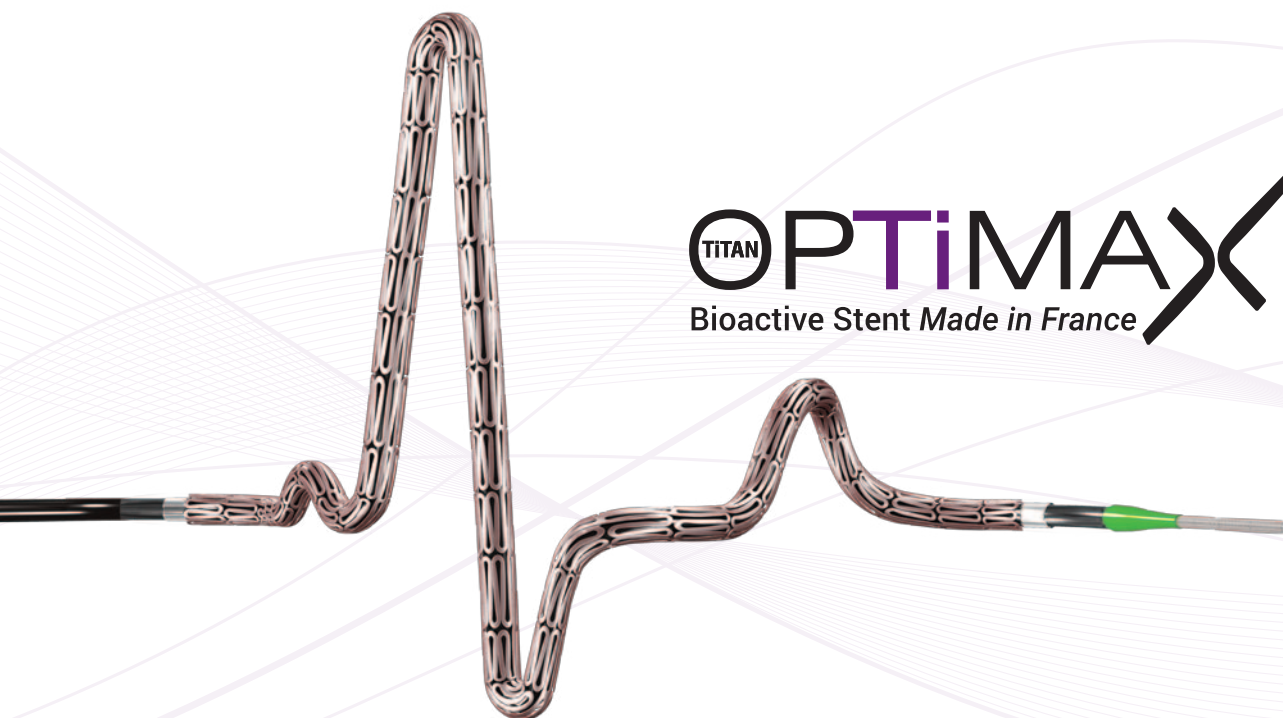


4 passage Saint Antoine
92500 Rueil-Malmaison
Tél.:01 41 39 01 92
Fax : 01 41 39 04 13

HEXACATH
PIONEER IN BIO ACTIVE COATING

**Sintesi delle prestazioni cliniche
e di sicurezza**
TiTAN OPTIMAX



TITAN OPTiMAX
Bioactive Stent *Made in France*

Sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza **per gli utenti/operatori sanitari**

Indice

1	IDENTIFICAZIONE DEL DISPOSITIVO E INFORMAZIONI GENERALI.....	3
1.1	Nome commerciale del dispositivo	3
1.2	Nome e indirizzo del produttore.....	3
1.3	Numero di registrazione unico del produttore (SRN)	3
1.4	UDI-DI di base	3
1.5	Descrizione della nomenclatura del dispositivo medico	3
1.6	Classe del dispositivo	3
1.7	Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato (CE) relativo al dispositivo	3
1.8	Nome dell'organismo notificato e numero unico di identificazione	3
2	DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO	4
2.1	Descrizione del dispositivo.....	4
2.1	Riferimento alla generazione precedente e alle varianti.....	6
2.2	Attrezzatura consigliata.....	7
3	DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO	7
3.1	Destinazione d'uso	7
3.2	Indicazioni e popolazione target.....	7
3.3	Controindicazioni	8
4	RISCHI E AVVERTENZE	8
4.1	Rischi residui ed effetti indesiderati	8
4.2	Avvertenze e precauzioni	10
4.3	Altro aspetto rilevante della sicurezza.....	11
5	SINTESI DELLA VALUTAZIONE CLINICA E DEL FOLLOW-UP CLINICO POST-COMMERCIALIZZAZIONE.....	11
5.1	Sintesi della valutazione clinica	11
5.2	Sintesi degli studi clinici	11
	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)	11
5.3	Sintesi generale delle prestazioni cliniche e di sicurezza	19
5.4	Follow-up clinico post-commercializzazione.....	21
6	POSSIBILI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE	22
7	RIFERIMENTO A NORME ARMONIZZATE E SPECIFICHE COMUNI	22

Questa Sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza ha lo scopo di fornire al pubblico l'accesso ad una sintesi aggiornata dei principali aspetti delle prestazioni cliniche e di sicurezza del dispositivo.

La sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza non è destinato a sostituire le Istruzioni per l'uso quale documento principale per garantire l'uso sicuro del dispositivo, né è destinato a fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utenti o ai pazienti previsti.

Le seguenti informazioni sono destinate agli utenti/operatori sanitari.

1 IDENTIFICAZIONE DEL DISPOSITIVO E INFORMAZIONI GENERALI

1.1 Nome commerciale del dispositivo

I nomi commerciali dei dispositivi sono TITAN OPTIMAX

1.2 Nome e indirizzo del produttore

Nome e indirizzo del produttore legale sono i seguenti:

- Nome: HEXACATH (sede centrale)
- Indirizzo: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANCIA

1.3 Numero di registrazione unico del produttore (SRN)

Il numero di registrazione unico di Hexacath è 340 075 787 00028

1.4 UDI-DI di base

L'UDI-DI di base di TITAN OPTIMAX è: 037003857OPT00015T

1.5 Descrizione della nomenclatura del dispositivo medico

- Codice globale della nomenclatura dei dispositivi medici (GMDN)

53616: Stent coronarico

- Codice di "Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici" (CND)

P0704020103: Endoprotesi vascolari e cardiache

1.6 Classe del dispositivo

I dispositivi di endoprotesi coronarica TITAN OPTIMAX sono dispositivi medici di classe III ai sensi del regolamento 2017/745.

1.7 Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato (CE) relativo al dispositivo

TITAN OPTIMAX ha ricevuto il marchio CE nel 2011.

1.8 Nome dell'organismo notificato e numero unico di identificazione

Il nome e il numero unico di identificazione dell'organismo notificato che convalida questa Sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza sono i seguenti:

- Nome: GMED
- Numero unico di identificazione: 0459

2 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

2.1 Descrizione del dispositivo

a) Descrizione generale

Gli stent TITAN OPTIMAX sono un dispositivo medico prodotto da HEXACATH che consiste in uno stent espandibile a palloncino rivestito di nitruro di titanio, premontato su un catetere di inserimento a scambio rapido.

Lo stent è realizzato in lega di cobalto-cromo L605, che consiste in una lega di cobalto*, cromo, tungsteno e nichel. Si tratta di uno stent tubulo-modulare flessibile, inseribile per mezzo di un catetere a palloncino.

È rivestito con un rivestimento di ossido di nitruro di titanio (rivestimento TiNO) su tutta la sua superficie.

Questo rivestimento di ossido di nitruro di titanio è composto da strati multipli di Titanio (Ti), Nitruro di titanio (TiN) e Titanio Ossido Nitrico (TiNO). Lo spessore nominale del rivestimento è di 120 nm ed è in contatto diretto con l'arteria del paziente. La percentuale di superficie dell'arteria in contatto con il rivestimento TiNO varia dal 14% fino al 23% a seconda del diametro dello stent.

Il catetere di inserimento su cui è premontato lo stent è composto principalmente da una punta distale flessibile, palloncino e tubi in polimeri (poliammide, poliestere) e un ipotubo in acciaio inossidabile. La superficie esterna è rivestita da un rivestimento idrofilo non attivo.

Il palloncino ha due marcatori radiopachi in platino/iridio, prossimali e distali, per identificare la posizione dello stent sul palloncino.

Due marcatori prossimali situati a 90 e 100 cm dall'estremità distale aiutano a valutare la posizione del catetere in relazione alla punta di un catetere guida utilizzato per approcci radiali, brachiali o femorali.

Il catetere di erogazione è dotato di una porta luer-lock prossimale in policarbonato per il collegamento a un dispositivo di gonfiaggio.

Gli stent TITAN OPTIMAX sono sterili, sterilizzati con gas ossido di etilene, solo per uso singolo e confezionati in unità singole. Può venire conservato fino a 5 anni

**Nota: Nonostante la presenza di cobalto che rappresenta più dello 0,1% in peso dello stent e che è classificato come CMR (cancerogeno, mutageno o tossico per la riproduzione) di tipo 1B secondo il regolamento (CE) 1272/2008, questa sostanza non deve entrare in contatto con il corpo umano, né essere rilasciata nel corpo grazie alla presenza del rivestimento di nitruro di titanio che ricopre tutta la superficie dello stent. Pertanto, nessuna precauzione particolare deve essere presa a causa della presenza di questa sostanza.*

b) Descrizione generale dei principali elementi funzionali

I dispositivi di endoprotesi coronarica TITAN OPTIMAX sono composti da:

- Una punta

- Un palloncino
- Uno stent a crimpare
- Un catetere
- Bande di marcatori
- Uno scarico della trazione
- Un hub per collegare il sistema di gonfiaggio

c) Materiali o sostanze a contatto con i tessuti del paziente

I seguenti materiali sono a contatto con i tessuti e il sangue del paziente:

- Per quanto riguarda il catetere:
 - Policarbonato
 - Acciaio inossidabile
 - Rivestimento in PTFE
 - Poliammide
 - Polietilene
 - Acrilico
- Per quanto riguarda lo stent:
 - Ossido di nitrato di titanio

d) Principio di funzionamento e modalità d'azione

Il sistema di stent coronarico premontato TITAN OPTIMAX permette di trattare la contrazione locale delle arterie coronarie causata da alcune malattie come l'arteriosclerosi, che possono impedire la circolazione del sangue. Il principio generale di queste protesi permanenti è l'inserimento di una rete metallica nella zona danneggiata per mantenere il dotto aperto ad un diametro normale. Si tratta di una struttura cilindrica a rete che può essere impiantata e che in seguito si adatta alle pareti del vaso mantenendo la permeabilità per i rami laterali.

