. Primary Effectiveness Success Endpoint: Improvement in Overall Fibroid Symptom Score Success Rates**

Change in Overall Fibroid Symptom Score	6 Month Success Rates n/149 (%)
<b>Considered Success</b>	
$\geq 5$ point increase	121 (81.2%)
<b>Not Considered Success</b>	
$< 5$ point increase	8 (5.4%)
Technical Procedure Failure (never treated with embolic)	2 (1.3%)
Lost to Follow-up	10 (6.7%)
Withdrew Consent	4 (2.7%)
Post-procedure Myomectomy	1 (0.7%)
Post-procedure Hysterectomy	2 (1.3%)
Significant protocol deviation that may have confounded outcomes	1 (0.7%)

#### SECONDARY ENDPOINTS INCLUDING SAFETY SUMMARY

81.2% (121/149) UFE subjects through 6-months experienced an increase  $\geq 5$  points from baseline up to 6-months post procedure on the Overall Fibroid Symptom component of the UFQoL, while 75.0% (45/60) myomectomy subjects through 6-months experienced an increase  $\geq 5$  points from baseline up to 6-months post procedure on the Overall Fibroid Symptom component of the UFQoL. ( $p=0.315$ ).

Overall, the UFE cohort returned to normal activities after their procedures in a significantly shorter amount of time when compared to myomectomy cohort. The median number of days for the UFE cohort to return to normal activities was 9.5 days; however, the median number of days for the myomectomy cohort to return to normal activities was 39.5 days. However, when restricting this comparison to ages 36-40, to

remove the confounding with age, there was no significant difference between the UFE (median = 17.5) and myomectomy (median 26.5) cohorts.

Due to the significant non-Normality of dominant fibroid sizes at each of baseline, 3 months, and 6 months ( $p < 0.05$ ), the median change in fibroid size from baseline to 3 or 6 months was assessed using Wilcoxon Signed – Rank Test. The median size of the dominant fibroid in UFE subjects significantly reduced from baseline to 3 and 6-months post-procedure ( $p < 0.05$ ). The median fibroid size of the dominant fibroid was 116.9 cm<sup>3</sup> (at baseline) compared to 61.5 cm<sup>3</sup> (at 3-months) and 49.1 cm<sup>3</sup> (at 6-months). This represents a 39.2% decrease in fibroid size from baseline to 3-months and a 52.4% decrease in fibroid size from baseline to 6-months.

The total uterine volume for the UFE patients significantly reduced from baseline to 3 and 6-months post-procedure with  $p$ -values  $< 0.001$ . In the UFE cohort, there was a mean 30.0% reduction in uterine volume from baseline to 3-months and a mean 38.6% reduction from baseline to 6-months.

The menorrhagia bleeding scores for both the UFE and myomectomy patients significantly reduced from baseline to 3 and 6 months post-procedure with  $p$ -values  $< 0.001$ . In the UFE cohort, there was a 49.2% reduction in the menorrhagia bleeding score at 3-months and a 55.2% reduction in the menorrhagia bleeding score from baseline up to 6-months.

The UFE cohort missed a significantly shorter amount of days of work when compared to myomectomy cohort. The mean number of work days for the UFE cohort missed was 9.9 days; however, the mean number of missed work days for the myomectomy cohort was 37.0 days ( $p < 0.001$ ).

#### ADVERSE EVENTS

There were no deaths reported during the course of the study.

There were no reports of unanticipated adverse device effects occurring during the study.

There was a significantly higher adverse event rate in the myomectomy cohort when compared to the UFE cohort for number of subjects with at least one adverse event ( $p < 0.05$ ). Thirty seven out of 149 UFE subjects (24.8%) experienced at least one adverse event, whereas 24/60 (40.0%) myomectomy subjects experienced at least one adverse event.

Twenty four out of the 53 adverse events (45.3%) of the in the UFE cohort were related to the procedure, while 22/43 (51.2%) of the adverse events in the myomectomy cohort were related to the procedure. There were no reports of device-related adverse events in the UFE cohort occurring during the study.

There were 6/149 (4.0%) subjects with major adverse events for the UFE cohort and 1/60 (1.7%) for the myomectomy cohort ( $p > 0.05$ ). Of the 6 major adverse events in the UFE cohort, 3/6 were classified as related to the procedure, 1/6 was classified as not related to the procedure, and 2/6 were classified as prior condition/new onset. The one major adverse event in the myomectomy cohort was classified as procedure-related.

There were no UFE subjects enrolled with normal FSH values and regular menstrual cycles who post-procedure experienced both signs and symptoms of the ovarian failure (e.g., elevated FHS [sign], amenorrhea or hot flashes [symptoms]).

**Table 3. Timing and Type of Adverse Events Classified as UFE Procedure-Related**

Event Description	# Events
Hematoma	2
Post Embolization Syndrome	4
Prolapsed Fibroid	3
Urinary Tract Infection	4
Vaginal Discharge	2
Other*	9

\*Other includes events with only one occurrence; amenorrhea, abdominal cramping, arteriospasm left uterine artery, hot flashes, intractable pain, irregular period, ovarian failure, stinging pain on left side of pelvic area during intercourse, superficial venous thrombosis – L) calf pain.

**LONG-TERM FOLLOW-UP****Long-term Follow-up Subject Accountability**

Long-term follow-up information for the UFE cohort was collected at 1-year, 2-year and 3-year time intervals. A total of 120/149 (80.5%) UFE subjects returned for the 1-year follow-up visit, 102/149 (68.5%) returned for 2-year follow-up visit, and 90/149 (60.4%) UFE subjects returned for the 3-year follow-up visit. Table # 4 summarizes subject accountability throughout the 3-year time period.

**Table 4. Subject accountability**

	Contour™ Embolization Particles N
<b>Intent To Treat (ITT) Population</b>	149
6-Month Long-term Follow-up	130
Patient did not return for visit	-1
Lost to Follow-up	-9
12-Month Long-term Follow-up	120
Patient did not return for visit	-5
Patients that classified as LTF earlier - returned for 24-Month	2
Patients that voluntarily withdrew	-16
Missed 12-Month Follow-up - returned for 24-month	1
24-Month Long-term Follow-up	102
Lost to Follow-up	-17
Subjects who missed 24-month & came back for 36-month	5
36-Month Long-term Follow-up	90

**Long-term Effectiveness**

As the primary endpoint of the study was at 6 months, the long-term follow-up (1, 2, and 3 years) data was collected only on complications, menstrual bleeding questionnaire (Ruta), overall fibroid symptom component of the UFQOL questionnaire, new fibroid/recurrence symptoms, additional treatments and pregnancy information.

Change from baseline in all of the specific UFQOL measures (except hot flashes) were found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ) at 1 year, 2 year, and 3 year follow-up in the UFE cohort of patients. This indicates the continuing trend in significant improvement in UFQOL measures over baseline through 3 year follow-up. Table # 5 summarizes the statistics on the Post-Market Change from Baseline Fibroid Specific Quality of Life Assessments for the UFE cohort.

**Table 5. Post-market Change From Baseline Fibroid Specific Quality of Life Assessments**

Overall Symptoms*	N	Mean	Std Dev	Min	Max
3 Months	135	27.9**	17.6	-24.2	81.5
6 Months	125	31.3**	18.1	-35.4	84.8
1 Year	115	35.6**	17.1	2.3	79.0
2 Years	100	36.4**	19.5	-7.2	84.8
3 Years	87	35.0**	18.7	-5.7	79.9

Note: \*Higher scores = Higher functioning/Less interference/Less symptoms/Less distress \*\*Statistically significant with  $p$ -value < 0.05.

Change from baseline in menorrhagia bleeding score was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ) at 1 year, 2 year, and 3 year follow-up in the UFE cohort of patients, indicating a continued trend of significant improvement over baseline through 3 year follow-up. Table # 6 summarizes statistics on the Post-Market Menorrhagia Questionnaire Bleeding Score Assessments for the UFE cohort.

**Table 6. Post-Market Menorrhagia Questionnaire Bleeding Score**

Change From Baseline Menorrhagia Score	N	Mean	% Change	Std Dev	Min	Max	p-value
3 Months	139	-24.5**	-49.3%	16.7	-63.7	20.3	< 0.001
6 Months	129	-26.6**	-55.3%	15.9	-65.8	11.5	< 0.001
1 Year	113	-28.6**	-61.1%	15.1	-65.0	3.3	< 0.001
2 Years	94	-28.6**	-61.0%	17.1	-85.7	9.0	< 0.001
3 Years	79	-28.9**	-60.9%	17.3	-75.2	11.9	< 0.001

Note: \*\*Statistically significant with  $p$ -value < 0.05.

### Symptom Recurrence, Complications, and Pregnancy Post-Market

Study subjects were evaluated for symptom recurrence, complication and pregnancy at 1, 2, and 3-years post-procedure. Table # 7 summarizes the results obtained from the clinician completed clinical assessment:

**Table 7. Symptom Recurrence Post-Market**

Recurrence/New Fibroid Symptoms	Contour™ Embolization Particles UFE arm (N=149)		
	Year 1 (n=120)	Year 2 (n=102)	Year 3 (n=88)
Yes	15 (12.5%)	14 (13.7%)	13 (14.8%)
No	105 (87.5%)	88 (86.3%)	75 (85.2%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other Symptoms	Year 1	Year 2	Year 3
Yes	13 (10.8%)	16 (15.7%)	15 (17.0%)
No	107 (89.2%)	86 (84.3%)	73 (83.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
New Treatments	Year 1	Year 2	Year 3
Yes	2 (1.7%)	6 (5.9%)	3 (3.4%)
No/Missing	118 (98.3%)	96 (94.1%)	85 (96.6%)
Specific Treatment	Year 1	Year 2	Year 3
Repeat UFE	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Myomectomy	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
Hysteroscopy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hysterectomy	0 (0.0%)	2 (2.0%)	2 (2.3%)
Drug Treatment	2 (1.7%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

**Table 8. Complications and Pregnancy Post-Market**

Complications Related to UFE Procedure	Contour Embolization Particles UFE arm (N=149)		
	Year 1 (n=120)	Year 2 (n=102)	Year 3 (n=88)
Yes	*3 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
No	117 (97.5%)	102 (100.0%)	88 (100.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pregnant	Year 1	Year 2	Year 3
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	***1 (1.1%)
No	119 (99.2%)	102 (100.0%)	87 (98.9%)
Unknown	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Specific Outcome	Year 1	Year 2	Year 3
Complicated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uncomplicated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Therapeutic Abortion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Spontaneous Abortion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: \*03U06-Metallic taste in mouth last month. 09U04-"Something is there" in right upper leg below right groin area. 10U11-"Onset menopause symptoms". \*\*\*Subject 03U53-pregnancy reported at the 3-year follow-up visit.

### REFERENCES

#### UFE Indications

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. *BJOG* 2002; 109:1262-1272.
- Goodwin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. *JVIR* 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. *AJR* 2000; 175: 767-773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *JVIR* 1999; 10: 1149-1157.

#### Other Indications

1. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. *JVIR* 1999;10:793-798.
2. Tadavarthy SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology* 1974; 111: 13-16.
3. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. *JVIR* 1999; 10: 397-403.
4. Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. *JVIR* 1998; 9: 263-269.
5. Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *JVIR* 2001; 12: 195-200.
6. Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1255-1262.
7. Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
8. Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002; 25(1):17-25.
9. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227(1):251-60.

#### WARRANTY

Boston Scientific Corporation (BSC) warrants that reasonable care has been used in the design and manufacture of this instrument. **This warranty is in lieu of and excludes all other warranties not expressly set forth herein, whether express or implied by operation of law or otherwise, including, but not limited to, any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose.** Handling, storage, cleaning and sterilization of this instrument as well as other factors relating to the patient, diagnosis, treatment, surgical procedures and other matters beyond BSC's control directly affect the instrument and the results obtained from its use. BSC's obligation under this warranty is limited to the repair or replacement of this instrument and BSC shall not be liable for any incidental or consequential loss, damage or expense directly or indirectly arising from the use of this instrument. BSC neither assumes, nor authorizes any other person to assume for it, any other or additional liability or responsibility in connection with this instrument. **BSC assumes no liability with respect to instruments reused, reprocessed or resterilized and makes no warranties, express or implied, including but not limited to merchantability or fitness for a particular purpose, with respect to such instruments.**

Lupron Depot is a trademark of Tap Pharmaceuticals, Inc.

<b>CONTENIDO</b>	
<b>ADVERTENCIA</b> .....	14
<b>DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO</b> .....	14
<b>USO INDICADO/INDICACIONES DE USO</b> .....	14
<b>CONTRAINDICACIONES</b> .....	14
<b>CONTRAINDICACIONES ESPECÍFICAS DE LA EMBOLIZACIÓN DEL FIBROMA UTERINO (UFE)</b> .....	14
<b>POSIBLES COMPLICACIONES</b> .....	15
<b>POSIBLES COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA UFE</b> .....	15
<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> .....	15
<b>PRECAUCIONES APLICABLES A TODAS LAS INDICACIONES</b> .....	16
<b>INSTRUCCIONES DE USO</b> .....	16
<b>PRESENTACIÓN</b> .....	17
<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b> .....	17
<b>CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS QUE INCLUYE EL RESUMEN DE SEGURIDAD</b> .....	20
<b>EPISODIOS ADVERSOS</b> .....	21
<b>SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO</b> .....	21
<b>REFERENCIAS</b> .....	23
<b>GARANTÍA</b> .....	23

# Contour™

## Partículas de embolización

### Rx ONLY

**Precaución:** Las leyes federales de los Estados Unidos sólo permiten la venta de este dispositivo por parte de un médico o por prescripción facultativa.

#### ADVERTENCIA

El contenido se proporciona ESTERILIZADO mediante proceso de radiación. No usar si la barrera estéril está dañada. Si se encuentran daños, llame al representante de Boston Scientific.

Para un solo uso. No reutilizar, reprocesar o reesterilizar. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización pueden comprometer la integridad estructural del dispositivo o causar su fallo, lo que a su vez puede resultar en lesiones en el paciente, enfermedad o fallecimiento. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización pueden también crear el riesgo de contaminación del dispositivo o causar infección o infección cruzada al paciente, que incluye, entre otros, la transmisión de enfermedades infecciosas de un paciente a otro. La contaminación del dispositivo puede causar lesiones, enfermedades o la muerte del paciente.

Después de su uso, desechar el producto y su envase de acuerdo a las normas del hospital, administrativas y/o de las autoridades locales.

#### DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

Las partículas de embolización Contour son dispositivos de embolización de alcohol polivinílico de forma irregular. Estos dispositivos están indicados para proporcionar oclusión vascular o reducción del flujo sanguíneo dentro de los vasos en tratamiento tras colocarlos selectivamente mediante diversos catéteres de infusión.

Las partículas de embolización Contour se suministran envasadas estériles en una bolsa desprendible, con un volumen seco de 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) por vial.

Cada vial está indicado para el uso en un solo paciente. No reesterilizar. Desechar el material no utilizado.

En la tabla siguiente se indican los intervalos de tamaño de las partículas de embolización Contour, que se presentan en cajas de dos o cinco viales:

#### Contenido

- Viales de partículas de embolización Contour

Tamaño	D.I. mínimo compatible con el catéter
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 pulg.) (p. ej., microcatéter Renegade™ 18, microcatéter Renegade STC)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 pulg.) (p. ej., microcatéter Renegade HI-FLO™)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1,12 mm (0,044 pulg.) (p. ej., catéter Imager™ II)

Intervalos de tamaño de las partículas de embolización Contour y D.I. mínimo requerido del catéter.

#### USO INDICADO/INDICACIONES DE USO

Las partículas de embolización Contour se utilizan para embolizar los tumores hipervasculares periféricos, incluidos los leiomiomas uterinos y las malformaciones arteriovenosas (AVM) periféricas.

No use partículas de menos de 355 micras para el tratamiento de leiomiomas uterinos.

#### CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones específicas de todas las indicaciones periféricas

1. La anatomía vascular o el flujo sanguíneo imposibilitan la colocación estable selectiva de partículas de embolización Contour o del catéter
2. Presencia de vasoespasmo
3. Presencia de hemorragia
4. Presencia de enfermedad ateromatosa grave
5. Presencia de arterias nutricias inferiores a las ramas distales de las que nacen
6. Presencia de vías vasculares colaterales que pueden poner en peligro las zonas normales durante la embolización
7. Presencia de arterias que riegan la lesión y que no son lo suficientemente grandes como para aceptar las partículas de embolización Contour
8. Resistencia vascular periférica con respecto a las arterias nutricias que imposibilita el paso de las partículas de embolización Contour a la lesión
9. En derivaciones arteriovenosas de gran diámetro
10. En la vasculatura pulmonar
11. Intolerancia del paciente a los procedimientos de oclusión

#### CONTRAINDICACIONES ESPECÍFICAS DE LA EMBOLIZACIÓN DEL FIBROMA UTERINO (UFE)

1. Mujeres embarazadas
2. Sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria o cualquier otra infección pélvica activa

3. Cualquier tumor maligno en la zona pélvica
4. Neoplasia o hiperplasia endometrial
5. Presencia de uno o más fibromas submucosos con un crecimiento de más del 50% en la cavidad uterina
6. Presencia de fibroma seroso pedunculado como fibroma dominante
7. Fibromas con riesgo colateral importante proveniente de otros vasos diferentes de las arterias uterinas

#### POSIBLES COMPLICACIONES

Las complicaciones específicas de la embolización incluyen, entre otras:

1. Reacciones a cuerpos extraños (esto es, dolor o erupciones) que requieran intervención médica
2. Reacción alérgica al medio de contraste
3. Infección que requiera intervención médica
4. Complicaciones relacionadas con el cateterismo (por ejemplo, hematoma en el punto de entrada, formación de coágulos en la punta del catéter y desalojo posterior, vasospasmo y lesiones en nervios o vasos, que pueden resultar en lesiones en piernas)
5. Reflujo no deseado o paso de partículas de embolización Contour™ a las arterias adyacentes a la lesión a tratar o a través de la lesión hacia el interior de otras arterias o superficies arteriales
6. Isquemia en un lugar no deseado
7. La oclusión incompleta de superficies o territorios vasculares puede dar lugar a la posibilidad de hemorragia tras el procedimiento, desarrollo de vías vasculares alternativas, recanalización o recurrencia de los síntomas
8. Ruptura del vaso o de la lesión y hemorragia
9. Hemorragia recurrente
10. Accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio
11. Fallecimiento

#### POSIBLES COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA UFE

1. Síndrome de postembolización
2. Secreción vaginal
3. Paso tisular, desprendimiento del fibroma o expulsión del fibroma después de la UFE
4. Pérdida temporal o permanente del sangrado menstrual
5. Infección de la región pélvica
6. Atrofia endometrial con amenorrea a pesar de que los ovarios funcionan normalmente
7. Complicaciones relacionadas con el embarazo
8. Fallo prematuro de los ovarios (esto es, menopausia)
9. Necrosis uterina/ovárica

10. Ruptura uterina
11. Intervención tras las UFE para extirpar el tejido fibrótico necrótico
12. Histerectomía

---

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias aplicables a todas las indicaciones periféricas

- ANTES DE LA EMBOLIZACIÓN, DEBE FACILITARSE A LOS PACIENTES O A SUS REPRESENTANTES UN DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DONDE SE DESCRIBAN LAS POSIBLES COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL USO DE ESTE DISPOSITIVO. SE AUTORIZA LA ACEPTACIÓN POR ESCRITO.
- La seguridad y eficacia de las partículas de embolización Contour para su aplicación neurovascular aún no se ha concluido.
- Como cualquier dispositivo para embolización, su uso puede producir lesiones al paciente, incapacidad permanente o la muerte.
- La oclusión vascular sólo debe ser realizada por médicos con experiencia y capacitación en oclusiones mediante intervención en el territorio que se va a embolizar.
- Es necesario llevar a cabo una evaluación del estado del paciente, de las vías vasculares y del objetivo deseado de la embolización para que la oclusión tenga éxito. Esta evaluación debe incluir una angiografía inicial para determinar la presencia de vías colaterales potencialmente peligrosas. No continúe con la embolización a menos que se puedan proteger estas vías.
- No utilice el producto si el envase protector está abierto o dañado.
- Hay más probabilidades de que las partículas de embolización Contour más pequeñas ocasionen un infarto isquémico debido a la posibilidad de que bloqueen vasos a nivel precapilar; sin embargo, esta complicación es posible con todos los tamaños de partículas de embolización Contour.
- Normalmente la arteria aceptará menos partículas de embolización Contour a medida que el tratamiento progresa. El paso de las partículas de embolización Contour se puede hacer más lento o detenerse proximalmente cuando las partículas de embolización Contour anteriores ocluyen el vaso o la malformación, o en presencia de enfermedad ateromatosa grave. Una infusión continua puede originar un reflujo inadvertido a las arterias críticas, creando la posibilidad de que se produzca un infarto isquémico no deseado.
- Extreme las precauciones a la hora de determinar el criterio de valoración de la embolización. Detenga la infusión antes de que se haya producido la oclusión completa del vaso.
- Evite el uso de un catéter introductor con punta cónica. Las partículas de embolización Contour podrían alojarse en la punta del catéter y producir una obstrucción.
- La "aglutinación" de partículas de embolización Contour o la obstrucción del catéter puede depender del volumen de dilución del medio de contraste; asegúrese de que se utiliza suficiente volumen de una mezcla apropiada de contraste/solución salina para que las partículas de embolización Contour floten libremente y no formen agregados.

- Si se produjera una obstrucción del catéter, extraígallo del paciente. No inyecte a la fuerza ni use guías u otros instrumentos para intentar eliminar la obstrucción. No continúe utilizando el catéter que ha resultado obstruido, ya que se pueden producir daños en el dispositivo.
- La oclusión incompleta de superficies o territorios vasculares puede dar lugar a la posibilidad de hemorragia tras el procedimiento, desarrollo de vías vasculares alternativas, o la recurrencia de los síntomas.
- Es necesario efectuar un seguimiento del paciente después del procedimiento para evaluar la continuidad del nivel de oclusión vascular. Puede indicarse una angiografía.
- El paciente puede sufrir lesiones cutáneas graves inducidas por radiación debido a largos períodos de exposición fluoroscópica, paciente de gran diámetro, proyecciones de los rayos X en ángulo y múltiples grabaciones de imágenes o radiografías. Consulte el protocolo institucional de su centro para asegurarse de que se aplica la dosis de radiación apropiada con cada tipo específico de procedimiento realizado. Los médicos deben monitorizar a los pacientes que puedan correr riesgos.
- Se puede retrasar el inicio de una lesión al paciente inducida por radiación. Los pacientes deben ser aconsejados sobre los posibles efectos secundarios de la radiación y con quién deben ponerse en contacto si presentan síntomas.

#### PRECAUCIONES APPLICABLES A TODAS LAS INDICACIONES

- Los pacientes con alergia conocida al medio de contraste pueden necesitar la administración de medicación antes de la embolización.
- Puede ser necesario realizar evaluaciones o tomar precauciones adicionales durante el cuidado antes y después del tratamiento en el caso de pacientes con las siguientes afecciones:
  - A. Diátesis sangrante o estado hipercoagulativo;
  - B. Inmunodepresión.
- Producto estéril y para un solo uso. No vuelva a usar un vial que ya se ha abierto. No utilice el producto si el vial, la tapa o rosca o el envase de la bandeja muestran signos de daños.
- Asegúrese de limpiar y seguir la técnica durante la preparación del dispositivo para evitar la introducción de contaminantes.
- Se deben elegir las partículas del tamaño apropiado basándose en la lesión que se va a tratar y las medidas tomadas en la angiografía inicial.
- Es necesario el uso de un equipo de adquisición de imágenes avanzado para que el tratamiento de embolización tenga éxito.
- Se debe disponer de las instalaciones adecuadas para tratar las posibles complicaciones del procedimiento.
- Aunque se anticipa que conseguirá una embolización a largo plazo de las estructuras vasculares con las partículas de embolización Contour™, no se puede dar ninguna garantía de permanencia, cura o beneficio.

#### Advertencias específicas de la UFE con respecto al embarazo (específicas para el tratamiento de leiomioma uterino)

- La UFE no está indicada para mujeres que desean quedar embarazadas en el futuro. No se han determinado los efectos de la UFE sobre la capacidad para quedar embarazada y llevar el feto a término ni en el desarrollo del feto. Por lo tanto, este procedimiento sólo debe realizarse en mujeres que no tengan intención de quedarse embarazadas en el futuro.
- Las mujeres que se quedan embarazadas después de una UFE deben ser conscientes de que pueden correr un mayor riesgo de parto prematuro, parto por cesárea, presentación fetal anómala (colocación incorrecta del bebé) y hemorragia posparto (sangrado después del parto).
- La desvascularización del miometrio uterino como resultado de la UFE puede exponer a las mujeres que se quedan embarazadas después de una UFE a un riesgo mayor de ruptura del útero.

#### Otras advertencias específicas de la UFE

- No use partículas de menos de 355 micras.
- Se debe realizar un estudio ginecológico apropiado en todas las pacientes que se presenten para la embolización de fibromas uterinos (por ejemplo, toma de muestras endometriales para descartar carcinoma en el caso de pacientes con sangrado anormal).
- La desvascularización del miometrio uterino como resultado de una UFE puede exponer a las mujeres a un mayor riesgo de ruptura del útero.
- El diagnóstico de sarcoma uterino puede retrasarse mediante un tratamiento no quirúrgico (como una UFE), para tratar los fibromas uterinos. Realice un estudio más profundo en el caso de pacientes con indicios de sarcoma (por ejemplo, radiación pélvica previa, resultados de RM, crecimiento rápido del tumor, mujeres posmenopáusicas con nuevo agrandamiento uterino). El crecimiento recurrente o continuo de un tumor después de la UFE debe considerarse como un posible indicio de sarcoma y se debe considerar una intervención quirúrgica.

#### Precauciones específicas de la UFE

- Antes del procedimiento de embolización se recomienda explicar claramente a los pacientes que se someten a la embolización de un leiomioma uterino quién va a proporcionarles el cuidado después del procedimiento.
- La UFE sólo debe ser realizada por médicos con la capacitación adecuada para el tratamiento de leiomiomas uterinos (fibromas).
- A medida que disminuye el flujo de la arteria uterina aumenta la posibilidad de desplazamiento de retroceso de las partículas de embolización Contour hacia vasos sanguíneos no deseados. Se debe detener la embolización cuando la vasculatura que rodea al fibroma no se pueda seguir visualizando pero antes de la estasis total de la arteria uterina.

#### INSTRUCCIONES DE USO

1. Inspeccione el envase antes de usarlo para asegurarse de que el precinto que mantiene la esterilidad esté intacto.
2. Acceda a la arteria femoral mediante la técnica Seldinger estándar. Inserte la vaina con válvula elegida para facilitar el control del reflujo arterial.



3. Realice una evaluación angiográfica inicial de la red vascular asociada con la lesión a tratar antes de empezar el procedimiento de embolización.
4. Elija el tamaño adecuado de las partículas de embolización Contour™ basándose en una presentación clínica que incluya el tamaño del objetivo vascular/vazo y el resultado clínico deseado.
5. Elija el catéter introductor adecuado según el protocolo estándar.
6. Bajo fluoroscopia, haga avanzar el catéter introductor a la lesión deseada siguiendo la técnica estándar.

Injecte el medio de contraste a través del catéter introductor para confirmar la posición y el flujo.

7. Abra un vial de partículas de embolización Contour y vierta su contenido en un recipiente estéril (por ejemplo, un recipiente o un cilindro de una jeringa).

Mezcle el contenido de un vial de partículas de embolización Contour con medio de contraste/solución salina para formar una solución diluida.

Agite invirtiendo la jeringa varias veces, con un suave movimiento lateral mediante una llave de paso o mezclando en un recipiente.

Si se usa el método de la jeringa, vaya al siguiente paso. Si se usa un recipiente de mezclas: aspire la solución al interior de la jeringa de suministro. Si se prefiere el método de introducción mediante una llave de paso de 3 vías, aspire la solución en una jeringa de "reserva" primero. Antes de la inyección, asegúrese de que no quede aire dentro del sistema. Conecte la jeringa de reserva o la de suministro, según corresponda, a la llave de paso o al catéter. Observe el contenido de la jeringa de suministro para asegurarse de que las partículas de embolización Contour estén bien distribuidas y en suspensión.

8. Para todas las indicaciones: inyecte con cuidado las partículas de embolización Contour bajo visión fluoroscópica, observando la velocidad del flujo de contraste. Cuando se aprecie una reducción en la aceptación de flujo, disminuya la infusión de manera correspondiente. Extremar las precauciones a la hora de determinar el criterio de valoración de la embolización. Detenga la infusión antes de que se haya producido la oclusión completa del vaso.

**El criterio de valoración específico de la UFE** se describe generalmente como estasis total o prácticamente total, manteniendo permeable la arteria uterina principal, pero con un flujo residual insignificante. Este criterio de valoración se corresponde generalmente a una imagen angiográfica de una arteria uterina permeable con todas sus ramas distales ocluidas. Como en el caso de cualquier partícula embólica, para evitar un criterio de valoración falso con reanalicación temprana, el criterio de valoración de la embolización debe confirmarse dejando el catéter en la arteria uterina durante aproximadamente 5 minutos después de la aparente finalización del procedimiento. El criterio de valoración debe confirmarse en ese momento con una inyección de contraste y observación bajo fluoroscopia. A continuación, pueden administrarse partículas adicionales para alcanzar el criterio de valoración si en esta inyección de contraste se identifica la restauración del flujo debido a una redistribución.

**Precaución:** La "aglutinación" de partículas de embolización Contour o la obstrucción del catéter puede depender del volumen de dilución del medio de

contraste; asegúrese de que se utiliza suficiente contraste para que las partículas de embolización Contour floten libremente y no formen agregados.

9. Si se produjera una obstrucción del catéter, extráigalo del paciente. No inyecte a la fuerza ni use guías u otros instrumentos para intentar eliminar la obstrucción. No continúe utilizando el catéter que ha resultado obstruido, ya que se pueden producir daños en el dispositivo.
10. Al finalizar el procedimiento, extraiga el catéter del paciente mediante una ligera succión para asegurar que cualquier partícula restante se mantenga dentro del lumen del catéter a medida que éste se retira.

## PRESENTACIÓN

Los productos de Boston Scientific, conservados en envases cerrados e intactos, son estériles. El envase está diseñado para mantener la esterilidad si no se abre o daña la bolsa principal del producto. No utilizar si el envase está abierto o dañado. No utilizar si la etiqueta está incompleta o ilegible. Almacenar en un lugar fresco, seco y oscuro.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Resumen del estudio clínico sobre las partículas de embolización Contour

#### Resumen del estudio clínico sobre UFE

##### Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para estudiar la embolización de fibromas uterinos (UFE) usando partículas de embolización Contour para el tratamiento de fibromas uterinos sintomáticos. Se administró anestesia a 209 mujeres que se consideraron como grupo que se tiene intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés): 149 en el grupo UFE y 60 en el grupo de control de miomectomía. De las 149 pacientes de UFE, 2 nunca fueron tratadas con material embólico. En consecuencia, los fibromas uterinos sintomáticos de 147 mujeres se trataron con partículas de embolización Contour, mientras que los fibromas uterinos sintomáticos de otras 60 mujeres se trataron simultáneamente en un grupo de control no aleatorizado con miomectomía abdominal o laparoscópica. Participaron 16 centros en el estudio, 11 de los cuales realizaron UFE y 10 realizaron miomectomías.

El estudio se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de las partículas de embolización Contour en procedimientos de embolización de fibromas uterinos para el tratamiento de fibromas uterinos sintomáticos.

##### Criterio de valoración principal del estudio

El criterio de valoración principal evaluado en este estudio fue la mejora de los síntomas relacionados con el fibroma desde el inicio a los 6 meses después del procedimiento usando el componente de síntomas generales de los fibromas de un cuestionario validado sobre calidad de vida con fibromas uterinos (UFQoL por sus siglas en inglés). Las pacientes en el grupo de UFE actuaron como su propio grupo de control y fueron consideradas un éxito a los 6 meses después del procedimiento si su puntuación había aumentado en  $\geq 5$  puntos desde el inicio hasta los 6 meses después del procedimiento en el componente sobre los síntomas generales de los fibromas del UFQoL que incluye la evaluación de:

- Sangrado fuerte
- Hinchazón abdominal

- Dolor pélvico
- Dolores de espalda
- Problemas intestinales
- Micción frecuente
- Dolor al orinar
- Poco apetito
- Sofofos
- Sequedad vaginal
- Periodos dolorosos

**Los criterios de valoración secundarios incluyeron:**

- Tasas de episodios adversos generales tanto para el grupo de miomectomía como para el de UFE
- Éxito en las puntuaciones de los síntomas generales de los fibromas entre los grupos de miomectomía y UFE a los 6 meses después del procedimiento
- Mediciones de la calidad de vida para los grupos de UFE y miomectomía 3 y 6 meses después del procedimiento
- Tiempo para reanudar las actividades normales entre los grupos de UFE y miomectomía
- Cambio en el tamaño del fibroma dominante a los 6 meses después del procedimiento en comparación con el tamaño antes del procedimiento (grupo UFE)
- Relación entre el cambio del tamaño del fibroma dominante y las mediciones de la calidad de vida relacionada con el fibroma (grupo UFE)

**Los criterios para la selección de las pacientes para el estudio incluyeron:**

**Criterios de inclusión**

- Diagnóstico de mioma uterino sintomático
- Historia clínica de citología normal en los últimos 12 meses
- Ciclos menstruales cada 22 a 35 días (premenopausia)
- Edad  $\geq 30$
- La paciente no estaba tomando anticonceptivos hormonales en ese momento, dejó de tomar estos anticonceptivos al menos 3 meses antes de su inclusión en el estudio y estaba de acuerdo en seguir esta misma pauta durante el estudio (hasta el seguimiento a los 6 meses)
- La paciente estuvo de acuerdo y fue capaz de cumplir con los requisitos de seguimiento descritos en la sección del diseño del estudio del protocolo
- La paciente aceptó firmar un formulario de consentimiento

**Las pacientes en el grupo UFE debían cumplir los siguientes criterios adicionales para poder participar en el estudio:**

- La paciente no deseaba quedarse embarazada
- Los niveles de creatinina estaban dentro de los rangos normales

- La paciente estaba tomando anticonceptivos hormonales en ese momento, había tomado anticonceptivos durante  $\geq 3$  meses antes de su inclusión en el estudio y estaba de acuerdo en seguir esta misma pauta durante el estudio (hasta el seguimiento a los 6 meses)

**Las pacientes en el grupo de miomectomía también podían cumplir los siguientes requisitos adicionales y poder optar a participar en el estudio:**

- Pacientes cuyo síntoma era la infertilidad relacionada con los fibromas
- Las pacientes que iban a ser tratadas con agonistas de Ngr. (por ejemplo, acetato de leuprolide Lupron Depot<sup>TM</sup> para la suspensión depot) podían participar si su tratamiento comenzaba antes del procedimiento pero después de cumplimentar el cuestionario UFQoL y permanecer dentro del intervalo de 60 días
- Los fibromas podían extraerse por medio de miomectomía laparoscópica

**Criterios de exclusión**

**Las pacientes que cumplían algunos de los siguientes criterios no participaron en el estudio:**

- Fibromas que solamente podían extirparse mediante miomectomía histeroscópica
- Infección pélvica activa
- Tumor maligno conocido o sospecha de tumor
- Masa pélvica sin diagnosticar fuera del útero (no se espera que sea de naturaleza funcional)
- Sangrado menstrual anormal sin explicación
- Infección aguda o crónica (por ejemplo, riñón, vejiga, pulmón, etc.)
- Coagulopatía
- Antecedentes previos de irradiación pélvica
- Puntuación según la American Society of Anesthesiologists (ASA) de IV o superior
- Valor FSH aleatorio  $\geq 40$  IU/L
- Participación en otro estudio de un dispositivo o fármaco en investigación

**Las pacientes del grupo UFE que cumplían alguno de los siguientes criterios no participaron en el estudio:**

- Fístula arteriovenosa uterina
- Alergia grave conocida al contraste
- Fibroma subseroso pedunculado (la unión al útero es inferior al 30 % del diámetro más grande del fibroma)

**Criterios de inclusión adicionales para continuar con la participación:**

- Las pacientes tuvieron que cumplimentar un UFQoL inicial para participar en el estudio.
- Las pacientes tenían que obtener una puntuación inicial en el componente del UFQoL sobre los síntomas generales de los fibromas de  $\leq 90$  puntos, con la excepción de las pacientes del grupo de miomectomía cuyos fibromas eran una causa de infertilidad y que podían no presentar los síntomas de presión o sangrado menstrual anormal.

- Ninguna paciente, independientemente del grupo al que pertenecía, podía estar embarazada y esto debía confirmarse mediante una prueba de embarazo el día del procedimiento, antes del mismo.

En el caso de las pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se recogió información demográfica de las mismas antes del procedimiento (Tabla 1): el historial médico, el historial ginecológico, el historial de las menstruaciones, la evaluación de los síntomas, la evaluación de las imágenes y las pruebas de laboratorio previas al procedimiento.

Todas las pacientes tuvieron que someterse a una resonancia magnética inicial (RM) antes de la UFE o el procedimiento de miomectomía. Todas las imágenes obtenidas mediante RM fueron enviadas a un laboratorio central para su evaluación, con objeto de obtener un análisis coherente e imparcial.

Las pacientes fueron evaluadas a los 3 y 6 meses durante el estudio. A las pacientes del grupo UFE se les hizo un seguimiento anual hasta un máximo de tres años para evaluar los resultados a largo plazo.

**Tabla 1. Información demográfica de las pacientes**

	Grupo UFE (N = 149)	Grupo de miomectomía (N = 60)
<b>Edad</b>		
Media	43,9	38,2
Desviación estándar	3,58	5,16
<b>Raza/Grupo étnico</b>		
Caucásica	71 (47,7%)	22 (36,7%)
Afroamericana	65 (43,6%)	29 (48,3%)
Hispanica	8 (5,4%)	4 (6,7%)
Asiática	3 (2,0%)	3 (5,0%)
Nativa americana	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Otras	2 (1,3%)	1 (1,7%)
<b>Altura (pulgadas)</b>		
Media	64,9	64,4
Desviación estándar	2,78	3,23
<b>Peso (libras)</b>		
Media	159,7	165,9
Desviación estándar	32,10	41,45
<b>Tratamiento previo de fibromas</b>		
Miomectomía previa	24 (16,1%)	7 (11,7%)
Miólisis	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Dilatación y raspado	44 (29,5%)	14 (23,3%)
Cistectomía ovárica	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Ablación o fulguración endometrial	6 (4,0%)	1 (1,7%)

	Grupo UFE (N = 149)	Grupo de miomectomía (N = 60)
Ligadura de trompas	28 (18,8%)	1 (1,7%)
Salpingo ooforectomía	1 (0,7%)	2 (3,3%)
Otros	30 (20,1%)	17 (28,3%)
<b>Duración del sangrado menstrual (días)</b>		
Media	7,0	6,2
Desviación estándar	2,67	2,47
<b>Síntoma dominante</b>		
Sangrado anormal	77 (51,7%)	20 (33,3%)
Presión	38 (25,5%)	16 (26,7%)
Dolor pélvico	29 (19,5%)	18 (30,0%)
Infertilidad	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Otros	5 (3,4%)	4 (6,7%)
<b>Duración del síntoma dominante (meses)</b>		
Media	27,7	36,5
Desviación estándar	37,64	43,73
Mediana	12,0	24,0
Mínima	0,03	0,07
Máxima	204	252
<b>Números de fibromas presentes</b>		
Ninguno	2 (1,3%)*	1 (1,7%)**
Uno	9 (6,0%)	5 (8,3%)
Dos	10 (6,7%)	4 (6,7%)
Tres	10 (6,7%)	8 (13,3%)
Cuatro	10 (6,7%)	7 (11,7%)
Cinco	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Seis-Diez	27 (18,1%)	14 (23,3%)
> Diez	75 (50,3%)	13 (21,7%)
Ausencia	0 (0,0%)	6 (10,0%)
<b>Ubicación del primer fibroma dominante</b>		
Intramural	88 (59,1%)	26 (43,3%)
Submucoso	1 (0,7%)	3 (5,0%)
Submucoso pedunculado	17 (11,4%)	2 (3,3%)
Subseroso	8 (5,4%)	8 (13,3%)

	Grupo UFE (N = 149)	Grupo de miomectomía (N = 60)
Subseroso pedunculado	31 (20,8%)	13 (21,7%)
Otros	0 (0,0%)	1 (1,7%)
No se puede determinar	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Ausencia	2 (1,3%)	7 (11,7%)
<b>Tamaño del fibroma dominante (cm<sup>2</sup>)</b>		
N	147	53
Media	182,12	226,92
Desviación estándar	208,978	196,394
Mediana	114,72	185,75
Mínima	0,63	6,45
Máxima	1116,91	869,95

Nota: \*Una paciente fue sometida a una ecografía inicial, que indicó la presencia de fibromas, antes de su inclusión y del procedimiento de UFE. Otra paciente fue sometida a una resonancia magnética (RM) inicial, que indicó la presencia de fibromas, antes de su inclusión y del procedimiento de UFE. Después de la inclusión y del tratamiento, el laboratorio central no pudo medir los fibromas uterinos de dos de las pacientes tras revisar sus respectivas RM iniciales. El laboratorio central no apreció fibromas medibles ni presencia de adenomiosis. \*\*El laboratorio central no pudo medir los fibromas uterinos para una paciente de miomectomía debido a que su RM inicial se consideró corrupta y no se pudo revisar.