Questo prodotto tratta l'accorciamento locale delle arterie coronarie, permettendo una rivascolarizzazione miocardica per i pazienti che mostrano un'ischemia miocardica legata a una coronaropatia.

Viene introdotta una guaina nell'inguine (o occasionalmente nel braccio). Attraverso questa guaina, un lungo tubo flessibile di plastica morbida o catetere guida viene fatto avanzare e la punta morbida viene posizionata nell'apertura dell'arteria coronaria. Il tubo misura da 2 a 3 mm di diametro. La punta morbida del catetere è diretta o controllata quando il cardiologo fa avanzare e ruotare delicatamente l'estremità del catetere che si trova all'esterno del paziente.

Una volta che la punta morbida del catetere è posizionata all'interno dell'apertura dell'arteria coronaria, le immagini del filmato a raggi X vengono registrate durante l'iniezione del materiale di contrasto.

Dopo aver valutato le immagini del filmato a raggi X, il cardiologo stima la dimensione dell'arteria coronaria e seleziona il tipo di catetere a palloncino e di filo guida che verrà utilizzato durante l'intervento.

Il filo guida, che è un filo estremamente sottile con una punta flessibile, viene inserito attraverso la guida del catetere e nell'arteria coronaria. La punta del filo viene poi guidata attraverso il blocco e fatta avanzare oltre. Il cardiologo controlla il movimento e la direzione del filo guida manipolando delicatamente l'estremità che si trova all'esterno del paziente. Questo filo ora serve come "guida" o binario sul quale il sistema dello stent con catetere a palloncino può essere fatto avanzare fino alla lesione target e lo stent viene inserito nella lesione.

Poi, il palloncino viene gonfiato collegandolo a uno speciale dispositivo di sgonfiaggio. Viene utilizzata una miscela di soluzione salina e materiale di contrasto per gonfiare il palloncino e dispiegare lo stent. Per venire localizzato, il catetere a palloncino presenta anche dei marcatori metallici. Questo aiuta il

cardiologo a conoscere la posizione. Il palloncino viene tenuto gonfiato per alcuni secondi e poi sgonfiato.

Il palloncino sgonfiato e il filo guida vengono ritirati quando il cardiologo è soddisfatto dei risultati. Al termine dell'intervento vengono presi degli angiogrammi finali o le immagini radiografiche animate. Il catetere guida viene quindi ritirato.

La guaina viene fissata all'inguine con una sutura e il paziente viene riportato nella sua stanza.

Come viene montato lo stent:

Prima di applicare uno stent, il chirurgo inizia generalmente con un'angioplastica. Si tratta di gonfiare un palloncino sul segmento di arteria danneggiato, in modo da aprirlo sufficientemente per introdurre lo stent.

Il risultato dell'angioplastica non è perfetto: l'arteria è ancora ostruita e il flusso di sangue limitato.

Il chirurgo ha poi la possibilità di impiantare uno stent. Lo stent è montato su un catetere dotato di un palloncino e viene così guidato verso il tratto di arteria ostruito.

Il palloncino viene gonfiato, il che dispiega lo stent al diametro desiderato.

Poi il palloncino viene sgonfiato e il catetere viene ritirato. Poiché la forma dello stent è stata alterata, esso rimane in posizione incastrato contro le pareti del vaso.

In questo modo lo stent mantiene l'arteria completamente aperta, permettendo un passaggio libero per il sangue.

2.1 Riferimento alla generazione precedente e alle varianti

a) Riferimento alla generazione precedente

TITAN OPTIMAX è la terza generazione di stent coronarici premontati sviluppati da Hexacath dal 1999, le prime due generazioni sono Helistent (stent di acciaio inossidabile nudo) seguito da Helistent TITAN 2 (stent di acciaio inossidabile rivestito con TiNO = Titanio Ossido Nitrico).

TITAN OPTIMAX (precedentemente chiamato TITAN III) è stato sviluppato sulla base della tecnologia Helistent TITAN 2. Le principali differenze tra i due sistemi sono il materiale e il design delle cellule della piattaforma dello stent, nonché alcuni miglioramenti minori nel catetere portante, destinati a ottenere una migliore erogabilità.

Mentre lo stent TITAN OPTIMAX è fatto di lega L605, Helistent TITAN 2 è fatto di acciaio inossidabile 316L. Il CoCr è stato selezionato per la sua biocompatibilità, forza, non ferromagnetismo e alta resistenza alla fatica e alla corrosione. La maggiore resistenza del CoCr consente l'uso di stent più sottili pur mantenendo una buona resistenza radiale. L'uso di questo materiale permette di ridurre la superficie metallica in contatto con la parete del vaso per diminuire le reazioni di infiammazione, pur mantenendo le caratteristiche meccaniche. Inoltre, il design dello stent è stato migliorato per ottenere una migliore flessibilità e una più facile navigabilità nei vasi tortuosi, pur mantenendo la forza radiale.