#### Resultados del estudio

Ciento cuarenta y nueve (149) pacientes de UFE y 60 de miomectomía se consideraron pacientes que se tiene intención de tratar (ITT) y se incluyeron en la documentación entregada a la FDA.

#### Información sobre el procedimiento, el alta y la recuperación

En la mayoría de los procedimientos de UFE (96,6 %) los investigadores utilizaron la arteria femoral común como vía de acceso, mientras que en el 3,4 % utilizaron la arteria femoral común bilateral. La mayoría (63,1 %) de las partículas de embolización Contour™ utilizadas durante el estudio oscilaron entre 355 y 500 micras, mientras que el 24,1 % oscilaron entre 500 y 710 micras, y el 12,7 % entre 250 y 355 micras. En muchos de los procedimientos de UFE se empleó más de un tamaño de partículas de embolización Contour.

La mayoría (96,0 %) de las pacientes de UFE recibieron sedación consciente durante el procedimiento, a un 38,9 % se le administró anestesia local, a un 11,4 % anestesia epidural, a un 0,7 % anestesia general y a un 6,0 % se le aplicó otro tipo de anestesia. La mayoría (98,3 %) de las pacientes de miomectomía recibieron anestesia general durante el procedimiento, a un 1,7 % se le administró anestesia local y a un 3,3 % anestesia epidural. En algunos de los procedimientos de UFE y miomectomía, se administró más de una forma de anestesia.

El tiempo medio total del procedimiento para las pacientes que se sometieron a una UFE fue de 83,9 minutos (DE 47,44, intervalo de 13 a 240 minutos), que resultó inferior al tiempo medio total del grupo de miomectomía de 141,6 minutos (DE 69,64, intervalo de 45 a 402 minutos).

El tiempo medio de estancia hospitalaria para las pacientes que se sometieron a una UFE fue de 23,8 horas (DE 11,02, intervalo de 5 a 60 horas), que resultó inferior al tiempo medio de estancia hospitalaria del grupo de miomectomía de 61,6 horas (DE 32,89, intervalo de 6 a 196 horas).

#### Criterio de valoración principal de eficacia

Tomando como base las 149 pacientes de UFE que se tiene intención de tratar (ITT), 130/149 (87,2 %) pacientes de UFE realizaron hasta 6 meses de seguimiento. De las 130 pacientes, 121/149 (81,2 %, 95 % IC [74,00 %, 87,13 %]) tuvieron éxito en función de un aumento de  $\geq 5$  puntos en el componente del UFDOL sobre los síntomas generales de los fibromas. 28 pacientes (18,8 %) no fueron consideradas un éxito a los 6 meses; 8/149 (5,4 %) no consiguieron un aumento de  $\geq 5$  puntos en el componente de síntomas generales de los fibromas de un cuestionario validado sobre calidad de vida con fibromas uterinos; 2/149 (1,3 %) nunca fueron tratadas con material embólico el día del procedimiento de UFE y se consideraron fallos técnicos; 10/149 (6,7 %) no se presentaron al seguimiento; 4/149 (2,7 %) retiraron el consentimiento; 1/149 (0,7 %) se sometió a una miomectomía después del procedimiento; 2/149 (1,3 %) se sometieron a una histerectomía después del procedimiento, y 1/149 (0,7 %) fue excluida del análisis debido a que se produjo una desviación significativa del protocolo de criterios de inclusión que podría haber causado una confusión de sus datos. La Tabla 2 presenta la mejora en el éxito de las calificaciones de los síntomas generales de los fibromas.

**Tabla 2. Criterio de valoración principal del éxito con respecto a la eficacia: mejora de las tasas de éxito de las calificaciones sobre los síntomas generales de los fibromas**

Cambio en las puntuaciones de los síntomas generales de los fibromas	Tasas de éxito a 6 meses n/149 (%)
<b>Se consideró un éxito</b>	
Aumento de $\geq 5$ puntos	121 (81,2%)
<b>No se consideró un éxito</b>	
Aumento de $< 5$ puntos	8 (5,4%)
Fallo del procedimiento técnico (nunca tratada con material embólico)	2 (1,3%)
No se realizó el seguimiento (LTF)	10 (6,7%)
Retiró su consentimiento	4 (2,7%)
Miomectomía después del procedimiento	1 (0,7%)
Histerectomía después del procedimiento	2 (1,3%)
Desviación significativa del protocolo que podría haber confundido los resultados	1 (0,7%)

#### CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS QUE INCLUYE EL RESUMEN DE SEGURIDAD

Durante 6 meses, el 81,2 % (121/149) de las pacientes de UFE experimentó un aumento de  $\geq 5$  puntos desde el inicio a los 6 meses después del procedimiento en el componente sobre los síntomas generales de los fibromas del UFDOL, mientras que durante 6 meses el 75,0 % (45/60) de las pacientes de miomectomía experimentó un aumento de

≥ 5 puntos desde el inicio a los 6 meses después del procedimiento en el componente sobre los síntomas generales de los fibromas del UFGOL. ( $p = 0,315$ ).

En total, el grupo UFE reanudó sus actividades normales después del procedimiento en un tiempo significativamente más corto que el grupo que se sometió a una miomectomía. La mediana de días que tardó el grupo de UFE en reanudar sus actividades normales fue de 9,5 días en comparación con 39,5 días del grupo de miomectomía. No obstante, cuando esta comparación se limitó a las edades entre 36 y 40 años, para evitar la confusión por edad, no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos de UFE (mediana = 17,5) y miomectomía (mediana = 26,5).

Debido al grado considerable de anomalía de los tamaños de los fibromas dominantes al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses ( $p < 0,05$ ), la mediana del cambio del tamaño del fibroma desde el inicio hasta 3 ó 6 meses fue evaluado utilizando la prueba Wilcoxon Signed - Rank. La mediana del tamaño del fibroma dominante en las pacientes de UFE se redujo significativamente desde el inicio hasta los 3 y 6 meses después del procedimiento ( $p < 0,05$ ). La mediana del tamaño del fibroma dominante era 116,9 cm<sup>2</sup> (al inicio) comparado con 61,5 cm<sup>2</sup> (a los 3 meses) y 49,1 cm<sup>2</sup> (a los 6 meses). Esto constituye una reducción del 39,2 % del tamaño del fibroma desde el inicio hasta los 3 meses y una reducción del 52,4 % del tamaño del fibroma desde el inicio hasta los 6 meses.

El volumen uterino total en las pacientes del grupo de UFE se redujo significativamente desde el inicio a los 3 y 6 meses después del procedimiento con valores de  $p < 0,001$ . En el grupo de UFE, el volumen uterino se redujo en un 30,0 % por término medio desde el inicio hasta los 3 meses y en un 38,6 % desde el inicio hasta los 6 meses.

Tanto en las pacientes de UFE como de miomectomía, el sangrado de menorragia se redujo significativamente desde el inicio hasta los 3 y 6 meses después del procedimiento con valores de  $p < 0,001$ . En el grupo de UFE, el sangrado de menorragia se redujo en un 49,2 % desde el inicio hasta los 3 meses y en un 55,2 % desde el inicio hasta los 6 meses.

El grupo de UFE perdió muchos menos días de trabajo que el grupo de miomectomía. El número medio de días de trabajo perdidos por el grupo de UFE fue 9,9 días; sin embargo, el número medio de días de trabajo perdidos por el grupo de miomectomía fue de 37,0 días ( $p < 0,001$ ).

## EPISODIOS ADVERSOS

No se notificó ninguna muerte durante el transcurso del estudio.

No se notificaron casos de efectos adversos no anticipados por el dispositivo durante el estudio.

En el grupo de miomectomía se observó una tasa significativamente más alta de episodios adversos que en el de UFE con respecto al número de pacientes con al menos un episodio adverso ( $p < 0,05$ ). Treinta y siete de las 149 pacientes de UFE (24,8 %) experimentaron al menos un episodio adverso, mientras que 24/60 (40,0 %) de las pacientes de miomectomía experimentaron al menos un episodio adverso.

Veinticuatro de los 53 episodios adversos (45,3 %) del grupo UFE guardaron relación con el procedimiento, mientras que 22/43 (51,2 %) de los episodios adversos en el grupo de miomectomía guardaron relación con el procedimiento. No se produjeron episodios adversos relacionados con el dispositivo en el grupo UFE durante el estudio.

6/149 (4,0 %) pacientes experimentaron episodios adversos graves en el grupo UFE y 1/60 (1,7 %) en el grupo de miomectomía ( $p > 0,05$ ). De los 6 episodios adversos graves en el grupo de UFE, 3/6 fueron clasificados como relacionados con el procedimiento, 1/6 como no relacionado con el procedimiento, y 2/6 como afección previa/nueva aparición. El único episodio adverso grave del grupo de miomectomía fue clasificado como relacionado con el procedimiento.

Ninguna paciente de UFE registrada con valores de FSH normales y ciclos menstruales regulares experimentó indicios y síntomas de fallo de los ovarios (por ej., FHS elevados [inicio], amenorrea o sofocos [síntomas]).

**Tabla 3. Número y tipo de episodio adverso clasificado como relacionado con el procedimiento de UFE**

Descripción del episodio	N.º de episodios
Hematoma	2
Síndrome de postembolización	4
Fibroma desprendido	3
Infección del tracto urinario	4
Secreción vaginal	2
Otros*	9

\*Otros incluye episodios con una única incidencia; amenorrea, espasmo abdominal, arterioespasmo de la arteria uterina izquierda; sofocos; dolor intratable, periodo irregular; fallo de los ovarios; dolor agudo en la pared pélvica izquierda durante el coito; trombosis venosa superficial (izquierda); dolor en la pantorrilla.

## SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

### Descripción de las pacientes de seguimiento a largo plazo

La información de seguimiento a largo plazo para el grupo de UFE se recogió a intervalos de 1, 2 y 3 años. Un total de 120/149 (80,5 %) pacientes de UFE se presentaron a la consulta de seguimiento al cabo de 1 año, 102/149 (68,5 %) se presentaron a la consulta de seguimiento a los 2 años, y 90/149 (60,4 %) se presentaron a la consulta de seguimiento a los 3 años. En la tabla 4 se resume la información de las pacientes durante el periodo de 3 años.

**Tabla 4. Descripción de las pacientes**

	Partículas de embolización Contour™ N
<b>Grupo que se tiene intención de tratar (ITT)</b>	149
Seguimiento a largo plazo a los 6 meses	130
Pacientes que no volvieron a la consulta	-1
No se realizó el seguimiento (LTF)	-9
Seguimiento a largo plazo a los 12 meses	120
Pacientes que no volvieron a la consulta	-5
Pacientes previamente clasificadas como LTF que volvieron a los 24 meses	2

Pacientes que se retiraron voluntariamente	-16
Faltaron al seguimiento 12 meses y volvieron a los 24 meses	1
Seguimiento a largo plazo a los 24 meses	102
No se realizó el seguimiento (LTF)	-17
Pacientes que faltaron al seguimiento a los 24 meses y volvieron a los 36 meses	5
Seguimiento a largo plazo a los 36 meses	90

#### Eficacia a largo plazo

Dado que el criterio de valoración principal del estudio se había establecido a 6 meses, sólo se recogieron datos de seguimiento a largo plazo (1, 2 y 3 años) sobre complicaciones, cuestionario sobre sangrado menstrual (Ruta), componente de síntomas generales de los fibromas del cuestionario UFQoL, nuevo fibroma/síntomas recurrentes, tratamientos adicionales e información de embarazo.

En todas las mediciones específicas de UFQoL (excepto sofocos) se encontraron cambios estadísticamente significativos respecto al inicio ( $p < 0,05$ ) en el seguimiento a 1, 2 y 3 años del grupo de pacientes de UFE. Esto denota una tendencia sostenida en la mejora significativa de las mediciones de UFQoL desde el inicio hasta el tercer año de seguimiento. En la tabla 5 se resumen los datos estadísticos de las Evaluaciones específicas del cambio tras la comercialización respecto al inicio en la calidad de vida con fibroma para el grupo de UFE.

**Tabla 5. Evaluaciones del cambio tras la comercialización con respecto al inicio en la calidad de vida con fibroma**

Síntomas generales*	N	Media	Desviación estándar	Min	Máx
3 meses	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 meses	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 año	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 años	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 años	87	35,0**	18,7	-5,7	79,9

Nota: \*Puntuaciones superiores = Mayor funcionamiento/Menos interferencia/Menos síntomas/Menos angustia. \*\*Estadísticamente significativos con valor de  $p < 0,05$ .

Se observaron cambios estadísticamente significativos respecto al inicio ( $p < 0,05$ ) en el sangrado de menorragia en el seguimiento a 1, 2 y 3 años del grupo de pacientes de UFE, lo que indica una tendencia sostenida de mejora significativa con respecto al inicio hasta el tercer año de seguimiento. En la tabla 6 se resumen los datos estadísticos de las evaluaciones del sangrado del cuestionario de menorragia tras la comercialización para el grupo de UFE.

**Tabla 6. Puntuación del sangrado del cuestionario de menorragia tras la comercialización**

Cambio respecto a la puntuación de menorragia inicial	N	Media	% de cambio	Desviación estándar	Min	Máx	Valor de p
3 meses	139	-24,5**	-49,3%	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 meses	129	-26,6**	-55,3%	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 año	113	-28,6**	-61,1%	15,1	-85,0	3,3	< 0,001
2 años	94	-28,6**	-61,0%	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 años	79	-28,9**	-60,9%	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Nota: \*\*Estadísticamente significativos con valor de  $p < 0,05$ .

#### Recurrencia de los síntomas, complicaciones y embarazo tras la comercialización

Se evaluó la recurrencia de los síntomas, las complicaciones y el embarazo en las pacientes del estudio a 1, 2 y 3 años después del procedimiento. En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos en la evaluación clínica realizada por el facultativo:

**Tabla 7. Recurrencia de los síntomas tras la comercialización**

Recurrencia de síntomas/nuevo fibroma	Partículas de embolización Contour™ Grupo UFE (N = 149)		
	Año 1 (n = 120)	Año 2 (n = 102)	Año 3 (n = 88)
Sí	15 (12,5%)	14 (13,7%)	13 (14,8%)
No	105 (87,5%)	88 (86,3%)	75 (85,2%)
Ausencia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otros síntomas	Año 1	Año 2	Año 3
Sí	13 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (17,0%)
No	107 (89,2%)	86 (84,3%)	73 (83,0%)
Ausencia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nuevos tratamientos	Año 1	Año 2	Año 3
Sí	2 (1,7%)	6 (5,9%)	3 (3,4%)
No/Ausencia	118 (98,3%)	96 (94,1%)	85 (96,6%)
Tratamiento específico	Año 1	Año 2	Año 3
Repetición de UFE	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Miomectomía	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Histeroscopia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Histerectomía	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Tratamiento farmacológico	2 (1,7%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)
Otros	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Tabla 8. Complicaciones y embarazo tras la comercialización**

	Partículas de embolización Contour™ Grupo UFE (N = 149)		
	Año 1 (n = 120)	Año 2 (n = 102)	Año 3 (n = 88)
Complicaciones relacionadas con el procedimiento de UFE			
Si	*3 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
No	117 (97,5%)	102 (100,0%)	88 (100,0%)
Ausencia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Embarazo			
Si	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**1 (1,1%)
No	119 (99,2%)	102 (100,0%)	87 (98,9%)
Desconocido	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ausencia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Resultado específico			
	Año 1	Año 2	Año 3
Con complicaciones	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sin complicaciones	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Aborto terapéutico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aborto espontáneo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Nota: \*03U06-Sabor metálico en la boca en el último mes. 09U04-“Sensación de tener algo” en la parte superior de la pierna derecha, bajo la ingle derecha. 10U11-“Síntomas de inicio de la menopausia”. \*\*03U33 -Paciente embarazada en la consulta de seguimiento del tercer año.

## REFERENCIAS

### Indicaciones de la UFE

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. *BJOG* 2002; 109:1262-1272.
- Gowdin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. *JVIR* 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. *AJR* 2000; 175: 767-773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *JVIR* 1999; 10: 1149-1157.

### Otras indicaciones

- Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. *JVIR* 1999;10:793-798.
- Tadavarthi SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology* 1974; 111: 13-16.
- Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. *JVIR* 1999; 10: 397-403.
- Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. *JVIR* 1998; 9: 263-269.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *JVIR* 2001; 12: 195-200.
- Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1255-1262.
- Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
- Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25(1):17-25.
- Maddoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness—study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227(1):251-60.

## GARANTÍA

Boston Scientific Corporation (BSC) garantiza que se ha puesto un cuidado razonable en el diseño y la fabricación de este instrumento. **Esta garantía sustituye a cualquier otra que no se mencione expresamente en este documento, ya sea de forma explícita o implícita por ley o de otro modo, incluida, entre otras, cualquier garantía implícita de comerciabilidad o de adecuación para un fin concreto.** La manipulación, el almacenamiento, la limpieza y la esterilización de este instrumento así como otros aspectos relacionados con el paciente, el diagnóstico, el tratamiento, las intervenciones quirúrgicas y cualquier otro aspecto ajeno al control de BSC afectan directamente a este instrumento y a los resultados que puedan obtenerse de su uso. La responsabilidad de BSC en virtud de esta garantía se limita a la reparación o sustitución de este instrumento y BSC no asumirá responsabilidad alguna por pérdidas accidentales o consecuentes, por daños y perjuicios o por los gastos directos o indirectos que pueda ocasionar el uso de este instrumento. BSC no asumirá ninguna otra obligación o responsabilidad relacionada con este instrumento, ni autorizará a ninguna persona a que lo haga en su nombre. **BSC rechaza cualquier responsabilidad con respecto a instrumentos reutilizados, reprocessados o reesterilizados y, respecto a los mismos, no ofrece garantía alguna, ya sea explícita o implícita, incluyendo entre otras la de comerciabilidad y adecuación para un fin concreto.**

Lupron Depot es una marca comercial de Tap Pharmaceutical, Inc.

## SOMMAIRE

MISE EN GARDE.....	25
DESCRIPTION DU DISPOSITIF.....	25
UTILISATION/INDICATIONS.....	25
CONTRE-INDICATIONS.....	25
CONTRE-INDICATIONS SPÉCIFIQUES À L'EMBOUSISATION DE FIBROME UTÉRIN .....	25
COMPLICATIONS POSSIBLES.....	26
COMPLICATIONS POSSIBLES SPÉCIFIQUES À L'EMBOUSISATION DE FIBROME UTÉRIN .....	26
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	26
PRÉCAUTIONS APPLICABLES À TOUTES LES INDICATIONS .....	27
MODE D'EMPLOI.....	27
PRÉSENTATION.....	28
ÉTUDES CLINIQUES.....	28
CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES AVEC RÉSUMÉ SUR L'INNOCUITÉ.....	31
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES.....	32
SUIVI À LONG TERME.....	32
RÉFÉRENCES.....	34
GARANTIE .....	34



# Contour™

## Particules d'embolisation

### Rx ONLY

**Avertissement :** selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que sur prescription d'un médecin.

#### MISE EN GARDE

Contenu STÉRILISÉ par rayonnement. Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé. Si le produit est endommagé, contacter le représentant de Boston Scientific.

À usage unique. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation de ce dispositif risquent de compromettre son intégrité structurelle et/ou d'entraîner son dysfonctionnement, risquant de provoquer des blessures, des maladies ou le décès du patient. De plus, une telle action risque d'entraîner la contamination du dispositif et/ou l'infection croisée du patient, y compris la transmission de maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination du dispositif peut causer des blessures, des maladies ou le décès du patient.

Après utilisation, éliminer le produit et l'emballage conformément au règlement de l'établissement, de l'administration et/ou du gouvernement local.

#### DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Les particules d'embolisation Contour sont des dispositifs d'embolisation de forme irrégulière à l'alcool polyvinylique. Ils sont conçus pour produire une occlusion vasculaire ou une diminution du débit sanguin dans les vaisseaux cibles après mise en place sélective à l'aide de divers cathéters de perfusion.

Les particules d'embolisation Contour sont sous emballage stérile, sous forme de flacon contenant 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) de volume sec logé dans une poche pelable.

Chaque flacon est à usage unique. Ne pas restériliser. Mettre au rebut tout matériel inutilisé.

Les tailles des particules d'embolisation Contour sont indiquées ci-dessous. Les particules sont fournies par boîte de deux ou de cinq flacons.

#### Contenu

- Flacons de particules d'embolisation Contour

Taille	DI minimum du cathéter compatible
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 po) (par exemple, microcathéter Renegade™ 18 ou Renegade STC)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 po) (par exemple, microcathéter Renegade HI-FLO™)
710-1 000 µm 1 000-1 180 µm	1,12 mm (0,044 po) (par exemple, cathéter Imager™ II)

Tailles des particules d'embolisation Contour - DI minimum du cathéter requis.

#### UTILISATION/INDICATIONS

Les particules d'embolisation Contour sont utilisées pour l'embolisation des tumeurs hypervasculaires périphériques, notamment les fibromyomes et les malformations artérioveineuses périphériques.

Ne pas utiliser de particules inférieures à 355 microns pour le traitement des fibromyomes.

#### CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications spécifiques à toutes les indications périphériques

1. Anatomie vasculaire ou débit sanguin empêchant une mise en place stable et sélective des particules d'embolisation Contour ou du cathéter
2. Présence d'un angiospasmus
3. Présence d'une hémorragie
4. Présence d'une pathologie athéromateuse grave
5. Présence d'artères nourricières d'un diamètre inférieur à celui des branches distales desquelles elles émergent
6. Présence de voies vasculaires collatérales risquant de mettre en danger les zones saines lors de l'embolisation
7. Artères alimentant la lésion trop étroites pour recevoir les particules d'embolisation Contour
8. Résistance vasculaire périphérique aux artères nourricières empêchant le passage des particules d'embolisation Contour dans la lésion
9. Dans les shunts artérioveineux de diamètre important
10. Dans le système vasculaire pulmonaire
11. Intolérance du patient aux procédures d'occlusion

#### CONTRE-INDICATIONS SPÉCIFIQUES À L'EMBOLISATION DE FIBROME UTÉRIN

1. Femmes enceintes
2. Infection génitale haute présumée ou toute autre infection pelvienne active

3. Toute tumeur maligne de la région pelvienne
4. Hyperplasie ou néoplasie de l'endomètre
5. Présence d'un ou de plusieurs fibromes sous-muqueux avec une croissance supérieure à 50 % dans la cavité utérine
6. Présence d'un fibrome pédiculé séreux comme fibrome dominant
7. Fibromes avec alimentation collatérale significative par des vaisseaux autres que les artères utérines

#### COMPLICATIONS POSSIBLES

Les complications spécifiques à l'embolisation comprennent notamment :

1. Réactions aux corps étrangers (par exemple douleur, éruption cutanée) nécessitant une intervention médicale
2. Réaction allergique aux produits de contraste
3. Infection nécessitant une intervention médicale
4. Complications liées à la cathétérisation (par exemple hématome au niveau du site d'entrée, formation de caillot à l'extrémité du cathéter et délogement ultérieur, angiospasme, lésions circulatoires et/ou nerveuses pouvant entraîner des blessures de la jambe)
5. Reflux ou passage indésirable des particules d'embolisation Contour™ dans les artères adjacentes à la lésion ciblée ou dans d'autres artères ou lits artériels en aval de la lésion
6. Ischémie à un emplacement indésirable
7. Une occlusion incomplète des lits ou des zones vasculaires peut entraîner un risque d'hémorragie, de développement d'autres voies vasculaires, de réalimentation ou de réapparition des symptômes après l'intervention
8. Rupture du vaisseau ou de la lésion et hémorragie
9. Hémorragie récurrente
10. Accident ischémique ou infarctus du myocarde
11. Décès

#### COMPLICATIONS POSSIBLES SPÉCIFIQUES À L'EMBOLISATION DE FIBROME UTÉRIN

1. Syndrome post-embolisation
2. Écoulement vaginal
3. Passage tissulaire, exfoliation ou expulsion du fibrome suite à l'embolisation
4. Arrêt permanent ou temporaire du saignement menstruel
5. Infection de la région pelvienne
6. Atrophie de l'endomètre avec aménorrhée malgré une fonction ovarienne normale
7. Complications obstétriques
8. Défaillance ovarienne prématurée (c'est-à-dire ménopause)
9. Nécrose ovarienne/utérine
10. Rupture de l'utérus

11. Intervention post-embolisation pour le retrait de tissus de fibrome nécrosés
12. Hystérectomie

---

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde spécifiques à toutes les indications périphériques

- AVANT L'EMBOLISATION, LES FUTURS PATIENTS OU LEURS REPRÉSENTANTS DOIVENT RECEVOIR UN FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DÉCRIVANT LES COMPLICATIONS POTENTIELLES ASSOCIÉES À L'UTILISATION DE CE DISPOSITIF. UN CONSENTEMENT ÉCRIT EST REQUIS.
- L'innocuité et l'efficacité des particules d'embolisation Contour n'ont pas été établies pour un usage neurovasculaire.
- Comme tout autre dispositif d'embolisation, l'utilisation de ce produit peut entraîner des lésions, un handicap permanent ou le décès du patient.
- L'occlusion vasculaire ne doit être réalisée que par des médecins expérimentés en matière d'occlusion interventionnelle sur la zone à emboliser.
- Un examen complet de l'état de santé du patient, des voies vasculaires et du site d'embolisation prévu est nécessaire à la réussite de l'occlusion. Cet examen doit comprendre une angiographie de référence afin de déterminer la présence de voies collatérales potentiellement dangereuses. Ne pas réaliser l'embolisation si ces voies ne peuvent pas être protégées.
- Ne pas utiliser si l'emballage stérile est ouvert ou endommagé.
- Les particules d'embolisation Contour de petite taille sont susceptibles d'entraîner un infarctus ischémique en raison du risque de blocage des vaisseaux au niveau précapillaire ; ce risque est cependant commun à toutes les tailles des particules d'embolisation Contour.
- En général, l'artère accepte de moins en moins de particules d'embolisation Contour au fil du traitement. Un ralentissement ou un arrêt proximal du passage des particules d'embolisation Contour peut être observé si le vaisseau ou la malformation est obstrué(e) par des particules d'embolisation Contour déjà présentes ou en présence d'une pathologie athéromateuse grave. La poursuite de la perfusion peut provoquer un reflux accidentel dans les artères vitales, créant un risque d'infarctus ischémique.
- Faire preuve de vigilance pour déterminer le point d'arrêt de l'embolisation. Arrêter la perfusion avant l'occlusion complète du vaisseau.
- Éviter d'utiliser un cathéter de mise en place à extrémité effilée. Les particules d'embolisation Contour pourraient se loger dans l'extrémité et provoquer une obstruction.
- Un volume de dilution de produit de contraste insuffisant peut entraîner « l'agglutination » des particules d'embolisation Contour ou l'obstruction du cathéter ; veiller à utiliser un volume de mélange de produit de contraste/sérum physiologique suffisant pour que les particules d'embolisation Contour flottent librement et ne forment pas d'aggrégats.
- En cas d'obstruction du cathéter, le retirer du patient. Ne pas recourir à une injection forcée ni utiliser de guide ou tout autre instrument pour éliminer

l'obstruction. Ne pas continuer à utiliser un cathéter ayant été obstrué pour ne pas endommager le dispositif.

- Une occlusion incomplète des lits ou des zones vasculaires peut entraîner un risque d'hémorragie, de développement d'autres voies vasculaires ou de réapparition des symptômes après l'intervention.
- Le suivi du patient après la procédure est requis pour déterminer le niveau continu d'occlusion vasculaire. Une angiographie peut être indiquée.
- De graves lésions cutanées dues aux rayonnements peuvent survenir chez le patient dans les cas suivants : longues périodes d'exposition radioscopique, forte corpulence du patient, projections radiographiques inclinées et radiographies ou séances d'enregistrement à images multiples. Se reporter au protocole interne de l'établissement pour appliquer une dose de rayonnement adaptée au type de procédure effectuée. Les médecins doivent surveiller les patients à risque.
- L'apparition chez le patient de lésions dues aux rayonnements peut être différée. Les patients doivent être informés des effets secondaires possibles des rayonnements et du personnel à contacter en cas de symptômes.

#### PRÉCAUTIONS APPLICABLES À TOUTES LES INDICATIONS

- Les patients présentant une allergie connue au produit de contraste peuvent nécessiter une prémédication avant l'embolisation.
- Des évaluations et des précautions supplémentaires peuvent être nécessaires dans le cadre des soins périopercutés dans les cas suivants :
  - A. Patients présentant une diathèse hémorragique ou une hypercoagulation ;
  - B. Patients immunovulnérables.
- Produit stérile à usage unique. Ne jamais réutiliser un flacon qui a été ouvert. Ne pas utiliser si le flacon, le bouchon ou le conditionnement semblent être endommagés.
- Veiller à effectuer la procédure de préparation du dispositif proprement et correctement pour éviter l'introduction de contaminants.
- Choisir la taille des particules en fonction de la lésion à traiter et des mesures prises sur l'angiographie de référence.
- L'utilisation d'un équipement d'imagerie sophistiqué est nécessaire pour la réussite de l'embolisation.
- Les équipements nécessaires au traitement des éventuelles complications liées à l'intervention doivent être disponibles.
- Bien que l'on puisse escompter une embolisation à long terme des structures vasculaires avec les particules d'embolisation Contour™, la permanence, la guérison ou les avantages ne peuvent être garantis.

#### Mises en garde spécifiques à l'embolisation de fibrome utérin pour la grossesse (spécifiques au traitement des fibromyomes)

- L'embolisation de fibrome utérin n'est pas indiquée chez les femmes ayant un projet de grossesse. Les effets de l'embolisation de fibrome utérin sur la capacité de procréer et de mener un fœtus à terme, ainsi que sur le développement du

fœtus, n'ont pas été déterminés. Cette procédure ne doit donc être réservée qu'aux femmes n'ayant pas de projet de grossesse.

- Les femmes tombant enceintes suite à une embolisation de fibrome utérin doivent savoir que les risques de naissance prématurée ou par césarienne, de mauvais positionnement du bébé et d'hémorragie de la délivrance (saignement après la naissance) sont accrus.
- La dévascularisation du myomètre utérin suite à une embolisation de fibrome utérin peut augmenter les risques de rupture de l'utérus chez les femmes enceintes.

#### Autres mises en garde spécifiques à l'embolisation de fibrome utérin

- Ne pas utiliser de particules inférieures à 355 microns.
- Un examen gynécologique approprié doit être effectué sur toutes les patientes candidates à une embolisation de fibrome utérin (par exemple, échantillonnage de l'endomètre pour établir l'absence de carcinome chez les patientes présentant un saignement anormal).
- La dévascularisation du myomètre utérin suite à une embolisation de fibrome utérin peut augmenter les risques de rupture de l'utérus.
- Le diagnostic de sarcome utérin peut être retardé par une approche non chirurgicale (telle que l'embolisation de fibrome utérin) pour le traitement des fibromes utérins. Effectuer un examen plus poussé chez les patientes présentant des signes précurseurs de sarcome (par exemple, irradiation pelvienne antérieure, résultats IRM, croissance tumorale rapide, post-ménopause avec nouvel élargissement de l'utérus). Une croissance tumorale continue ou récurrente suite à une embolisation de fibrome utérin doit être considérée comme un signe précurseur potentiel de sarcome et une intervention chirurgicale doit être envisagée.

#### Précautions spécifiques à l'embolisation de fibrome utérin

- Il est recommandé de fournir aux patientes subissant une embolisation de fibromyome les informations concernant le suivi avant la procédure.
- L'embolisation de fibrome utérin ne doit être effectuée que par des médecins ayant reçu une formation spécifique au traitement des léiomyomes (fibromes) utérins.
- Plus le flux artériel utérin est réduit, plus le risque de rétromigration des particules d'embolisation Contour dans des vaisseaux sanguins non ciblés est élevé. L'embolisation doit être interrompue lorsque les vaisseaux autour du fibrome ne peuvent plus être visualisés, mais avant la stase complète de l'artère utérine.

#### MODE D'EMPLOI

1. Inspecter l'emballage avant utilisation pour vérifier l'intégrité du conditionnement stérile.
2. Accéder à l'artère fémorale en utilisant la technique de Seldinger standard. Insérer la gaine à valve choisie pour faciliter le contrôle du reflux artériel.
3. Procéder à l'évaluation angiographique de référence du réseau vasculaire associé à la lésion cible avant de commencer la procédure d'embolisation.

- Choisir la taille des particules d'embolisation Contour™ selon le cas clinique, notamment la taille de la cible vasculaire/du vaisseau et le résultat clinique souhaité.
- Choisir un cathéter de mise en place adapté selon le protocole standard.
- Sous radioscopie, pousser le cathéter de mise en place jusqu'à la lésion voulue selon la technique standard.

Injecter le produit de contraste par le cathéter de mise en place pour vérifier la position et le débit.

- Ouvrir le flacon de particules d'embolisation Contour et verser son contenu dans un récipient stérile (par exemple un bol ou le cylindre d'une seringue).

Mélanger le contenu d'un flacon de particules d'embolisation Contour avec du produit de contraste/sérum physiologique pour obtenir une solution diluée.

Agiter en retournant plusieurs fois la seringue ou en effectuant délicatement des mouvements de va-et-vient à travers un robinet, ou bien remuer le mélange dans le bol.

Si la méthode avec seringue est utilisée, passer à l'étape suivante. Si la méthode avec bol mélangeur est utilisée : aspirer la solution dans la seringue d'injection. Si la méthode d'injection à l'aide d'un robinet à 3 voies est préférée, aspirer d'abord la solution dans une seringue « réservoir ». Veiller à purger tout l'air du système avant l'injection. Raccorder la seringue réservoir et/ou la seringue d'injection au robinet et/ou au cathéter selon le cas. Observer le contenu de la seringue d'injection afin de s'assurer que les particules d'embolisation Contour sont bien réparties et en suspension.

- Pour toutes les indications : injecter avec précaution les particules d'embolisation Contour sous visualisation radioscopique tout en observant le débit du produit de contraste. Évaluer la réduction du débit d'entrée et diminuer la perfusion en conséquence. Faire preuve de vigilance pour déterminer le point d'arrêt de l'embolisation. Arrêter la perfusion avant l'occlusion complète du vaisseau.

**Le point d'arrêt spécifique de l'embolisation de fibrome utérin** est généralement décrit comme étant l'obtention d'une stase complète ou quasi-complète, avec l'artère utérine principale restant persistante, mais avec un débit résiduel négligeable. Ce point d'arrêt correspond généralement à une image angiographique d'une artère utérine persistante avec toutes ses branches distales occluses. Comme avec toute particule embolisante, le point d'arrêt de l'embolisation doit être confirmé en laissant le cathéter dans l'artère utérine pendant environ 5 minutes après la fin apparente de la procédure, ce afin d'éviter une erreur de détermination du point d'arrêt qui aurait pour conséquence une revascularisation précoce. Le point d'arrêt doit ensuite être confirmé par une injection de produit de contraste et une observation sous radioscopie. Des particules supplémentaires peuvent alors être administrées pour atteindre le point d'arrêt indiqué si cette injection de produit de contraste révèle un rétablissement du flux dû à une redistribution.

**Avertissement :** un volume de dilution de produit de contraste insuffisant peut entraîner « l'agglutination » des particules d'embolisation Contour ou l'obstruction du cathéter ; veiller à utiliser suffisamment de produit de contraste pour que les particules d'embolisation Contour flottent librement et ne forment pas d'agrégats.

- En cas d'obstruction du cathéter, le retirer du patient. Ne pas recourir à une injection forcée ni utiliser de guide ou tout autre instrument pour éliminer l'obstruction. Ne pas continuer à utiliser un cathéter ayant été obstrué pour ne pas endommager le dispositif.
- Une fois la procédure terminée, retirer le cathéter du patient en appliquant une légère aspiration pour s'assurer que les particules restant dans la lumière du cathéter n'en sortent pas lors du retrait.

## PRÉSENTATION

Les produits de Boston Scientific sont stériles tant que leur emballage n'est ni ouvert ni endommagé. Cet emballage est conçu pour préserver la stérilité du produit tant que la poche principale n'est ni ouverte ni endommagée. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé. Ne pas utiliser si l'étiquetage est incomplet ou illisible. Conserver dans un endroit frais, sec et à l'abri de la lumière.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Résumé de l'étude clinique des particules d'embolisation Contour

#### Résumé de l'étude clinique d'embolisation de fibrome utérin

##### Plan d'étude

Une étude prospective multicentrique a été menée pour étudier l'embolisation de fibrome utérin par particules d'embolisation Contour pour le traitement de fibromes utérins symptomatiques. 209 femmes au total ont été anesthésiées et admises dans le projet thérapeutique, 149 dans le bras d'embolisation de fibrome utérin et 60 dans le bras témoin de myomectomie. Sur les 149 sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin, 2 n'ont jamais été traités selon cette technique. 147 femmes ont donc été traitées à l'aide de particules d'embolisation Contour pour leurs fibromes utérins symptomatiques, et 60 ont été traitées dans un bras témoin concomitant et non randomisé par myomectomie par voie abdominale ou laparoscopique. 16 sites ont participé à cette étude ; 11 d'entre eux ont effectué des embolisations de fibrome utérin et 10 des myomectomies.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des particules d'embolisation Contour dans le cadre de l'embolisation de fibrome utérin pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques.