Come TITAN 2, anche TITAN OPTIMAX è rivestito di TiNO.

b) Varie configurazioni e varianti

I dispositivi TITAN OPTIMAX sono disponibili in dieci lunghezze di stent: 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 32, 38 mm, e in nove diversi diametri di stent: 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 e 5,0 mm nelle seguenti combinazioni:

Lunghezze	7	10	13	16	19	22	25	28	32	38
------------------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Diametro (mm) (Dimensioni)											
2,0 (XS)	✓	✓	✓	✓							
2,25 (XS)	✓	✓	✓	✓							
2,5 (XM)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2,75 (XM)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3,0 (XM)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3,5 (XM)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4,0 (XM)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4,5 (XL)			✓	✓	✓						
5,0 (XL)			✓	✓	✓						

2.2 Attrezzatura consigliata

- Un kit per incisione
- Catetere guida di dimensioni adeguate: I cateteri guida 5F, con un lume interno minimo di 0,058" (1,47 mm), consentono l'avanzamento degli stent TiTAN OPTIMAX premontati da 2,0 mm a 4,0 mm di diametro. I cateteri guida 6F, con un lume interno minimo di 0,064" (1,62 mm), permettono l'avanzamento degli stent TiTAN OPTIMAX premontati da 4,5 e 5,0 mm di diametro).
- Una guida coronarica di 0,014" di lunghezza appropriata
- Una siringa appropriata
- Una valvola di emostasi di dimensioni adeguate
- Un rubinetto a 3 vie
- Un dispositivo di gonfiaggio
- Soluzione fisiologica eparinizzata
- Agente di contrasto diluito con soluzione fisiologica in un rapporto 1:1
- Un ago di risciacquo

3 DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO

3.1 Destinazione d'uso

Lo stent TITAN OPTIMAX è destinato ad essere impiantato nelle arterie coronarie native o negli innesti dei vasi.

3.2 Indicazioni e popolazione target

a) Indicazioni

TITAN OPTIMAX è indicato per migliorare i diametri luminari coronarici in pazienti adulti con cardiopatia ischemica sintomatica, compresi i pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI/NSTEMI, angina instabile) e pazienti con diabete mellito concomitante dovuto a lesioni coronariche de novo. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello stent (da 7 mm a 38 mm) con un diametro del vaso di riferimento da 2,0 a 5,0 mm.

b) Popolazione di pazienti prevista

Il sistema di stent TITAN OPTIMAX è indicato per venire impiantato in pazienti adulti con cardiopatia ischemica sintomatica, compresi i pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI/NSTEMI, angina instabile) e pazienti con diabete mellito concomitante dovuto a lesioni coronariche *de novo*.

c) Popolazione di utenti prevista

TITAN OPTIMAX è destinato ad essere usato in pazienti con sintomi clinici di ischemia miocardica legati alla condizione patologica di una o più arterie coronarie e che sono considerati candidati alla rivascolarizzazione miocardica.

TITAN OPTIMAX deve essere impiantato da medici tecnicamente qualificati nell'angioplastica coronarica e che possono assistere da medici in grado di trattare le principali complicanze cliniche con la chirurgia cardiaca.

3.3 Controindicazioni

- Controindicato in pazienti che non possono ricevere una terapia anticoagulante e/o antiplastrinica
- Allergia agli agenti di contrasto.
- Paziente con ipersensibilità o allergia nota all'ossido di nitruro di titanio (TiNO)
- Intervento chirurgico importante nelle due settimane precedenti, parto, incisione di un vaso incomprimibile o biopsia.
- Storia di sanguinamento.
- Gravidanza.
- Lesioni prossimali a un segmento non trattabile, che limitano significativamente il flusso sanguigno.
- Lesioni fibrose o calcificate, refrattarie alla dilatazione (resistenti alle pre-dilatazioni ad alta pressione di 20 Bar).
- Nella restenosi da stent in lesioni coronariche.
- L'impianto in vasi tortuosi con accesso limitato al sito da trattare, la malattia vascolare diffusa con flusso ridotto e le lesioni situate dopo angoli acuti possono presentare situazioni difficili per l'applicazione dello stent.

4 RISCHI E AVVERTENZE

4.1 Rischi residui ed effetti indesiderati

Nel processo di gestione dei rischi realizzato da HEXACATH, sono stati analizzati tutti i rischi residui. Il rapporto beneficio/rischio di ogni singolo rischio è a favore del beneficio. Inoltre, tutti i rischi relativi all'uso dei dispositivi TITAN OPTIMAX sono stati ridotti a un livello accettabile o tollerabile e il rischio residuo complessivo è sufficientemente basso per mettere sul mercato il dispositivo con un rapporto beneficio/rischio favorevole.

Tutti i rischi residui sono menzionati nelle istruzioni per l'uso di TITAN OPTIMAX nella sezione Avvertenze e precauzioni.

Gli effetti avversi osservati provengono dallo studio clinico ¹TIDES-ACS, dal registro TIOMAX² e dallo studio OPTIMAX "per la prima volta sull'uomo"³. Sono riassunti nella tabella qui sotto.