##### Critère d'évaluation principal de l'étude

Le critère d'évaluation principal de cette étude était l'amélioration des symptômes liés aux fibromes, de l'entrée dans l'étude à 6 mois post-procédure, à l'aide de l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes d'un questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins validé. Les sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin se sont autocontrôlés et la procédure a été considérée comme une réussite à 6 mois si par rapport à l'entrée dans l'étude le score de l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du questionnaire de qualité de vie avait augmenté de  $\geq 5$  points, en prenant en compte les points suivants :

- Saignement important
- Gonflement abdominal
- Douleur pelvienne
- Douleurs dorsales

- Problèmes intestinaux
- Miction fréquente
- Douleur à la miction
- Faible appétit
- Bouffées de chaleur
- Sécheresse vaginale
- Règles douloureuses

**Les critères d'évaluation secondaires incluaient :**

- Taux d'événements indésirables généraux pour les bras de myomectomie et d'embolisation de fibrome utérin
- Réussite pour les scores relatifs aux symptômes généraux liés aux fibromes entre les bras de myomectomie et d'embolisation de fibrome utérin à 6 mois post-procédure
- Résultats de qualité de vie pour les bras d'embolisation de fibrome utérin et de myomectomie à 3 et 6 mois post-procédure
- Délai de retour à des activités normales entre les bras d'embolisation de fibrome utérin et de myomectomie
- Modification de la taille du fibrome dominant à 6 mois par rapport à celle avant la procédure (bras d'embolisation de fibrome utérin)
- Relation entre la modification de la taille du fibrome dominant et les résultats de qualité de vie spécifiques aux fibromes (bras d'embolisation de fibrome utérin)

**Les critères d'éligibilité des sujets pour l'étude incluaient :**

**Critères d'inclusion**

- Diagnostic de myome utérin symptomatique
- Frottis vaginal normal dans les 12 derniers mois
- Cycles menstruels compris entre 22 et 35 jours (pré-ménopause)
- Âge ≥ 30 ans
- Si le sujet n'était pas sous contraceptif hormonal, il ne l'était pas depuis au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude et acceptait de suivre ce régime sans modification durant la durée de l'étude (suivi de 6 mois)
- Le sujet acceptait et était à même de remplir les conditions de suivi indiquées dans la section du plan d'étude du protocole
- Le sujet acceptait de signer un formulaire de consentement

**Les sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin devaient également remplir tous les critères suivants pour pouvoir participer à l'étude :**

- Le sujet n'avait pas de projet de grossesse
- Les niveaux de créatinine étaient normaux
- Si le sujet était sous contraceptif hormonal, il l'était depuis ≥ 3 mois avant l'inclusion dans l'étude et acceptait de suivre ce régime sans modification durant la durée de l'étude (suivi de 6 mois)

**Les sujets du bras de myomectomie pouvaient également remplir les critères suivants tout en restant éligibles à l'étude :**

- Sujets dont le symptôme était une stérilité liée aux fibromes
- Les sujets traités par agonistes de la gonadolibérine (par exemple Lupron Depot™, leuproréline acétate, suspension à effet retard) pouvaient participer si leur traitement avait commencé avant la procédure mais après qu'ils aient répondu au questionnaire de qualité de vie et dans l'intervalle de 60 jours
- Les fibromes pouvaient être retirés par myomectomie laparoscopique

**Critères d'exclusion**

**Les sujets qui remplissaient l'un des critères suivants ont été exclus de l'étude :**

- Le ou les fibromes ne pouvaient être retirés que par myomectomie hystéroscopique
- Infection pelvienne active
- Tumeur maligne gynécologique observée ou soupçonnée
- Masse pelvienne non diagnostiquée hors de l'utérus (supposée non fonctionnelle par nature)
- Saignement menstruel anormal inexpliqué
- Infection chronique ou aiguë (par exemple reins, vessie, poumons, etc.)
- Sujet souffrant de coagulopathie
- Antécédents d'irradiation pelvienne
- Score de la société américaine des anesthésistes (ASA, American Society of Anesthesiologists) supérieur ou égal à IV
- Valeur FSH ≥ 40 IU/l
- Participation à une autre étude concernant un médicament ou un dispositif de recherche

**Les sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin qui remplissaient l'un des critères supplémentaires suivants ont été exclus de l'étude :**

- Fistule artérioveneuse utérine.
- Allergie grave connue au produit de contraste.
- Fibrome pédiculé sous-séreux (l'attachement à l'utérus est inférieur à 30 % du diamètre le plus grand du fibrome).

**Critères d'inclusion supplémentaires pour poursuivre la participation :**

- Les sujets ont dû remplir le questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins de référence afin de participer à l'étude.
- Les sujets ont dû obtenir un score de référence pour l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du questionnaire de qualité de vie ≤ 90 points, à l'exception des sujets du bras de myomectomie dont les fibromes étaient une cause de stérilité et qui pouvaient ne pas présenter les symptômes de volume/pression ou de saignement menstruel anormal.
- Les femmes des deux bras ne devaient pas être enceintes et ceci devait être confirmé par un test de grossesse le jour de la procédure, mais avant celle-ci.

Les données démographiques (Tableau 1) ainsi que les antécédents médicaux, gynécologiques et menstruels des sujets remplissant tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion ont été recueillis ; une évaluation des symptômes, un examen par imagerie et des tests en laboratoire ont également été effectués avant le traitement.

Tous les sujets ont été soumis à une imagerie par résonance magnétique (IRM) de référence avant la procédure d'embolisation ou de myomectomie. Tous les films d'IRM ont été envoyés à un laboratoire central pour évaluation afin de fournir une analyse des mesures cohérente et impartiale.

Les sujets ont été évalués à 3 et 6 mois durant l'étude. Les sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin ont été suivis annuellement sur une durée allant jusqu'à trois ans pour évaluer les résultats à long terme.

**Tableau 1. Données démographiques des sujets**

	Bras d'embolisation de fibrome utérin (N=149)	Bras de myomectomie (N=60)
<b>Âge</b>		
Moyenne	43,9	38,2
Écart type	3,58	5,16
<b>Race/ethnie</b>		
Caucasienne	71 (47,7 %)	22 (36,7 %)
Afro-américaine	65 (43,6 %)	29 (48,3 %)
Hispanique	8 (5,4 %)	4 (6,7 %)
Asiatique	3 (2,0 %)	3 (5,0 %)
Amérindienne	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Autre	2 (1,3 %)	1 (1,7 %)
<b>Taille (pouces)</b>		
Moyenne	64,9	64,4
Écart type	2,78	3,23
<b>Poids (livres)</b>		
Moyenne	159,7	165,9
Écart type	32,10	41,45
<b>Traitement pour fibrome antérieur</b>		
Myomectomie antérieure	24 (16,1 %)	7 (11,7 %)
Myolyse	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Dilatation et curetage	44 (29,5 %)	14 (23,3 %)
Cystectomie ovarienne	6 (4,0 %)	2 (3,3 %)
Fulguration ou ablation de l'endomètre	6 (4,0 %)	1 (1,7 %)

	Bras d'embolisation de fibrome utérin (N=149)	Bras de myomectomie (N=60)
Ligature des trompes	28 (18,8 %)	1 (1,7 %)
Salpingo-ovariectomie	1 (0,7 %)	2 (3,3 %)
Autre	30 (20,1 %)	17 (28,3 %)
<b>Durée du saignement menstruel (jours)</b>		
Moyenne	7,0	6,2
Écart type	2,67	2,47
<b>Symptôme dominant</b>		
Saignement anormal	77 (51,7 %)	20 (33,3 %)
Volume/pression	38 (25,5 %)	16 (26,7 %)
Douleur pelvienne	29 (19,5 %)	18 (30,0 %)
Stérilité	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Autre	5 (3,4 %)	4 (6,7 %)
<b>Durée du symptôme dominant (mois)</b>		
Moyenne	27,7	36,5
Écart type	37,64	43,73
Médiane	12,0	24,0
Minimum	0,03	0,07
Maximum	204	252
<b>Nombre de fibromes présents</b>		
Aucun	2 (1,3 %)**	1 (1,7 %)**
Un	9 (6,0 %)	5 (8,3 %)
Deux	10 (6,7 %)	4 (6,7 %)
Trois	10 (6,7 %)	8 (13,3 %)
Quatre	10 (6,7 %)	7 (11,7 %)
Cinq	6 (4,0 %)	2 (3,3 %)
Six à dix	27 (18,1 %)	14 (23,3 %)
> Dix	75 (50,3 %)	13 (21,7 %)
Absent	0 (0,0 %)	6 (10,0 %)
<b>Emplacement du premier fibrome dominant</b>		
Intramural	88 (59,1 %)	26 (43,3 %)
Sous-muqueux	1 (0,7 %)	3 (5,0 %)
Sous-muqueux pédiculé	17 (11,4 %)	2 (3,3 %)

	Bras d'embolisation de fibrome utérin (N=149)	Bras de myomectomie (N=60)
Sous-séreux	8 (5,4 %)	8 (13,3 %)
Sous-séreux pédiculé	31 (20,8 %)	13 (21,7 %)
Autre	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Non déterminé	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Absent	2 (1,3 %)	7 (11,7 %)
<b>Taille du fibrome dominant (cm<sup>3</sup>)</b>		
N	147	53
Moyenne	182,12	226,92
Écart type	208,978	196,394
Médiane	114,72	185,75
Minimum	0,63	6,45
Maximum	1116,91	869,95

Remarque : \*un sujet a passé une échographie de référence ayant révélé la présence de fibromes, et ce avant son inclusion dans l'étude et la procédure d'embolisation de fibrome utérin. Un autre sujet a subi une IRM ayant révélé la présence de fibromes, et ce avant son inclusion dans l'étude et la procédure d'embolisation de fibrome utérin. Après l'inclusion et le traitement, le laboratoire central n'a pas pu mesurer les fibromes de ces deux sujets après examen de leur IRM de référence. Le laboratoire central a noté l'absence de fibromes mesurables et la présence d'adénomyose.\*\*Le laboratoire central n'a pas pu mesurer les fibromes chez un sujet du bras de myomectomie en raison de l'alération de son IRM de référence qui n'a par conséquent pas pu être examinée.

#### Résultats de l'étude

Cent quarante-neuf (149) sujets à l'embolisation de fibrome utérin et 60 sujets à la myomectomie ont été pris en compte dans le projet thérapeutique et inclus dans la soumission à la FDA.

#### Informations concernant la procédure, la sortie et le rétablissement

Pour la majorité (96,6 %) des procédures d'embolisation de fibrome utérin, les chercheurs ont utilisé l'approche par l'artère fémorale droite, tandis que 3,4 % ont utilisé l'approche bilatérale par l'artère fémorale commune. La majorité (63,1 %) des particules d'embolisation Contour™ utilisées durant l'étude étaient de 355 à 500 microns, tandis que 24,1 % étaient de 500 à 710 microns et 12,7 % de 250 à 355 microns. Plusieurs tailles de particules d'embolisation Contour ont été utilisées pour la plupart des procédures d'embolisation de fibrome utérin.

La majorité des sujets à l'embolisation de fibrome utérin (96,0 %) étaient sous sédation durant la procédure, 38,9 % étaient sous anesthésie locale, 11,4 % sous anesthésie épidurale, 0,7 % sous anesthésie générale et 6,0 % sous une autre forme d'anesthésie. La majorité (98,3 %) des sujets à la myomectomie étaient sous anesthésie générale durant la procédure, 1,7 % sous anesthésie locale et 3,3 % sous anesthésie épidurale. Dans quelques procédures d'embolisation et de myomectomie, plusieurs formes d'anesthésie ont été utilisées.

La durée totale moyenne de la procédure pour les sujets à l'embolisation de fibrome utérin a été de 83,9 minutes (écart type de 47,44, plage allant de 13 à 240 minutes), ce qui

est inférieur à celle des sujets du bras de myomectomie (141,6 minutes, écart type de 69,64, plage allant de 45 à 402 minutes).

La durée moyenne du séjour hospitalier pour les sujets à l'embolisation de fibrome utérin a été de 23,8 heures (écart type de 11,02, plage allant de 5 à 60 heures), ce qui est inférieur à celle des sujets du bras de myomectomie (61,6 heures, écart type de 32,89, plage allant de 6 à 196 heures).

#### Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Sur les 149 sujets à l'embolisation de fibrome utérin admis dans le projet thérapeutique, 130/149 (87,2 %) sont allés au terme du suivi de 6 mois. Sur ces 130 sujets, 121/149 (81,2 %, IC de 95 % [74,00 %, 87,13 %]) ont obtenu le résultat escompté, à savoir une augmentation  $\geq$  5 points du score de l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins. Pour 28 (18,8 %) sujets, la procédure n'a pas été considérée comme une réussite à 6 mois ; 8/149 (5,4 %) n'ont pas atteint une augmentation  $\geq$  5 points du score de l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins valide, 2/149 (1,3 %) n'ont jamais été traités par embolisation le jour de la procédure et ont été considérés comme des défaillances techniques, 10/149 (6,7 %) ont été perdus de vue, 4/149 (2,7 %) ont rétracté leur consentement, 1/149 (0,7 %) a subi une myomectomie post-procédure, 2/149 (1,3 %) ont subi une hystérectomie post-procédure, et 1/149 (0,7 %) a été exclu de l'analyse en raison d'un manquement important au protocole qui aurait pu compromettre l'exactitude des données le concernant. Le tableau 2 présente les taux de réussite pour ce qui est de l'amélioration du score relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes.

**Tableau 2. Critère d'évaluation principal de l'efficacité : amélioration du score relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes - taux de réussite**

Évolution du score relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes	Taux de réussite à 6 mois n/149 (%)
<b>Considérée comme une réussite</b>	
Augmentation $\geq$ 5 points	121 (81,2 %)
<b>Considérée comme un échec</b>	
Augmentation < 5 points	8 (5,4 %)
Défaillance technique de la procédure (pas de traitement par embolisation)	2 (1,3 %)
Perdus de vue	10 (6,7 %)
Retrait du consentement	4 (2,7 %)
Myomectomie post-procédure	1 (0,7 %)
Hystérectomie post-procédure	2 (1,3 %)
Manquement important au protocole qui aurait pu compromettre l'exactitude des résultats	1 (0,7 %)

#### CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES AVEC RÉSUMÉ SUR L'INNOCUITÉ

81,2 % (121/149) des sujets à l'embolisation de fibrome utérin ont connu sur la période de 6 mois une augmentation  $\geq$  5 points entre leur entrée dans l'étude et 6 mois post-procédure du score de l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du

questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins, contre 75,0 % (45/60) pour les sujets à la myomectomie ( $p=0,315$ ).

Dans l'ensemble, les sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin ont repris leurs activités normales le plus rapidement que ceux du bras de myomectomie. Le nombre médian de jours avant la reprise des activités normales pour le bras d'embolisation a été de 9,5 jours, contre 39,5 jours pour le bras de myomectomie. Toutefois, si on limite cette comparaison à la tranche d'âge de 36 à 40 ans en vue d'éliminer le risque de facteur parasite dû à l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre le bras d'embolisation (médiane = 17,5) et le bras de myomectomie (médiane = 26,5).

En raison de l'importante non-normalité de la taille des fibromes dominants à l'entrée dans l'étude, à 3 mois et à 6 mois ( $p < 0,05$ ), la modification médiane de la taille des fibromes entre l'entrée dans l'étude et 3 ou 6 mois a été évaluée à l'aide du test de rang de Wilcoxon. La taille médiane du fibrome dominant chez les sujets à l'embolisation de fibrome utérin a diminué de façon importante entre l'entrée dans l'étude et 3 et 6 mois après la procédure ( $p < 0,05$ ). Elle était de 116,9 cm<sup>3</sup> (à l'entrée dans l'étude) contre 61,5 cm<sup>3</sup> (à 3 mois) et 49,1 cm<sup>3</sup> (à 6 mois). Cela représente une diminution de 39,2 % de la taille du fibrome entre l'entrée dans l'étude et 3 mois, et de 52,4 % entre l'entrée dans l'étude et 6 mois.

Le volume utérin total des patientes traitées par embolisation de fibrome utérin a diminué de façon importante entre l'entrée dans l'étude et 3 et 6 mois après la procédure (valeurs  $p < 0,001$ ). Dans le bras d'embolisation de fibrome utérin, on a observé une diminution moyenne du volume utérin de 30,0 % entre l'entrée dans l'étude et 3 mois, et de 38,6 % entre l'entrée dans l'étude et 6 mois.

Les scores de ménorragie chez les patientes traitées par embolisation de fibrome utérin et par myomectomie ont diminué de façon importante entre l'entrée dans l'étude et 3 et 6 mois après la procédure ( $p < 0,001$ ). Dans le bras d'embolisation de fibrome utérin, on a observé une diminution du score de ménorragie de 49,2 % entre l'entrée dans l'étude et 3 mois, et de 55,2 % entre l'entrée dans l'étude et 6 mois.

Le nombre de jours d'arrêt maladie des sujets du bras d'embolisation de fibrome utérin était bien inférieur à celui des sujets du bras de myomectomie. Le nombre moyen de jours d'arrêt maladie était de 9,9 jours pour le bras d'embolisation de fibrome utérin, contre 37,0 jours pour le bras de myomectomie ( $p < 0,001$ ).

## ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

Aucun effet indésirable non prévu lié au dispositif n'a été signalé durant l'étude.

Le taux d'événements indésirables rapporté pour le bras de myomectomie était bien plus important que celui du bras d'embolisation de fibrome utérin pour un nombre de sujets présentant au moins un événement indésirable ( $p < 0,05$ ). Trente-sept des 149 sujets à l'embolisation (24,8 %) ont connu au moins un événement indésirable, contre 24 des 60 (40,0 %) sujets à la myomectomie.

Vingt-quatre des 53 événements indésirables (45,3 %) signalés pour le bras d'embolisation de fibrome utérin étaient liés à la procédure, contre 22/43 (51,2 %) pour le bras de myomectomie. Aucun événement indésirable lié au dispositif n'a été signalé pour le bras d'embolisation durant l'étude.

6/149 (4,0 %) sujets ont connu des événements indésirables majeurs dans le bras d'embolisation de fibrome utérin, et 1/60 (1,7 %) dans le bras de myomectomie ( $p > 0,05$ ). Sur les 6 événements indésirables majeurs du bras d'embolisation, 3/6 ont été classés comme étant liés à la procédure, 1/6 comme n'étant pas lié à la procédure, et 2/6 comme étant des troubles préétablis à la procédure/nouvelles manifestations. L'événement indésirable majeur du bras de myomectomie a été classé comme étant lié à la procédure.

Aucun des sujets à l'embolisation de fibrome utérin avec des valeurs FSH normales et des cycles menstruels réguliers lors de l'inclusion dans l'étude n'a présenté de signes et de symptômes de défaillance ovarienne (par exemple, valeurs FSH élevées [signe], aménorrhée ou bouffées de chaleur [symptômes]) suite à la procédure.

**Tableau 3. Nombres et types d'événements indésirables classés comme étant liés à la procédure d'embolisation de fibrome utérin**

Description de l'événement	Nb d'événements
Hématome	2
Syndrome post-embolisation	4
Fibrome prolabé	3
Infection urinaire	4
Écoulement vaginal	2
Autre*	9

\*Cette catégorie comprend les événements survenus une seule fois : aménorrhée, crampes abdominales, antécipisme de l'artère utérine gauche, bouffées de chaleur, douleur réfractaire, menstruations irrégulières, défaillance ovarienne, douleur cuisante sur le côté gauche de la région pelvienne durant les rapports sexuels, thrombose veineuse superficielle, douleur au mollet gauche.

## SUIVI À LONG TERME

### Présence des sujets au suivi à long terme

Des informations de suivi à long terme ont été recueillies à 1, 2 et 3 ans pour le bras d'embolisation de fibrome utérin. 120/149 (80,5 %) des sujets traités par embolisation de fibrome utérin se sont présentés à la visite de suivi d'1 an, 102/149 (68,5 %) se sont présentés à la visite de suivi de 2 ans, et 90/149 (60,4 %) se sont présentés à la visite de suivi de 3 ans. Le tableau 4 récapitule la présence des sujets sur toute la période de 3 ans.

**Tableau 4. Présence des sujets**

	Particules d'embolisation Contour™ <sup>TM</sup> N
<b>Population du projet thérapeutique</b>	149
Suivi à long terme à 6 mois	130
Sujets ne s'étant pas présentés à la visite	-1
Perdus de vue	-9
Suivi à long terme à 12 mois	120
Sujets ne s'étant pas présentés à la visite	-5



Sujets précédemment classés comme perdus de vue revenus à 24 mois	2
Sujets s'étant volontairement rétractés	-16
Sujets absents à la visite de suivi à 12 mois revenus à 24 mois	1
Suivi à long terme à 24 mois	102
Perdus de vue	-17
Sujets absents à la visite de suivi à 24 mois revenus à 36 mois	5
Suivi à long terme à 36 mois	90

#### Efficacité à long terme

Le critère d'évaluation principal de l'étude étant fixé à 6 mois, les données de suivi à long terme (à 1, 2 et 3 ans) recueillies ne concernaient que les complications, le questionnaire de saignements menstruels (Ruta), l'élément relatif aux symptômes généraux liés aux fibromes du questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins, les symptômes de nouveaux fibromes/de réapparition des fibromes, les traitements supplémentaires et les informations relatives à la grossesse.

L'évolution de tous les résultats du questionnaire de qualité de vie avec fibromes utérins (à l'exception des bouffées de chaleur) par rapport à l'entrée dans l'étude s'est avérée significative d'un point de vue statistique ( $p < 0,05$ ) au suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans dans le bras des patientes traitées par embolisation de fibrome utérin. Cela indique une tendance continue à une amélioration significative des résultats du questionnaire de qualité de vie entre l'entrée dans l'étude et la visite de suivi à 3 ans. Le tableau 5 récapitule les statistiques d'évolution post-commercialisation par rapport à l'entrée dans l'étude des évaluations de la qualité de vie spécifiques aux fibromes pour le bras d'embolisation de fibrome utérin.

**Tableau 5. Évolution post-commercialisation par rapport à l'entrée dans l'étude des évaluations de la qualité de vie spécifiques aux fibromes**

Symptômes généraux*	N	Moyenne	Écart type	Min.	Max.
3 mois	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 mois	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 an	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 ans	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 ans	87	35,0**	18,7	-5,7	79,9

Remarque : \*Scores supérieurs = Meilleur fonctionnement/Moins d'interférences/Moins de symptômes/ Moins de détresse \*\*Significatif d'un point de vue statistique avec valeur  $p < 0,05$ .

L'évolution du score de ménorragie par rapport à l'entrée dans l'étude s'est avérée significative d'un point de vue statistique ( $p < 0,05$ ) au suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans dans le bras des patientes traitées par embolisation de fibrome utérin, indiquant une tendance continue à une amélioration significative entre l'entrée dans l'étude et la visite de suivi à 3 ans. Le tableau 6 récapitule les statistiques relatives aux évaluations post-commercialisation du score de saignement du questionnaire sur la ménorragie pour le bras d'embolisation de fibrome utérin.

**Tableau 6. Score de saignement au questionnaire post-commercialisation sur la ménorragie**

Évolution par rapport au score de ménorragie de référence	N	Moyenne	% d'évolution	Écart type	Min.	Max.	Valeur p
3 mois	139	-24,5**	-49,3 %	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 mois	129	-26,6**	-55,3 %	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 an	113	-28,6**	-61,1 %	15,1	-65,0	3,3	< 0,001
2 ans	94	-28,6**	-61,0 %	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 ans	79	-28,9**	-60,9 %	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Remarque : \*\*Significatif d'un point de vue statistique avec valeur  $p < 0,05$ .

#### Réapparition des symptômes, complications et grossesse post-commercialisation

Les sujets de l'étude ont fait l'objet d'évaluations sur la réapparition des symptômes, les complications et la grossesse à 1, 2 et 3 ans après la procédure. Le tableau 7 récapitule les résultats obtenus à l'évaluation clinique effectuée par le médecin :

**Tableau 7. Réapparition des symptômes post-commercialisation**

Symptômes de réapparition/nouveaux fibromes	Particules d'embolisation Contour™, bras d'embolisation de fibrome utérin (N=149)		
	Année 1 (n=120)	Année 2 (n=102)	Année 3 (n=88)
Oui	15 (12,5 %)	14 (13,7 %)	13 (14,8 %)
Non	105 (87,5 %)	88 (86,3 %)	75 (85,2 %)
Absents	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Autres symptômes	Année 1	Année 2	Année 3
Oui	13 (10,8 %)	16 (15,7 %)	15 (17,0 %)
Non	107 (89,2 %)	86 (84,3 %)	73 (83,0 %)
Absents	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nouveaux traitements	Année 1	Année 2	Année 3
Oui	2 (1,7 %)	6 (5,9 %)	3 (3,4 %)
Non/absents	118 (98,3 %)	96 (94,1 %)	85 (96,6 %)
Traitement spécifique	Année 1	Année 2	Année 3
Nouvelle embolisation de fibrome utérin	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Myomectomie	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,1 %)
Hystérectomie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hystérectomie	0 (0,0 %)	2 (2,0 %)	2 (2,3 %)
Traitement médicamenteux	2 (1,7 %)	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Autre	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 8. Complications et grossesse post-commercialisation**

Complications liées à la procédure d'embolisation de fibrome utérin	Particules d'embolisation Contour™, bras d'embolisation de fibrome utérin (N=149)		
	Année 1 (n=120)	Année 2 (n=102)	Année 3 (n=88)
Oui	*3 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Non	117 (97,5 %)	102 (100,0 %)	88 (100,0 %)
Absentes	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Grossesse	Année 1	Année 2	Année 3
Oui	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	**1 (1,1 %)
Non	119 (99,2 %)	102 (100,0 %)	87 (98,9 %)
Indéterminé	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Absente	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Résultat spécifique	Année 1	Année 2	Année 3
Complications	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sans complications	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
Avortement thérapeutique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Avortement spontané	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Remarque : \*03U06-50d1 métallique dans la bouche le mois dernier. 09U04 « Je sens quelque chose » sur le haut de la jambe droite, sous l'aîne du côté droit. 10U11 « Début des symptômes de ménopause ». \*\*Sujet 03U3-Grossesse signalée à la visite de suivi à 3 ans.

## REFFÉRENCES

### Indications d'embolisation de fibrome utérin

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. *BJOG* 2002; 109:1262-1272.
- Goodwin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. *JVIR* 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. *AJR* 2000; 175: 767 773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *JVIR* 1999; 10: 1149-1157.

### Autres indications

- Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol/PVA™ thermoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. *JVIR* 1999;10:793-798.
- Tadavarthi SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology* 1974; 111: 13-16.
- Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. *JVIR* 1999; 10: 397-403.
- Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. *JVIR* 1998; 9: 263-269.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *JVIR* 2001; 12: 195-200.
- Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1255-1262.
- Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
- Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25(1):17-25.
- Maddoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227(1):251-60.

## GARANTIE

Boston Scientific Corporation (BSC) garantit que cet instrument a été conçu et fabriqué avec un soin raisonnable. **Cette garantie remplace et exclut toute autre garantie non expressément formulée dans le présent document, qu'elle soit explicite ou implicite en vertu de la loi ou de toute autre manière, y compris notamment toute garantie implicite de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier.** La manipulation, le stockage, le nettoyage et la stérilisation de cet instrument ainsi que les facteurs relatifs au patient, au diagnostic, au traitement, aux procédures chirurgicales et autres domaines hors du contrôle de BSC, affectent directement l'instrument et les résultats obtenus par son utilisation. Les obligations de BSC selon les termes de cette garantie sont limitées à la réparation ou au remplacement de cet instrument. BSC ne sera en aucun cas responsable des pertes, dommages ou frais accessoires ou indirects découlant de l'utilisation de cet instrument. BSC n'assume, ni n'autorise aucune tierce personne à assumer en son nom, aucune autre responsabilité ou obligation supplémentaire liée à cet instrument. **BSC ne peut être tenu responsable en cas de réutilisation, de retraitement ou de résterilisation des instruments et n'assume aucune garantie, explicite ou implicite, y compris notamment toute garantie de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier concernant ces instruments.**

Lupron Depot est une marque commerciale de Tap Pharmaceuticals, Inc.

## INHALT

WARNHINWEIS .....	36
BESCHREIBUNG DER VORRICHTUNG .....	36
VERWENDUNGSZWECK/INDIKATIONEN .....	36
KONTRAINDIKATIONEN .....	36
BESONDERE KONTRAINDIKATIONEN FÜR UTERUSMYOM- EMBOLISATION (UFE – UTERINE FIBROID EMBOLIZATION) .....	36
MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN .....	37
BESONDERE MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN BEI UFE .....	37
WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN .....	37
FÜR ALLE INDIKATIONEN GELTENDE VORSICHTSMASSNAHMEN .....	38
GEBRAUCHSANWEISUNG .....	39
LIEFERFORM .....	39
KLINISCHE STUDIEN .....	39
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE EINSCHLIESSLICH ZUSAMMENFASSUNG DER SICHERHEIT .....	43
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE .....	43
LANGFRISTIGE NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN .....	44
LITERATURHINWEISE .....	45
GARANTIE .....	46

# Contour™

## Embolisationspartikel

**Rx ONLY**

**Vorsicht:** Laut Bundesgesetz der USA darf diese Vorrichtung ausschließlich an einen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden.

### WARNHINWEIS

Der Inhalt wurde durch Bestrahlung STERILISIERTE. Bei beschädigtem sterilem Verpackungssiegel nicht verwenden. Im Falle von Beschädigungen Kontakt mit einem Vertreter von Boston Scientific aufnehmen.

Für den einmaligen Gebrauch. Nicht wiederverwenden, wiederaufbereiten oder resterilisieren. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann eine Beeinträchtigung der strukturellen Unversehrtheit der Vorrichtung und/oder ein Versagen der Vorrichtung zur Folge haben, was wiederum zu Erkrankungen, Verletzungen oder zum Tod des Patienten führen kann. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation der Vorrichtung erhöht ebenfalls das Kontaminationsrisiko bzw. das Risiko einer Infektion des Patienten oder einer Kreuzinfektion. Hierzu gehört u. a. die Übertragung von Infektionskrankheiten von Patient zu Patient. Eine Kontamination der Vorrichtung kann zu Verletzungen, Erkrankungen oder zum Tod des Patienten führen.

Nach dem Gebrauch das Produkt und die Verpackung gemäß den Bestimmungen des Krankenhauses, administrativen und/oder örtlichen Regelungen entsorgen.

### BESCHREIBUNG DER VORRICHTUNG

Die Contour-Embolisationspartikel sind unregelmäßig geformte Embolisationsvorrichtungen aus Polyvinylalkohol. Diese Vorrichtungen sind dazu vorgesehen, im Anschluss an eine selektive Platzierung mittels einer Reihe von Infusionskathetern einen Gefäßverschluss oder eingeschränkten Blutfluss in den Zielgefäßen zu bewirken.

Die Contour-Embolisationspartikel sind steril verpackt, 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) Trockenvolumen pro Fläschchen in einem Abziebbeutel.

Es ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht erneut sterilisieren. Unbenutzte Materialien entsorgen.

Die Contour-Embolisationspartikel sind in den unten aufgeführten Größen erhältlich und werden als Packung mit zwei Fläschchen oder als Packung mit fünf Fläschchen geliefert.

### Inhalt

- Fläschchen mit Contour-Embolisationspartikel

Größe	Mindest-ID des kompatiblen Katheters
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 in) (z. B. Renegade™ 18-Mikrokatheter, Renegade STC-Mikrokatheter)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 in) (z. B. Renegade HI-FLO™-Mikrokatheter)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1,12 mm (0,044 in) (z. B. Imager™ II-Katheter)

Erhöhtliche Größen der Contour-Embolisationspartikel – erforderlicher Mindest-ID des Katheters

### VERWENDUNGSZWECK/INDIKATIONEN

Die Contour-Embolisationspartikel werden für die Embolisation von peripheren hypervaskulären Tumoren, einschließlich Leiomyoma uteri, und peripheren arteriovenösen Malformationen (AVM) eingesetzt.

Für die Behandlung von Leiomyoma uteri keine Partikel verwenden, die kleiner als 355 Mikrometer sind.

### KONTRAINDIKATIONEN

Für alle peripheren Indikationen gelten folgende Kontraindikationen:

1. Die Gefäßanatomie oder der Blutfluss verhindert eine stabile, selektive Positionierung der Contour-Embolisationspartikel oder des Katheters
2. Vorliegen eines Gefäßspasmus
3. Vorliegen von Blutungen
4. Vorliegen einer schwerwiegenden atheromatösen Erkrankung
5. Vorliegen von zuführenden Arterien, die kleiner als die distalen Abzweigungen sind, aus denen sie hervorgehen
6. Vorliegen von Nebengefäßbahnen, die normale Bereiche während einer Embolisation gefährden können
7. Vorliegen von Arterien, die die Läsion versorgen, aber nicht groß genug sind, um die Contour-Embolisationspartikel aufzunehmen
8. Vaskulärer Widerstand peripher zu den zuführenden Arterien, der die Passage von Contour-Embolisationspartikeln in die Läsion verhindert
9. In arteriovenösen Stunts mit großem Durchmesser
10. In den Pulmonalgefäßen
11. Patienten-Intoleranz im Hinblick auf Okklusionsverfahren

### BESONDERE KONTRAINDIKATIONEN FÜR UTERUSMYOM-EMBOLISATION (UFE – UTERINE FIBROID EMBOLIZATION)

1. Schwangerschaft
2. Verdacht auf Beckenentzündung oder andere akute Beckeninfektionen

3. Vorliegen eines bösartigen Tumors im Beckenbereich
4. Neoplasie oder Hyperplasia endometrii
5. Vorliegen eines oder mehrerer submukosaler Myome mit mehr als 50 % Wachstum in die Gebärmutterhöhle
6. Vorliegen von gestielten serösen Myomen als dominant(e)s Myom(en)
7. Myome mit signifikanten zuführenden Nebengefäßen außer den Gebärmutterarterien

#### **MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN**

Zu den möglichen Komplikationen bei einer Embolisation gehören unter anderem:

1. Fremdkörperreaktionen (d. h. Schmerzen, Ausschlag), die eine medizinische Intervention erforderlich machen
2. Allergische Reaktionen auf Kontrastmittel
3. Infektionen, die eine medizinische Intervention erforderlich machen
4. Komplikationen im Zusammenhang mit der Kathetereinführung (z. B. Hämatome an der Eintrittsstelle, Blutgerinnselbildung an der Katheterspitze und nachfolgende Verschiebung, Gefäßspasmus sowie Nervenverletzungen und/oder Durchblutungsstörungen, die Verletzungen des Beins zur Folge haben können)
5. Unerwünschter Rückfluss bzw. Passage der Contour™-Embolisationspartikel in Arterien, die an die Zielläsion angrenzen, oder durch die Läsion in andere Arterien oder Arteriensysteme
6. Ischämie an einer unerwünschten Stelle
7. Eine unvollständige Okklusion von Gefäßbetten oder -bereichen kann nach dem Eingriff gegebenenfalls zu Blutungen, der Entstehung von alternativen Gefäßbahnen, Rekanalisation oder einem erneuten Auftreten der Symptome führen
8. Gefäß- oder Läsionsruptur und Blutungen
9. Wiederkehrende Blutungen
10. Ischämischer Schlaganfall oder Myokardinfarkt
11. Tod

#### **BESONDERE MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN BEI UFE**

1. Postembolisationssyndrom
2. Scheidenausfluss
3. Gewebepassage, Myomablösung oder Ausscheidung des Myoms im Anschluss an die UFE
4. Temporäre oder permanente Einstellung der Menstruationsblutungen
5. Infektionen im Beckenbereich
6. Endometriumatrophie mit Amenorrhoe trotz Normalfunktion des Eierstocks
7. Komplikationen in der Schwangerschaft
8. Vorzeitiges Eierstockversagen (d. h. Klimakterium)
9. Nekrose des Uterus/Eierstocks

10. Uterusruptur
11. Intervention im Anschluss an die UFE zur Entfernung von nekrotischem Myomgewebe
12. Hysterektomie

---

#### **WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN**

Für alle peripheren Indikationen gelten folgende Warnhinweise:

- **VOR EINER EMBOLISATION MUSS ZUKÜNFTIGEN PATIENTEN ODER IHREN VERTRETEREN EINE EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG VORGELEGT WERDEN, IN DER DIE MÖGLICHEN KOMPLIKATIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER VERWENDUNG DIESES PRODUKTS DARGESTELLT WERDEN. EINE SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG IST ERFORDERLICH.**
- Die Sicherheit und Wirksamkeit der Contour-Embolisationspartikel ist für eine neurovaskuläre Verwendung nicht belegt.
- Wie bei allen Embolisationsmaterialien kann die Verwendung dieses Produkts eine Verletzung, eine dauerhafte Behinderung oder den Tod des Patienten bewirken.
- Ein Gefäßverschluss darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die über ausreichende Erfahrung mit interventionellen Okklusionsverfahren in dem Bereich verfügen, der embolisiert werden soll.
- Der Gesundheitszustand, die Gefäßbahnen und das gewünschte Embolisationsziel des Patienten müssen ausgiebig geprüft werden, um eine erfolgreiche Okklusion zu erreichen. Diese Überprüfung muss eine Angiographie vor Behandlungsbeginn einschließen, um das Vorliegen von potenziell gefährlichen Nebengefäßbahnen zu bestimmen. Die Embolisation darf nur dann durchgeführt werden, wenn diese Gefäßbahnen geschützt werden können.
- Nicht verwenden, wenn die sterile Schutzverpackung geöffnet oder beschädigt ist.
- Kleinere Contour-Embolisationspartikel können u. U. eher einen ischämischen Infarkt auslösen, da ein größeres Risiko besteht, dass Gefäße im vorkapillaren Bereich blockiert werden. Dieses Risiko besteht allerdings bei Contour-Embolisationspartikeln jeder Größe.
- Im Allgemeinen nimmt die Arterie bei fortschreitender Behandlung weniger Contour-Embolisationspartikel auf. Es kann eine proximale Verlangsamung oder ein Stillstand der Passage der Contour-Embolisationspartikel auftreten, wenn das Gefäß oder die Malformation durch zuvor eingesetzte Contour-Embolisationspartikel verschlossen wird oder wenn eine schwerwiegende atheromatöse Erkrankung vorliegt. Fortgesetzte Infusion kann zu einem ungewollten Rückfluss in kritische Arterien führen, wodurch das Risiko eines unerwünschten ischämischen Infarkts entsteht.
- Der sichere Endpunkt der Embolisation sollte nach ärztlichem Ermessen und ärztlicher Sorgfaltspflicht bestimmt werden. Vor dem Erreichen des vollständigen Gefäßverschlusses die Infusion beenden.
- Die Verwendung eines Applikationskatheters mit verjüngter Spitze ist zu vermeiden. Die Contour-Embolisationspartikel können sich an der Katheterspitze festsetzen und eine Blockierung verursachen.

- Eine „Verklumpung“ der Contour™-Embolisationspartikel oder eine Blockierung des Katheters kann auf das Volumen des verdünnten Kontrastmittels zurückzuführen sein. Sicherstellen, dass ausreichend Kontrastmittel-/Kochsalzlösungsmischung verwendet wird, damit sich die Contour-Embolisationspartikel frei bewegen und keine Aggregate bilden.
- Wenn eine Blockierung des Katheters auftritt, den Katheter aus dem Patienten entfernen. Die Injektion nicht erzwingen und keine Führungsdrähte oder anderen Instrumente anwenden, um die Blockierung zu lösen. Einen blockierten Katheter nicht mehr verwenden, da u. U. Schäden an der Vorrichtung entstanden sind.
- Eine unvollständige Okklusion von Gefäßbetten oder -bereichen kann nach dem Eingriff u. U. zu Blutungen, der Entstehung von alternativen Gefäßbahnen oder einem erneuten Auftreten der Symptome führen.
- Zur Überwachung des fortgesetzten Grades des Gefäßverschlusses sind Nachuntersuchungen des Patienten nach der Durchführung des Verfahrens erforderlich. Angiografie ist u. U. indiziert.
- Schwere wiewegende strahlungsbedingte Hautschädigungen des Patienten können durch langfristige Röntgendurchleuchtung, einen großen Patientendurchmesser, den Winkel der Röntgenaufnahmen und die mehrmalige Durchführung von Bildaufnahmen oder Radiogrammen ausgelöst werden. Die für das entsprechende durchgeführte Verfahren angemessene Strahlungsbelastung ist in Übereinstimmung mit den Protokollen der jeweiligen Einrichtung zu bestimmen. Gefährdete Patienten müssen ärztlich überwacht werden.
- Strahlungsbedingte Hautschädigungen beim Patienten können nachträglich auftreten. Patienten müssen über mögliche Nebeneffekte durch Strahlung aufgeklärt werden und im Falle des Auftretens von Symptomen über einen Ansprechpartner verfügen.