¹ Tonino P. et al., Titanium-Nitride-Oxide-Coated versus Everolimus-Eluting Stents in acute coronary syndrome the randomized TIDES-ACS-Trial, JACC Cardiovascular Intervention

² López-Mínguez JR. et al, TIOMAX; A Spanish Multicenter Registry of the real-world use of the Titanium Optimax biostent, Catheter Cardiovascular Intervention

³ Karjalainen PP. et al, Clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated cobalt chromium stents in patients with de novo coronary lesions: 12-month results of the OPTIMAX first-in-man study, Catheter Cardiovascular Intervention

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX per la prima volta sull'uomo
Follow-up a 1 mese			
Morte		1,4% (7/511)	
Morte cardiaca		1% (5/511)	
Trombosi dello stent (certa o probabile)		0,4% (2/511)	
Follow-up a 12 mesi			
Morte per tutte le cause	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Morte non cardiaca	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)
Morte cardiaca	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)
Trombosi dello stent (certa o probabile)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Infarto miocardico (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)
Rivascolarizzazione delle lesioni bersaglio (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Rivascolarizzazione dei vasi bersaglio (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Sanguinamento maggiore	1,2% (12/989)		
Follow-up a 18 mesi			
Morte per tutte le cause	1,1% (11/989)		
Morte non cardiaca	0,5% (5/989)		
Morte cardiaca	0,6% (6/989)		
Trombosi dello stent (certa o probabile)	1,1% (11/989)		
Infarto miocardico (MI)	2,2% (22/989)		
Rivascolarizzazione delle lesioni bersaglio (TLR)	5,8% (57/989)		
Rivascolarizzazione dei vasi bersaglio (TVR)	7,1% (70/989)		
Sanguinamento maggiore	1,4% (14/989)		

I potenziali effetti avversi associati alla procedura di stenting includono, ma non sono limitati a:

- Reazione allergica ai mezzi di contrasto, ai farmaci antiaggreganti piastrinici e/o anticoagulanti, al rivestimento TiNO dello stent
- Angina
- Fistola arterovenosa
- Aritmie, compresa la fibrillazione ventricolare
- Sanguinamento
- Spasmo dell'arteria coronaria
- Morte
- Embolia
- Febbre
- Emorragia o ematoma
- Ipotensione/ipertensione
- Infezione, locale o sistemica (sepsi)
- Infarto miocardico (MI)
- Necessità di un intervento immediato di bypass coronarico
- Lesione, perforazione, rottura e/o dissezione dei vasi e/o delle arterie coronarie,
- Restenosi dell'arteria dilatata

- Migrazione dello stent
- Trombosi dello stent
- Occlusione totale dei vasi e/o delle arterie coronarie

4.2 Avvertenze e precauzioni

a) Avvertenze

- TITAN OPTIMAX deve essere impiantato solo presso ospedali o cliniche autorizzate ad eseguire l'angioplastica coronarica e da medici con esperienza tecnica nell'angioplastica coronarica che possono essere assistiti da medici in grado di trattare complicanze cliniche importanti con la chirurgia cardiaca.
- Controllare la data di scadenza sulla confezione che protegge la sterilità del prodotto. Non utilizzare il dispositivo se la data di scadenza è trascorsa.
- Non risterilizzare, riprocessare e/o riutilizzare il dispositivo. Non riutilizzare se non si è riusciti a fare passare lo stent. La risterilizzazione, il ritrattamento e/o il riutilizzo possono compromettere le prestazioni e l'integrità del dispositivo. Tali azioni possono provocare la contaminazione del dispositivo e/o causare un'infezione del paziente o un'infezione incrociata. HEXACATH non può essere ritenuta responsabile di qualsiasi danno accidentale, diretto o consequenziale derivante dalla risterilizzazione o dal riutilizzo del prodotto.
- Assicurarsi dell'integrità del catetere prima dell'uso.
- Non utilizzare se lo stent o il catetere risultano danneggiati (perdita, rottura, incrinatura, stent allentato, stent non centrato sul palloncino ecc.)
- Osservare le condizioni asettiche durante tutte le fasi di utilizzo.
- Non usare tamponi di garza; le fibre possono danneggiare lo stent.
- Non allentare e stringere nuovamente lo stent su un altro catetere. Non riposizionare lo stent sul suo catetere.
- Non utilizzare gas, aria o altri liquidi per gonfiare il pallone oltre a quelli raccomandati nel manuale di istruzioni.
- Non gonfiare mai il palloncino prima del posizionamento finale dello stent a una pressione superiore a 0,5 bar. Questo potrebbe far sì che lo stent si apra prematuramente e non riesca ad avanzare nell'arteria.
- Non gonfiare il pallone oltre la pressione di scoppio nominale (RBP). Questo aumenta il rischio di rottura del palloncino, che può portare all'occlusione del vaso, all'intrappolamento del palloncino e alle complicanze associate.
- Il catetere deve essere osservato in fluoroscopia durante tutta la procedura.
- Non spostare mai in avanti il palloncino con uno stent premontato senza essersi previamente assicurati che lo stent sia perfettamente attaccato al palloncino. Questo potrebbe comportare la perdita dello stent prima del suo dispiegamento nel vaso e potrebbe portare a un infarto miocardico acuto o alla morte.
- Gli stent possono causare artefatti da risonanza magnetica nucleare (RMI) a causa della distorsione del campo magnetico. Questi artefatti causati dalla lega di cobalto-cromo dello stent sono paragonabili a quelli causati da punti chirurgici metallici. Per ridurre al minimo il rischio di migrazione dello stent sotto un forte campo magnetico, si raccomanda di eseguire un esame di risonanza magnetica nucleare solo dopo la completa endotelizzazione dello stent, cioè almeno tre mesi dopo l'impianto.

b) Precauzioni

- Utilizzare il dispositivo prima della data di scadenza.
- Conservare al di sopra di 0 °C e al di sotto di 40 °C, al riparo dalla luce e dall'umidità.
- Non utilizzare se la confezione stata aperta o risulta danneggiata.