#### FÜR ALLE INDIKATIONEN GELTENDE VORSICHTSMASSNAHMEN

- Patienten mit bekannter Kontrastmittelallergie müssen vor Durchführung der Embolisation u. U. entsprechende Medikamente verabreicht werden.
- Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen sind u. U. zusätzliche Untersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung des Eingriffs sowie im Verlauf der Vor- und Nachsorge erforderlich:
  - A. Hämorrhagische Diathese oder Hyperkoagulabilität;
  - B. Immunschwäche.
- Steriles Produkt für den einmaligen Gebrauch. Ein geöffnetes Fläschchen darf nicht wiederverwendet werden. Das Produkt nicht verwenden, wenn Fläschchen, Schraubkappe oder Schalenverpackung beschädigt sind.
- Während der Vorbereitung des Produkts auf hygienisch einwandfreie Bedingungen achten und sorgfältig vorgehen, damit keine Verunreinigungen eingebracht werden.
- Die Größe der Partikel muss entsprechend der zu behandelnden Läsion und der bei der Angiographie vor Behandlungsbeginn ermittelten Maße ausgewählt werden.

- Für eine erfolgreiche Embolisationstherapie ist die Verwendung von hoch entwickelten Geräten zur Bildgebung erforderlich.
- Es müssen entsprechende Einrichtungen vorhanden sein, um potenzielle Verfahrenskomplikationen behandeln zu können.
- Obwohl davon ausgegangen wird, dass eine Langzeitembolisation der Gefäßstrukturen mit den Contour-Embolisationspartikeln erreicht wird, kann keine Garantie über die Dauerhaftigkeit, Heilung oder den Nutzen der Behandlung gegeben werden.

#### UFE-spezifische Warnhinweise im Hinblick auf Schwangerschaft (speziell für die Behandlung von Leiomyoma uteri)

- UFE (Uterine Fibroid Embolization – Uterusmyom-Embolisation) ist nicht geeignet für Frauen, die noch schwanger werden wollen. Über die Auswirkungen von UFE auf die Fähigkeit, schwanger zu werden und einen Fötus auszutragen, sowie auf die Entwicklung des Fötus liegen keine Erkenntnisse vor. Dieses Verfahren darf daher nur bei Frauen angewendet werden, die nicht mehr schwanger werden möchten.
- Wird eine Patientin nach der Durchführung von UFE schwanger, muss sie darüber aufgeklärt werden, dass ein erhöhtes Risiko von Frühgeburt, Geburt durch Kaiserschnitt, einer inkorrekten Lage des Babys und nach der Geburt auftretenden Blutungen bestehen kann.
- Durch die Devaskularisation des Uterusmyometriums aufgrund der UFE kann sich das Risiko von Uterusrupturen bei Frauen, die nach der Durchführung von UFE schwanger werden, erhöhen.

#### Weitere UFE-spezifische Warnhinweise

- Keine Partikel verwenden, die kleiner als 355 Mikrometer sind.
- Alle Patientinnen, bei denen eine Embolisation von Gebärmuttermyomen vorgenommen werden soll, müssen einer angemessenen gynäkologischen Untersuchung unterzogen werden (z. B. Entnahme einer Endometriumprobe bei Patientinnen mit anormaler Blutung, um das Vorliegen von Karzinomen auszuschließen).
- Durch die Devaskularisation des Uterusmyometriums aufgrund der UFE kann sich das Risiko von Uterusrupturen erhöhen.
- Die Diagnose eines Gebärmutter Sarkoms kann durch die Durchführung eines nicht-chirurgischen Verfahrens (wie UFE) zur Behandlung von Gebärmuttermyomen verzögert werden. Bei Patientinnen mit Hinweisen auf ein Sarkom (z. B. vorherige Bestrahlung des Beckens, Kernspintomographie-Ergebnisse, rasches Tumorwachstum, neu auftretende Gebärmuttervergrößerung nach Ende des Klimakteriums) müssen noch gründlichere Voruntersuchungen durchgeführt werden. Wiederholtes oder fortgesetztes Tumorwachstum im Anschluss an eine UFE muss als potenzieller Warnhinweis auf ein Sarkom verstanden werden und ein chirurgischer Eingriff sollte in Erwägung gezogen werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für UFE (Uterine Fibroid Embolization – Uterusmyom-Embolisation)**

- Es wird empfohlen, dass Patientinnen, bei denen eine Embolisation von Leiomyoma uteri durchgeführt wird, vor Durchführung der Embolisation darüber informiert werden, wer für die Nachbehandlung zuständig ist.
- UFE darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die in der Behandlung von Gebärmutterleiomyomen (Myomen/Fibromen) entsprechend geschult wurden.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko von ungewollter Retro-Migration der Contour™-Embolisationspartikel in andere Blutgefäße, wenn der Blutfluss der Gebärmutterarterie nachlässt. Die Embolisation muss abgebrochen werden, wenn die das Myom umgebende Gefäßstruktur nicht länger sichtbar ist, aber bevor eine vollständige Stase in der Gebärmutterarterie eintritt.

### **GEBRAUCHSANWEISUNG**

1. Vor dem Gebrauch die versiegelte Verpackung auf Unversehrtheit prüfen und sicherstellen, dass die Sterilität nicht beeinträchtigt ist.
2. Unter Verwendung der standardmäßigen Seldinger-Technik den Zugang zur Femoralarterie herstellen. Die gewählte Einführschleuse mit Ventil einführen, um den arteriellen Rückfluss zu steuern.
3. Vor dem Embolisationsverfahren eine angiographische Bewertung vor Behandlungsbeginn von dem mit der Zielläsion in Zusammenhang stehenden Gefäßsystem durchführen.
4. Die geeignete Größe der Contour Embolisationspartikel basierend auf den klinischen Gegebenheiten einschließlich Größe des Zielgefäßes und gewünschtem klinischen Ergebnis auswählen.
5. Einen geeigneten Applikationskatheter gemäß Standardprotokoll auswählen.
6. Den Applikationskatheter gemäß Standardverfahren unter Röntgendurchleuchtung bis zu der gewünschten Läsion verschieben.
7. Das Fäschchen mit den Applikationskatheter injizieren, um die Position und den Durchfluss zu bestätigen.

Das Fäschchen mit den Contour-Embolisationspartikeln öffnen und den Inhalt in einen sterilen Behälter überführen (z. B. eine Schale oder einen Spritzenkolben). Den Inhalt eines Fäschchens der Contour Embolisationspartikel mit Kontrastmittel/Kochsalzlösung mischen, um eine verdünnte Lösung zu erhalten. Zum Mischen die Spritze mehrmals umdrehen oder die Mischung vorsichtig durch einen Absperrhahn vor und zurück bewegen bzw. die Mischung in der Schale verühren.

Bei Verwendung der Spritze mit dem nächsten Schritt fortfahren. Bei Verwendung der Mischschale: Die Lösung in eine Applikationsspritze ziehen. Wenn die Applikation über einen Dreizeige-Absperrhahn erfolgen soll, die Lösung zuerst in eine Vorratspritze ziehen. Vor der Injektion sicherstellen, dass sich keine Luft mehr im System befindet. Die Vorrats- und/oder die Applikationsspritze gemäß Anweisungen an den Absperrhahn und/oder den Katheter anschließen. Den Inhalt der Applikationsspritze beobachten und sicherstellen, dass die Contour Embolisationspartikel gut verteilt sind und sich im schwebenden Zustand befinden.

8. Für alle Indikationen: Die Contour-Embolisationspartikel vorsichtig unter Röntgendurchleuchtung injizieren und dabei die Durchflussrate des Kontrastmittels beobachten. Wenn sich die Durchflussrate reduziert, die Infusion ebenfalls entsprechend reduzieren. Der sichere Endpunkt der Embolisation sollte nach ärztlichem Ermessen und ärztlicher Sorgfaltspflicht bestimmt werden. Vor dem Erreichen des vollständigen Gefäßverschlusses die Infusion beenden.

**Der UFE-spezifische Endpunkt** wird im Allgemeinen als vollständige Stase oder Fast-Stase angegeben, wobei die Gebärmutterhauptarterie patent bleibt, allerdings mit unwesentlichem Restdurchfluss. Zu diesem Endpunkt gehört im Allgemeinen eine angiographische Darstellung, in der die Gebärmutterarterie patent ist und alle ihre distalen Abzweigungen verschlossen sind. Wie bei allen Emboliepartikeln sollte der Katheter nach der Beendigung des Verfahrens zunächst noch circa 5 Minuten lang in der Gebärmutterarterie verbleiben, um den Endpunkt der Embolisation zu bestätigen, damit eine Beendigung zur falschen Zeit mit frühzeitiger Rekanalisation vermieden werden kann. Der Endpunkt sollte dann durch eine Injektion von Kontrastmittel und die Beobachtung unter Röntgendurchleuchtung bestätigt werden. Wird bei dieser Kontrastmittelinjektion eine Wiederherstellung des Durchflusses aufgrund von Neuverteilung festgestellt, können zusätzliche Embolisationspartikel zur Erreichung des angegebenen Endpunkts verabreicht werden.

---

**Vorsicht:** Eine „Verklemmung“ der Contour-Embolisationspartikel oder eine Blockierung des Katheters kann auf das Volumen des verdünnten Kontrastmittels zurückzuführen sein. Sicherstellen, dass ausreichend Kontrastmittel verwendet wird, damit sich die Contour-Embolisationspartikel frei bewegen und keine Aggregate bilden.

---

9. Wenn eine Blockierung des Katheters auftritt, den Katheter aus dem Patienten entfernen. Die Injektion nicht erzwingen und keine Führungsdrähte oder anderen Instrumente anwenden, um die Blockierung zu lösen. Einen blockierten Katheter nicht mehr verwenden, da u. U. Schäden an der Vorrichtung entstanden sind.
10. Nach Abschluss des Verfahrens den Katheter unter vorsichtiger Ansaugung aus dem Patienten entfernen, um sicherzustellen, dass Restpartikel während des Zurückziehens innerhalb des Katheterlumens verbleiben.

### **LIEFERFORM**

In ungeöffneter und unbeschädigter Verpackung sind Produkte von Boston Scientific steril. Die Verpackung garantiert Sterilität, solange der primäre Verpackungsbeutel des Produkts nicht geöffnet oder beschädigt wird. Bei geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden. Bei unvollständigem oder unleserlichem Etikett nicht verwenden. Kühl, trocken und vor Lichteinfall geschützt aufbewahren.

### **KLINISCHE STUDIEN**

#### **Zusammenfassung der klinischen Studien zu den Contour-Embolisationspartikeln**

#### **Zusammenfassung der klinischen UFE-Studie**

#### **Studiendesign**

Es wurde eine prospektive Studie in mehreren Studienzentren durchgeführt, um die Embolisation von Gebärmuttermyomen (Uterine Fibroid Embolization; UFE) unter Verwendung von Contour-Embolisationspartikeln zur Behandlung von symptomatischen

Gebärmuttermyomen zu untersuchen. Insgesamt 209 Frauen erhielten eine Anästhesie und wurden als die Intent-to-treat-Patientengruppe (ITT) bestimmt. Von diesen Frauen gehörten 149 zur UFE-Gruppe und 60 zur Myomektomie-Kontrollgruppe der Studie. Von den 149 UFE-Patientinnen wurden 2 Patientinnen nicht mit Embolisationspartikeln behandelt, sodass die Zahl der Patientinnen, deren symptomatische Gebärmuttermyome mit Contour™-Embolisationspartikeln behandelt wurden, 147 betrug. Gleichzeitig wurde in der nicht-randomisierten Kontrollgruppe an 60 Frauen eine Myomektomie (entweder Laparotomie oder Laparoskopie) zur Behandlung ihrer symptomatischen Gebärmuttermyome durchgeführt. Die Studie wurde in 16 Zentren durchgeführt, 11 Zentren führten UFEs durch und 10 Zentren führten Myomektomien durch.

In der Studie sollten die Sicherheit und Wirksamkeit der Contour-Embolisationspartikel bei der Verwendung zur Embolisation von Gebärmuttermyomen zur Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome untersucht werden.

#### Primärer Endpunkt der Studie

Der primäre in der Studie ausgewertete Endpunkt war die Verbesserung der myombedingten Symptome vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach dem Verfahren. Dazu wurde die Komponente der allgemeinen Myomsymptome (Overall Fibroid Symptom) eines validierten Fragebogens zur Lebensqualität mit Gebärmuttermyomen (Uterine Fibroid Quality of Life; UFQoL) verwendet. Studienteilnehmerinnen in der UFE-Gruppe agierten selbst als Kontrollinstanz und wurden sechs Monate nach dem Verfahren als erfolgreich bewertet, wenn sie im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn sechs Monate nach dem Verfahren einen um  $\geq 5$  Punkte höheren Wert in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFQoL erzielten, welche folgende Bewertungen umfasst:

- Starke Blutungen
- Unterleibsschwellungen
- Beckenschmerzen
- Rückenschmerzen
- Darmbeschwerden
- Häufiges Wasserlassen
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Mangelnder Appetit
- Hitzewallungen
- Vaginale Trockenheit
- Schmerzhaft Menstruation

#### Sekundäre Endpunkte umfassten:

- Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse sowohl bei der Myomektomie-Gruppe als auch bei der UFE-Gruppe
- Erfolgswerte für allgemeine Myomsymptome im Vergleich zwischen Myomektomie- und UFE-Gruppe sechs Monate nach dem Verfahren
- Lebensqualitätsbestimmungen bei der UFE- und Myomektomie-Gruppe drei und sechs Monate nach dem Verfahren
- Zeitdauer bis zur Wiederaufnahme von normalen Aktivitäten im Vergleich zwischen Myomektomie- und UFE-Gruppe

- Größenveränderung des dominanten Myoms sechs Monate nach dem Verfahren im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem Verfahren (UFE-Gruppe)
- Beziehung zwischen der Größenveränderung des dominanten Myoms und der myomspezifischen Bestimmung der Lebensqualität (UFE-Gruppe)

**Die Auswahlkriterien für Patientinnen zur Teilnahme an der Studie umfassten Folgendes:**

#### Einschlusskriterien

- Diagnose von symptomatischen Gebärmuttermyomen
- Aufzeichnung eines normalen Kontrollabstriches innerhalb der letzten zwölf Monate
- Menstruationszyklen innerhalb von 22 bis 35 Tagen (vor dem Klimakterium)
- Alter  $\geq 30$
- Wenn die Patientin zu diesem Zeitpunkt keine hormonellen Kontrazeptiva einnahm, wurde bestätigt, dass die Patientin bereits mindestens drei Monate vor der Aufnahme in die Studie keine hormonellen Kontrazeptiva eingenommen hatte, und sie verpflichtete sich, dies während der Dauer der Studie (bis zur Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten) nicht zu ändern.
- Die Patientin war bereit und in der Lage, die erforderlichen im Studienaufbau-Abschnitt des Protokolls beschriebenen Nachsorgeuntersuchungen einzuhalten.
- Die Patientin war bereit, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben.

**Patientinnen in der UFE-Gruppe mussten alle folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllen, um für die Teilnahme an der Studie ausgewählt zu werden:**

- Die Patientin will nicht mehr schwanger werden.
- Kreatininwerte lagen im normalen Bereich.
- Wenn die Patientin zu diesem Zeitpunkt hormonelle Kontrazeptiva einnahm, wurde bestätigt, dass die Patientin  $\geq$  drei Monate vor der Aufnahme in die Studie hormonelle Kontrazeptiva eingenommen hatte, und sie verpflichtete sich, dies während der Dauer der Studie (bis zur Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten) nicht zu ändern.

**Patientinnen in der Myomektomie-Gruppe konnten außerdem die folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllen und trotzdem für die Teilnahme an der Studie ausgewählt werden:**

- Patientinnen mit dem Symptom Unfruchtbarkeit in Verbindung mit Myomen.
- Patientinnen, die mit GnRH-Agonisten, z. B. Lupron Depot™ (Leuprolideacetat zur Depotversorgung), behandelt werden sollten, konnten teilnehmen, wenn ihre Therapie vor dem Verfahren, aber nach Ausfüllen des UFQoL-Fragebogens aufgenommen wurde und innerhalb des 60-Tage-Fensters verblieb.
- Myome könnten durch eine laparoskopische Myomektomie entfernt werden.

#### Ausschlusskriterien

**Patientinnen, bei denen ein oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen, wurden nicht in die Studie aufgenommen:**

- Myom(e) konnte(n) nur durch eine hysteroskopische Myomektomie entfernt werden.



- Akute Beckenentzündung.
- Bekannte oder vermutete bösartige gynäkologische Tumore.
- Nicht diagnostizierte Beckenmasse außerhalb des Uterus (erwartungsgemäß nicht funktional).
- Unerklärte anormale Menstruationsblutungen.
- Akute oder chronische Infektionen (z. B. der Niere, Blase, Lunge etc.).
- Patientinnen mit Koagulopathie.
- Krankengeschichte von Beckenbestrahlung.
- ASA (American Society of Anesthesiologists)-Wert größer als oder gleich IV.
- Random-FSH-Wert  $\geq$  40 IU/L.
- Teilnahme an einer anderen Studie zu einer Vorrichtung oder einem Medikament.

**Patientinnen der UFE-Gruppe, bei denen ein oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen, wurden nicht in die Studie aufgenommen:**

- Arteriovenöse Fistel im Uterus.
- Bekannte schwere Kontrastmittelallergie.
- Gestelltes subseröses Myom (Verbindung zum Uterus weniger als 30 % des größten Durchmessers des Myoms).

**Zusätzliche Einschlusskriterien für die fortgesetzte Teilnahme:**

- Die Patientinnen mussten den UFQoL vor Behandlungsbeginn ausfüllen, um an der Studie teilzunehmen.
- Die Patientinnen mussten vor Behandlungsbeginn einen Wert in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFQoL von  $\leq$  90 Punkten aufweisen, mit der Ausnahme von Myomektomie-Patientinnen, deren Myome Unfruchtbarkeit verursachten und die u. U. keine Symptome von Schwere-/Druckgefühl oder anormalen Menstruationsblutungen aufwiesen.
- Teilnehmerinnen in allen Gruppen durften nicht schwanger sein, was mit einem Schwangerschaftstest am Tag des Verfahrens, aber vor Beginn des Verfahrens bestätigt werden musste.

Für die Teilnehmerinnen, die alle Einschluss- und keine der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden vor der Behandlung Patientendaten (Tabelle 1), Krankengeschichte, gynäkologische Krankengeschichte, Menstruationsgeschichte, Symptombewertung, Bildauswertung sowie Laborwerte vor dem Verfahren zusammengestellt.

Alle Patientinnen mussten sich vor dem UFE- bzw. Myomektomieverfahren einer Kernspintomografie (MRT) vor Behandlungsbeginn unterziehen. Alle MRT-Filme wurden zur Bewertung in ein Zentrallabor geschickt, um eine konsistente und unvoreingenommene Messwertanalyse zu gewährleisten.

Die Patientinnen wurden während der Studie nach drei und nach sechs Monaten untersucht. Die Patientinnen in der UFE-Gruppe wurden dann jährlich für bis zu drei Jahre einer Nachsorgeuntersuchung unterzogen, um die Langzeitergebnisse zu bewerten.

**Tabelle 1 – Patientendaten der Studienteilnehmerinnen**

	UFE-Gruppe (N=149)	Myomektomie-Gruppe (N=60)
<b>Alter</b>		
Mittelwert	43,9	38,2
Standardabweichung	3,58	5,16
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>		
Kaukasisch	71 (47,7%)	22 (36,7%)
Afroamerikanisch	65 (43,6%)	29 (48,3%)
Hispanisch	8 (5,4%)	4 (6,7%)
Asiatisch	3 (2,0%)	3 (5,0%)
Amerikanische Ureinwohnerin	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Andere	2 (1,3%)	1 (1,7%)
<b>Größe (Zoll)</b>		
Mittelwert	64,9	64,4
Standardabweichung	2,78	3,23
<b>Gewicht (Pounds)</b>		
Mittelwert	159,7	165,9
Standardabweichung	32,10	41,45
<b>Vorherige Myombehandlung</b>		
Vorherige Myomektomie	24 (16,1%)	7 (11,7%)
Myolyse	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Dilatation & Kürettage	44 (29,5%)	14 (23,3%)
Zystektomie des Eierstocks	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Endometriumablation oder Fulguration	6 (4,0%)	1 (1,7%)
Tubenligatur	28 (18,8%)	1 (1,7%)
Salpingo-Oophorektomie	1 (0,7%)	2 (3,3%)
Andere	30 (20,1%)	17 (28,3%)
<b>Dauer der Menstruationsblutung (Tage)</b>		
Mittelwert	7,0	6,2
Standardabweichung	2,67	2,47
<b>Dominantes Symptom</b>		
Anormale Blutungen	77 (51,7%)	20 (33,3%)
Druck-/Schweregefühl	38 (25,5%)	16 (26,7%)
Beckenschmerzen	29 (19,5%)	18 (30,0%)
Unfruchtbarkeit	0 (0,0%)	2 (3,3%)

	UFE-Gruppe (N=149)	Myomektomie-Gruppe (N=60)
Andere	5 (3,4%)	4 (6,7%)
<b>Auftreten des dominanten Symptoms (Monate)</b>		
Mittelwert	27,7	36,5
Standardabweichung	37,64	43,73
Median	12,0	24,0
Minimum	0,03	0,07
Maximum	204	252
<b>Anzahl der vorliegenden Myome</b>		
Keine	2 (1,3%)*	1 (1,7%)**
Eins	9 (6,0%)	5 (8,3%)
Zwei	10 (6,7%)	4 (6,7%)
Drei	10 (6,7%)	8 (13,3%)
Vier	10 (6,7%)	7 (11,7%)
Fünf	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Sechs bis zehn	27 (18,1%)	14 (23,3%)
> Zehn	75 (50,3%)	13 (21,7%)
Keine Angabe	0 (0,0%)	6 (10,0%)
<b>Lage des ersten dominanten Myoms</b>		
Intramural	88 (59,1%)	26 (43,3%)
Submukös	1 (0,7%)	3 (5,0%)
Submukös gestielt	17 (11,4%)	2 (3,3%)
Subserös	8 (5,4%)	8 (13,3%)
Subserös gestielt	31 (20,8%)	13 (21,7%)
Andere	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Kann nicht festgestellt werden	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Keine Angabe	2 (1,3%)	7 (11,7%)
<b>Größe des dominanten Myoms (cm<sup>2</sup>)</b>		
N	147	53
Mittelwert	182,12	226,92
Standardabweichung	208,978	196,394
Median	114,72	185,75
Minimum	0,63	6,45
Maximum	1116,91	869,95

Hinweis: \* Bei einer Teilnehmerin wurde vor Behandlungsbeginn eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, die das Vorliegen von Myomen belegte, bevor sie in die Studie aufgenommen und das UFE-Verfahren durchgeführt wurde. Bei einer anderen Teilnehmerin wurde vor Behandlungsbeginn eine MRT-Untersuchung durchgeführt, die das Vorliegen von Myomen belegte, bevor sie in die Studie aufgenommen und das UFE-Verfahren durchgeführt wurde. Nach der Aufnahme in die Studie und der Behandlung war das Zentrallabor nicht in der Lage, die Gebärmuttermymome von zwei Studienteilnehmerinnen nach Auswertung deren MRT-Aufnahmen vor Behandlungsbeginn auszumessen. Das Zentrallabor stellte weder messbare Myome noch das Vorliegen einer Adenomyosis fest. \*\* Das Zentrallabor konnte die Gebärmuttermymome einer Myomektomie-Patientin nicht ausmessen, da die MRT-Aufnahme dieser Teilnehmerin vor Behandlungsbeginn fehlerhaft war und nicht ausgewertet werden konnte.

### Ergebnisse der Studie

Zur Intent-to-treat-Patientengruppe zählten 149 UFE-Patientinnen und 60 Myomektomie-Patientinnen und sind in der FDA-Einreichung enthalten.

### Vorgehensweise, Entlassung und Konvaleszenzdaten

Bei einem Großteil (96,6 %) der UFE-Verfahren erfolgte der Zugang nach Standardverfahren über die rechte Oberschenkelarterie, bei 3,4 % erfolgte der Zugang nach Standardverfahren über beide Seiten der Oberschenkelarterien. Der Großteil (63,1 %) der in der Studie verwendeten Contour™-Embolisationspartikel war 355-500 Mikrometer groß, 24,1 % waren 500-710 Mikrometer groß und 12,7 % 250-355 Mikrometer. Bei vielen der UFE-Verfahren wurden Contour-Embolisationspartikel in verschiedenen Größen verwendet.

Bei einem Großteil der UFE-Patientinnen (96,0 %) wurde der Eingriff unter Analgosedierung durchgeführt, bei 38,9 % unter lokaler Anästhesie, bei 11,4 % unter epiduraler Anästhesie, bei 0,7 % unter Vollnarkose und bei 6,0 % unter einer anderen Form der Anästhesie. Der Großteil (98,3 %) der Myomektomie-Patientinnen befand sich während des Verfahrens unter Vollnarkose, 1,7 % unter lokaler Anästhesie und 3,3 % unter epiduraler Anästhesie. In einigen UFE- und Myomektomie-Verfahren wurden mehrere Formen von Anästhesie angewendet.

Der Mittelwert für die Gesamtdauer des Verfahrens bei den UFE-Patientinnen lag bei 83,9 Minuten (Standardabweichung: 47,44; Bereich: 13 bis 240 Minuten). Dieser Wert liegt unter dem Mittelwert für die Gesamtdauer des Verfahrens in der Myomektomie-Gruppe, der 141,6 Minuten betrug (Standardabweichung: 69,64; Bereich: 45 bis 402 Minuten).

Der Mittelwert für die Dauer des Krankenhausaufenthalts von UFE-Patientinnen lag bei 23,8 Stunden (Standardabweichung: 11,02; Bereich: 5 bis 60 Stunden). Dieser Wert lag unter dem Mittelwert für die Dauer des Krankenhausaufenthalts der Myomektomie-Gruppe, der 61,6 Stunden betrug (Standardabweichung: 32,89; Bereich: 6 bis 196 Stunden).

### Endpunkt der primären Wirksamkeit

Ausgehend von den 149 UFE-ITT-Patientinnen schlossen 130/149 (87,2 %) der UFE-Patientinnen die Nachsorgeuntersuchungen bis 6 Monate ab. Von diesen 130 Patientinnen wurden 121/149 [81,2 %, 95 % CI (74,00 %, 87,13 %)] als erfolgreich bewertet, basierend auf einer  $\geq 5$ -Punkte-Verbesserung in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFGOL. Bei 28 (18,8 %) Patientinnen wurde nach 6 Monaten kein Erfolg festgestellt: Bei 8/149 (5,4 %) kam es nicht zu einer Verbesserung von  $\geq 5$  Punkten in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome eines validierten Fragebogens zur Lebensqualität mit Gebärmuttermymomen; 2/149 (1,3 %) wurden am Tag des UFE-Verfahrens nicht mit Embolisationspartikeln behandelt und als technischer Verfahrensfehler gewertet; 10/149 (6,7 %) schlossen die Nachsorgeuntersuchungen

nicht ab (Lost to Follow-up); 4/149 (2,7 %) zogen ihre Einverständniserklärung zurück; bei 1/149 (0,7 %) wurde nach dem Verfahren eine Myomektomie durchgeführt; bei 2/149 (1,3 %) wurde nach dem Verfahren eine Hysterektomie durchgeführt und 1/149 (0,7 %) wurde von der Analyse ausgeschlossen, da eine signifikante Protokollabweichung im Hinblick auf die Einschlusskriterien vorlag, die sich u. U. auf die Daten auswirken konnte. In Tabelle 2 wird die Verbesserung des erzielten Werts für allgemeine Myomsymptome dargestellt.

**Tabelle 2 - Erfolgreich bewerteter Primärendpunkt der Wirksamkeit: Verbesserung des erzielten Werts für allgemeine Myomsymptome**

Veränderung des Werts für allgemeine Myomsymptome	Erfolgsraten nach 6 Monaten n/149 (%)
<b>Als erfolgreich bewertet</b>	
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	121 (81,2%)
<b>Nicht als erfolgreich bewertet</b>	
Verbesserung um $< 5$ Punkte	8 (5,4%)
Technischer Verfahrensfehler (nicht mit Embolisationsvorrichtung behandelt)	2 (1,3%)
Konnte nicht nachverfolgt werden	10 (6,7%)
Einverständniserklärung zurückgezogen	4 (2,7%)
Myomektomie nach dem Verfahren	1 (0,7%)
Hysterektomie nach dem Verfahren	2 (1,3%)
Signifikante Protokollabweichung mit möglicher Auswirkung auf Ergebnisse	1 (0,7%)

#### SEKUNDÄRE ENDPUNKTE EINSCHLIESSLICH ZUSAMMENFASSUNG DER SICHERHEIT

81,2 % (121/149) der UFE-Patientinnen erzielten über sechs Monate eine Verbesserung in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFQoL um  $\geq 5$  Punkte im Vergleich zwischen dem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach dem Verfahren. Dagegen erzielten 75,0 % (45/60) Myomektomie-Patientinnen über sechs Monate eine Verbesserung in der Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFQoL um  $\geq 5$  Punkte im Vergleich zwischen dem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach dem Verfahren ( $p=0,315$ ).

Im Allgemeinen konnte die UFE-Gruppe im Vergleich zur Myomektomie-Gruppe nach Abschluss des Verfahrens nach signifikant kürzerer Zeit ihre normalen Aktivitäten wieder aufnehmen. Der Median der Anzahl von Tagen, nach denen die UFE-Gruppe ihre normale Aktivitäten wieder aufnahm, war 9,5 Tage. Dagegen lag der Median der Anzahl von Tagen, nach denen die Myomektomie-Gruppe normale Aktivitäten wieder aufnahm, bei 39,5 Tagen. Wenn dieser Vergleich jedoch auf die Altersgruppe von 36-40 begrenzt wird, um den Einfluss des Alters auszuschließen, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der UFE-Gruppe (Median = 17,5) und der Myomektomie-Gruppe (Median = 26,5).

Aufgrund der signifikanten Nichtnormalverteilung der dominanten Myomgrößen jeweils vor Behandlungsbeginn, nach drei Monaten und nach sechs Monaten ( $p < 0,05$ ) wurde der Median für die Veränderung der Myomgröße vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei Monate oder sechs Monate mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

bewertet. Der Median für die Größe des dominanten Myoms bei UFE-Patientinnen nahm vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei bzw. sechs Monate nach dem Verfahren signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Der Median für die Größe des dominanten Myoms lag bei 116,9 cm<sup>3</sup> (vor Behandlungsbeginn) im Vergleich zu 61,5 cm<sup>3</sup> (nach 3 Monaten) und 49,1 cm<sup>3</sup> (nach 6 Monaten). Das bedeutet eine Verkleinerung des Myoms um 39,2 % vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei Monate und eine Verkleinerung von 52,4 % vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach dem Verfahren.

Das Gesamtvolumen der Gebärmutter bei den UFE-Patientinnen verringerte sich vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei und sechs Monate nach dem Verfahren signifikant mit p-Werten  $< 0,001$ . In der UFE-Gruppe betrug die durchschnittliche Verringerung des Gebärmuttervolumens vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei Monate nach dem Verfahren 30,0 % und vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach dem Verfahren 38,6 %.

Die Menorrhagie-Werte sowohl der UFE-Patientinnen als auch der Myomektomie-Patientinnen sanken vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis drei und sechs Monate nach dem Verfahren signifikant mit p-Werten  $< 0,001$ . In der UFE-Gruppe betrug die Senkung des Menorrhagie-Wertes nach drei Monaten 49,2 % und nach sechs Monaten 55,2 % im Vergleich zum Behandlungsbeginn.

Im Vergleich zur Myomektomie-Gruppe waren in der UFE-Gruppe signifikant weniger Arbeitsunfähigkeitstage zu verzeichnen. Die durchschnittliche Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage in der UFE-Gruppe betrug 9,9 Tage, wogegen die durchschnittliche Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage in der Myomektomie-Gruppe 37,0 Tage betrug ( $p < 0,001$ ).

#### UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Es wurden keine Todesfälle während der Dauer der Studie erfasst.

Es wurden während der Studie keine unvorhergesehenen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Vorrichtung erfasst.

Im Vergleich zur UFE-Gruppe und im Hinblick auf die Anzahl von Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis wurde in der Myomektomie-Gruppe eine signifikant höhere Rate für unerwünschte Ereignisse erfasst ( $p < 0,05$ ). Von den 149 UFE-Patientinnen trat bei 37 (24,8 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Dagegen trat bei 24/60 (40,0 %) der Myomektomie-Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

24 der 53 unerwünschten Ereignisse (45,3 %), die in der UFE-Gruppe auftraten, waren verfahrensbedingt. Dagegen waren 22/43 (51,2 %) der unerwünschten Ereignisse in der Myomektomie-Gruppe verfahrensbedingt. Es wurden in der UFE-Gruppe während der Studie keine unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit der Vorrichtung erfasst.

In der UFE-Gruppe traten bei 6/149 (4,0 %) der Patientinnen und in der Myomektomie-Gruppe bei 1/60 (1,7 %) der Patientinnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf ( $p > 0,05$ ). Von den 6 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der UFE-Gruppe wurden 3/6 als verfahrensbedingt klassifiziert, 1/6 wurde als nicht verfahrensbedingt klassifiziert und 2/6 wurden als vorherige Erkrankung/neues Auftreten eingestuft. Das eine in der Myomektomie-Gruppe aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis wurde als verfahrensbedingt klassifiziert.

Keine UFE-Patientin, die vor der Studienteilnahme normale FSH-Werte und reguläre Menstruationszyklen aufwies, berichtete nach dem Verfahren über Anzeichen bzw.

Symptome für eine Fehlfunktion des Eierstocks (z. B. erhöhter FHS-Wert (Anzeichen), Amenorrhoea oder Hitzewallungen (Symptome)).

**Tabelle 3 - Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse, die als verfahrensbedingt im Hinblick auf UFE klassifiziert wurden**

Ereignisbeschreibung	Anzahl der Ereignisse
Hämatome	2
Postembolisierungssyndrom	4
Prolabiertes Myom	3
Harnwegsinfektion	4
Scheidenausfluss	2
Andere*	9

\*Andere Ereignisse mit jeweils nur einem Vorkommen umfassen: Amenorrhoea, Unterleibskrämpfe, Arteriospasmus der linken Gebärmutterarterie, Hitzewallungen, hartnäckiger Schmerz, unregelmäßige Menstruation, Ovarialsuffizienz, stechender Schmerz im linken Beckenbereich beim Geschlechtsverkehr, oberflächliche Venenthrombose – Schmerzen in der linken Wade.

### LANGFRISTIGE NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN

#### Langfristige Nachsorgeuntersuchungen – Einhaltung durch Studienteilnehmerinnen

Langfristige Nachsorgeuntersuchungsdaten für die UFE-Gruppe wurden nach 1 Jahr, 2 Jahren und 3 Jahren erhoben. Insgesamt erschienen 120/149 (80,5 %) der UFE-Patientinnen zur Nachsorgeuntersuchung nach 1 Jahr, 102/149 (68,5 %) erschienen zur Nachsorgeuntersuchung nach 2 Jahren und 90/149 (60,4 %) der UFE-Patientinnen erschienen zur Nachsorgeuntersuchung nach 3 Jahren. Tabelle 4 fasst die Einhaltung durch die Studienteilnehmerinnen über diesen Zeitraum von 3 Jahren zusammen.

**Tabelle 4 – Einhaltung durch Studienteilnehmerinnen**

	Contour™ Embolisationspartikel N
<b>Intent-To-Treat (ITT)-Patientengruppe</b>	149
Langfristige Nachsorgeuntersuchung nach 6 Monaten	130
Patientin erschien nicht zum Termin	-1
Konnte nicht nachverfolgt werden	-9
Langfristige Nachsorgeuntersuchung nach 12 Monaten	120
Patientin erschien nicht zum Termin	-5
Patientinnen, die zuvor als LTF eingestuft wurden, erschienen zum Termin nach 24 Monaten	2
Patientinnen, die freiwillig ihre Teilnahme beendeten	-16
Termin nach 12 Monaten nicht wahrgenommen – zum Termin nach 24 Monaten erschienen	1

Langfristige Nachsorgeuntersuchung nach 24 Monaten	102
Konnte nicht nachverfolgt werden	-17
Patientinnen, die den Termin nach 24 Monaten nicht wahrnahmen, aber nach 36 Monaten wiederkamen	5
Langfristige Nachsorgeuntersuchung nach 36 Monaten	90

#### Langfristige Wirksamkeit

Da der Primärendpunkt der Studie nach 6 Monaten bestimmt war, wurden die Daten aus den langfristigen Nachsorgeuntersuchungen (1 Jahr, 2 und 3 Jahre) nur im Hinblick auf Komplikationen, Menstruationsblutungen-Fragebogen (Ruta), Komponente der allgemeinen Myomsymptome des UFQoL-Fragebogens, das Auftreten neuer/rezidivierender Myomsymptome, zusätzliche Behandlungen und Schwangerschaften erhoben.

Die Änderungen gegenüber dem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bei allen spezifischen Werten des UFQoL (mit Ausnahme von Hitzewallungen) wurden nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und nach 3 Jahren der Nachsorge in der UFE-Patientinnengruppe als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) bestimmt. Dadurch wird der Trend einer signifikanten Verbesserung der UFQoL-Werte im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis zur Nachsorgeuntersuchung nach 3 Jahren fortgesetzt. Tabelle 5 fasst die statistischen Angaben der Änderungen nach Markteinführung des Produkts gegenüber dem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn im Hinblick auf die myomspezifische Lebensqualitätsbewertung in der UFE-Gruppe zusammen.

**Tabelle 5 – Änderungen nach Markteinführung gegenüber dem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn im Hinblick auf die myomspezifische Lebensqualitätsbewertung**

Symptome insgesamt*	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
3 Monate	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 Monate	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 Jahr	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 Jahre	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 Jahre	87	35,8**	18,7	-5,7	79,9

Hinweis: \* Höhere Werte = bessere Funktionalität/weniger Störungen/weniger Symptome/weniger Belastung \*\* Statistisch signifikant mit  $p$ -Wert  $< 0,05$ .

Die Änderung der Menorrhagie-Werte gegenüber dem Behandlungsbeginn wurde in der UFE-Patientinnengruppe bei der Nachsorge nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und nach 3 Jahren als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) bestimmt, was den fortgesetzten Trend einer signifikanten Verbesserung vom Behandlungsbeginn bis zur Nachsorgeuntersuchung nach 3 Jahren belegt. Tabelle 6 fasst die statistischen Angaben des Menorrhagie-Fragebogens zur Blutungsbewertung nach der Markteinführung des Produkts für die UFE-Gruppe zusammen.

**Tabelle 6 – Blutungsbewertung des Menorrhagie-Fragebogens nach Markteinführung**

Aenderung gegenüber Menorrhagie-Wert vor Behandlungsbeginn	N	Mittelwert	Änderung in %	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
3 Monate	139	-24,5**	-49,3%	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 Monate	129	-26,6**	-55,3%	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 Jahr	113	-28,6**	-61,1%	15,1	-65,0	3,3	< 0,001
2 Jahre	94	-28,6**	-61,0%	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 Jahre	79	-28,9**	-60,9%	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Hinweis: \*\* Statistisch signifikant mit p-Wert < 0,05.