- Prima di eseguire l'angioplastica, controllare che il dispositivo funzioni correttamente e che sia della misura e della forma giusta per la procedura. Non usare il dispositivo se è presente qualche danno o se c'è qualche dubbio sulla sua integrità.
- Prima di inserire il catetere, somministrare la dose appropriata di anticoagulante coronarico e vasodilatatore.
- Controllare che lo scarico dell'aria in ogni sistema sia completo e che non ci siano perdite nei vari collegamenti

4.3 Altro aspetto rilevante della sicurezza

TITAN OPTIMAX non è stato soggetto ad alcuna azione correttiva di sicurezza sul campo.

5 SINTESI DELLA VALUTAZIONE CLINICA E DEL FOLLOW-UP CLINICO POST-COMMERCIALIZZAZIONE

5.1 Sintesi della valutazione clinica

La valutazione clinica dei sistemi a stent TITAN OPTIMAX è supportata da studi clinici su TITAN OPTIMAX e da informazioni di follow-up e sorveglianza post-commercializzazione inerenti a TITAN OPTIMAX stesso.

I principali risultati della presente valutazione clinica dei sistemi di stent TITAN OPTIMAX sono i seguenti:

- Le valutazioni sulle prestazioni condotte sugli stent TITAN OPTIMAX in condizioni d'uso normali hanno evidenziato un'ottima accettazione da parte dei clienti e migliori risultati di performance rispetto al suo predecessore Helistent TITAN2;
- Le informazioni di sicurezza pubblicamente disponibili sugli stent coronarici metallici nudi della concorrenza non hanno evidenziato alcun problema significativo né alcun nuovo rischio associato agli stent coronarici metallici nudi in generale;
- I risultati degli studi post-commercializzazione relativi a TITAN OPTIMAX dimostrano prestazioni adeguate e sicurezza del dispositivo. Studi clinici specifici per TITAN OPTIMAX hanno dimostrato una guarigione vascolare soddisfacente e un adeguato risultato clinico a 12 mesi in pazienti con lesioni coronariche *de novo*.

Inoltre, sono stati presentati due studi su TITAN OPTIMAX, che forniscono ulteriori prove cliniche rispetto agli stent a rilascio di farmaco di seconda generazione su una popolazione più ampia:

- Uno studio volto a confrontare TITAN OPTIMAX rispetto allo stent a rilascio di Everolimus Synergy in 1800 pazienti randomizzati con sindrome coronarica acuta;
- Uno studio che esplora la risposta di guarigione neointimale a 1 e 6 mesi dello stent TITAN-OPTIMAX rispetto allo stent Synergy valutato tramite OCT, anche in pazienti con sindrome coronarica acuta.

L'evidenza clinica ha permesso di affermare che il sistema di stent TITAN OPTIMAX raggiunge le prestazioni previste durante le normali condizioni d'uso;

L'evidenza clinica e la sorveglianza post-commercializzazione sostengono che l'uso del TITAN OPTIMAX non compromette la sicurezza dei pazienti;

Lo stato dell'arte e i dati clinici hanno permesso di dimostrare che il beneficio clinico rivendicato per i sistemi di stent TITAN OPTIMAX è congruente e consolidato.

5.2 Sintesi degli studi clinici

Nome dello studio	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)
Titolo della pubblicazione	12-Month Results of the OPTIMAX First-in-Man Study

Nome dello studio	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)
	I dati di dettaglio dell'articolo sono disponibili su PubMed
Luogo dello studio	Finlandia
Periodo e durata	Gennaio 2013 a Luglio 2013
Identità del dispositivo	Stent OPTIMAX™ (Hexacath, Parigi, Francia)
Uso previsto del dispositivo nello studio	Pazienti con cardiopatia coronarica e stenosi significativa documentata angiograficamente (almeno il 50% di stenosi del diametro secondo la stima visiva) di una lesione <i>de novo</i> , in un'arteria coronaria nativa o un innesto di bypass coronarico
Obiettivi dello studio	Esplorazione del risultato clinico a 12 mesi dello stent OPTIMAX rivestito di nitruro di titanio e ossido di carbonio basato sulla piattaforma di cobalto-cromo nel trattamento di pazienti con lesioni coronariche <i>de novo</i> .
Disegno dello Studio	Studio per la prima volta sull'uomo, monocentrico, osservazionale, prospettico, non comparativo
Endpoint primari/o e secondari/o	L'endpoint primario era un composito di MACE a 12 mesi di follow-up, definito come il primo verificarsi di uno degli eventi avversi seguenti: morte cardiaca, infarto miocardico non fatale (IM), o TLR ischemia guidata. Gli endpoint secondari includevano i singoli componenti dell'endpoint primario, la morte non cardiaca, la rivascolarizzazione dei vasi target ischemia guidata (TVR) e l'ST definito al follow-up di 12 mesi. L'ST è stato giudicato secondo i criteri dell'ST definito descritti dall'Academic Research Consortium.
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	Criteri di inclusione Pazienti che presentano - cardiopatia coronarica sintomatica - stenosi significativa documentata angiograficamente (almeno il 50% di stenosi del diametro secondo la stima visiva) di una lesione <i>de novo</i> , in un'arteria coronaria nativa o un innesto di bypass coronarico. Criteri di esclusione Pazienti con: - insufficienza cardiaca congestizia o disfunzione sistolica ventricolare sinistra (definita come una frazione di eiezione ventricolare sinistra < 30%), - shock cardiogeno, - insufficienza renale cronica, precedente rivascolarizzazione della - vaso target, - allergia all'aspirina, alle tienopiridine, all'eparina, agli inibitori della glicoproteina IIb IIIa o alla bivalirudina - emorragia attiva, o un aumento significativo del rischio di sanguinamento - aspettativa di vita inferiore a 12 mesi
Numero di soggetti arruolati,	224 partecipanti
Popolazione di studio	L'età media della coorte era di 67 +/- 8 anni, 168 di sesso maschile (75%)
Riassunto dei metodi dello studio	Uno studio osservazionale prospettico e monocentrico viene condotto in un centro interventistico in Finlandia per un totale di 224 pazienti. I pazienti sono stati seguiti prospetticamente per 12 mesi attraverso visite cliniche o contatti telefonici da parte dei cardiologi per ottenere informazioni riguardanti il loro stato clinico, l'ospedalizzazione e i test diagnostici invasivi e non invasivi. L'angiografia coronarica di follow-up è stata eseguita per i pazienti che hanno sviluppato sintomi ricorrenti durante il follow-up. La decisione di eseguire un'ulteriore rivascolarizzazione per la lesione bersaglio all'angiografia coronarica di follow-up era basata sulla giustificazione clinica (descritta sopra). Tutti i dati dei pazienti disponibili dalle registrazioni ospedaliere, dal database elettronico istituzionale o dai medici di riferimento, sono stati inseriti nei moduli di segnalazione dei casi. Alla fine del follow-up, tutti i moduli di segnalazione dei casi sono stati attentamente rivisti per

Nome dello studio	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)
	garantire il controllo della qualità dei dati registrati. Un comitato indipendente per gli eventi clinici ha giudicato tutti gli eventi clinici.
Sintesi dei risultati:	<p>Beneficio clinico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basso tasso di morte cardiaca dopo l'angioplastica (1,30%) - Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo l'angioplastica (3,10%) <p>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>MACE</u> : 6,3% - <u>Morte cardiaca</u>: 1,30% - <u>Infrazione non fatale del miocardio</u>: 3,10% - <u>Morte non cardiaca</u>: 0,90% - <u>Trombosi dello stent</u>: 0% <p>Prestazioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Successo dello stent</u>: (impianto riuscito con stenosi residua < 20% e flusso finale TIMI 3, assenza di dissezione o trombosi): 100% - <u>Successo procedurale</u>: 100% (nessuna dissezione o trombosi) - <u>TLR ischemia guidata</u>: 3,10% - <u>TVR ischemia guidata</u>: Non disponibile - <u>Restenosi residua</u>: 0%
Limitazioni dello studio	Lo studio attuale era basato su una coorte relativamente piccola studiata in un singolo centro, con un periodo relativamente breve di follow-up; pertanto, i suoi risultati devono essere interpretati con cautela. Inoltre, in questo studio per la prima volta sull'uomo, gli stent sono stati impiegati in lesioni <i>de novo</i> , che non riflettono la pratica del mondo reale
Malfunzionamenti / sostituzioni dei dispositivi	Non è stata osservato alcun malfunzionamento o sostituzione dei dispositivi

Nome dello studio	# 2 TIOMAX (studio completato)
Titolo della pubblicazione	TIOMAX: A Spanish Multicenter Registry of the real-world use of the Titanium OptiMAX® biostent I dati di dettaglio dell'articolo sono disponibili su PubMed,
Luogo dello studio	Spagna (21 centri)
Periodo e durata	Dal 1° marzo 2013 al 31 luglio 2014
Identità del dispositivo	OPTIMAX (Hexacath, Parigi, Francia) TITAN 2 (Hexacath, Parigi, Francia)
Uso previsto del dispositivo nello studio	Intervento coronarico percutaneo
Obiettivi dello studio	Lo scopo dello studio era quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia del nuovo stent bioattivo in cobalto-cromo Titan Optimax® (Hexacath, Francia) con il suo predecessore, Titan-2
Disegno dello studio:	Registro Multicenter
Endpoint primari/o e secondari/o	L'endpoint primario dello studio era l'incidenza dell'esito composito di morte (D), infarto miocardico acuto non fatale (AMI), trombosi dello stent (ST) e rivascolarizzazione delle lesioni target (TLR). Gli endpoint secondari erano l'incidenza dei singoli componenti, l'endpoint composito orientato al dispositivo di CD/AMI/TLR per fallimento della lesione target (TLF) e l'evento composito non fatale, cioè la combinazione AMI/ST/TLR.
	Criteri di inclusione