**Erneutes Auftreten von Symptomen, Komplikationen und Schwangerschaft nach Markteinführung**

Die Studienteilnehmerinnen wurden nach 1, 2 und 3 Jahren nach dem Eingriff hinsichtlich des erneuten Auftretens von Symptomen sowie Komplikationen und Schwangerschaft bewertet. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen, die sich aus der klinischen Bewertung durch einen Arzt ergaben:

**Tabelle 7 – Erneutes Auftreten von Symptomen nach Markteinführung**

	Contour™-Embolisationspartikel UFE-Gruppe (N=149)		
	Jahr 1 (n=120)	Jahr 2 (n=102)	Jahr 3 (n=88)
Rezidivierende/neue Myomsymptome			
Ja	15 (12,5%)	14 (13,7%)	13 (14,8%)
Nein	105 (87,5%)	88 (86,3%)	75 (85,2%)
Keine Angabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sonstige Symptome			
Ja	13 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (17,0%)
Nein	107 (89,2%)	86 (84,3%)	73 (83,0%)
Keine Angabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neue Behandlungen			
Ja	2 (1,7%)	6 (5,9%)	3 (3,4%)
Nein/Keine Angabe	118 (98,3%)	96 (94,1%)	85 (96,6%)
Spezifische Behandlung			
Wiederholung der UFE	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Myomektomie	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,1%)

Hysteroskopie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hysterektomie	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Medikamentöse Behandlung	2 (1,7%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)
Andere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Tabelle 8 – Komplikationen und Schwangerschaft nach Markteinführung**

	Contour-Embolisationspartikel UFE-Gruppe (N=149)		
	Jahr 1 (n=120)	Jahr 2 (n=102)	Jahr 3 (n=88)
Komplikationen im Zusammenhang mit dem UFE-Verfahren			
Ja	*3 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nein	117 (97,5%)	102 (100,0%)	88 (100,0%)
Keine Angabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Schwanger			
Ja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	***1 (1,1%)
Nein	119 (99,2%)	102 (100,0%)	87 (98,9%)
Nicht bekannt	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Keine Angabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Spezifisches Ergebnis			
Komplikationen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Keine Komplikationen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Indizierter Abort	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Spontanabort	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Hinweis: \* 03U06: metallischer Geschmack im Mund im vergangenen Monat; 05U04: Fremdkörpergefühl („Something is there“) im rechten Oberschenkel unterhalb des rechten Leistenbereichs. 10U11: Symptome eines Eintritts des Klimakteriums. \*\* Teilnehmerin 03U33: Bei der Nachsorgeuntersuchung nach 3 Jahren wird Schwangerschaft festgestellt.

**LITERATURHINWEISE**

**UFE-Indikationen**

- Walker WJ und Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. BJOG 2002; 109:1262-1272.
- Goodwin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. JIVR 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. Obstetrics & Gynecology 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 112-119.

5. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1): 120-127.
6. Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. *AJR* 2000; 175: 767-773.
7. Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *JVIR* 1999; 10: 1149-1157.

#### Andere Indikationen

1. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodiol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. *JVIR* 1999; 10:793-798.
2. Tadavarthy SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology* 1974; 111: 13-16.
3. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. *JVIR* 1999; 10: 397-403.
4. Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. *JVIR* 1998; 9: 263-269.
5. Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *JVIR* 2001; 12: 195-200.
6. Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1255-1262.
7. Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
8. Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25(1):17-25.
9. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227(1):251-60.

#### GARANTIE

Boston Scientific Corporation (BSC) garantiert, dass bei der Konstruktion und Herstellung dieses Instruments mit angemessener Sorgfalt vorgegangen wurde. **Diese Garantie ersetzt alle anderen ausdrücklichen oder stillschweigenden gesetzlichen oder anderweitig implizierten Garantien, die hier nicht ausdrücklich erwähnt werden, und schließt diese aus, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jegliche implizierten Zusicherungen in Bezug auf marktgängige Qualität oder Eignung für einen bestimmten Zweck.** Die Handhabung, Aufbewahrung, Reinigung und Sterilisation dieses Instruments sowie andere Faktoren, die sich auf den Patienten, die Diagnose, die Behandlung, chirurgische Verfahren und andere Umstände beziehen, die außerhalb der Kontrolle von BSC liegen, haben direkten Einfluss auf das Instrument und die Resultate aus seinem Einsatz. Die Verpflichtung von BSC im Rahmen dieser Garantie beschränkt sich auf die Reparatur oder den Ersatz des betreffenden Instruments; BSC ist nicht haftbar für befallige bzw. Folgeverluste, Schäden oder Kosten, die sich direkt oder indirekt aus der Verwendung dieses Instruments ergeben. BSC übernimmt keine

weitere Haftung oder Verantwortung im Zusammenhang mit diesem Instrument und bevollmächtigt dazu auch keine anderen Personen. **BSC übernimmt keine Haftung für wiederverwendete, wiederaufbereitete oder resterilisierte Instrumente, weder ausdrücklich noch stillschweigend, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ihre marktgängige Qualität oder ihre Eignung für einen bestimmten Zweck.**

Lupron Depot ist eine Marke von Tap Pharmaceutical Products, Inc.

<b>CONTENUTO</b>	
<b>AVVERTENZA</b> .....	48
<b>DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO</b> .....	48
<b>USO PREVISTO/INDICAZIONI PER L'USO</b> .....	48
<b>CONTROINDICAZIONI</b> .....	48
<b>CONTROINDICAZIONI SPECIFICHE PER L'EMBOZZAZIONE DEL FIBROMA UTERINO (UFE)</b> .....	49
<b>POSSIBILI COMPLICAZIONI</b> .....	49
<b>POSSIBILI COMPLICAZIONI SPECIFICHE PER L'UFE</b> .....	49
<b>AVVERTENZE E PRECAUZIONI</b> .....	49
<b>PRECAUZIONI PERTINENTI A TUTTE LE INDICAZIONI</b> .....	50
<b>ISTRUZIONI PER L'USO</b> .....	51
<b>MODALITÀ DI FORNITURA</b> .....	51
<b>STUDI CLINICI</b> .....	51
<b>ENDPOINT SECONDARI INCLUSO RIEPILOGO SULLA SICUREZZA</b> .....	55
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b> .....	55
<b>FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE</b> .....	55
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	57
<b>GARANZIA</b> .....	57

# Contour™

## Particelle embolizzanti

### Rx ONLY

**Attenzione:** la legge federale degli Stati Uniti autorizza la vendita di questo prodotto esclusivamente su prescrizione medica.

#### AVVERTENZA

Il contenuto è STERILIZZATO mediante radiazioni. Non utilizzare se la barriera sterile è stata compromessa. In caso si rilevino danni, rivolgersi al rappresentante Boston Scientific.

Per l'uso su un solo paziente. Non riutilizzare, ritrattare o risterilizzare. Tali processi potrebbero compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o provocarne il guasto, con conseguente rischio di lesioni, malattia o morte del paziente. Potrebbero inoltre creare rischi di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni del paziente o infezioni crociate, inclusa, in modo non limitativo, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può inoltre provocare lesioni, malattia o la morte del paziente.

Dopo l'uso, eliminare il prodotto e la confezione in conformità ai protocolli ospedalieri, alle normative amministrative e/o alle leggi locali vigenti.

#### DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Le particelle embolizzanti Contour sono dispositivi per embolizzazione di alcool polivinilico di forma irregolare che consentono l'occlusione vascolare o la riduzione del flusso ematico nei vasi di interesse dopo il loro posizionamento selettivo tramite una varietà di cateteri per infusione.

Le particelle embolizzanti Contour sono confezionate sterili, in fiale con volume secco di 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) per fiala, in un sacchetto peel-away.

Ciascuna fiala è esclusivamente monouso. Non risterilizzare. Eliminare i materiali non utilizzati.

Le particelle embolizzanti Contour sono disponibili in scatole da due o cinque fiale, nelle gamme di dimensioni riportate di seguito.

#### Contenuto

- Fiale di particelle embolizzanti Contour

Dimensioni	Diametro interno minimo compatibile del catetere
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 poll) (ad es., microcatetere Renegade™ 18, microcatetere Renegade STC)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 poll) (ad es., microcatetere Renegade HI-FLO™)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1,12 mm (0,044 in) (ad es., catetere Imager™ II)

Gamma di dimensioni delle particelle embolizzanti Contour - diametro interno minimo del catetere richiesto.

#### USO PREVISTO/INDICAZIONI PER L'USO

Le particelle embolizzanti Contour vengono usate per l'embolizzazione di tumori ipervascolari periferici, incluso il leiomioma dell'utero, e nelle malformazioni artero-venose (MAV) periferiche.

Non usare particelle di dimensioni inferiori a 355 micron per il trattamento del leiomioma dell'utero.

#### CONTROINDICAZIONI

Controindicazioni specifiche per tutte le indicazioni periferiche

1. Anatomia vascolare o flusso ematico tali da impedire il posizionamento stabile e selettivo delle particelle embolizzanti Contour o di un catetere
2. Presenza di vasospasmo
3. Presenza di emorragia
4. Presenza di grave patologia aterosclerotica
5. Presenza di arterie affluenti di dimensioni minori rispetto ai vasi collaterali distali dai quali emergono
6. Presenza di percorsi vascolari collaterali che costituiscono un rischio potenziale per i territori normali durante l'embolizzazione
7. Presenza di arterie che alimentano la lesione di dimensioni insufficienti per l'introduzione delle particelle embolizzanti Contour
8. Resistenza vascolare periferica alle arterie affluenti che preclude il passaggio delle particelle embolizzanti Contour nella lesione
9. All'interno di shunt artero-venosi di grande diametro
10. All'interno del sistema vascolare polmonare
11. Intolleranza del paziente a procedure occlusive



#### **CONTROINDICAZIONI SPECIFICHE PER L'EMBOZZAZIONE DEL FIBROMA UTERINO (UFE)**

1. Donne gravide
2. Sospetta patologia infiammatoria pelvica o altre infiammazioni pelviche attive
3. Qualsiasi patologia maligna della regione pelvica
4. Iperplasia o neoplasia endometriale
5. Presenza di uno o più fibromi sott mucosi con una crescita superiore al 50% all'interno della cavità uterina
6. Presenza di fibromi sierosi pedunculati come fibromi dominanti
7. Fibromi che presentino vasi afferenti collaterali diversi dalle arterie uterine

#### **POSSIBILI COMPLICAZIONI**

Le complicazioni specifiche per l'embolizzazione includono in modo non limitativo quanto riportato di seguito.

1. Reazioni da corpo estraneo (ad es. dolore, eruzioni) che richiedono un intervento medico
2. Reazione allergica ai mezzi di contrasto
3. Infezione che richiede l'intervento medico
4. Complicazioni relative al cateterismo (es. ematoma al sito di introduzione, formazione di coaguli sulla punta del catetere con conseguente spostamento, vasospasmo, lesioni nervose e/o circolatorie, che possono determinare lesioni agli arti inferiori)
5. Reflusso o passaggio indesiderato delle particelle embolizzanti Contour™ nelle arterie adiacenti alla lesione di interesse o attraverso la lesione in altre arterie letti arteriosi
6. Ischemia in una posizione indesiderata
7. Occlusione incompleta dei letti o territori vascolari che può causare il rischio di emorragia postprocedurale, lo sviluppo di percorsi vascolari alternativi, la ricanalizzazione o la ricomparsa dei sintomi
8. Rottura del vaso o della lesione ed emorragia
9. Emorragia ricorrente
10. Ictus ischemico o infarto miocardico
11. Morte

#### **POSSIBILI COMPLICAZIONI SPECIFICHE PER L'UFE**

1. Sindrome postembolizzazione
2. Secrezione vaginale
3. Passaggio di tessuto, escara fibrosa o espulsione del fibroma dopo l'UFE
4. Arresto temporaneo o permanente del sanguinamento mestruale
5. Infezione della regione pelvica
6. Atrfia endometriale con amenorrea nonostante la normale funzione ovarica

7. Complicazioni della gravidanza
8. Insufficienza ovarica prematura (menopausa)
9. Necrosi uterina/ovarica
10. Rottura dell'utero
11. Necessità di intervento dopo l'UFE per la rimozione di tessuto fibroso necrotico
12. Isterectomia

#### **AVVERTENZE E PRECAUZIONI**

Avvertenze pertinenti a tutte le indicazioni periferiche

- **PRIMA DELLA PROCEDURA DI EMBOLIZZAZIONE, I PAZIENTI POTENZIALI O I LORO RAPPRESENTANTI DEVONO PRENDERE ATTO DELLE POSSIBILI COMPLICAZIONI ASSOCIATE ALL'USO DI QUESTO DISPOSITIVO E FORNIRE PER ISCRITTO IL PROPRIO CONSENSO INFORMATO A RICEVERE IL TRATTAMENTO. SI RICHIEDE IL CONSENSO SCRITTO.**
- La sicurezza e l'efficacia delle particelle embolizzanti Contour per uso neurovascolare non sono ancora stabilite.
- L'uso del presente dispositivo, così come l'uso di qualunque dispositivo embolizzante, può provocare lesioni, invalidità permanente o la morte del paziente.
- L'occlusione vascolare deve essere eseguita solo da medici esperti nell'occlusione interventistica nel territorio da embolizzare.
- Un'accurata valutazione delle condizioni mediche del paziente, dei percorsi vascolari e del tipo di embolizzazione desiderata, è essenziale per la riuscita dell'occlusione. Tale valutazione deve comprendere un'angiografia di baseline per determinare la presenza di percorsi collaterali potenzialmente pericolosi. Non eseguire l'embolizzazione a meno che non sia possibile proteggere i percorsi vascolari.
- Non usare il prodotto se la confezione protettiva sterile è aperta o danneggiata.
- Le particelle embolizzanti Contour di minori dimensioni possono causare infarto ischemico a causa del rischio potenziale di blocco dei vasi a livello precapillare. È tuttavia necessario segnalare che tale rischio è associato all'uso di particelle embolizzanti Contour di qualsiasi dimensione.
- Normalmente il numero di particelle embolizzanti Contour accettate dall'arteria diminuisce con il progredire del trattamento. La decelerazione prossimale o l'interruzione del passaggio delle particelle embolizzanti Contour può avere luogo quando il vaso o la malformazione sono ostruiti da particelle embolizzanti Contour introdotte precedentemente, oppure in presenza di una grave patologia arteromatosa. Un'infusione prolungata può causare un reflusso accidentale nelle arterie critiche, creando il rischio di infarto ischemico.
- È necessaria una valutazione accurata per determinare la conclusione dell'embolizzazione. Terminare l'infusione prima della completa occlusione del vaso.
- Evitare l'uso di un catetere di rilascio a punta affusolata. Le particelle embolizzanti Contour possono bloccarsi in corrispondenza della punta del catetere e ostruirlo.

- La formazione di "grumi" di particelle embolizzanti Contour™ o l'ostruzione del catetere possono dipendere dal volume di diluizione del mezzo di contrasto. Accertarsi di usare un volume sufficiente della miscela corretta di mezzo di contrasto/soluzione fisiologica per garantire che le particelle embolizzanti Contour siano liberamente sospese nella soluzione e non formino aggregati.
- Qualora si verificasse l'ostruzione del catetere, rimuoverlo dal paziente. Non tentare di eliminare l'ostruzione con iniezioni a pressione, filguida o altri strumenti. Non continuare usare un catetere ostruito, poiché potrebbe aver subito danni.
- L'occlusione incompleta dei letti o territori vascolari può causare il rischio di emorragia postprocedurale, lo sviluppo di percorsi vascolari alternativi o la ricomparsa dei sintomi.
- Sottoporre i pazienti a follow-up postprocedurale per valutare il livello continuativo dell'occlusione vascolare. Può essere necessario ricorrere ad esami angiografici.
- Il paziente può subire gravi lesioni cutanee da radiazioni a causa di un'esposizione prolungata a fluoroscopia, proiezioni radiografiche oblique, passate di registrazioni di immagini e radiografie multiple o a causa delle dimensioni del paziente. Per assicurarsi che per ciascuna specifica procedura venga somministrata la dose adeguata di radiazioni, fare riferimento al protocollo clinico della struttura. I pazienti a rischio devono essere monitorati attentamente dai medici.
- L'insorgenza di lesioni indotte da radiazioni può essere tardiva. I pazienti devono essere informati dei potenziali effetti collaterali associati alle radiazioni e su chi contattare nel caso in cui se ne presentino i sintomi.

#### PRECAUZIONI PERTINENTI A TUTTE LE INDICAZIONI

- I pazienti che presentano allergie note al mezzo di contrasto possono richiedere trattamenti specifici prima dell'embolizzazione.
- L'assistenza periprocedurale per pazienti che presentano le seguenti condizioni può richiedere ulteriori valutazioni o precauzioni:
  - A. diatesi emorragica o stato ipercoagulativo;
  - B. immunodeficienza.
- Prodotto sterile e monouso. Non riutilizzare una fiala aperta. Non usare il prodotto se la fiala, il tappo a vite o la confezione presentano danni.
- Preparare il dispositivo osservando le norme igieniche e le tecniche necessarie per evitare il rischio di contaminazione.
- Le dimensioni delle particelle embolizzanti devono essere selezionate in base alla lesione da trattare e ai dati rilevati dall'angiografia di baseline.
- Per il successo della terapia di embolizzazione è necessario ricorrere all'uso di apparecchiature per imaging sofisticate.
- Strutture adeguate devono essere disponibili per trattare possibili complicazioni della procedura.

- Sebbene si preveda la riuscita dell'embolizzazione vascolare a lungo termine tramite l'uso delle particelle embolizzanti Contour, ciò non costituisce garanzia di permanenza, guarigione o benefici.

#### Avvertenze specifiche per l'UFE per la gravidanza (specifiche per il trattamento del leiomioma dell'utero)

- L'UFE non è indicata per donne che desiderano avere una gravidanza futura. Gli effetti della UFE sulla possibilità di concepire, di portare a termine la gravidanza e sullo sviluppo del feto, sono al momento sconosciuti. Pertanto, questa procedura deve essere eseguita esclusivamente su donne che non desiderano avere una gravidanza futura.
- Le pazienti divenute gravide dopo l'UFE devono essere informate sui rischi di parto pretermine, parto cesareo, malpresentazione (presentazione fetale anomala) e di emorragia post-partum (emorragia che si verifica nel periodo seguente il parto).
- La devascolarizzazione del miometrio uterino risultante da UFE può aumentare il rischio di rottura dell'utero nelle pazienti divenute gravide dopo l'UFE.

#### Altre avvertenze specifiche per l'UFE

- Non usare particelle di dimensioni inferiori a 355 micron.
- Tutte le pazienti candidate all'embolizzazione di fibromi uterini devono essere sottoposte ad un'accurata indagine diagnostica ginecologica (ad es. prelievo endometriale per escludere la possibilità di carcinoma per pazienti affette da sanguinamento anomalo).
- La devascolarizzazione del miometrio uterino risultante da UFE può aumentare il rischio di rottura dell'utero.
- La diagnosi di sarcoma uterino può essere ritardata se si intraprende un approccio non chirurgico per il trattamento dei fibromi uterini (come l'UFE). Sottoporre a un'indagine diagnostica più approfondita le pazienti che presentano fattori di rischio del sarcoma (ad es. esposizione precedente a radiazioni pelviche, risultanze di RM, crescita rapida del tumore, post menopausa con nuova ipertrofia dell'utero). La crescita continua o recidiva del tumore a seguito dell'UFE deve essere considerata come un potenziale sintomo di sarcoma e, in questo caso, è necessario prendere in considerazione l'intervento chirurgico.

#### Precauzioni specifiche per l'UFE

- Prima della procedura, si consiglia di informare le pazienti che verranno sottoposte a embolizzazione del leiomioma dell'utero su chi sarà incaricato delle cure post procedurali.
- L'UFE deve essere effettuata esclusivamente da medici esperti nel trattamento di leiomiomi dell'utero (fibromi).
- La diminuzione del flusso arterioso uterino comporta un aumento della possibilità di migrazione di ritorno delle particelle embolizzanti Contour all'interno dei vasi sanguigni non selezionati. Interrompere l'embolizzazione quando il sistema vascolare circostante il fibroma non può essere visualizzato, ma prima del ristagno completo nell'arteria uterina.

## ISTRUZIONI PER L'USO

1. Controllare la confezione prima dell'uso, per accertarne l'integrità e la sterilità.
2. Effettuare l'accesso all'arteria femorale secondo la tecnica di Seldinger standard. Inserire la guaina con valvola selezionata per il controllo del reflusso arterioso.
3. Prima di iniziare la procedura di embolizzazione, eseguire una valutazione angiografica di baseline della rete vascolare associata alla lesione di interesse.
4. Scegliere le particelle embolizzanti Contour™ di dimensioni adeguate, in base alla presentazione clinica, comprese le dimensioni del vaso d'interesse e il risultato clinico desiderato.
5. Scegliere un catetere di rilascio adeguato secondo il protocollo standard.
6. In fluoroscopia, far avanzare il catetere di rilascio fino alla lesione d'interesse secondo la tecnica standard.

Iniettare mezzo di contrasto attraverso il catetere di rilascio per confermare posizione e flusso.

7. Aprire la fiala di particelle embolizzanti Contour e versarne il contenuto in un contenitore sterile (ad es. una vaschetta o il cilindro di una siringa). Miscelare il contenuto di una fiala di particelle embolizzanti Contour con mezzo di contrasto/soluzione fisiologica per formare una soluzione diluita.

Agitare capovolgendo ripetutamente la siringa o applicare un moto di andata e ritorno con cautela attraverso un rubinetto d'arresto oppure mescolare la miscela in una vaschetta.

Se si usa una siringa, passare alla fase successiva. Se si usa una vaschetta, aspirare la soluzione nella siringa di somministrazione. Se si usa un rubinetto di arresto a 3 vie, aspirare per prima cosa la soluzione in una siringa "serbatoio". Accertarsi che il sistema sia completamente spurgato prima di eseguire l'iniezione. Collegare la siringa serbatoio e/o la siringa di somministrazione, come più appropriato, al rubinetto di arresto e/o al catetere. Controllare il contenuto della siringa di somministrazione per assicurarsi che le particelle embolizzanti Contour siano in sospensione e distribuite uniformemente.

8. Per tutte le indicazioni: iniettare con cautela le particelle embolizzanti Contour in fluoroscopia, osservando il flusso del mezzo di contrasto. Se si riscontra una riduzione nell'accettazione del flusso, diminuire l'infusione di conseguenza. È necessaria una valutazione accurata per determinare la conclusione dell'embolizzazione. Terminare l'infusione prima della completa occlusione del vaso.

L'endpoint specifico dell'UFE viene generalmente descritto come il ristagno completo o quasi completo, con l'arteria uterina principale che rimane pervia, ma con un trascurabile flusso residuo. Questo endpoint generalmente corrisponde all'immagine angiografica di un'arteria uterina pervia con tutti i vasi collaterali distali occlusi. Come tutte le particelle emboliche, per evitare un falso endpoint con ricanalizzazione precoce, l'endpoint di embolizzazione deve essere confermato lasciando il catetere in posizione nell'arteria uterina per circa 5 minuti dopo l'apparente conclusione della procedura. L'endpoint deve essere quindi confermato con un'iniezione di mezzo di contrasto e l'osservazione in fluoroscopia. Se questa iniezione di mezzi di contrasto evidenzia il ripristino del

flusso dovuto alla ridistribuzione, è possibile somministrare altre particelle per ottenere l'endpoint stabilito.

---

**Attenzione:** la formazione di "grumi" di particelle embolizzanti Contour o l'ostruzione del catetere possono dipendere dal volume di diluizione del mezzo di contrasto. Accertarsi di usare sufficiente mezzo di contrasto per garantire che le particelle embolizzanti Contour siano liberamente sospese nella soluzione e non formino aggregati.

---

9. Qualora si verificasse l'ostruzione del catetere, rimuoverlo dal paziente. Non tentare di eliminare l'ostruzione con iniezioni a pressione, filigranda o altri strumenti. Non continuare usare un catetere ostruito, poiché potrebbe aver subito danni.
10. Una volta completata la procedura, rimuovere il catetere dal paziente applicando una lieve aspirazione, per assicurare che eventuali particelle residue rimangano all'interno del lume del catetere durante il ritiro.

## MODALITÀ DI FORNITURA

I prodotti Boston Scientific sono sterili se contenuti in confezioni chiuse e intatte. La confezione, se integra e non danneggiata, mantiene la sterilità del prodotto. Non usare il prodotto se la confezione è danneggiata o aperta. Non usare il prodotto se le etichette sono incomplete o illeggibili. Conservare in un luogo fresco, asciutto e al riparo dalla luce.

## STUDI CLINICI

### Riepilogo dello studio clinico sulle particelle embolizzanti Contour

#### Riepilogo dello studio clinico UFE

##### Progetto dello studio

Una sperimentazione prospettica multicentrica è stata condotta per studiare gli effetti dell'embolizzazione del fibroma uterino (UFE) tramite l'uso di particelle embolizzanti Contour per il trattamento di fibromi uterini sintomatici. Un totale di 209 donne, cui è stata somministrata l'anestesia, è stato definito come popolazione ITT (intent-to-treat), 149 nel braccio di UFE e 60 nel braccio di controllo della miomectomia. Dei 149 soggetti UFE, 2 soggetti non sono mai stati trattati con materiale embolico; di conseguenza, il numero di soggetti trattati per fibromi uterini sintomatici tramite le particelle embolizzanti Contour è stato di 147. 60 donne sono state trattate per fibromi uterini sintomatici tramite miomectomia addominale o laparoscopia in un braccio di controllo concomitante non randomizzato. Hanno partecipato allo studio 16 centri, 11 dei quali hanno eseguito l'UFE e 10 la miomectomia.

Lo studio è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia delle particelle embolizzanti Contour usate nella procedura di embolizzazione del fibroma uterino per il trattamento di fibromi uterini sintomatici.

##### Endpoint primario dello studio

L'endpoint primario valutato nel corso di questo studio consisteva nel miglioramento dei sintomi associati al fibroma dalla baseline fino a 6 mesi dopo la procedura, usando la sezione relativa ai sintomi generali del fibroma di un questionario approvato di valutazione della qualità della vita in pazienti affette da fibroma uterino (UFOoL). I soggetti appartenenti alla coorte di UFE hanno agito come proprio controllo e la

procedura è stata considerata riuscita a 6 mesi dopo l'intervento se il loro punteggio era aumentato di  $\geq 5$  punti dalle baseline a 6 mesi dopo la procedura nella sezione relativa ai sintomi generali del fibroma del questionario UFQoL, che include la valutazione di:

- sanguinamento copioso
- gonfiore addominale
- dolore pelvico
- lombalgia
- disturbi intestinali
- minzione frequente
- dolore associato alla minzione
- inappetenza
- vampate di calore
- secchezza vaginale
- mestruazioni dolorose

#### **Gli endpoint secondari includevano:**

- tassi di effetti indesiderati complessivi per entrambe le coorti, UFE e miomectomia
- successo per i punteggi relativi ai sintomi generali del fibroma tra le coorti di UFE e di miomectomia a 6 mesi dopo la procedura
- misure relative alla qualità della vita per le coorti di UFE e di miomectomia a 3 e 6 mesi dopo la procedura
- tempo per il ritorno alle attività normali tra le coorti di UFE e miomectomia
- variazione delle dimensioni del fibroma dominante a 6 mesi dalla procedura rispetto alle dimensioni pre-procedurali (coorte UFE)
- rapporto tra la variazione delle dimensioni del fibroma dominante e le misure della qualità della vita in relazione al fibroma (coorte UFE)

**I criteri di eleggibilità dei soggetti per lo studio includevano quanto riportato di seguito.**

#### **Criteri di inclusione**

- Diagnosi di mioma uterino sintomatico
- Pap test normale documentato eseguito entro gli ultimi 12 mesi
- Ciclo mestruale ogni 22-35 giorni (premenopausale)
- Età  $\geq 30$
- Al momento dello studio il soggetto non stava assumendo contraccettivi ormonali o aveva interrotto l'assunzione di contraccettivi ormonali per un periodo di almeno 3 mesi precedenti all'arruolamento e accettava di proseguire senza alcun cambio di regime per la durata dello studio (fino al follow-up a 6 mesi)
- Il soggetto intendeva ed era in grado di attenersi a tutti i requisiti di follow-up indicati nella sezione relativa al progetto dello studio del protocollo
- Il soggetto accettava di sottoscrivere un consenso informato

**Per essere eleggibile all'arruolamento nello studio, i soggetti appartenenti al braccio di UFE dovevano rispondere a tutti i seguenti criteri supplementari:**

- il soggetto non desiderava una gravidanza
- i livelli di creatinina rientravano nei valori normali
- al momento dello studio il soggetto stava assumendo contraccettivi ormonali o aveva assunto contraccettivi ormonali per un periodo  $\geq 3$  mesi precedenti all'arruolamento e accettava di proseguire senza alcun cambio di regime per la durata dello studio (fino al follow-up a 6 mesi)

**I soggetti appartenenti al braccio di miomectomia potevano anche rispondere ai seguenti criteri supplementari ed essere comunque eleggibili all'arruolamento nello studio:**

- soggetti con sintomi di infertilità associata a fibromi
- soggetti che dovevano essere sottoposti a trattamento con agonisti del GnRH, quale Lupron Depot™ (Leuprolide acetato per sospensione depot) potevano essere arruolati se la terapia aveva inizio prima della procedura, ma dopo aver compilato il questionario UFQoL e rimanendo entro un periodo di 60 giorni
- i fibromi potevano essere rimossi tramite miomectomia laparoscopica

#### **Criteri di esclusione**

**Non sono stati arruolati nello studio soggetti che rispondevano a uno qualsiasi dei seguenti criteri:**

- fibroma o fibromi che potevano essere rimossi solo tramite miomectomia isteroscopica
- infezione pelvica attiva
- patologia maligna ginecologica sospetta o accertata
- massa pelvica extrauterina non diagnosticata (non funzionale in natura)
- sanguinamento mestruale anomalo inspiegato
- infezione acuta o cronica (ad es., ai reni, alla vescica, ai polmoni eccetera)
- soggetti affetti da coagulopatia
- soggetti sottoposti precedentemente a irradiazione pelvica
- punteggio della Società Americana degli Anestesiisti (ASA) maggiore o uguale a IV
- valore di FSH random  $\geq 40$  IU/L
- partecipazione ad altri studi clinici per la sperimentazione di farmaci o dispositivi

**Non sono stati arruolati nello studio soggetti appartenenti al braccio di UFE che rispondevano a uno qualsiasi dei seguenti criteri supplementari:**

- fistola arterovenosa uterina
- grave allergia nota al mezzo di contrasto
- fibroma sottosieroso peduncolato (contatto con la parete uterina inferiore al 30% del diametro maggiore del fibroma)

#### **Criteri di inclusione supplementari per continuare la partecipazione**

- Ai soggetti è stato richiesto di compilare il questionario UFQoL alla baseline per poter partecipare allo studio.

- Ai soggetti è stato richiesto di avere un punteggio di baseline nella sezione relativa ai sintomi generali del fibroma del questionario UFQoL  $\leq 90$ , con l'eccezione dei soggetti del braccio di miomectomia i cui fibromi erano una causa di infertilità e che potevano non presentare i sintomi di ingrossamento/pressione o sanguinamento mestruale anomalo.
- I soggetti appartenenti a entrambe le coorti non potevano intraprendere una gravidanza e l'assenza di gravidanza doveva essere confermata da un test nel giorno della procedura, prima della procedura stessa.

Per i soggetti che rispondevano a tutti criteri di ammissione e a nessuno dei criteri di esclusione, sono stati raccolti prima della procedura i dati demografici (tabella 1), l'anamnesi clinica, l'anamnesi ginecologica, l'anamnesi mestruale, la valutazione dei sintomi, i risultati dell'imaging e gli esami di laboratorio preprocedurali.

Tutti i soggetti dovevano essere sottoposti a imaging a risonanza magnetica (RM) di baseline prima della procedura di UFE o di miomectomia. Tutti fotogrammi ottenuti dalla risonanza magnetica sono stati inviati presso un laboratorio centrale per essere valutati in modo da ottenere un'analisi coerente e imparziale.

I soggetti sono stati valutati a 3 e a 6 mesi nel corso dello studio. I soggetti nel braccio UFE sono stati visitati una volta l'anno per un massimo di tre anni, in modo da poterne valutare i risultati a lungo termine.

**Tabella 1. Dati demografici dei soggetti**

	Coorte UFE (N=149)	Coorte miomectomia (N=60)
<b>Età</b>		
Media	43,9	38,2
Deviazione standard	3,58	5,16
<b>Razza/Etnia</b>		
Caucasico	71 (47,7%)	22 (36,7%)
Afro americano	65 (43,6%)	29 (48,3%)
Ispanico	8 (5,4%)	4 (6,7%)
Asiatico	3 (2,0%)	3 (5,0%)
Indiano d'America	0 (0,0%)	1(1,7%)
Altro	2 (1,3%)	1 (1,7%)
<b>Altezza (pollici)</b>		
Media	64,9	64,4
Deviazione standard	2,78	3,23
<b>Peso (Libbre)</b>		
Media	159,7	165,9
Deviazione standard	32,10	41,45
<b>Trattamento precedente per fibroma</b>		
Miomectomia precedente	24 (16,1%)	7 (11,7%)

	Coorte UFE (N=149)	Coorte miomectomia (N=60)
Miolisi	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Dilatazione e Curettage	44 (29,5%)	14 (23,3%)
Cistectomia ovarica	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Folgorazione o ablazione endometriale	6 (4,0%)	1 (1,7%)
Legatura delle tube	28 (18,8%)	1 (1,7%)
Salpingo-ooforectomia	1 (0,7%)	2 (3,3%)
Altro	30 (20,1%)	17 (28,3%)
<b>Durata del sanguinamento mestruale (giorni)</b>		
Media	7,0	6,2
Deviazione standard	2,67	2,47
<b>Sintomo dominante</b>		
Sanguinamento anomalo	77 (51,7%)	20 (33,3%)
Ingrossamento/pressione	38 (25,5%)	16 (26,7%)
Dolore pelvico	29 (19,5%)	18 (30,0%)
Infertilità	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Altro	5 (3,4%)	4 (6,7%)
<b>Durata del sintomo dominante (mesi)</b>		
Media	27,7	36,5
Deviazione standard	37,64	43,73
Mediana	12,0	24,0
Minima	0,03	0,07
Massima	204	252
<b>Numero di fibromi presenti</b>		
Nessuno	2 (1,3%)*	1 (1,7%)**
Uno	9 (6,0%)	5 (8,3%)
Due	10 (6,7%)	4 (6,7%)
Tre	10 (6,7%)	8 (13,3%)
Quattro	10 (6,7%)	7 (11,7%)
Cinque	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Sei-dieci	27 (18,1%)	14 (23,3%)
> dieci	75 (50,3%)	13 (21,7%)
Assente	0 (0,0%)	6 (10,0%)

	Coorte UFE (N=149)	Coorte miomectomia (N=60)
<b>Localizzazione del primo fibroma dominante</b>		
Intramurale	88 (59,1%)	26 (43,3%)
Submucosale	1 (0,7%)	3 (5,0%)
Submucosale pedunculata	17 (11,4%)	2 (3,3%)
Sottosierosa	8 (5,4%)	8 (13,3%)
Sottosierosa pedunculata	31 (20,8%)	13 (21,7%)
Altro	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Impossibile da stabilire	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Assente	2 (1,3%)	7 (11,7%)
<b>Dimensione del fibroma dominante (cm<sup>2</sup>)</b>		
N	147	53
Media	182,12	226,92
Deviazione standard	208,978	196,394
Mediana	114,72	185,75
Minima	0,63	6,45
Massima	1116,91	869,95

Nota: \*un soggetto è stato sottoposto alla baseline a ecografia, che ha evidenziato la presenza di fibromi, prima dell'arruolamento e della procedura di UFE. Un altro soggetto è stato sottoposto a imaging a risonanza magnetica (RM) alla baseline, che ha evidenziato la presenza di fibromi, prima dell'arruolamento e della procedura di UFE. Dopo l'arruolamento e il trattamento, il laboratorio centrale non è stato in grado di misurare i fibromi uterini per due soggetti dopo averne esaminato la RM di baseline. Il laboratorio centrale ha riscontrato l'assenza di fibromi misurabili e la presenza di adenomiosi. \*\*Il laboratorio centrale non è stato in grado di misurare i fibromi uterini per un soggetto appartenente al braccio di miomectomia, in quanto la RM di baseline del soggetto è stata considerata alterata e non è stato possibile effettuare la revisione.

#### Risultati dello studio

Centoquarantatré (149) soggetti nel braccio di UFE e 60 in quello di miomectomia sono stati considerati ITT (intent-to-treat) e inclusi nella documentazione sottoposta alla FDA.

#### Informazioni relative alla procedura, alla dimissione e alla convalescenza

Nella maggior parte delle procedure di UFE (96,6%), i ricercatori hanno adottato l'approccio tramite l'arteria femorale comune destra, mentre il 3,4% ha adottato l'approccio tramite arteria femorale comune bilaterale. La maggioranza (63,1%) delle particelle embolizzate Contour™ utilizzate durante lo studio avevano una dimensione di 355-500 micron, il 24,1% di 500-710 micron e il 12,7% di 250-355 micron. Nel corso di numerose procedure di UFE sono state usate particelle embolizzate Contour di varie dimensioni.

La maggior parte dei soggetti sottoposti a UFE (96,0%) era sotto sedazione cosciente durante la procedura, il 38,9% sotto anestesia locale, l'11,4% sotto anestesia epidurale lo 0,7% sotto anestesia generale e il 6% sotto altre forme di anestesia. La maggioranza

(96,3%) dei soggetti sottoposti a miomectomia era sotto anestesia generale durante la procedura, l'1,7% sotto anestesia locale e il 3,3% sotto anestesia epidurale. In alcune procedure di UFE e miomectomia è stata somministrata più di una forma di anestesia.

La durata media totale della procedura per i soggetti sottoposti a UFE è stata di 83,9 minuti (DS 47,44, intervallo di 13-240 minuti), significativamente inferiore alla durata media totale della procedura per la coorte di miomectomia di 141,6 minuti (DS 69,64 intervallo di 45-402 minuti).

La durata media della degenza ospedaliera per i soggetti sottoposti a UFE è stata di 23,8 ore (DS 11,02, intervallo di 5-60 ore) significativamente inferiore alla durata media della degenza ospedaliera per la coorte di miomectomia di 61,6 ore (DS 32,89, intervallo di 6-196 ore).

#### Endpoint primario di efficacia

A partire da 149 soggetti ITT UFE, 130/149 ( 87,2%) soggetti UFE hanno completato il follow-up a 6 mesi. Di questi 130 soggetti, 121/149 (81,2%, IC 95% (74,00%, 87,13%)) hanno ottenuto un esito positivo corrispondente un miglioramento  $\geq 5$  punti nella sezione relativa ai sintomi generali del fibroma del questionario UFQoL. 28 soggetti (18,8%) non hanno ottenuto un esito positivo 6 mesi; 8/149 (5,4%) non hanno ottenuto un miglioramento  $\geq 5$  punti nella sezione relativa ai sintomi generali del fibroma in un questionario approvato di valutazione della qualità della vita in pazienti affette da fibroma uterino, 2/149 (1,3%) non sono stati mai trattati con materiale embolico nel giorno della procedura di UFE e sono stati considerati fallimenti tecnici, 10/149 (6,7%) sono risultati persi al follow-up, 4/149 (2,7%) hanno ritirato il consenso, 1/149 (0,7%) è stato sottoposto a miomectomia dopo la procedura, 2/149 (1,3%) sono stati sottoposti a isterectomia dopo la procedura 1/149 (0,7%) è stato escluso dalla valutazione a causa di una significativa deviazione di protocollo relativa ai criteri di ammissione che può aver confuso i suoi dati. Nella tabella n. 2 sono riportati i dati sul miglioramento del punteggio per i sintomi generali del fibroma.

**Tabella 2. Endpoint primario di efficacia. Indice di successo in base al miglioramento del punteggio per i sintomi generali del fibroma**

Variazione nel punteggio dei sintomi generali del fibroma	Indice di successo a 6 mesi n/149 (%)
<b>Considerato un successo</b>	
Aumento $\geq 5$ punti	121 (81,2%)
<b>Non considerato un successo</b>	
Aumento < 5 punti	8 (5,4%)
Fallimento tecnico della procedura (mai trattati con materiale embolico)	2 (1,3%)
Persa al follow-up	10 (6,7%)
Consenso ritirato	4 (2,7%)
Miomectomia postprocedurale	1 (0,7%)
Isterectomia postprocedurale	2 (1,3%)
Deviazione significativa dal protocollo che può avere confuso i risultati	1 (0,7%)

## ENDPOINT SECONDARI INCLUSO RIEPILOGO SULLA SICUREZZA

L'81,2% (121/149) dei soggetti sottoposti a UFE ha riportato un aumento  $\geq 5$  punti dalla baseline fino a 6 mesi dopo la procedura nella sezione relativa ai sintomi generali del fibroma del questionario UFQoL contro il 75,0% (45/60) dei soggetti sottoposti a miomectomia che hanno sperimentato un aumento  $\geq 5$  punti dalla baseline fino a 6 mesi dopo la procedura nella stessa sezione del questionario UFQoL ( $p=0,315$ ).

In generale, i soggetti della coorte UFE sono tornati a svolgere attività normali a seguito della procedura dopo un intervallo significativamente inferiore rispetto ai soggetti della coorte di miomectomia. Il numero mediano di giorni trascorsi prima che i soggetti della coorte UFE tornassero a svolgere attività normali è stato di 9,5 giorni per la coorte di UFE e il numero mediano di giorni per la coorte di miomectomia di 39,5 giorni. Tuttavia, se si limita il confronto al gruppo di età 36-40 anni, per eliminare un elemento di confusione legata all'età, non esistono differenze significative fra la coorte di UFE (valore medio=17,5) e la coorte di miomectomia (valore medio=26,5).

A causa della significativa non normalità delle dimensioni del fibroma dominante alla visita di baseline, a 3 mesi e a 6 mesi ( $p < 0,05$ ), la variazione mediana nella dimensione del fibroma dalla baseline alla visita a 3 o 6 mesi è stata valutata in base ai test dei segni per ranghi di Wilcoxon. La dimensione mediana del fibroma dominante nei soggetti UFE è risultata significativamente ridotta dalla baseline alla visita a 3 e a 6 mesi dopo la procedura ( $p < 0,05$ ). La dimensione mediana del fibroma dominante era di 116,9 cm<sup>2</sup> (alla baseline) rispetto a 61,5 cm<sup>2</sup> (a 3 mesi) e 49,1 cm<sup>2</sup> (a 6 mesi). Ciò rappresenta una diminuzione del 39,2% della dimensione del fibroma dalla baseline al follow-up a 3 mesi e una diminuzione del 52,4% dalla baseline al follow-up a 6 mesi.

Il volume uterino totale delle pazienti UFE è risultato significativamente ridotto rispetto alla baseline al follow-up a 3 e a 6 mesi dopo la procedura, con valori  $p < 0,001$ . Nella coorte di UFE si è riscontrata una riduzione media pari al 30,0% nel volume uterino rispetto alla baseline al follow-up a 3 mesi e al 38,6% al follow-up a 6 mesi.

I punteggi per il sanguinamento menorragico sia per le pazienti di UFE che di miomectomia sono risultati significativamente ridotti dalla baseline al follow-up a 3 e a 6 mesi dopo la procedura, con valori  $p < 0,001$ . Nella coorte di UFE si è riscontrata una riduzione media pari al 49,2% nel punteggio per il sanguinamento menorragico nel follow-up a 3 mesi e al 55,2% fino a 6 mesi.

La coorte di UFE ha perso un numero significativamente inferiore di giorni di lavoro rispetto alla coorte di miomectomia. Il numero medio di giorni di lavoro persi per la coorte di UFE è stato di 9,9 giorni mentre per la coorte di miomectomia è stato di 37,0 giorni ( $p < 0,001$ ).

## EFFETTI INDESIDERATI

Nel corso dello studio non si è verificato alcun decesso.

Nel corso dello studio non sono stati segnalati effetti indesiderati inaspettati associati al dispositivo.

Il tasso di effetti indesiderati è stato significativamente più alto nella coorte di miomectomia rispetto alla coorte di UFE per numero di soggetti nei quali si è manifestato almeno un effetto indesiderato ( $p < 0,05$ ). In trentasette dei 149 soggetti di UFE (24,8%) si è manifestato almeno un effetto indesiderato, rispetto ai 24/60 (40,0%) soggetti del braccio di miomectomia.

24 dei 53 effetti indesiderati (45,3%) nell'ambito della coorte di UFE erano associati alla procedura, rispetto ai 22/43 (51,2%) della coorte di miomectomia. Nel corso dello studio non sono stati segnalati effetti indesiderati inaspettati associati al dispositivo nella coorte di UFE.

6/149 (4,0%) soggetti hanno presentato effetti indesiderati gravi nella coorte di UFE e 1/60 (1,7%) nella coorte di miomectomia ( $p > 0,05$ ). Di 6 effetti indesiderati gravi nella coorte UFE, 3/6 sono stati classificati come associati alla procedura, 1/6 come non associato alla procedura e 2/6 come condizione preesistente/nuova insorgenza. L'unico effetto indesiderato grave nella coorte di miomectomia è stato classificato come associato alla procedura.

Nessun soggetto della coorte di UFE annullato con valori di FSH normali e ciclo mestruale regolare ha riscontrato dopo la procedura sia segni che sintomi di insufficienza ovarica (ad es. valori elevati di FSH [segno], amenorrea o vampate di calore [sintomi]).

**Tabella 3. Ricorrenza e tipo di effetti indesiderati classificati come associati alla procedura di UFE**

Descrizione	Numero di effetti
Ematoma	2
Sindrome postembolizzazione	4
Fibroma prolassato	3
Infezione alle vie urinarie	4
Secrezione vaginale	2
Altro*	9

\*Altro include effetti verificatisi una sola volta: amenorrea, crampi addominali, arteriospasma dell'arteria uterina sinistra, vampate di calore, dolore intrattabile, ciclo mestruale irregolare, insufficienza ovarica, dolore pungente al lato sinistro della zona pelvica durante rapporto sessuale, trombosi venosa superficiale, dolore al polpaccio sinistro.

## FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

### Partecipazione dei soggetti al follow-up a lungo termine

I dati di follow-up a lungo termine per la coorte UFE sono stati raccolti a intervalli corrispondenti a 1 anno, 2 anni, 3 anni. Un totale di 120/149 (80,5%) soggetti della coorte di UFE è tornato per la visita di follow-up a 1 anno, 102/149 (68,5%) per quella a 2 anni e 90/149 (60,4%) della coorte UFE per quella a 3 anni. La tabella n. 4 riporta in forma riassuntiva la partecipazione dei soggetti su un periodo di 3 anni.

**Tabella 4. Partecipazione dei soggetti**

	Particelle embolizzanti Contour™ N
Popolazione ITT (Intent to Treat)	149
Follow-up a lungo termine a 6 mesi	130
Pazienti non tornate per la visita	-1
Perse al follow-up	-9

Follow-up a lungo termine a 12 mesi	120
Pazienti non tornate per la visita	-5
Pazienti classificati in precedenza come perse al follow-up tornate per la visita a 24 mesi	2
Pazienti ritirati volontariamente	-16
Assenti al follow-up a 12 mesi - tornate per quello 24 mesi	1
Follow-up a lungo termine a 24 mesi	102
Perse al follow-up	-17
Pazienti assenti alla visita a 24 mesi e tornate per quella a 36 mesi	5
Follow-up a lungo termine a 36 mesi	90

#### Efficacia a lungo termine

Poiché l'endpoint primario dello studio era fissato a 6 mesi, per il follow-up a lungo termine (dopo 1, 2, 3 anni) sono stati raccolti dati solo sulle complicazioni, il questionario relativo al sanguinamento mestruale (Ruta), la sezione relativa ai sintomi generali del fibroma del questionario UFQoL, sintomi associati fibromi nuovi o ricorrenti, trattamenti supplementari e gravidanza.

La variazione rispetto alle baseline in tutte le misure specifiche del questionario UFQoL (a eccezione delle vampate di calore) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) a 1 anno, 2 anni e a 3 anni nella coorte UFE. Ciò indica la persistenza della tendenza a un miglioramento significativo nelle misure del questionario UFQoL rispetto alle baseline fino al follow-up a 3 anni. La tabella n. 5 riporta le statistiche sulla variazione dall'introduzione del trattamento rispetto alle baseline nelle valutazioni della qualità della vita specifiche per il fibroma per la coorte UFE.

**Tabella 5. Variazione dall'introduzione del trattamento rispetto alle baseline delle valutazioni della qualità della vita specifiche per il fibroma**

Sintomi generali*	N	Media	Deviazione standard	Min	Max
3 mesi	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 mesi	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 anno	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 anni	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 anni	87	35,0**	18,7	-5,7	79,9

Nota: \*punteggi più alti = maggiore funzionalità/meno interferenza/meno sintomi/meno sofferenza  
\*\*statisticamente significativo con valore  $p < 0,05$ .

La variazione rispetto alle baseline per il punteggio del sanguinamento menorragico è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) al follow-up a 1 anno, 2 anni e 3 anni nella coorte UFE, indicando la persistenza della tendenza a un miglioramento significativo rispetto alle baseline fino al follow-up a 3 anni. La tabella n. 6 riporta le statistiche sulle valutazioni del punteggio del sanguinamento nel questionario sulla menorragia dall'introduzione del trattamento per la coorte UFE.

**Tabella 6. Punteggio del sanguinamento del questionario sulla menorragia dall'introduzione del trattamento**

Variazione rispetto alle baseline del punteggio della menorragia	N	Media	% di variazione	Deviazione standard	Min	Max	Valore p
3 mesi	139	-24,5**	-49,3%	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 mesi	129	-26,6**	-55,3%	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 anno	113	-28,6**	-61,1%	15,1	-65,0	3,3	< 0,001
2 anni	94	-28,6**	-61,0%	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 anni	79	-28,9**	-60,9%	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Nota: \*\*statisticamente significativo con valore  $p < 0,05$ .

#### Ricorrenza dei sintomi, complicazioni e gravidanza dall'introduzione del trattamento

I soggetti dello studio sono stati valutati per ricorrenza dei sintomi, complicazioni e gravidanza a 1, 2 e 3 anni dopo la procedura. La tabella n. 7 riporta i risultati ottenuti dalla valutazione clinica eseguita dal medico.

**Tabella 7. Ricorrenza dei sintomi dall'introduzione del trattamento**

	Particelle embolizzanti Contour™ braccio UFE (N=149)		
	A 1 anno (n=120)	A 2 anni (n=102)	A 3 anni (n=88)
Ricorrenza/nuovi sintomi di fibroma			
Sì	15 (12,5%)	14 (13,7%)	13 (14,8%)
No	105 (87,5%)	88 (86,3%)	75 (85,2%)
Assente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Altri sintomi	A 1 anno	A 2 anni	A 3 anni
Sì	13 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (17,0%)
No	107 (89,2%)	86 (84,3%)	73 (83,0%)
Assente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nuovi trattamenti	A 1 anno	A 2 anni	A 3 anni
Sì	2 (1,7%)	6 (5,9%)	3 (3,4%)
No/Assente	118 (98,3%)	96 (94,1%)	85 (96,6%)
Trattamento specifico	A 1 anno	A 2 anni	A 3 anni
UFE ripetuta	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Miomectomia	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Isteroscopia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Isterectomia	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Trattamento farmacologico	2 (1,7%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)
Altro	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)



**Tabella 8. Complicazioni e gravidanza dall'introduzione del trattamento**

Complicazioni associate alla procedura di UFE	Particolare embolizzanti Contour™ braccio UFE (N=149)		
	A 1 anno (n=120)	A 2 anni (n=102)	A 3 anni (n=88)
Si	*3 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
No	117 (97,5%)	102 (100,0%)	88 (100,0%)
Assente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
In stato di gravidanza	A 1 anno	A 2 anni	A 3 anni
Si	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**1 (1,1%)
No	119 (99,2%)	102 (100,0%)	87 (98,9%)
Non noto	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Assente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Esito specifico	A 1 anno	A 2 anni	A 3 anni
Con complicazioni	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Senza complicazioni	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Aborto terapeutico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aborto Spontaneo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Nota: \*03U06-Sapore metallico in bocca durante l'ultimo mese. 09U04-"C" è qualcosa lì" riferendosi alla coccia destra, sotto la parte destra dell'inguine. 10U11-"mancanza di sintomi di menopausa". \*\*Soggetto 03U33-gravidanza riferita alla visita di follow-up a 3 anni.

## BIBLIOGRAFIA

### Indicazioni per UFE

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. BJOG 2002; 109:1262-1272.
- Goodwin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. JVIR 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. Obstetrics & Gynecology 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. AJR 2000; 175: 767-773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. JVIR 1999; 10: 1149-1157.

### Altre indicazioni

- Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. JVIR 1999;10:793-798.
- Tadavarthy SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. Radiology 1974; 111: 13-16.
- Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. JVIR 1999; 10: 397-403.
- Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. JVIR 1998; 9: 263-269.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. JVIR 2001; 12: 195-200.
- Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1255-1262.
- Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. Cardiovasc Intervent Radiol. 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
- Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002; 25(1):17-25.
- Maddoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. Radiology 2003; 227(1):251-60.

## GARANZIA

Boston Scientific Corporation (BSC) garantisce che questo strumento è stato progettato e costruito con cura ragionevole. **La presente garanzia sostituisce ed esclude tutte le altre garanzie non espressamente stabilite nella presente, siano esse esplicite o implicite ai sensi di legge o altrimenti, compresa, in modo non esclusivo, qualsiasi garanzia implicita di commerciabilità o idoneità a uno scopo particolare.** Le condizioni di trattamento, conservazione, pulizia e sterilizzazione di questo strumento, nonché altri fattori relativi al paziente, alla diagnosi, al trattamento, agli interventi chirurgici e altri elementi al di là del controllo di BSC, influiscono direttamente sullo strumento stesso e sui risultati del suo impiego. L'obbligo di BSC in base alla presente garanzia è limitato alla riparazione o sostituzione di questo strumento. BSC non potrà essere ritenuta responsabile di perdite, spese o danni diretti o indiretti, derivanti direttamente o indirettamente dall'uso di questo strumento. BSC non si assume, né autorizza alcuno ad assumersi a suo nome, alcun altro tipo di obbligo o responsabilità in relazione a questo strumento. **BSC non si assume alcuna responsabilità per strumenti riutilizzati, ritrattati o risternalizzati e non offre alcuna garanzia, né implicita né esplicita, inclusa, in modo non limitativo, ogni garanzia di commerciabilità o di idoneità a scopo particolare, per tali strumenti.**

Lupron Depot è un marchio di fabbrica di TAP Pharmaceutical Products, Inc.

## INHOUD

WAARSCHUWING .....	59
BESCHRIJVING VAN HULPMIDDEL .....	59
BEOOGD GEBRUIK/INDICATIES VOOR GEBRUIK.....	59
CONTRA-INDICATIES.....	59
CONTRA-INDICATIES DIE SPECIFIEK GELDEN VOOR UTERUSEMBOLISATIE (UFE) .....	59
MOGELIJKE COMPLICATIES .....	60
MOGELIJKE COMPLICATIES DIE SPECIFIEK GELDEN VOOR UFE.....	60
WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMATREGELEN .....	60
VOORZORGSMATREGELEN DIE VAN TOEPASSING ZIJN OP ALLE INDICATIES .....	61
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK .....	61
LEVERING .....	62
KLINISCHE ONDERZOEKEN .....	62
SECUNDAIRE EINDPUNTEN EN VEILIGHEIDSSAMENVATTING.....	65
COMPLICATIES.....	66
NACONTROLE OP LANGE TERMIJN.....	66
LITERATUUR.....	68
GARANTIE .....	68

# Contour™

## Embolisatiedeeltjes

### Rx ONLY

**Let op:** De Amerikaanse federale wetgeving bepaalt dat dit hulpmiddel slechts door of namens een arts kan worden gekocht.

#### WAARSCHUWING

De inhoud is gesteriliseerd volgens een bestralingsproces en wordt STERIEL geleverd. Niet gebruiken indien de steriele barrière is beschadigd. Neem contact op met uw Boston Scientific-vertegenwoordiger als er schade wordt aangetroffen.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren. Opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren kan de structurele integriteit van het hulpmiddel aantasten en/of het defect raken van het hulpmiddel tot gevolg hebben, hetgeen kan resulteren in letsel, ziekte of de dood van de patiënt. Opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren brengt tevens het gevaar van verontreiniging van het hulpmiddel met zich mee en/of kan infectie of kruisinfectie van de patiënt veroorzaken, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, overdracht van (een) besmettelijke ziekte(s) tussen patiënten. Verontreiniging van het hulpmiddel kan letsel, ziekte of de dood van de patiënt veroorzaken.

Werp dit product en de verpakkingsmateriaal na gebruik weg volgens het hiervoor geldende beleid van de instelling en de overheid.

#### BESCHRIJVING VAN HULPMIDDEL

De Contour embolisatiedeeltjes zijn onregelmatig gevormde embolisatiehulpmiddelen van polyvinylalcohol. Deze hulpmiddelen zijn bedoeld voor vaatocclusie of vermindering van de bloedstroom binnen doelvaten na selectieve plaatsing door verschillende infuuskatheters.

De Contour embolisatiedeeltjes zijn steriel verpakt, 1 cm<sup>2</sup> (1 cc) droog volume per flesje, in een afsluitbaar zakje.

Elk flesje is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw steriliseren. Voer eventueel onbruikt materiaal af.

De verschillende groottes van de Contour embolisatiedeeltjes worden hieronder vermeld en de deeltjes zijn verkrijgbaar in een verpakking van twee flesjes en een verpakking van vijf flesjes.

#### Inhoud

- Flesjes met Contour embolisatiedeeltjes

Grootte	Minimale compatibele binnendiameter katheter
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 in) (zoals Renegade™ 18 microkatheter, Renegade STC microkatheter)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 in) (zoals Renegade HI-FLO™ microkatheter)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1,12 mm (0,044 in) (zoals Imager™ II katheter)

Verskillende groottes Contour embolisatiedeeltjes - minimale binnendiameter katheter vereist.

#### BEOOGD GEBRUIK/INDICATIES VOOR GEBRUIK

De Contour embolisatiedeeltjes worden gebruikt voor embolisatie van perifere hypervasculaire tumoren, waaronder leiomyoma uteri en perifere arterioveneuze malformaties (AVM's).

Voor de behandeling van leiomyoma uteri mogen geen deeltjes worden gebruikt die kleiner zijn dan 355 micron.

#### CONTRA-INDICATIES

Contra-indicaties die specifiek gelden voor alle perifere indicaties

- De anatomie van de vaten of de bloedstroom verhindert stabiele, selectieve plaatsing van Contour embolisatiedeeltjes of katheter
- Aanwezigheid van vaatspasmen
- Aanwezigheid van hemorragie
- Aanwezigheid van een ernstige atheromateuze aandoening
- Aanwezigheid van aanvoerslagaders die kleiner zijn dan de distale vertakkingen waaruit deze voortkomen
- Aanwezigheid van collaterale vasculaire banen die tijdens embolisatie mogelijk gevaar kunnen opleveren voor normale gebieden
- Aanwezigheid van aanvoerslagaders naar de laesie die te klein zijn voor Contour embolisatiedeeltjes
- Vasculaire weerstand perifeer aan de aanvoerslagaders waardoor de doorgang van Contour embolisatiedeeltjes naar de laesie wordt verhindert
- In arterioveneuze shunts met een grote diameter
- In het longvaatstelsel
- Intolerantie bij de patiënt voor occlusie-ingrepen

#### CONTRA-INDICATIES DIE SPECIFIEK GELDEN VOOR UTERSEMBOLISATIE (UFE)

- Zwangere vrouwen
- Vermoeden van bekkenontsteking of een andere actieve infectie van het bekken

3. Maligniteit in bekkenstreek
4. Neoplasie of hyperplasie van endometrium
5. Aanwezigheid van een of meer submucuze fibromen met een groei van meer dan 50% in de baarmoederholte
6. Aanwezigheid van gesteed sereus fibroom als dominant fibroom
7. Fibromen met significante collaterale aanvoer via andere vaten dan de baarmoederslagaders

#### MOGELIJKE COMPLICATIES

Complicaties die specifiek gelden voor embolisatie omvatten onder meer:

1. Reacties op vreemde lichamen (zoals pijn of huiduitslag) die medisch ingrijpen noodzakelijk maken
2. Allergische reactie op contrastmiddel
3. Infectie die medisch ingrijpen noodzakelijk maakt
4. Complicaties die zijn gerelateerd aan katheterisatie (zoals hematoom op de inbrengplaats, stolselvorming bij de punt van de katheter en daaropvolgende losraking, vaatspasme, en zenuwletsel en/of letsel aan het vaatstelsel dat kan leiden tot beenletsel)
5. Ongevenste reflux of doorlatng van Contour™ embolisatie-deeltjes in slagaders naast de doellaesie of door de laesie in andere slagaders of arteriële vaatbedden
6. Ischemie op ongewenste locatie
7. Door onvolledige occlusie van vaatbedden of gebieden bestaat de kans op hemorrhagie na de ingreep, ontwikkeling van alternatieve vasculaire banen, rekanalisatie of het opnieuw optreden van symptomen
8. Ruptuur van vaten of laesie en hemorrhagie
9. Terugkerende hemorrhagie
10. Ischemische beroerte of myocardinfaet
11. Overlijden

#### MOGELIJKE COMPLICATIES DIE SPECIFIEK GELDEN VOOR UFE

1. Postembolisatiesyndroom
2. Vaginale afscheiding
3. Verplaatsing van weefsel, fibroomloslating of fibroomexpulsie na UFE
4. Tijdelijk of permanent uitlijven van menstruele bloeding
5. Infectie van bekkenstreek
6. Atrofie van endometrium met amenorroe ondanks normale werking van eierstokken
7. Complicaties bij zwangerschap
8. Vervroegde uitval van eierstokken (menopauze)
9. Necrose van baarmoeder/eierstokken
10. Ruptuur van baarmoeder

11. Ingrijpen na UFE voor verwijdering van necrotisch fibroomweefsel
12. Hysterectomie

---

#### WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

Waarschuwingen die van toepassing zijn op alle perifere indicaties

- **VOORAFGAAND AAN EMBOLISATIE MOET AAN KANDIDAATPATIËNTEN OF HUN GEMACHTIGDE EEN FORMULIER VOOR GEINFORMEERDE TOESTEMMING WORDEN VERSTREKT, WAARMEE ZE OP DE HOOGTE WORDEN GEBRACHT VAN DE MOGELIJKE COMPLICATIES DIE KUNNEN OPTREDEN BIJ GEBRUIK VAN DIT HULPMIDDEL. SCHRIFTELIJKE ACCEPTATIE IS RECHTSGELDIG.**
- De veiligheid en effectiviteit van Contour embolisatie-deeltjes voor neurovasculair gebruik zijn niet vastgesteld.
- Zoals bij alle embolisatiehulpmiddelen kan het gebruik leiden tot letsel, permanente invaliditeit of overlijden van de patiënt.
- Vasculaire occlusie mag alleen worden uitgevoerd door artsen die ervaren en bekwaam zijn in het uitvoeren van interventionele occlusie in het te emboliseren gebied.
- Voor geslaagde occlusie moeten de medische toestand van de patiënt, de vasculaire banen en de gewenste embolisatie grondig worden geëvalueerd. Deze evaluatie dient baselijn-angiografie te omvatten om de aanwezigheid van mogelijk gevaarlijke collaterale banen vast te stellen. Embolisatie mag niet worden uitgevoerd als deze banen niet kunnen worden beschermd.
- Niet gebruiken als de beschermende, steriele verpakking open of beschadigd is.
- Kleinere Contour embolisatie-deeltjes leiden mogelijk vaker tot ischemische infarctie vanwege het risico van geblokkeerde vaten op precapillaire niveau. Dit risico bestaat echter bij Contour embolisatie-deeltjes van elke grootte.
- Naarmate de behandeling vordert, kan de slagader doorgaans minder Contour embolisatie-deeltjes bevatten. Het doorlaten van Contour embolisatie-deeltjes kan proximaal worden vertraagd of beëindigd wanneer het vat of de misvorming is geoccludeerd door eerder aangebrachte Contour embolisatie-deeltjes of bij aanwezigheid van een ernstige atheromatuze aandoening. Verdere infusie kan leiden tot onbedoelde reflux naar kritieke slagaders, hetgeen een risico op ongewenste ischemische infarctie veroorzaakt.
- Wees voorzichtig bij het bepalen van het eindpunt van embolisatie. Stop de infusie voordat het vat volledig is geoccludeerd.
- Gebruik geen inbrengkatheter met spitse punt. De Contour embolisatie-deeltjes kunnen vast komen te zitten in de katheterpunt, waardoor deze verstopt raakt.
- 'Klontering' van Contour embolisatie-deeltjes of verstopping van de katheter kan samenhangen met de hoeveelheid contrastmiddeloplossing; zorg ervoor dat de hoeveelheid van het juiste mengsel van contrastmiddel en fysiologische zoutoplossing voldoende is zodat de Contour embolisatie-deeltjes vrij rondzweven en er geen opeenhopingen worden waargenomen.
- Verwijder de katheter uit de patiënt als de katheter verstopt raakt. Gebruik geen krachtige injectie, voerdrazen of andere instrumenten om de verstopping op

te heffen. Een verstopte katheter mag niet meer worden gebruikt, omdat het hulpmiddel beschadigd kan zijn.

- Door onvolledige occlusie van vaatbedden of gebieden bestaat de kans op hemorragie na de ingreep, ontwikkeling van alternatieve vasculaire banen of het opnieuw optreden van symptomen.
- Na de ingreep is nacontrole van de patiënt nodig om het niveau van vaatocclusie op de lange termijn te bepalen. Angiografie kan zijn geïndiceerd.
- Door straling kan zich bij de patiënt ernstig huidletsel voordoen vanwege langdurige blootstelling aan fluoroscopie, bij een grote patiëntdiameter, bij röntgenprojecties onder een hoek en bij meerdere beeldvormingsreeksen of radiografies. Raadpleeg het protocol van uw instelling om ervoor te zorgen dat de juiste stralingsdosis wordt toegepast voor elke specifieke ingreep die wordt uitgevoerd. Patiënten voor wie een risico geldt, moeten door de arts worden bewaakt.
- Door straling veroorzaakt letsel treedt mogelijk pas later op. Patiënten moeten worden voorgelicht over de mogelijke bijwerkingen van straling en moeten weten met wie contact moet worden opgenomen als zich symptomen voordoen.

#### **VOORZORGSMAATREGELEN DIE VAN TOEPASSING ZIJN OP ALLE INDICATIES**

- Voor patiënten met een bekende allergie voor contrastmiddel kan voorafgaand aan embolisatie premedicatie nodig zijn.
- Aanvallende evaluaties of voorzorgsmaatregelen kunnen nodig zijn ten behoeve van periprocedurele zorg voor patiënten met de volgende aandoeningen:
  - A. Bloedingsdiathese of hypercoagulabiliteit;
  - B. Immungecompromitteerd.
- Steriel product voor eenmalig gebruik. Een geopend flesje mag nooit opnieuw worden gebruikt. Niet gebruiken als het flesje, de schroefop of de bakverpakking beschadigd is.
- Zorg ervoor dat tijdens de voorbereiding van het hulpmiddel aandacht wordt besteed aan techniek en hygiëne om te vermijden dat er verontreinigingen binnendringen.
- De grootte van de deeltjes dient te worden gekozen aan de hand van de te behandelen laesie en de meetwaarden van de baselini-angiografie.
- Voor een geslaagde embolisatiebehandeling is gebruik van geavanceerde beeldvormingsapparatuur vereist.
- Er dienen geschikte voorzieningen beschikbaar te zijn om mogelijke complicaties van de ingreep te kunnen behandelen.
- Hoewel wordt verwacht dat langdurige embolisatie van vasculaire structuren mogelijk is met Contour™ embolisatiedeeltjes, kan geen garantie van duurzaamheid, genezing of voordeel worden gegeven.

#### **Waarschuwingen met betrekking tot zwangerschap die specifiek gelden voor UFE (specifiek voor behandeling van leiomyoma uteri)**

- UFE is niet bestemd voor vrouwen die in de toekomst zwanger willen worden. De effecten van UFE op de mogelijkheid om zwanger te worden en een zwangerschap

volledig uit te dragen en op de ontwikkeling van de foetus zijn niet vastgesteld. Derhalve mag deze ingreep alleen worden uitgevoerd bij vrouwen die niet van plan zijn in de toekomst zwanger te worden.

- Vrouwen die na een UFE-behandeling zwanger worden, moeten zich ervan bewust zijn dat voor hen een verhoogd risico geldt van vroegtijdige bevalling, bevalling via keizersnede, verkeerde ligging van de baby en postpartum hemorragie (bloeding na de bevalling).
- Door devascularisatie van het myometrium van de baarmoeder als gevolg van UFE kan voor vrouwen die na een UFE-behandeling zwanger worden een verhoogd risico gelden van ruptuur van de baarmoeder.

#### **Overige waarschuwingen die specifiek gelden voor UFE**

- Gebruik geen deeltjes die kleiner zijn dan 355 micron.
- Alle patiënten bij wie embolisatie van uterusfibromen wordt overwogen, moeten een gepast gynaecologisch onderzoek ondergaan (zoals het nemen van een endometrisch monster om carcinoom bij patiënten met abnormale bloedingen uit te sluiten).
- Door devascularisatie van het myometrium van de baarmoeder als gevolg van UFE kan voor vrouwen een verhoogd risico gelden van ruptuur van de baarmoeder.
- De diagnose van uterusarcaroom kan worden vertraagd bij gebruik van een niet-chirurgische methode (zoals UFE) voor de behandeling van uterusfibromen. Voer een grondiger onderzoek uit bij patiënten met tekenen van sarcoom (zoals eerdere bestraling van het bekken, MRI-bevindingen, snelle tumorgroei, postmenopauze met nieuwe baarmoedervergroting). Terugkerende of onafgebroken tumorgroei na UFE moet worden beschouwd als een mogelijk teken van sarcoom en een operatie moet worden overwogen.

#### **Voorzorgsmaatregelen die specifiek gelden voor UFE**

- Het wordt aanbevolen dat patiënten die embolisatie van een leiomyoma uteri ondergaan voorafgaand aan de embolisatie-ingreep wordt verteld wie de zorg na de ingreep op zich zal nemen.
- UFE mag alleen worden uitgevoerd door artsen met voldoende opleiding in de behandeling van leiomyomata van de baarmoeder (fibromen).
- Er bestaat een verhoogde kans op retromigratie van Contour embolisatiedeeltjes in andere bloedvaten naarmate de stroming in de baarmoederslagader vermindert. De embolisatie moet worden gestopt wanneer het vaatstelsel rond het fibroom niet langer kan worden gevisualiseerd, maar voordat volledige stase is opgetreden in de baarmoederslagader.

#### **INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

1. Controleer voorafgaand aan gebruik of de verzegeling van de verpakking intact is, zodat de steriliteit is gehandhaafd.
2. Verkijs toegang tot de arteria femoralis met behulp van de standaardtechniek van Seldinger. Breng de gewenste huls met klep in om de arteriële terugstroom te regelen.
3. Voer een evaluatie met baselini-angiografie uit van het vasculaire netwerk met betrekking tot de doellaesie voordat u begint met de embolisatie-ingreep.

4. Kies Contour™ embolisatie-deeltes van de juiste grootte op basis van klinische presentatie, inclusief de grootte van het vasculaire doel/vat en de gewenste klinische uitkomst.
5. Kies een geschikte inbrengkatheter volgens het standaardprotocol.
6. Voer de inbrengkatheter volgens de standaardtechniek onder fluoroscopie op naar de gewenste laesie.

Injecteer contrastmiddel door de inbrengkatheter om de plaats en stroming te controleren.

7. Open het flesje met Contour embolisatie-deeltes en giet de inhoud in een steriele houder (zoals een kom of de cilinder van een injectiespuit).

Meng de inhoud van één flesje Contour embolisatie-deeltes met contrastmiddel/fysiologische zoutoplossing tot een verdunde oplossing.

Schud de oplossing door de injectiespuit een aantal keer om te keren, schud de oplossing voorzichtig heen en weer door een afsluiter of roer het mengsel in de kom.

Ga bij gebruik van een injectiespuit naar de volgende stap. Bij gebruik van de mengkom: Trek de oplossing in de inbrengspuit. Als u de voorkeur geeft aan een inbrengmethode met een driewegafsluiter, moet de oplossing eerst in een 'reservoirspuit' worden getrokken. Controleer voorafgaand aan de injectie of alle lucht uit het systeem is verwijderd. Sluit de reservoirspuit en/of de inbrengspuit op geschikte wijze aan op de afsluiter en/of de katheter. Controleer aan de hand van de inhoud van de inbrengspuit of de Contour embolisatie-deeltes goed verspreid zwenen.

8. Voor alle indicaties: Injecteer de Contour embolisatie-deeltes voorzichtig onder fluoroscopische visualisatie, terwijl u het debiet van het contrastmiddel observeert. Wees bedacht op een vermindering in stromingsopname en verminder de infusie dienovereenkomstig. Wees voorzichtig bij het bepalen van het eindpunt van embolisatie. Stop de infusie voordat het vat volledig is geocludeerd.

Het specifieke eindpunt voor UFE wordt over het algemeen beschreven als volledige stase of bijna-stase, waarbij de hoofdbaarmoederslagader open blijft, maar met een verwaarloosbare reststroming. Dit eindpunt komt gewoonlijk overeen met een angiografisch beeld van een open baarmoederslagader waarbij alle distale vertakkingen zijn geocludeerd. Zoals bij elk embolisch deelje moet, om een verkeer eindpunt met vroegtijdige rekanalisatie te vermijden, het eindpunt van embolisatie worden bevestigd door de katheter na het schijnbare einde van de ingreep gedurende ongeveer 5 minuten in de baarmoederslagader te laten zitten. Het eindpunt moet vervolgens worden bevestigd met een contrastmiddelinjectie en onder fluoroscopie worden geobserveerd. Als bij deze contrastmiddelinjectie een stromingsherstel door hersverspreiding wordt waargenomen, kunnen aanvullende deeltes worden toegediend om het aangegeven eindpunt te bereiken.

**Let op:** 'Klontering' van Contour embolisatie-deeltes of verstopping van de katheter kan samenhangen met de hoeveelheid contrastmiddeloplossing; zorg ervoor dat voldoende contrastmiddel wordt gebruikt zodat de Contour embolisatie-deeltes vrij rondzweven en er geen opeenhopingen worden waargenomen.

9. Verwijder de katheter uit de patiënt als de katheter verstopt raakt. Gebruik geen krachtige injectie, voerdraden of andere instrumenten om de verstopping op te heffen. Een verstopte katheter mag niet meer worden gebruikt, omdat het hulpmiddel beschadigd kan zijn.
10. Nadat de ingreep is voltooid, verwijderd u de katheter met behulp van lichte afzuiging uit de patiënt, zodat eventuele resterende deeltes in het katheterlumen blijven zitten terwijl de katheter wordt teruggetrokken.

## LEVERING

Producten van Boston Scientific zijn steriel, mits in ongeopende, onbeschadigde verpakking. De verpakking is zodanig ontworpen dat de steriliteit gehandhaafd blijft, tenzij de binnenste productverpakking open of beschadigd is. Niet gebruiken als de verpakking open of beschadigd is. Niet gebruiken als de etikettering onvolledig of onleesbaar is. Koel, droog en donker bewaren.

## KLINISCHE ONDERZOEKEN

### Samenvatting van klinisch onderzoek met betrekking tot Contour embolisatie-deeltes

#### Samenvatting van klinisch onderzoek met betrekking tot UFE

##### Opzet van het onderzoek

Er werd een prospectieve studie in meerdere centra uitgevoerd ter beoordeling van uterusembolisatie (UFE) met behulp van Contour embolisatie-deeltes voor de behandeling van symptomatische uterusfibromen. In totaal 209 vrouwen kregen verdoeving toegediend en werden gedefinieerd als de intent-to-treat-populatie (ITT). Hiervan werden 149 vrouwen ingedeeld in de UFE-groep en 60 in de myometomiecontrolegroep. Van de 149 UFE-patiënten hebben 2 patiënten nooit een embolische behandeling ondergaan, zodat het aantal patiënten dat werd behandeld voor symptomatische uterusfibromen 147 bedroeg voor Contour embolisatie-deeltes. 60 vrouwen werden in een parallelle, niet-gerandomiseerde controlegroep behandeld voor symptomatische uterusfibromen met abdominale of laparoscopische myectomie. Het onderzoek werd op 16 locaties uitgevoerd, waarvan op 11 locaties UFE's werden uitgevoerd en op 10 locaties myometomieën.

Het onderzoek is ontworpen om de veiligheid en effectiviteit van Contour embolisatie-deeltes te evalueren bij gebruik in embolisatie van uterusfibromen ter behandeling van symptomatische uterusfibromen.

##### Primaire eindpunt van onderzoek

Het primaire eindpunt dat in dit onderzoek werd geëvalueerd, betrof de vermindering van fibroomgerelateerde symptomen vanaf het uitgangsniveau tot 6 maanden na de ingreep door middel van het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroomsymptoom) van de gevalideerde vragenlijst Uterine Fibroid Quality of Life (UFQoL, Kwaliteit van leven gerelateerd aan uterusfibroom). De patiënten in de UFE-groep traden zelf op als controlepersoon en werden 6 maanden na de ingreep als succesvol beschouwd als zij een hogere score hadden bereikt in de periode vanaf het uitgangsniveau tot 6 maanden na de ingreep van  $\geq 5$  punten in het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroomsymptoom) van de UFQoL-vragenlijst, waarbij onder meer het volgende werd beoordeeld:

- Hevige bloeding
- Opgezette buik

- Pijn in het bekken
- Rugpijn
- Darmproblemen
- Vaak urineren
- Pijn bij het urineren
- Weinig eetlust
- Opvliegers
- Vaginale droogheid
- Pijnlijke menstruatie

#### **Secundaire eindpunten omvatten:**

- Algehele frequentie van complicaties, voor zowel de myomectomie- als de UFE-groep
- Goede scores voor Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) bij vergelijking van de myomectomie- en UFE-groep, 6 maanden na de ingreep
- Metingen van de kwaliteit van leven voor de UFE- en myomectomiegroep, 3 en 6 maanden na de ingreep
- Tijd totdat gewone activiteiten werden hervat bij vergelijking van de UFE- en myomectomiegroep
- Wijziging in grootte van het dominante fibroom 6 maanden na de ingreep in vergelijking met voorafgaand aan de ingreep (UFE-groep)
- Relatie tussen wijziging in grootte van het dominante fibroom en de metingen van de fibroomspecifieke kwaliteit van leven (UFE-groep)

#### **Beoordelingscriteria voor patiënten in het onderzoek omvatten:**

##### **Deelnamecriteria**

- Diagnose van symptomatisch uterusmyoom
- Documentatie van normaal uitstrijke in laatste 12 maanden
- Menstruatiecyclus elke 22 tot 35 dagen (voor menopauze)
- Leeftijd  $\geq 30$
- Als de patiënt op dat moment geen hormonale anticonceptiemiddelen gebruikte, had de patiënt minimaal 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek geen hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt en stemde de patiënt ermee in dit gedurende het onderzoek vol te houden (tot en met de nacontrole na 6 maanden)
- Patiënt was bereid en in staat om aan de vereisten voor nacontrole te voldoen, zoals omschreven in het gedeelte Opzet van het onderzoek in het protocol
- Patiënt was bereid een toestemmingsformulier te ondertekenen

#### **Patiënten in de UFE-groep moesten voldoen aan de volgende aanvullende criteria om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:**

- Patiënt had geen wens om zwanger te worden
- Creatininewaarden bevonden zich binnen het normale bereik

- Als de patiënt op dat moment hormonale anticonceptiemiddelen gebruikte, had de patiënt  $\geq 3$  maanden voorafgaand aan het onderzoek hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt en stemde de patiënt ermee in dit gedurende het onderzoek vol te houden (tot en met de nacontrole na 6 maanden)

#### **Patiënten in de myomectomiegroep konden bovendien aan de volgende criteria voldoen en niettemin in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek:**

- Patiënten bij wie onvruchtbaarheid gerelateerd aan fibromen als symptoom gold
- Patiënten die met GnRH-agonisten, zoals Lupron Depot™ (leuprolideacetaat voor depot-suspensie), zouden worden behandeld, mochten worden toegelaten mits de behandeling voorafgaand aan de ingreep werd gestart maar nadat ze de UFQoL-vragenlijst hadden beantwoord en met inachtneming van een maximale tussenperiode van 60 dagen
- Fibromen konden door middel van laparoscopische myomectomie worden verwijderd

#### **Uitsluitingscriteria**

#### **Patiënten die aan een van de volgende criteria voldeden, werden uitgesloten van het onderzoek:**

- Fibromen konden alleen door middel van hysteroscopische myomectomie worden verwijderd
- Actieve infectie van bekken
- Bekende of vermoede gynaecologische maligniteit
- Niet-gediagnosticeerde bekkenmassa buiten de baarmoeder (naar verwachting niet van functionele aard)
- Onverklaarde abnormale menstruele bloeding
- Acute of chronische infectie (zoals van nieren, blaas of longen)
- Patiënt met coagulopathie
- Eerdere bestraling van bekken
- ASA-graad IV of hoger (American Society of Anesthesiologists)
- Willekeurige FSH-waarde  $\geq 40$  IU/L
- Deelname aan een ander hulpmiddelen- of medicijnenonderzoek

#### **Patiënten in de UFE-groep die aan een van de volgende aanvullende criteria voldeden, werden uitgesloten van het onderzoek:**

- Arterioveneuze fistel in baarmoeder.
- Bekende ernstige allergie voor contrastmiddel.
- Gesteld en subserus fibroom (bevestiging aan de baarmoeder bedraagt minder dan 30% van de grootste diameter van het fibroom).

#### **Aanvullende deelnamecriteria voor voortzetting van deelname:**

- Patiënten moesten de UFQoL-vragenlijst op het uitgangsniveau invullen om aan het onderzoek te mogen deelnemen.
- Patiënten moesten voor het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van de UFQoL-vragenlijst een score op het uitgangsniveau hebben van  $\leq 90$  punten, met uitzondering van de myomectomiepatiënten bij

wie de fibromen een oorzaak waren van onvruchtbaarheid en die mogelijk geen druksymptomen of abnormale menstruele bloeding vertoonden.

- Patiënten uit beide groepen mochten niet zwanger zijn en dit moest op de dag van de ingreep, maar voorafgaand aan de ingreep, worden bevestigd door middel van een zwangerschapstest.

Van patiënten die voldeden aan alle deelnamecriteria en aan geen van de uitsluitingscriteria, werden voorafgaand aan de behandeling demografische patiëntgegevens (tabel 1), medische geschiedenis, gynaecologische geschiedenis, menstruatiegeschiedenis, symptoombepoordeling, beeldvormingsevaluatie en preprocedurele labgegevens verzameld.

Alle patiënten moesten voorafgaand aan de UFE- of myomectomie-ingreep een baselinemRI ondergaan. Alle MRI-films werden ter evaluatie naar een centraal laboratorium gestuurd voor een consistente en onbevooroordeelde analyse van de meetwaarden.

Patiënten werden na 3 en 6 maanden in het onderzoek geëvalueerd. De patiënten in de UFE-groep werden vervolgens gedurende maximaal drie jaar jaarlijks gecontroleerd om de langetermijntoekomst te beoordelen.

**Tabel 1. Demografische patiëntgegevens**

	UFE-groep (N=149)	Myomectomiegroep (N=60)
<b>Leeftijd</b>		
Gemiddeld	43,9	38,2
Standaardafwijking	3,58	5,16
<b>Ras/etnische groep</b>		
Blank	71 (47,7%)	22 (36,7%)
Afro-Amerikaans	65 (43,6%)	29 (48,3%)
Latijns-Amerikaans	8 (5,4%)	4 (6,7%)
Aziatisch	3 (2,0%)	3 (5,0%)
Indiaans	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Overig	2 (1,3%)	1 (1,7%)
<b> Lengte (inch)</b>		
Gemiddeld	64,9	64,4
Standaardafwijking	2,78	3,23
<b>Gewicht (lbs)</b>		
Gemiddeld	159,7	165,9
Standaardafwijking	32,10	41,45
<b>Eerdere fibroombehandeling</b>		
Eerdere myomectomie	24 (16,1%)	7 (11,7%)
Myolyse	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Dilatatie en Curettage	44 (29,5%)	14 (23,3%)

	UFE-groep (N=149)	Myomectomiegroep (N=60)
Ovariumcystectomie	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Endometriumablatie of -fulguratie	6 (4,0%)	1 (1,7%)
Afgebonden eileiders	28 (18,8%)	1 (1,7%)
Salpingo-oöfrectomie	1 (0,7%)	2 (3,3%)
Overig	30 (20,1%)	17 (28,3%)
<b>Duur van menstruele bloeding (dagen)</b>		
Gemiddeld	7,0	6,2
Standaardafwijking	2,67	2,47
<b>Dominant symptoom</b>		
Abnormale bloeding	77 (51,7%)	20 (33,3%)
Druk	38 (25,5%)	16 (26,7%)
Pijn in het bekken	29 (19,5%)	18 (30,0%)
Onvruchtbaarheid	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Overig	5 (3,4%)	4 (6,7%)
<b>Duur van dominant symptoom (maanden)</b>		
Gemiddeld	27,7	36,5
Standaardafwijking	37,64	43,73
Mediaan	12,0	24,0
Minimum	0,03	0,07
Maximum	204	252
<b>Aantal aanwezige fibromen</b>		
Geen	2 (1,3%)*	1 (1,7%)**
Eén	9 (6,0%)	5 (8,3%)
Twee	10 (6,7%)	4 (6,7%)
Drie	10 (6,7%)	8 (13,3%)
Vier	10 (6,7%)	7 (11,7%)
Vijf	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Zes-tien	27 (18,1%)	14 (23,3%)
> tien	75 (50,3%)	13 (21,7%)
Ontbreekt	0 (0,0%)	6 (10,0%)
<b>Locatie van eerste dominante fibroom</b>		
Intramuraal	88 (59,1%)	26 (43,3%)
Submuceus	1 (0,7%)	3 (5,0%)



	UFE-groep (N=149)	Myomectomiegroep (N=60)
Submucosus gesteeld	17 (11,4%)	2 (3,3%)
Subseruus	8 (5,4%)	8 (13,3%)
Subseruus gesteeld	31 (20,8%)	13 (21,7%)
Overig	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Kan niet worden bepaald	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Ontbreekt	2 (1,3%)	7 (11,7%)
<b>Grootte van dominant fibroom (cm<sup>2</sup>)</b>		
N	147	53
Gemiddeld	182,12	226,92
Standaardafwijking	208,978	196,394
Mediaan	114,72	185,75
Minimum	0,63	6,45
Maximum	1116,91	869,95

Opmmerking: \*Bij één patiënt wees echografie op het uitgangsniveau op de aanwezigheid van fibromen voorafgaand aan deelname en de UFE-ingreep. Bij een andere patiënt wees een baseline-MRI op de aanwezigheid van fibromen voorafgaand aan deelname en de UFE-ingreep. Na deelname en behandeling kon het centrale laboratorium bij twee patiënten de uterustubromen niet meten na beoordeling van de baseline-MRI-gegevens. In het centrale laboratorium werden geen meetbare fibromen en de aanwezigheid van adenomyose opgemerkt. \*\*Het centrale laboratorium kon bij één myomectomiepatiënt de uterustubromen niet meten omdat de baseline-MRI-gegevens van de patiënt als foutief werden beschouwd en niet konden worden beoordeeld.

### Onzeresultaten

Honderdnegeneveertig (149) UFE-patiënten en 60 myomectomiepatiënten werden als intent-to-treat (ITT) beschouwd en opgenomen in de indiening bij de FDA.

### Informatie over ingreep, ontslag en herstel

Bij het grootste deel (96,6%) van de UFE-ingrepen gebruikten de onderzoekers een benadering via de rechter arteria femoralis communis en in 3,4% werd een bilaterale benadering via de arteria femoralis communis gebruikt. Het grootste deel (63,1%) van de Contour™ embolisatie-deeltes die tijdens het onderzoek werden gebruikt, was 355-500 micron, 24,1% was 500-710 micron en 12,7% was 250-355 micron. Bij veel UFE-ingrepen werden Contour embolisatie-deeltes van verschillende groottes gebruikt.

Tijdens de ingreep waren de meeste UFE-patiënten (96,0%) onder bewuste sedatie, 38,9% kreeg plaatselijke verdoving toegediend, 11,4% kreeg epidurale verdoving toegediend, 0,7% kreeg algehele verdoving toegediend en 6,0% kreeg een andere vorm van verdoving toegediend. Tijdens de ingreep kregen de meeste myomectomiepatiënten (98,3%) algehele verdoving toegediend, 1,7% kreeg plaatselijke verdoving toegediend en 3,3% kreeg epidurale verdoving toegediend. Bij sommige UFE- en myomectomie-ingrepen werden meerdere vormen van verdoving toegediend.

De gemiddelde totale duur van de ingreep voor UFE-patiënten bedroeg 83,9 minuten (SA 47,44, bereik van 13 tot 240 minuten). Dit was minder dan de gemiddelde totale duur van de ingreep in de myomectomiegroep; deze bedroeg 141,6 minuten (SA 69,64, bereik van 45 tot 402 minuten).

De gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis voor UFE-patiënten bedroeg 23,8 uur (SA 11,02, bereik van 5 tot 60 uur). Dit was minder dan de gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis in de myomectomiegroep; deze bedroeg 61,6 uur (SA 32,89, bereik van 6 tot 196 uur).

### Primair eindpunt effectiviteit

Van de 149 UFE-ITT-patiënten voltooiden 130/149 (87,2%) UFE-patiënten het onderzoek tot de nacontrole na 6 maanden. Van de 130 patiënten waren 121/149 (81,2%), 95% BI [74,00%, 87,13%] patiënten succesvol op basis van een verbetering van  $\geq 5$  punten in het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van de UFQoL-vragenlijst. 28 (18,8%) patiënten werden na 6 maanden niet als succesvol beschouwd; bij 8/149 (5,4%) patiënten werd geen toename van  $\geq 5$  punten bereikt in het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van een gevalideerde UFQoL-vragenlijst, 2/149 (1,3%) patiënten hadden op de dag van de UFE-ingreep geen embolische behandeling ondergaan en werden beschouwd als technisch mislukt, bij 10/149 (6,7%) patiënten werd geen nacontrole uitgevoerd, 4/149 (2,7%) patiënten trokken hun toestemming in, 1/149 (0,7%) patiënt onderging myomectomie na de ingreep, 2/149 (1,3%) patiënten ondergingen hysterectomie na de ingreep en 1/149 (0,7%) patiënt werd uitgesloten van analyse vanwege een significante afwijking van het protocol ten aanzien van de deelnamecriteria waardoor de gegevens mogelijk zijn verstoord. In tabel 2 wordt de verbetering van de scores voor Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) weergegeven.

**Tabel 2. Primair eindpunt succes effectiviteit: Verbetering in successores voor Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom)**

Verandering in score voor Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom)	Succesvolle uitkomst na 6 maanden n/149 (%)
<b>Als succesvol beschouwd</b>	
Toename van $\geq 5$ punten	121 (81,2%)
<b>Niet als succesvol beschouwd</b>	
Toename van $< 5$ punten	8 (5,4%)
Ingreep technisch mislukt (geen embolische behandeling ondergaan)	2 (1,3%)
Geen nacontrole uitgevoerd	10 (6,7%)
Toestemming ingetrokken	4 (2,7%)
Myomectomie na ingreep	1 (0,7%)
Hysterectomie na ingreep	2 (1,3%)
Significante afwijking van protocol waardoor uitkomsten mogelijk zijn verstoord	1 (0,7%)

### SECUNDAIRE EINDPUNTEN EN VEILIGHEIDSSAMENVATTING

81,2% (121/149) van de UFE-patiënten behaalde in 6 maanden een toename van  $\geq 5$  punten vanaf het uitgangsniveau tot 6 maanden na de ingreep in het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van de UFQoL-vragenlijst. 75,0% (45/60) van de myomectomiepatiënten behaalde in 6 maanden een toename van  $\geq 5$  punten vanaf het uitgangsniveau tot 6 maanden na de ingreep in het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van de UFQoL-vragenlijst. ( $p=0,315$ ).

Over het algemeen kon de UFE-groep na de ingreep significant eerder de gewone activiteiten hervatten dan de myomectomiegroep. Het mediane aantal dagen waarna de UFE-groep de gewone activiteiten kon hervatten, bedroeg 9,5 dagen. Het mediane aantal dagen voor de myomectomiegroep bedroeg daarentegen 39,5 dagen. Wanneer deze vergelijking echter werd beperkt tot de leeftijdsgroep 36-40, om de leeftijdsfactor weg te nemen, was er geen significant verschil tussen de UFE-groep (mediaan = 17,5) en de myomectomiegroep (mediaan 26,5).

Als gevolg van een significante abnormaliteit in de grootte van de dominante fibroom op het uitgangsniveau, na 3 maanden en na 6 maanden ( $p < 0,05$ ), werd de mediane wijziging in fibroomgrootte vanaf het uitgangsniveau tot na 3 maanden of 6 maanden beoordeeld met behulp van de Wilcoxon-rangtekentoeets. De mediane grootte van het dominante fibroom bij UFE-patiënten werd significant minder vanaf het uitgangsniveau tot 3 maanden en 6 maanden na de ingreep ( $p < 0,05$ ). De mediane grootte van het dominante fibroom bedroeg 116,9 cm<sup>3</sup> (op het uitgangsniveau) in vergelijking met 61,5 cm<sup>3</sup> (na 3 maanden) en 49,1 cm<sup>3</sup> (na 6 maanden). Dit betekent een afname in de fibroomgrootte van 39,2% vanaf het uitgangsniveau tot na 3 maanden en 52,4% vanaf het uitgangsniveau tot na 6 maanden.

Het totale baarmoedervolume werd bij UFE-patiënten significant kleiner vanaf het uitgangsniveau tot 3 en 6 maanden na de ingreep, met  $p < 0,001$ . In de UFE-groep was er sprake van een gemiddelde vermindering van het baarmoedervolume van 30,0% vanaf het uitgangsniveau tot na 3 maanden en een gemiddelde vermindering van 38,6% vanaf het uitgangsniveau tot na 6 maanden.

De menoragiascores werden bij zowel UFE-patiënten als myomectomiepatiënten significant kleiner vanaf het uitgangsniveau tot 3 en 6 maanden na de ingreep, met  $p < 0,001$ . In de UFE-groep was er sprake van een vermindering van de menoragiascore van 49,2% na 3 maanden en een vermindering van 55,2% vanaf het uitgangsniveau tot na 6 maanden.

De UFE-groep miste ten opzichte van de myomectomiegroep een significant kleiner aantal werkdagen. Het gemiddelde aantal werkdagen dat de UFE-groep miste, bedroeg 9,9 dagen. Het gemiddelde aantal gemiste werkdagen voor de myomectomiegroep bedroeg daarentegen 37,0 dagen ( $p < 0,001$ ).

## COMPLICATIES

Er zijn gedurende het onderzoek geen sterfgevallen gerapporteerd.

Er zijn gedurende het onderzoek geen onverwachte complicaties met betrekking tot het hulpmiddel gerapporteerd.

Er deden zich significant meer complicaties voor in de myomectomiegroep dan in de UFE-groep, gemeten naar het aantal patiënten met ten minste één complicatie ( $p < 0,05$ ). Bij zeventiendertig van de 149 UFE-patiënten (24,8%) deed zich ten minste één complicatie voor, maar bij 24/60 (40,0%) myomectomiepatiënten deed zich ten minste één complicatie voor.

Vierentwintig van de 53 complicaties (45,3%) in de UFE-groep waren gerelateerd aan de ingreep, terwijl in de myomectomiegroep 22/43 (51,2%) complicaties aan de ingreep waren gerelateerd. In de UFE-groep werden gedurende het onderzoek geen hulpmiddelgerelateerde complicaties gerapporteerd.

In de UFE-groep deden zich bij 6/149 (4,0%) patiënten ernstige complicaties voor, tegenover 1/60 (1,7%) patiënt in de myomectomiegroep ( $p > 0,05$ ). Van de 6 ernstige complicaties in de UFE-groep werden 3/6 geassocieerd als gerelateerd aan de

ingreep, 1/6 als niet gerelateerd aan de ingreep en 2/6 als eerder bestaande aandoening/ terugkeren van aandoening. De ernstige complicatie in de myomectomiegroep werd geassocieerd als gerelateerd aan de ingreep.

Er hebben geen UFE-patiënten deelgenomen met normale FSH-waarden en een regelmatige menstruatiecyclus die na de ingreep zowel tekenen als symptomen vertoonden van uitval van de eierstokken (zoals verhoogde FSH-waarden [tekn], amenorroe of opvliegers [symptomen]).

**Tabel 3. Frequentie en type complicaties geassocieerd als gerelateerd aan UFE-ingreep**

Beschrijving complicatie	Aantal complicaties
Hematoom	2
Postembolisatiesyndroom	4
Verzak fibroom	3
Urineweginfectie	4
Vaginale afscheiding	2
Overig*	9

\*Onder 'Overig' vallen complicaties die eenmaal voorkwamen: amenorroe, buikkramp, arteriospasme in linker baarmoederslagader, opvliegers, onbehandelbare pijn, onregelmatige menstruatie, uitval van eierstokken, stekende pijn aan linkerzijde van bekkenstreuk tijdens geslachtsgemeenschap, oppervlakkige veneuze trombose – L) pijn in de kuit.

## NACONTROLE OP LANGE TERMIJN

### Volgbaarheid van patiënten in nacontrole op lange termijn

Voor de UFE-groep werd na 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar nacontrole-informatie op de lange termijn verzameld. In totaal 120/149 (80,5%) UFE-patiënten kwamen terug voor het nacontrolebezoek na 1 jaar, 102/149 (68,5%) voor het nacontrolebezoek na 2 jaar en 90/149 (60,4%) voor het nacontrolebezoek na 3 jaar. In tabel 4 wordt de volgbaarheid van patiënten gedurende de periode van drie jaar samengevat.

**Tabel 4. Volgbaarheid van patiënten**

	Contour™ embolisatie-deeltjes N
Intent-to-treat-populatie (ITT)	149
Nacontrole op lange termijn na 6 maanden	130
Patiënt kwam niet terug voor bezoek	-1
Geen nacontrole uitgevoerd	-9
Nacontrole op lange termijn na 12 maanden	120
Patiënt kwam niet terug voor bezoek	-5
Patiënten die eerder waren geassocieerd als 'Geen nacontrole uitgevoerd' maar na 24 maanden terugkwamen	2
Patiënten die zich vrijwillig terugtrokken	-16

Nacontrole na 12 maanden gemist - teruggekomen na 24 maanden	1
Nacontrole op lange termijn na 24 maanden	102
Geen nacontrole uitgevoerd	-17
Patiënten die nacontrole na 24 maanden hadden gemist en terugkwamen na 36 maanden	5
Nacontrole op lange termijn na 36 maanden	90

#### Effectiviteit op lange termijn

Omdat het primaire eindpunt van het onderzoek op 6 maanden lag, werden bij de nacontrole op de lange termijn (na 1, 2 en 3 jaar) alleen gegevens verzameld over complicaties, de vragenlijst over menstruele bloeding (Ruta), het onderdeel Overall Fibroid Symptom (Algeheel fibroosymptoom) van de UFQoL-vragenlijst, nieuwe fibroosymptomen/terugkerende symptomen, aanvullende behandelingen en zwangerschapsinformatie.

Bij de UFE-groep werden de wijzigingen ten opzichte van het uitgangsniveau in alle specifieke UFQoL-meetwaarden (behalve opvliegers) bij de nacontrole na 1 jaar, na 2 jaar en na 3 jaar statistisch significant bevonden ( $p < 0,05$ ). Dit wijst op een duurzame trend in de significante verbetering in de UFQoL-meetwaarden vanaf het uitgangsniveau tot de nacontrole na 3 jaar. In tabel 5 worden de statistische gegevens samengevat over de post-marketbeoordelingen van de wijziging ten opzichte van het uitgangsniveau van de fibroosymptomaire kwaliteit van leven voor de UFE-groep.

**Tabel 5. Post-marketbeoordelingen van wijziging ten opzichte van uitgangsniveau van fibroosymptomaire kwaliteit van leven**

Algemene symptomen*	N	Gemiddeld	Standaardafwijking	Min	Max
3 maanden	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 maanden	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 jaar	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 jaar	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 jaar	87	35,0**	18,7	-5,7	79,9

Opmerking: \*Hogere scores = hoger functionerend/minder interferentie/minder symptomen/minder last  
\*\*Statistisch significant met  $p < 0,05$ .

Wijziging ten opzichte van het uitgangsniveau in menorrhagiescore werd bij de UFE-groep statistisch significant bevonden ( $p < 0,05$ ) in de nacontrole na 1 jaar, na 2 jaar en na 3 jaar, hetgeen wijst op een duurzame trend in de significante verbetering vanaf het uitgangsniveau tot de nacontrole na 3 jaar. In tabel 6 worden de statistische gegevens samengevat over de post-marketbeoordelingen van de menorrhagiescores uit de vragenlijst voor de UFE-groep.

**Tabel 6. Post-marketbeoordelingen van menorrhagiescores uit vragenlijst**

Wijziging ten opzichte van menorrhagiescore op uitgangsniveau	N	Gemiddeld	% wijziging	Standaardafwijking	Min	Max	P-waarde
3 maanden	139	-24,5**	-49,3%	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 maanden	129	-26,6**	-55,3%	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 jaar	113	-28,6**	-61,1%	15,1	-65,0	3,3	< 0,001
2 jaar	94	-28,6**	-61,0%	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 jaar	79	-28,9**	-60,9%	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Opmerking: \*\*Statistisch significant met  $p < 0,05$ .

#### Terugkeer van symptomen, complicaties en zwangerschap post-market

Patiënten in het onderzoek werden 1, 2 en 3 jaar na de ingreep geëvalueerd op terugkerende symptomen, complicaties en zwangerschap. In tabel 7 worden de resultaten samengevat van de door de arts ingevulde klinische beoordeling:

**Tabel 7. Terugkeer van symptomen post-market**

	UFE-groep voor Contour™ embolisatieeeltjes (N=149)		
	Jaar 1 (n=120)	Jaar 2 (n=102)	Jaar 3 (n=88)
Terugkeer/nieuwe fibroosymptomen			
Ja	15 (12,5%)	14 (13,7%)	13 (14,8%)
Nee	105 (87,5%)	88 (86,3%)	75 (85,2%)
Ontbreekt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Overige symptomen	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Ja	13 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (17,0%)
Nee	107 (89,2%)	86 (84,3%)	73 (83,0%)
Ontbreekt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieuwe behandelingen	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Ja	2 (1,7%)	6 (5,9%)	3 (3,4%)
Nee/ontbreekt	118 (98,3%)	96 (94,1%)	85 (96,6%)
Specifieke behandeling	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Herhaalde UFE	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Myomectomie	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Hysteroscopie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hysterectomie	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Behandeling met medicijnen	2 (1,7%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)
Overig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Table 8. Complicaties en zwangerschap post-market**

Complicaties gerelateerd aan UFE-ingreep	UFE-groep voor Contour™ embolisatieeetjes (N=149)		
	Jaar 1 (n=120)	Jaar 2 (n=102)	Jaar 3 (n=88)
Ja	*3 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nee	117 (97,5%)	102 (100,0%)	88 (100,0%)
Ontbreekt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwanger	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Ja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**1 (1,1%)
Nee	119 (99,2%)	102 (100,0%)	87 (98,9%)
Onbekend	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ontbreekt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Specifieke uitkomst	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Gecompileerd	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Niet-gecompliceerd	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Therapeutische abortus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Spontane abortus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Opmerking: \*03U06-Laatste maand metaalsmaak in mond. 09U04- Er zit iets' in rechter bovenbeen onder rechter heesbreak. 10U11-'Begin menopauzesymptomen. \*\*Patiënt 03U03-Zwangerschap gerapporteerd tijdens nacontrole na 3 jaar.

## LITERATUUR

### Indicaties voor UFE

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. BJOG 2002; 109:1262-1272.
- Gowdin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. JVIR 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. Obstetrics & Gynecology 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. AJR 2000; 175: 767-773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. JVIR 1999; 10: 1149-1157.

### Overige indicaties

- Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. JVIR 1999;10:793-798.
- Tadavarthi SM, Knight L, Oviatt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. Radiology 1974; 111: 13-16.
- Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. JVIR 1999; 10: 397-403.
- Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. JVIR 1998; 9: 263-269.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. JVIR 2001; 12: 195-200.
- Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1255-1262.
- Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. Cardiovasc Intervent Radiol. 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
- Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002; 25(1):17-25.
- Maddoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. Radiology 2003; 227(1):251-60.

### GARANTEE

Boston Scientific Corporation (BSC) garandeert dat er redelijke zorg is betracht bij het ontwerpen en vervaardigen van dit instrument. **Deze garantie vervangt en ontkracht alle andere garanties die hier niet worden vermeld, hetzij uitdrukkelijk, hetzij impliciet door de werking van de wet of anderszins, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, geïmpliceerde garanties van verkoopbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel.** Hanteren, opslag, schoonmaken en sterilisatie van dit instrument alsmede andere factoren in verband met de patiënt, diagnose, behandeling, chirurgische ingrepen en andere zaken die buiten de macht van BSC vallen, zijn direct van invloed op het instrument en de resultaten die ermee worden verkregen. De aansprakelijkheid van BSC volgens deze garantievoorwaarden is beperkt tot het repareren of vervangen van dit instrument; BSC aanvaardt geen aansprakelijkheid voor incidentele of bijkomende schade die direct dan wel indirect voortvloeit uit gebruik van dit instrument. BSC aanvaardt geen, en geeft niemand de bevoegdheid tot het in naam van BSC aanvaarden van, andere of aanvullende aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid in verband met dit instrument. **BSC aanvaardt geen aansprakelijkheid voor instrumenten die opnieuw zijn gebruikt, verwerkt of gesteriliseerd en biedt geen uitdrukkelijke dan wel impliciete garanties in verband met zulke instrumenten, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, garanties van verkoopbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel.**

Lupron Depot is een handelsmerk van Tap Pharmaceuticals, Inc.

<b>CONTEÚDO</b>	
<b>ADVERTÊNCIA.....</b>	<b>70</b>
<b>DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO.....</b>	<b>70</b>
<b>UTILIZAÇÃO PREVISTA/INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>CONTRA-INDICAÇÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>CONTRA-INDICAÇÕES ESPECÍFICAS PARA EMBOLIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS UTERINAS (EAU) .....</b>	<b>71</b>
<b>COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS.....</b>	<b>71</b>
<b>COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS ESPECÍFICAS PARA EAU .....</b>	<b>71</b>
<b>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>PRECAUÇÕES APLICÁVEIS A TODAS AS INDICAÇÕES.....</b>	<b>72</b>
<b>INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>FORMA DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO.....</b>	<b>73</b>
<b>ESTUDOS CLÍNICOS.....</b>	<b>73</b>
<b>OBJECTIVOS SECUNDÁRIOS INCLUINDO RESUMO DE SEGURANÇA.....</b>	<b>77</b>
<b>EFEITOS INDESEJÁVEIS.....</b>	<b>77</b>
<b>ACOMPANHAMENTO A LONGO PRAZO .....</b>	<b>77</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>79</b>
<b>GARANTIA.....</b>	<b>80</b>

# Contour™

## Partículas de Embolização

### Rx ONLY

**Cuidado:** A lei federal (EUA) só permite a venda deste dispositivo sob receita médica.

#### ADVERTÊNCIA

O conteúdo é fornecido ESTERILIZADO através de um processo de radiação. Não utilize se o selo de esterilização estiver danificado. Se verificar a presença de quaisquer danos no produto, contacte o seu representante da Boston Scientific.

Apenas para uma única utilização. Não reutilize, reprocesse nem reesterilize. A reutilização, o reprocessamento ou a reesterilização podem comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou provocar a sua falha, o que, por sua vez, pode causar lesões, doença ou a morte do paciente. A reutilização, o reprocessamento ou a reesterilização também acarretam o risco de contaminação do dispositivo e/ou o risco de infecção no paciente ou infecção cruzada incluindo mas não se limitando à transmissão de doença(s) contagiosa(s) de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doença ou a morte do paciente.

Depois de utilizar, deite fora o produto e a embalagem de acordo com a política do hospital, administrativa e/ou do governo local.

#### DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

As partículas de embolização Contour são dispositivos de embolização de álcool polivinílico de forma irregular. Estes dispositivos destinam-se a proporcionar oclusão vascular ou redução do fluxo sanguíneo nos vasos alvo aquando da colocação selectiva através de uma variedade de cateteres de infusão.

As partículas de embolização Contour são fornecidas esterilizadas, com 1 cm<sup>3</sup> (1 cc) de volume seco por frasco, numa bolsa de abertura fácil.

Cada frasco destina-se apenas para uma única utilização. Não reesterilize. Deite fora qualquer material não utilizado.

As gamas de tamanho das partículas de embolização Contour são indicadas abaixo e encontram-se disponíveis em caixas de dois frascos ou de cinco frascos.

#### Conteúdo

- Frascos de partículas de embolização Contour

Tamanho	D.I. Mínimo Compatível do Cateter
45-150 µm 150-250 µm 250-355 µm 355-500 µm	0,53 mm (0,021 pol.) (por exemplo, Microcateter Renegade™ 18, Microcateter Renegade STC)
500-710 µm	0,69 mm (0,027 pol.) (por exemplo, Microcateter Renegade HI-FL0™)
710-1000 µm 1000-1180 µm	1,12 mm (0,044 pol.) (por exemplo, Cateter Imager™ II)

Gama de Tamanhos das Partículas de Embolização Contour - D.I. Mínimo do Cateter Necessário

#### UTILIZAÇÃO PREVISTA/INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

As partículas de embolização Contour são utilizadas para a embolização de tumores hipervasculares periféricos, incluindo leiomioma uterino e malformações arteriovenosas (AVM) periféricas.

Não utilize partículas com tamanho inferior a 355 microns para o tratamento de leiomioma uterino.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

Contra-indicações Específicas para Todas as Indicações Periféricas

1. Anatomia vascular ou fluxo sanguíneo que impeçam a colocação estável e selectiva de partículas de embolização Contour ou cateter
2. Presença de vasoespasmos
3. Presença de hemorragia
4. Presença de doença aterosclerótica grave
5. Presença de artérias de irrigação mais pequenas do que as ramificações distais das quais emergem
6. Presença de caminhos de vasos colaterais colocando potencialmente em perigo territórios normais durante a embolização
7. Presença de artérias que fornecem a lesão de dimensão insuficiente para aceitar as partículas de embolização Contour
8. Resistência vascular periférica às artérias de irrigação impedindo a passagem das partículas de embolização Contour para a lesão
9. Em shunts arteriovenosos de grande diâmetro
10. Na vasculatura pulmonar
11. Intolerância do paciente a procedimentos de oclusão

## **CONTRA-INDICAÇÕES ESPECÍFICAS PARA EMBOLIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS UTERINAS (EAU)**

1. Mulheres grávidas
2. Suspeita de doença inflamatória pélvica ou de qualquer outra infecção pélvica activa
3. Qualquer malignidade da região pélvica
4. Neoplasia ou hiperplasia endometrial
5. Presença de um ou mais fibromas submucosos com um crescimento superior a 50% na cavidade uterina
6. Presença de fibroma seroso pedunculado como o(s) fibroma(s) dominante(s)
7. Fibromas com irrigação colateral significativa através de vasos que não as artérias uterinas

## **COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS**

As complicações específicas relativas à embolização incluem, entre outras:

1. Reacções a um corpo estranho (ou seja, dor, erupção cutânea) necessitando de intervenção médica
2. Reacção alérgica aos meios de contraste
3. Infecção necessitando de intervenção médica
4. Complicações relacionadas com a cateterização (por exemplo, hematoma no local de entrada, formação de coágulos na ponta do cateter e subsequente desalojamento, vasoespasmos e lesões do nervo e/ou circulatorias que possam resultar em lesão da perna)
5. Refluxo ou passagem indesejados de partículas de embolização Contour™ para as artérias adjacentes à lesão alvo ou através da lesão para outras artérias ou leitos arteriais
6. Isquemia num local indesejado
7. A oclusão incompleta de leitos ou territórios vasculares poderá aumentar a possibilidade de hemorragia pós-procedimento, desenvolvimento de caminhos vasculares alternativos, recanalização ou recorrência de sintomas
8. Ruptura e hemorragia do vaso ou lesão
9. Hemorragia recorrente
10. Ataque isquémico ou enfarte do miocárdio
11. Morte

## **COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS ESPECÍFICAS PARA EAU**

1. Síndrome pós-embolização
2. Correntimento vaginal
3. Passagem de tecido, esfacelamento do fibroma ou expulsão do fibroma pós-EAU
4. Paragem permanente ou temporária do ciclo menstrual
5. Infecção da região pélvica
6. Atrofia endometrial com amenorreia apesar do funcionamento normal dos ovários

7. Complicações na gravidez
8. Insuficiência ovariana prematura (ou seja, menopausa)
9. Necrose uterina/ovariana
10. Ruptura uterina
11. Intervenção pós-EAU para remoção do tecido fibroso necrótico
12. Histerectomia

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Advertências Aplicáveis a Todas as Indicações Periféricas

- ANTES DA EMBOLIZAÇÃO, DEVE SER FORNECIDO ÀS POTENCIAIS PACIENTES OU RESPECTIVOS REPRESENTANTES UM CONSENTIMENTO INFORMADO DESCREVENDO AS COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS ASSOCIADAS À UTILIZAÇÃO DESTES DISPOSITIVOS. É NECESSÁRIO O RECONHECIMENTO ESCRITO.
- A segurança e eficácia das partículas de embolização Contour relativamente à utilização neurovascular ainda não foram estabelecidas.
- Como com qualquer dispositivo de embolização, como resultado da sua utilização a paciente poderá sofrer lesões, incapacidade permanente ou morte.
- A oclusão vascular deverá apenas ser realizada por médicos com capacidades e experiência em oclusão na zona alvo da embolização.
- É necessária uma avaliação minuciosa do estado de saúde da paciente, caminhos vasculares e do objectivo pretendido com a embolização para que a oclusão seja bem sucedida. Esta avaliação deverá incluir uma angiografia de referência para determinar a presença de caminhos colaterais potencialmente perigosos. Não prossiga com a embolização a não ser que estes caminhos possam ser protegidos.
- Não utilize se a embalagem esterilizada de protecção estiver aberta ou danificada.
- As partículas de embolização Contour mais pequenas poderão resultar em enfarte isquémico devido à possibilidade de bloqueio dos vasos ao nível pré-capilar; contudo, as partículas de embolização Contour de todos os tamanhos partilham este risco.
- Tipicamente, a artéria irá aceitar menos partículas de embolização Contour à medida que o tratamento progride. O abrandamento ou conclusão proximal da passagem das partículas de embolização Contour poderá ocorrer quando o vaso ou malformação estiverem obstruídos por partículas de embolização Contour anteriores ou na presença de doença aterosclerótica grave. Uma infusão continuada poderá resultar no refluxo inadvertido para artérias críticas, criando a possibilidade de ocorrência de enfarte isquémico indesejado.
- Efectue uma avaliação cuidadosa aquando da determinação do fim da embolização. Termine a infusão antes da ocorrência da oclusão total do vaso.
- Evite a utilização de um cateter de administração com a ponta cónica. As partículas de embolização Contour poderão ficar alojadas na ponta do cateter provocando uma obstrução.

- A "Aglutinação" de partículas de embolização Contour™ ou a obstrução do cateter poderá depender do volume de diluição do contraste ; certifique-se de que foi utilizado o volume suficiente de mistura de contraste/solução salina adequado para que as partículas de embolização Contour possam flutuar livremente não se aglutinando.
- Se ocorrer obstrução do cateter, retire o cateter da paciente. Não force a injeção, fios-guia ou outros instrumentos para remover o bloqueio. Não continue a utilizar um cateter que foi obstruído, uma vez que poderão ter ocorrido danos no dispositivo.
- A oclusão incompleta de leitos ou territórios vasculares poderá aumentar a possibilidade de hemorragia pós-procedimento, desenvolvimento de caminhos vasculares alternativos ou recorrência de sintomas.
- É necessário o acompanhamento da paciente pós-procedimento para avaliar o nível continuado de oclusão vascular. Poderá ser necessária uma angiografia.
- A paciente poderá sofrer lesões na pele causadas por radiação devido a exposição fluoroscópica prolongada, projecções radiográficas angulares em diâmetro de pacientes mais fortes e da realização repetida de gravação de imagens ou radiografias. Consulte o protocolo clínico do seu hospital para garantir que é aplicada a dose de radiação correcta para cada tipo específico de procedimento realizado. Os médicos devem monitorizar as pacientes que possam estar em risco.
- O início de lesão causada por radiação na paciente pode ser atrasado. As pacientes devem ser aconselhadas sobre os potenciais efeitos secundários da radiação e sobre quem devem contactar caso apresentem sintomas.

#### PRECAUÇÕES APLICÁVEIS A TODAS AS INDICAÇÕES

- Pacientes com alergia conhecida ao meio de contraste poderão necessitar de pré-medicação antes da embolização.
- Poderão ser necessárias avaliações ou precauções adicionais para gerir os cuidados pré, peri e pós-procedimento no caso de pacientes com as seguintes condições:
  - A. Diátese hemorrágica ou estado hipercoagulativo;
  - B. Imunodeprimida.
- Produto esterilizado e para uma única utilização. Nunca reutilize um frasco que foi aberto. Não utilize se o frasco, tampa ou embalagem do tabuleiro aparentarem estar danificados.
- Assegure a limpeza e preste atenção à técnica durante a preparação do dispositivo para evitar a introdução de agentes contaminadores.
- O tamanho apropriado das partículas deve ser escolhido com base na lesão a ser tratada e nas medidas feitas na angiografia de referência.
- É necessária a utilização de equipamento de imagiologia sofisticado para uma terapia de embolização bem sucedida.
- Devem estar disponíveis instalações adequadas para o tratamento de possíveis complicações decorrentes do procedimento.

- Embora se preveja que a embolização de estruturas vasculares a longo prazo com as partículas de embolização Contour seja bem sucedida, não pode ser prestada qualquer garantia de permanência, cura ou benefícios.

#### Advertências Específicas de EAU para Gravidez (Tratamento Específico para Leiomioma Uterino)

- A EAU não se destina a mulheres que desejam engravidar no futuro. Os efeitos da EAU sobre a capacidade de engravidar, de dar à luz no termo da gravidez e sobre o desenvolvimento do feto ainda não foram determinados. Portanto, este procedimento deverá ser realizado apenas em mulheres que não pretendam engravidar no futuro.
- As mulheres que venham a engravidar após a realização da EAU, devem estar cientes do elevado risco de uma gestação incompleta, parto por cesariana, mal posicionamento (posicionamento incorrecto do bebé) e hemorragia pós-parto (sangramento pós-parto).
- A desvascularização do miométrio uterino causada pela EAU poderá aumentar o risco de ruptura uterina nas mulheres que venham a engravidar após a EAU.

#### Outras Advertências Específicas da EAU

- Não utilize partículas mais pequenas do que 355 microns.
- Deverá ser realizado um exame ginecológico adequado em todas as pacientes que serão submetidas à embolização das artérias uterinas (por exemplo, recolha de uma amostra do endométrio para excluir a possibilidade de carcinoma no caso de pacientes com hemorragia anormal).
- A desvascularização do miométrio uterino causada pela EAU poderá aumentar o risco de ruptura uterina das pacientes.
- O diagnóstico de sarcoma uterino poderá ser atrasado ao utilizar uma abordagem não cirúrgica (tal como a EAU), para tratar fibromas uterinos. Realize um exame mais minucioso no caso das pacientes com sinais de alarme para sarcoma (por exemplo, radiação pélvica anterior, dados de IRM, crescimento rápido do tumor, pós-menopáusicas com novo aumento uterino). O crescimento recorrente ou contínuo após a EAU deverá ser considerado um possível sinal de alarme para sarcoma e deve considerar-se a cirurgia.

#### Precauções Específicas para a EAU

- Recomenda-se que as pacientes submetidas à embolização das artérias uterinas recebam um esclarecimento sobre quem prestará os cuidados pós-procedimento anteriormente ao procedimento de embolização.
- A EAU deverá ser realizada apenas por médicos que tenham recebido formação adequada para o tratamento de leiomiomas uterinos (fibromas).
- Existe uma maior probabilidade de retromigração das partículas de embolização Contour para vasos sanguíneos não desejados, uma vez que o fluxo da artéria uterina diminui. A embolização deverá ser interrompida quando não é possível visualizar a vasculatura à volta do fibroma, mas antes da estase completa na artéria uterina.

#### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

1. Inspeccione a embalagem antes da utilização para garantir a integridade do selo no que respeita à esterilização.



2. Aceda à artéria femoral utilizando a técnica de Seldinger padrão. Insira a bainha com válvula da sua escolha para ajudar a controlar o refluxo da artéria.
3. Realize uma avaliação angiográfica de referência da rede vascular associada à lesão alvo antes de iniciar o procedimento de embolização.
4. Escolha o tamanho apropriado das partículas de embolização Contour™ com base na apresentação clínica, incluindo o alvo vascular/tamanho do vaso e o resultado clínico desejado.
5. Escolha o cateter de administração adequado de acordo com o protocolo padrão.
6. Sob fluoroscopia, faça avançar o cateter de administração até à lesão desejada de acordo com a técnica padrão.

Injecte o meio de contraste através do cateter de administração para confirmar posição e fluxo.

7. Abra o frasco de partículas de embolização Contour e deite o conteúdo num recipiente esterilizado (por exemplo, bacia ou cilindro de seringa).

Misture o conteúdo de um frasco de partículas de embolização Contour com o agente de contraste/solução salina para formar uma solução diluída.

Agite invertendo a seringa várias vezes ou agitando com cuidado para a frente e para trás através de uma válvula reguladora ou misturando numa bacia.

Se utilizar o método da seringa, avance para o próximo passo. Se utilizar o método da bacia: Aspire a solução para a seringa de administração. Se preferir um método com válvula reguladora de 3 vias, aspire a solução primeiro para a seringa reservatório. Certifique-se de que todo o ar foi retirado do sistema antes da injeção. Ligue a seringa reservatório e/ou a seringa de administração, conforme adequado, à válvula reguladora e/ou cateter. Observe o conteúdo da seringa de administração para se certificar de que as partículas de embolização Contour estão bem distribuídas e suspensas.

8. Para todas as indicações: injecte cuidadosamente as partículas de embolização Contour sob visualização fluoroscópica, observando a taxa de fluxo do contraste. Avalie uma redução na aceitação do fluxo e diminua a infusão correspondentemente. Efectue uma avaliação cuidadosa da ocorrência da determinação do fim da embolização. Termine a infusão antes da ocorrência da oclusão total do vaso.

**O fim específico da EAU** é geralmente descrito como estase completa ou quase estase, permanecendo a artéria uterina principal desobstruída, mas com um fluxo residual mínimo. Este objectivo corresponde geralmente à imagem angiográfica de uma artéria uterina desobstruída com todas as suas ramificações distais obstruídas. Como com qualquer partícula embólica, para evitar um falso resultado com recanalização precoce, o fim da embolização deve ser confirmado deixando o cateter na artéria uterina durante aproximadamente 5 minutos após a aparente conclusão do procedimento. O resultado deverá ser, então, confirmado com uma injeção de contraste e observação com fluoroscopia. As partículas adicionais podem, então, ser administradas para atingir o resultado definido se a restauração do fluxo devido à redistribuição for identificada nesta injeção de contraste.

**Cuidado:** A "Aglutinação" de partículas de embolização Contour ou a obstrução do cateter poderá depender do volume de diluição do contraste; certifique-se de que

foi utilizado contraste suficiente para que as partículas de embolização Contour possam flutuar livremente não se aglutinando.

9. Se ocorrer obstrução do cateter, retire o cateter da paciente. Não force a injeção, fios-guia ou outros instrumentos para remover o bloqueio. Não continue a utilizar um cateter que foi obstruído, uma vez que poderão ter ocorrido danos no dispositivo.
10. Após a conclusão do procedimento, retire o cateter da paciente com uma sucção ligeira para garantir que quaisquer partículas restantes são mantidas dentro do lúmen do cateter à medida que este é retirado.

#### FORMA DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

Os produtos da Boston Scientific estão esterilizados numa embalagem fechada e intacta. A embalagem foi concebida para manter a esterilidade, salvo se a bolsa primária do produto tiver sido aberta ou danificada. Não utilize se a embalagem estiver aberta ou danificada. Não utilize se a etiquetagem estiver incompleta ou ilegível. Guarde em local fresco, seco e com pouca luminosidade.

#### ESTUDOS CLÍNICOS

##### Resumo do estudo clínico das partículas de embolização Contour

##### Resumo do estudo clínico EAU:

##### Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio prospectivo multicêntrico para avaliar a embolização das artérias uterinas (EAU) utilizando partículas de embolização Contour no tratamento de fibromas uterinos sintomáticos. No total, 209 mulheres foram anestesiadas e definidas como a população intenção de tratar (ITT), 149 no grupo EAU e 60 no grupo de controlo da miomectomia. Das 149 pacientes para EAU, 2 não foram tratadas com partícula embólica, o que faz com que o número de pacientes tratadas relativamente a fibromas uterinos sintomáticos com partículas de embolização Contour seja de 147 e foram tratadas 60 mulheres relativamente a fibromas uterinos sintomáticos num grupo de controlo concorrente e não aleatorizado através de miomectomia abdominal ou laparoscópica. Participaram 16 locais neste estudo; sendo que 11 realizaram EAU e 10 miomectomias.

O estudo foi concebido para avaliar a segurança e eficácia das partículas de embolização Contour quando utilizadas no procedimento de embolização das artérias uterinas para o tratamento de fibromas uterinos sintomáticos.

##### Objectivo Primário do Estudo

O objectivo primário avaliado neste estudo consistiu na melhoria dos sintomas relacionados com fibromas da linha de base até 6 meses pós-procedimento utilizando a componente de Sintomas Gerais de Fibromas de um Questionário de QdV com Fibromas Uterinos validado. Pacientes na coorte de EAU actuaram como o seu próprio controlo e foram consideradas um sucesso aos 6 meses pós-procedimento caso apresentassem um aumento de pontuação relativamente à linha de base de 6 meses pós-procedimento de  $\geq 5$  pontos no que respeita à componente de Sintomas Gerais de Fibromas do Questionário de QdV com Fibromas Uterinos que inclui a avaliação de:

- Hemorragia importante
- Inchaço abdominal

- Dores pélvicas
- Dores nas costas
- Problemas de intestino
- Vontade de urinar frequente
- Dor ao urinar
- Pouco apetite
- Ataques de calor
- Secura vaginal
- Período menstrual doloroso

**Os objectivos secundários incluiram:**

- Taxa de efeitos indesejáveis para os ambos as coortes alvo de miomectomia e EAU
- Sucesso para os resultados de Sintomas Gerais de Fibromas entre as coortes de miomectomia e EAU 6 meses pós-procedimento
- Medidas de Qualidade de Vida para as coortes de EAU e miomectomia 3 e 6 meses pós-procedimento
- Tempo para regressar às actividades normais entre as coortes de EAU e miomectomia
- Mudança no tamanho do fibroma dominante 6 meses pós-procedimento comparativamente ao pré-procedimento (coorte de EAU)
- Relacionamento entre a mudança no tamanho do fibroma dominante e as medidas de qualidade de vida específicas para fibromas (coorte EAU)

**Crítérios de elegibilidade para inclusão da paciente no estudo:**

**Crítérios de Inclusão**

- Diagnóstico de mioma uterino sintomático
- Registo de um exame Papanicolaou normal nos últimos 12 meses
- Ciclos menstruais num intervalo de 22 a 35 dias (antes da menopausa)
- Idade  $\geq 30$
- Se a paciente não estava então a tomar contraceptivos hormonais, a paciente não tinha tomado contraceptivos hormonais há, pelo menos, 3 meses antes da sua inscrição no estudo e concorda em continuar sem mudança do regime durante a duração do estudo (até aos 6 meses de acompanhamento)
- A paciente estava disposta e apta a respeitar os requisitos de acompanhamento descritos na secção do protocolo do desenho do estudo
- A paciente estava disposta a assinar um formulário de consentimento

**As pacientes no grupo EAU tinham de satisfazer todos os seguintes critérios adicionais para serem elegíveis a participar no estudo:**

- A paciente não pretendia engravidar
- Os níveis de creatinina estavam dentro dos intervalos normais

- Se a paciente está actualmente a tomar contraceptivos hormonais, a paciente tinha tomado contraceptivos hormonais durante  $\geq 3$  meses antes da inscrição no estudo e concordeu em continuar sem mudança do regime durante a duração do estudo (até aos 6 meses de acompanhamento)

**As pacientes no grupo de miomectomia puderam também respeitar os seguintes critérios adicionais e ainda sim continuaram a ser elegíveis para participar no estudo:**

- Pacientes cujos sintomas eram infertilidade relacionada com os fibromas
- As pacientes a serem tratadas com agonistas de GnRH por exemplo, o fármaco Lupron Depot™ (acetato de leuprolide para libertação prolongada) podem participar no estudo se a respectiva terapia foi iniciada antes do procedimento, mas depois de responder ao questionário de QdV com fibromas uterinos e permanecendo dentro do intervalo de 60 dias
- Os fibromas poderiam ser removidos através de miomectomia laparoscópica

**Crítérios de Exclusão**

**As pacientes que satisfaziam qualquer um dos seguintes critérios não puderam participar no estudo:**

- O(s) fibroma(s) apenas pod(ia)m ser retirado(s) através de miomectomia histeroscópica
- Infecção pélvica activa
- Malignidade ginecológica conhecida ou suspeita
- Massa pélvica não diagnosticada fora do útero (não se espera que tenha natureza funcional).
- Sangramento menstrual anormal inexplicado
- Infecção aguda ou crónica (por exemplo, rim, bexiga, pulmão, etc.)
- Paciente com coagulopatia
- História anterior de irradiação pélvica
- Resultado da American Society of Anesthesiologists (ASA) superior ou igual a IV
- Valor FSH aleatório  $\geq 40$  IU/L
- A participar em qualquer outro estudo de investigação de dispositivo ou medicamento

**As pacientes no grupo EAU que satisfaziam qualquer um dos seguintes critérios adicionais seguintes não puderam participar no estudo:**

- Fístula arteriovenosa uterina.
- Alergia grave conhecida ao meio de contraste.
- Fibroma subseroso pedunculado (a ligação ao útero é inferior a 30 % do maior diâmetro do fibroma).

**Crítérios Adicionais de Inclusão para Continuar a Participação:**

- Foi exigido às pacientes o preenchimento do questionário de QdV com fibromas uterinos para participar no estudo.
- Era exigida às pacientes uma pontuação inicial relativa à componente de Sintomas Gerais de Fibromas do questionário de QdV com fibromas uterinos

≤ 90 pontos com exceção das pacientes de miomectomia cujos fibromas foram uma causa de infertilidade e que podem não apresentar sintomas de volume/ pressão ou sangramento menstrual anormal.

- As pacientes de todos as coortes não podiam estar grávidas e tal tinha de ser confirmado pelo resultado negativo de um teste de gravidez anteriormente ao procedimento.

Para as pacientes que satisfaziam todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, a demografia das pacientes (Quadro 1), história médica, história ginecológica, história menstrual, avaliação de sintomas, avaliação de imagens e os materiais de laboratório de pré-procedimento foram recolhidos antes do tratamento.

Todas as pacientes tiveram de ser submetidas a uma imagiologia por ressonância magnética (IRM) de referência antes do procedimento de EAU ou miomectomia. Todos os filmes de IRM foram enviados para um laboratório principal com vista a fornecer uma análise de medição consistente e imparcial.

As pacientes foram avaliadas aos 3 e 6 meses durante o estudo. As pacientes no grupo de EAU foram então acompanhadas anualmente até três anos para avaliar os resultados a longo prazo.

#### Quadro 1. Demografia das pacientes

	Coorte de EAU (N=149)	Coorte de miomectomia (N=60)
<b>Idade</b>		
Média	43,9	38,2
Desvio padrão	3,58	5,16
<b>Raça/Etnicidade</b>		
Caucasiana	71 (47,7%)	22 (36,7%)
Afro-americana	65 (43,6%)	29 (48,3%)
Hispânica	8 (5,4%)	4 (6,7%)
Asiática	3 (2,0%)	3 (5,0%)
Nativo Americana	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Outras	2 (1,3%)	1 (1,7%)
<b>Altura (polegadas)</b>		
Média	64,9	64,4
Desvio padrão	2,78	3,23
<b>Peso (libras)</b>		
Média	159,7	165,9
Desvio padrão	32,10	41,45
<b>Tratamento Anterior de Fibroma</b>		
Miomectomia Anterior	24 (16,1%)	7 (11,7%)
Miólise	2 (1,3%)	0 (0,0%)

	Coorte de EAU (N=149)	Coorte de miomectomia (N=60)
Dilatação e Curetagem	44 (29,5%)	14 (23,3%)
Cistectomia do Ovário	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Ablação do Endométrio ou Fulguração	6 (4,0%)	1 (1,7%)
Ligação das Trompas	28 (18,8%)	1 (1,7%)
Salpingo-Oferectomia	1 (0,7%)	2 (3,3%)
Outros	30 (20,1%)	17 (28,3%)
<b>Duração dos Ciclos Menstruais (dias)</b>		
Média	7,0	6,2
Desvio padrão	2,67	2,47
<b>Sintoma Dominante</b>		
Sangramento Anormal	77 (51,7%)	20 (33,3%)
Volume/Pressão	38 (25,5%)	16 (26,7%)
Dores Pélvicas	29 (19,5%)	18 (30,0%)
Infertilidade	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Outros	5 (3,4%)	4 (6,7%)
<b>Duração do Sintoma Dominante (Meses)</b>		
Média	27,7	36,5
Desvio padrão	37,64	43,73
Média	12,0	24,0
Mínimo	0,03	0,07
Máximo	204	252
<b>Número de Fibromas Presentes</b>		
Nenhum	2 (1,3%)*	1 (1,7%)**
Um	9 (6,0%)	5 (8,3%)
Dois	10 (6,7%)	4 (6,7%)
Três	10 (6,7%)	8 (13,3%)
Quatro	10 (6,7%)	7 (11,7%)
Cinco	6 (4,0%)	2 (3,3%)
Seis a Dez	27 (18,1%)	14 (23,3%)
> Dez	75 (50,3%)	13 (21,7%)
Falta	0 (0,0%)	6 (10,0%)

	Coorte de EAU (N=149)	Coorte de miometomia (N=60)
<b>Localização do Primeiro Fibroma Dominante</b>		
Intramural	88 (59,1%)	26 (43,3%)
Submucoso	1 (0,7%)	3 (5,0%)
Submucoso Pedunculado	17 (11,4%)	2 (3,3%)
Subseroso	8 (5,4%)	8 (13,3%)
Subseroso Pedunculado	31 (20,8%)	13 (21,7%)
Outros	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Impossível Determinar	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Falta	2 (1,3%)	7 (11,7%)
<b>Tamanho do Fibroma Dominante (cm<sup>2</sup>)</b>		
N	147	53
Média	182,12	226,92
Desvio padrão	208,978	196,394
Média	114,72	185,75
Mínimo	0,63	6,45
Máximo	1116,91	869,95

Nota: \*Uma paciente realizou uma ecografia de referência que mostrou sinais de presença de fibromas antes da candidatura ao estudo e ao procedimento de EAU. Outra paciente realizou uma IRM de referência que mostrou sinais de presença de fibromas, antes da candidatura ao estudo e do procedimento de EAU. Depois da candidatura ao estudo e do tratamento, o Laboratório Principal foi incapaz de medir os fibromas uterinos de duas pacientes após analisar a IRM de referência de cada paciente. O Laboratório Principal não registou fibromas mensuráveis nem a presença de adenose. \*\*O Laboratório Principal foi incapaz de medir os fibromas uterinos para a miometomia de uma paciente porque a IRM inicial da paciente foi considerada corrompida não sendo possível analisar a mesma.

#### Resultados do Estudo

Cento e quarenta e nove (149) pacientes de EAU e 60 pacientes de miometomia foram consideradas intenção de tratar (ITT) e foram incluídas nos documentos submetidos à FDA.

#### Informações sobre o Procedimento, Alta e Recuperação

Na maioria dos procedimentos de EAU (96,6 %), os investigadores utilizaram um método de artéria femoral comum direita, enquanto que 3,4 % usaram um método de artéria femoral comum bilateral. A maioria (63,1 %) das partículas de embolização Contour™ utilizadas durante o estudo eram de 355 a 500 microns, enquanto que 24,1 % eram de 500 a 710 microns e 12,7 % eram de 250 a 355 microns. Vários dos procedimentos de EAU utilizaram mais de um tamanho de partículas de embolização Contour.

Uma maioria das pacientes de EAU (96,0 %) estava sob sedação consciente durante o procedimento, 39,9 % estavam sob anestesia local, 11,4 % receberam anestesia epidural, 0,7 % receberam anestesia geral e 6,0 % utilizaram outra forma de anestesia. A maioria (96,3 %) das pacientes de miometomia estavam sob anestesia geral durante

o procedimento, 1,7 % estavam sob anestesia local e 3,3 % receberam anestesia epidural. Em alguns dos procedimentos de EAU e miometomia, foram administradas várias formas de anestesia.

O tempo de procedimento total médio para pacientes de EAU foi de 83,9 minutos (DP 47,44, intervalo de 13 a 240 minutos) que foi inferior ao tempo de procedimento total médio na coorte de miometomia de 141,6 minutos (DP 69,64, intervalo de 45 a 402 minutos).

O tempo de internamento hospitalar médio para pacientes de EAU foi de 23,8 horas (SD 11,02, intervalo de 5 a 60 horas) que foi inferior ao tempo de internamento hospitalar médio na coorte de miometomia de 61,6 horas (DP 32,89, intervalo de 6 a 196 horas).

#### Objectivo Principal em Termos de Eficácia

Com base em 149 pacientes ITT de EAU, 130/149 (87,2 %) pacientes de EAU completaram até 6 meses de acompanhamento. Das 130 pacientes, 121/149 (81,2 %, 95 %CI [74,00 %, 87,13 %]) obtiveram sucesso com base numa melhoria  $\geq$  5 pontos na componente de Sintomas Gerais de Fibromas do questionário de QdV com fibromas uterinos. 28 pacientes (18,8 %) não foram consideradas um sucesso após 6 meses; 8/149 (5,4 %) não obtiveram uma melhoria  $\geq$  5 pontos na componente de Sintomas Gerais de Fibromas de um questionário de qualidade de vida com fibromas uterinos validado, 2/149 (1,3 %) nunca foram tratadas com partícula embólica no dia do procedimento de EAU e foram consideradas falhas técnicas, 10/149 (6,7 %) não compareceram ao acompanhamento, 4/149 (2,7 %) cancelaram o consentimento, 1/149 (0,7 %) realizou uma miometomia pós-tratamento, 2/149 (1,3 %) fizeram uma histerectomia pós-tratamento e 1/149 (0,7 %) foi excluída do estudo devido a um desvio significativo do protocolo dos critérios de inclusão que pode ter confundido os seus dados. O quadro 2 apresenta a melhoria no Sucesso de Resultados de Sintomas Gerais de Fibromas.

#### Quadro 2. Objectivo Primário de Sucesso de Eficácia: Melhoria nas Taxas de Sucesso de Pontuação de Sintomas Gerais de Fibromas

Mudança na Pontuação de Sintomas Gerais de Fibromas	Taxa de Sucesso aos 6 Meses n/149 (%)
<b>Considerado Sucesso</b>	
Aumento $\geq$ 5 pontos	121 (81,2%)
<b>Não Considerado um Sucesso</b>	
Aumento < 5 pontos	8 (5,4%)
Falha de Procedimento Técnico (nunca tratado com embólico)	2 (1,3%)
Não Compareceu ao Acompanhamento	10 (6,7%)
Cancelou o Consentimento	4 (2,7%)
Miometomia pós-procedimento	1 (0,7%)
Histerectomia pós-procedimento	2 (1,3%)
Desvio significativo do protocolo que poderá ter confundido o resultado	1 (0,7%)

## OBJECTIVOS SECUNDÁRIOS INCLUINDO RESUMO DE SEGURANÇA

81,2% (121/149) das pacientes de EAU durante os 6 meses experimentaram um aumento  $\geq 5$  pontos da linha de base até aos 6 meses pós-procedimento na componente de Sintomas Gerais de Fibromas do questionário de QdV com fibromas uterinos, enquanto que 75,0% (45/60) das pacientes de miomectomia durante os 6 meses experimentaram um aumento  $\geq 5$  pontos da linha de base até aos 6 meses pós-procedimento na componente de Sintomas Gerais de Fibroma do questionário de qualidade de vida com fibromas uterinos. (p=0,315).

De forma geral, a coorte de EAU regressou às actividades normais após os respectivos procedimentos numa quantidade de tempo significativamente mais curta quando comparado à coorte de miomectomia. O número médio de dias da coorte de EAU para regressar às actividades normais foi de 9,5 dias; contudo, o número médio de dias para regressar às actividades normais da coorte de miomectomia foi de 39,5 dias. No entanto, se esta comparação for limitada a idades entre 36 e 40, para eliminar a confusão com a idade, não se verificou uma diferença significativa entre as coortes de EAU (média = 17,5) e miomectomia (26,5).

Devido à não normalidade significativa dos tamanhos dos fibromas dominantes em cada linha de base, 3 meses e 6 meses (p < 0,05), a mudança média no tamanho do fibroma da linha de base até 3 ou 6 meses foi avaliada utilizando o Teste de Wilcoxon (Wilcoxon Signed – Rank Test). O tamanho médio do fibroma dominante em pacientes de EAU reduziu significativamente em comparação à linha de base nos 3 e 6 meses pós-procedimento (p < 0,05). O tamanho médio do fibroma dominante era 116,3 cm<sup>2</sup> (na linha de base) comparado a 61,5 cm<sup>2</sup> (aos 3 meses) e 49,1 cm<sup>2</sup> (aos 6 meses). Isto representa uma diminuição de 39,2% no tamanho do fibroma em comparação à linha de base aos 3 meses e uma diminuição de 52,4 no tamanho do fibroma em comparação à linha de base aos 6 meses.

O volume uterino total para as pacientes de EAU reduziu significativamente em comparação à linha de base até aos 3 e 6 meses pós-procedimento com valores de p < 0,001. Na coorte de EAU, registou-se uma redução média de 30,0% no volume uterino em comparação à linha de base aos 3 meses e uma redução média de 38,6% em comparação à linha de base aos 6 meses.

Os resultados da menorragia para as pacientes de EAU e de miomectomia reduziu significativamente em comparação à linha de base aos 3 e 6 meses pós-procedimento com valores de p < 0,001. Na coorte de EAU, registou-se uma redução de 49,2% nos resultados de menorragia aos 3 meses e uma redução de 55,2% nos resultados de menorragia em comparação à linha de base até aos 6 meses.

A coorte de EAU faltou muito menos de dias de trabalho em comparação com a coorte de miomectomia. A coorte de EAU faltou em média 9,9 dias de trabalho; mas a coorte de miomectomia faltou a 37,0 dias de trabalho (p < 0,001).

## EFEITOS INDESEJÁVEIS

Não foi reportada nenhuma morte durante o decurso deste estudo.

Não foram reportados efeitos indesejáveis não previstos causados pelo dispositivo durante o estudo.

A taxa de efeitos indesejáveis foi significativamente mais elevada na coorte de miomectomia quando comparado à coorte de EAU para o número de pacientes com pelo menos um efeito indesejável (p < 0,05). Trinta e sete das 149 pacientes de EAU

(24,8%) sofreram pelo menos um efeito indesejável, enquanto que as pacientes de miomectomia 24/60 (40,0%) sofreram pelo menos um efeito indesejável.

Vinte e quatro dos 53 efeitos indesejáveis (45,3%) da coorte de EAU estavam relacionados com o procedimento, enquanto que 22/43 (51,2%) dos efeitos indesejáveis na coorte de miomectomia estavam relacionados com o procedimento. Não houve qualquer informação de efeitos indesejáveis relacionados com o dispositivo na coorte de EAU ocorridos durante o estudo.

6/149 (4,0%) das pacientes da coorte de EAU e 1/60 (1,7%) das pacientes da coorte de miomectomia (p > 0,05) sofreram efeitos indesejáveis graves. Dos 6 efeitos indesejáveis graves da coorte de EAU, 3/6 foram classificados como relacionados com o procedimento, 1/6 foram classificados como não relacionados com o procedimento e 2/6 foram classificados como estado anterior/primeiros sintomas. O único efeito indesejável grave na coorte de miomectomia foi classificado como relacionado com o procedimento.

Nenhuma paciente de EAU participando no estudo com valores FSH normais e ciclos menstruais regulares apresentou sinais e sintomas da insuficiência ovariana pós-procedimento (por exemplo, FHS elevado [sinal], amenorreia ou ataques de calor [sintomas]).

## Quadro 3 – Tempo de Ocorrência e Tipo de Efeitos Indesejáveis Classificados como Relacionados com o Procedimento de EAU

Descrição do Evento	# de Eventos
Hematoma	2
Síndrome pós-embolização	4
Prolapso do fibroma	3
Infecção do tracto urinário	4
Corrimento vaginal	2
Outros*	9

\*Outros - inclui eventos com apenas uma ocorrência; amenorreia, cáibra abdominal, arterioespasmo da artéria uterina esquerda, ataques de calor, dor persistente, menstruação irregular, insuficiência ovariana, dor lancinante no lado esquerdo da área pélvica durante relações sexuais, trombose venosa superficial - L) dor na barriga da perna.

## ACOMPANHAMENTO A LONGO PRAZO

### Número de pacientes no acompanhamento a longo prazo

As informações do acompanhamento a longo prazo para a coorte de EAU foram recolhidas em intervalos de 1, 2 e 3 anos. Um total de 120/149 (80,5%) das pacientes de EAU regressaram para a consulta de acompanhamento de 1 ano, 102/149 (68,5%) regressaram para a consulta de acompanhamento dos 2 anos e 90/149 (60,4%) das pacientes de EAU regressaram para a consulta de acompanhamento dos 3 anos. O quadro 4 resume o número de pacientes ao longo do período de 3 anos.

**Quadro 4 - Número de Pacientes**

	Partículas de embolização Contour™ N
<b>População intenção de tratar (ITT)</b>	149
Acompanhamento a longo prazo aos 6 meses	130
A paciente não regressou para a consulta	-1
Não Compareceu ao Acompanhamento	-9
Acompanhamento a longo prazo aos 12 meses	120
A paciente não regressou para a consulta	-5
Pacientes anteriormente classificadas para acompanhamento a longo prazo - regressaram para os 24 meses	2
Pacientes que se retiraram voluntariamente	-16
Faltou ao acompanhamento dos 12 meses - regressou para os 24 meses	1
Acompanhamento a longo prazo aos 24 meses	102
Não Compareceu ao Acompanhamento	-17
Pacientes que faltaram ao acompanhamento dos 24 meses e regressaram para os 36 meses	5
Acompanhamento a longo prazo aos 36 meses	90

**Eficiência a longo prazo**

Como o objectivo primário do estudo equivalia aos 6 meses, os dados do acompanhamento a longo prazo (1, 2 e 3 anos) foram recolhidos apenas com base no questionário de rotina de complicações, sangramento menstrual, componente de sintomas gerais de fibromas do questionário de QdV com fibromas uterinos, sintomas de fibroma novo/recorrente, tratamentos adicionais e gravidez.

A mudança em comparação à linha de base em todas as medidas específicas da QdV com fibromas uterinos (excepto ataques de calor) foi considerada significativa a nível estatístico ( $p < 0,05$ ) no acompanhamento de 1, 2 e 3 anos na coorte de pacientes de EAU. Isto indica a tendência contínua de uma melhoria significativa das medidas da QdV com fibromas uterinos em comparação à linha de base até ao acompanhamento dos 3 anos. O quadro 5 resume as estatísticas da Mudança nas Avaliações Específicas da Qualidade de Vida com Fibromas em comparação à Linha de Base após Introdução no Mercado para a coorte de EAU.

**Tabela 5 - Mudança nas Avaliações Específicas da Qualidade de Vida com Fibromas em comparação à Linha de Base após Introdução no Mercado**

Sintomas Gerais*	N	Média	Desvio padrão	Mín.	Máx.
3 Meses	135	27,9**	17,6	-24,2	81,5
6 Meses	125	31,3**	18,1	-35,4	84,8
1 Ano	115	35,6**	17,1	2,3	79,0
2 Anos	100	36,4**	19,5	-7,2	84,8
3 Anos	87	35,0**	18,7	-5,7	79,9

Nota: \*Resultados mais elevados= Maior funcionamento/Menor interferência/Menos sintomas/Menos dificuldade \*\*Significativo estatisticamente com valor de  $p < 0,05$ .

A mudança em comparação à linha de base no resultado da menorragia foi considerado significativo estatisticamente ( $p < 0,05$ ) no acompanhamento de 1, 2 e 3 anos na coorte de pacientes de EAU, indicando uma tendência contínua para uma melhoria significativa comparativamente à linha de base até ao acompanhamento dos 3 anos. O quadro 6 resume as estatísticas das Avaliações dos Resultados do Questionário sobre Sangramento (Menorragia) após Introdução no Mercado para a coorte de EAU.

**Quadro 6. Resultados do Questionário sobre Sangramento (Menorragia) após Introdução no Mercado**

Mudança do Resultado de Menorragia em comparação à Linha de Base	N	Média	% de Mudança	Desvio padrão	Mín.	Máx.	valor p
3 Meses	139	-24,5**	-49,3%	16,7	-63,7	20,3	< 0,001
6 Meses	129	-26,6**	-55,3%	15,9	-65,8	11,5	< 0,001
1 Ano	113	-28,6**	-61,1%	15,1	-65,0	3,3	< 0,001
2 Anos	94	-28,6**	-61,0%	17,1	-85,7	9,0	< 0,001
3 Anos	79	-28,9**	-60,9%	17,3	-75,2	11,9	< 0,001

Nota: \*\*Significativo estatisticamente com valor de  $p < 0,05$ .

**Recorrência de Sintomas, Complicações e Gravidez após Introdução no Mercado**

As práticas do estudo foram avaliadas quanto à recorrência dos sintomas, complicações e gravidez no 1º, 2º e 3º anos pós-procedimento. O quadro 7 resume os resultados obtidos na avaliação clínica realizada pelo médico:

**Quadro 7 - Recorrência dos sintomas após Introdução no Mercado**

Sintomas de fibroma recorrente/novo	Partículas de embolização Contour™ Grupo de EAU (N=149)		
	Ano 1 (n=120)	Ano 2 (n=102)	Ano 3 (n=88)
Sim	15 (12,5%)	14 (13,7%)	13 (14,8%)
Não	105 (87,5%)	88 (86,3%)	75 (85,2%)
Falta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Outros sintomas	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Sim	13 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (17,0%)
Não	107 (89,2%)	86 (84,3%)	73 (83,0%)
Falta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Novos tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Sim	2 (1,7%)	6 (5,9%)	3 (3,4%)
Não/Falta	118 (98,3%)	96 (94,1%)	85 (96,6%)
Tratamento específico	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Repetir EAU	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Miomectomia	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Histeroscopia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Histerectomia	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Tratamento com medicamentos	2 (1,7%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)
Outros	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Quadro 8 - Complicações e Gravidez após Introdução no Mercado**

Complicações Relacionadas com o Procedimento EAU	Partículas de embolização Contour Grupo de EAU (N=149)		
	Ano 1 (n=120)	Ano 2 (n=102)	Ano 3 (n=88)
Sim	*3 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Não	117 (97,5%)	102 (100,0%)	88 (100,0%)
Falta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grávida	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**1 (1,1%)
Não	119 (99,2%)	102 (100,0%)	87 (98,9%)
Desconhecido	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Falta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Resultado específico	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Complicações	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sem complicações	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Aborto terapêutico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aborto espontâneo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Nota: \*03U06- Último mês com sabor metálico na boca. 09U04- Sensação de desconforto na parte superior da perna direita abaixo da área da virilha. 10U11- Sintomas de início de menopausa. \*\*Gravidez 03U33 da paciente comunicada na consulta de acompanhamento do 3º ano.

**REFERÊNCIAS**

**Indicações de EAU**

- Walker WJ and Pelage JP. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow-up. BJOG 2002; 109:1262-1272.
- Goodwin S, McLucas B, Lee M, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata Midterm Results. JIVIR 1999; 10:1159-1165.
- Spies J, Spector A, Roth A, et al. Complications after Uterine Embolization for Leiomyomas. Obstetrics & Gynecology 2002; 100(5): 873-880.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact of life. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 112-119.
- Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. Fertility and Sterility 2003; 79(1): 120-127.
- Siskin GP, Englander M, Stainken, et al. Embolic Agents Used for Uterine Artery Embolization. AJR 2000; 175: 767-773.
- Spies JB, Scialli AR, Jha LC, et al. Initial Results for Uterine Fibroid Embolization for Symptomatic Leiomyomata. JIVIR 1999; 10: 1149-1157.

**Outras indicações**

- Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/ethiodiol/PVA™ chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a U.S. population. JIVIR 1999;10:793-798.
- Tadavarthy SM, Knight L, Ovitt TW, et al. Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization. Radiology 1974; 111: 13-16.
- Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases for Control of Pain and Hormonal Symptoms. JIVIR 1999; 10: 397-403.
- Sun S and Lang EV. Bone Metastases for Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. JIVIR 1998; 9: 263-269.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. JIVIR 2001; 12: 195-200.
- Endovascular Treatment of Acute and Subacute Hemorrhage in the Head and Neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1255-1262.

7. Leppanen M, Seppanen S, et al. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. Cardiovasc Intervent Radiol. 1999 Nov-Dec; 22(6):499-503.
8. Yu-Tang Goh P, Lin M, et al. Embolization for hemoptysis: a six-year review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002; 25(1):17-25.
9. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. Radiology 2003; 227(1):251-60.

#### **GARANTIA**

A Boston Scientific Corporation (BSC) garante que foram tomados todos os cuidados devidos na concepção e fabrico deste instrumento. **Esta garantia substitui e exclui todas as outras aqui não expressamente mencionadas, explícitas ou implícitas por força de lei, ou de qualquer outra forma, incluindo, mas não se limitando a, quaisquer garantias implícitas de comercialização ou adequação para fins específicos.** O manuseio, o armazenamento, a limpeza e a esterilização deste instrumento, bem como os factores relacionados com o paciente, diagnóstico, tratamento, procedimentos cirúrgicos e outros assuntos fora do controlo da BSC afectam directamente o instrumento e os resultados obtidos pela sua utilização. A responsabilidade da BSC, de acordo com esta garantia, limita-se à reparação ou substituição deste instrumento e a BSC não se responsabiliza por quaisquer perdas, danos ou despesas incidentais ou consequenciais resultantes, directa ou indirectamente, da utilização deste instrumento. A BSC não assume, nem autoriza qualquer outra pessoa a assumir em seu nome, qualquer outra obrigação ou responsabilidade adicional em relação a este instrumento. **A BSC não assume nenhuma responsabilidade relativamente a instrumentos reutilizados, reprocessados ou reesterilizados e não estabelece quaisquer garantias, explícitas ou implícitas, incluindo mas não se limitando à comercialização ou adequação para fins específicos, em relação a estes instrumentos.**

Lupron Depot é uma marca comercial da Tap Pharmaceuticals, Inc.



This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.



This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.



This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.



This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.



This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

This page left intentionally blank.

**REF**

Catalog Number  
Número de catálogo  
Número de catalogue  
Bestell-Nr.  
Numero di catalogo  
Catalogusnummer  
Referència



Consult instructions for use.  
Consultar las instrucciones de uso.  
Consulter la mode d'emploi.  
Gebrauchsanweisung beachten.  
Consultare le istruzioni per l'uso.  
Raadpleeg instructies voor gebruik.  
Consulte as Instruções de Utilização



Contents  
Contenido  
Contenu  
Inhalt  
Contenuto  
Inhoud  
Conteúdo

**EC****REP**

EU Authorized Representative  
Representante autorizado en la UE  
Représentant agréé UE  
Autorisierter Vertreter in der EU  
Rappresentante autorizzato per l'UE  
Erkend vertegenwoordiger in EU  
Representante Autorizado na U.E.



Legal Manufacturer  
Fabricante legal  
Fabricant légal  
Berechtigter Hersteller  
Fabricante legale  
Wettelijke fabrikant  
Fabricante Legal

**LOT**

Lot  
Lote  
Lot  
Charge  
Lotto  
Partij  
Lote

**UPN**

Product Number  
Número del producto  
Référence  
Produktnummer  
Codice prodotto  
Productnummer  
Número do Produto



Recyclable Package  
Envase reciclable  
Emballage recyclable  
Wiederverwertbare Verpackung  
Confezione riciclabile  
Recyclebare verpakking  
Embalagem Reciclável



Use By  
Fecha de caducidad  
Date limite d'utilisation  
Verwendbar bis  
Usare entro  
Uiterste gebruiksdatum  
Validade

**AUS**

Australian Sponsor Address  
Dirección del patrocinador australiano  
Adresse du promoteur australien  
Adresse des australischen Sponsors  
Indirizzo sponsor australiano  
Adres Australische sponsor  
Endereço do Patrocinador Australiano



Do Not Resterilize  
No reesterilizar  
Ne pas restériliser  
Nicht erneut sterilisieren  
Non risterilizzare  
Niet opnieuw steriliseren  
Não reesterilize



For single use only. Do not reuse.  
Para un solo uso. No reutilizar.  
À usage unique. Ne pas réutiliser.  
Für den einmaligen Gebrauch. Nicht wieder verwenden.  
Esclusivamente monouso. Non riutilizzare.  
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken.  
Apenas para uma única utilização. Não reutilize.



Do not use if package is damaged.  
No usar si el envase está dañado.  
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden.  
Non usare il prodotto se la confezione è danneggiata.  
Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd.  
Não utilize se a embalagem estiver danificada.

**STERILE R**

Sterilized using irradiation.  
Esterilizado por radiación.  
Stérilisé par irradiation.  
Durch Bestrahlung sterilisiert.  
Sterilizzato mediante radiazioni.  
Gesteriliseerd met bestraling.  
Esterilizado por irradiação.



Open Here  
Abrir aquí  
Ouvrir ici  
Hier öffnen  
Aprire qui  
Hier openen  
Abra Aqui



Peripheral Use Only  
Uso periférico exclusivamente  
Usage périphérique uniquement  
Nur zur peripheren Verwendung  
Eclusivamente per uso periférico  
Uitsluitend voor gebruik in perifere vaten  
Apenas para uso periférico

**EC REP**

**EU Authorized Representative**

**Boston Scientific International S.A.**  
55 avenue des Champs Pierreux  
TSA 51101  
92729 NANTERRE CEDEX  
FRANCE

**AUS**

**Australian Sponsor Address**

**Boston Scientific (Australia) Pty Ltd**  
PO Box 332  
BOTANY  
NSW 1455  
Australia  
Free Phone 1800 676 133  
Free Fax 1800 836 666



**Legal Manufacturer**

**Boston Scientific Corporation**  
One Boston Scientific Place  
Natick, MA 01760-1537  
USA  
USA Customer Service 888-272-1001



**Do not use if package is damaged.**



**Recyclable Package**

**CE 0197**

© 2010 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.