Nome dello studio	# 2 TIOMAX (studio completato)
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	<p>Il registro comprendeva inizialmente 814 pazienti con malattia coronarica sintomatica e lesioni angiografiche superiori al 50% su lesioni <i>de novo</i></p> <p>Criteri di esclusione I criteri di esclusione erano la rivascularizzazione entro i 9 mesi precedenti della stessa arteria, l'impianto di uno stent diverso dal Titan-2 o dall'Optimax (a seconda della fase dello studio) nella procedura indice, l'esistenza di un precedente stent a rilascio di farmaco o di uno stent metallico nudo nel vaso trattato, la lesione nel bypass della vena safena, lo shock cardiogeno o un'aspettativa di vita inferiore a 1 anno. Altri motivi di esclusione erano l'allergia all'aspirina, alle tienopiridine o all'eparina, e la gravidanza.</p>
Numero di soggetti arruolati,	784 pazienti (273 pazienti con stent Titan-2 e 511 pazienti con uno stent Optimax)
Popolazione di studio:	<p>Per TITAN 2: 273 pazienti: - Età Media: 66,2 anni - Uomini 207 (75,8%)</p> <p>Per TITAN OPTIMAX: 511 pazienti: - Età Media: 65,6 anni - Uomini 405 (79,3%)</p>
Riassunto dei metodi dello studio	<p>Il registro TIOMAX include 784 pazienti che hanno subito un intervento coronarico percutaneo con questi stent in 21 ospedali spagnoli. Il follow-up con controlli in ambulatorio e/o telefonate a 1, 6 e 12 mesi dopo l'intervento è stato eseguito da un comitato indipendente di eventi clinici. HEXACATH Espana ha sponsorizzato lo sviluppo del protocollo, incaricando un'organizzazione di ricerca indipendente a contratto (CRO) (ANAGRAM-ESIC) di trattare, monitorare e validare la raccolta elettronica dei dati. La CRO era anche responsabile della raccolta dei dati in caso di evento clinico.</p>
Sintesi dei risultati:	<p><u>Beneficio clinico:</u> Basso tasso di morte cardiaca dopo angioplastica (1,8%) a 12 mesi per TTITAN OPTIMAX Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo l'angioplastica (2,5 %) a 18 mesi per TTITAN OPTIMAX</p> <p><u>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</u> -<u>MACE:</u> Non disponibile</p> <p>-<u>Morte cardiaca:</u> 1 mese: 1% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 12 mesi: 1,8% per OPTIMAX BAS rispetto a 1,8% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>- <u>Infrazione non fatale del miocardio:</u> 1 mese: 0% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,4% per Helistent TITAN 2 BAS 12 mesi: 2,5% per OPTIMAX BAS rispetto a 3,3% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>- <u>Morte non cardiaca:</u> 1 mese: 1,4% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 12 mesi: 4,1% per OPTIMAX BAS rispetto a 5,5% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>-<u>Trombosi dello stent:</u> 1 mese: 0,4% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,4% per Helistent TITAN 2 BAS 12 mesi: 0,6% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p><u>Prestazioni cliniche:</u></p>

Nome dello studio	# 2 TIOMAX (studio completato)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Successo dello stent</u>: Non disponibile - <u>Successo procedurale</u> 100% 97,3% per OPTIMAX BAS rispetto a 94,7% per Helistent TITAN 2 - <u>TLR ischemia guidata</u>: 2,9% per OPTIMAX BAS rispetto a 3,7% per Helistent TITAN 2 - <u>TVR ischemia guidata</u>: La TVR ha coinciso con la TLR - <u>Restenosi residua</u>: RR>20% (fallimento procedurale) nel 2,7% per OPTIMAX BAS rispetto al 5,3% per Helistent TITAN 2
Limitazioni dello studio	In questo tipo di studi ci può essere un certo rischio di distorsione dovuto alla selezione di pazienti meno complessi. La mancanza di dati sui pazienti idonei non arruolati nello studio potrebbe causare un certo bias di selezione; tuttavia, le caratteristiche dei pazienti inclusi sono simili a quelle solitamente trattate nella pratica quotidiana. Inoltre, i risultati sono in linea con quelli riportati su questo tipo di stent e, rispetto ai pazienti del gruppo TITAN2, i miglioramenti del design dello stent Optimax sembrano essere associati almeno agli stessi risultati di efficacia e sicurezza del modello precedente.
Malfunzionamenti / sostituzioni dei dispositivi	Non disponibile

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
Titolo della pubblicazione	Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome I dati di dettaglio dell'articolo sono disponibili su JACC, PubMed, Science Direct Riferimento: NCT: NCT02049229
Luogo dello studio	Finlandia (6 centri), Francia (cinque centri) e Olanda (2 centri)
Periodo e durata	Gennaio 2014 - (stimato) Ottobre 2015
Identità del dispositivo	Stent OPTIMAX (dispositivo sperimentale) Stent SYNERGY (comparatore)
Uso previsto del dispositivo nello studio	Intervento coronarico percutaneo
Obiettivi dello studio	Lo scopo dello studio prospettico, randomizzato e multicentrico è quello di confrontare il risultato clinico in pazienti che presentano ACS, trattati con PCI utilizzando Optimax-BAS rispetto a Synergy-EES. L'obiettivo secondario è quello di esplorare se l'uso di Optimax-BAS è superiore rispetto all'uso di Synergy-EES per quanto riguarda gli end point hard (morte cardiaca, IM e grave sanguinamento).
Disegno dello studio:	Lo studio randomizzato TIDES-ACS
Endpoint primari/o e secondari/o	L'endpoint primario (MACE) è il composito di morte cardiaca (CD), infarto miocardico (MI) e rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) durante 12 mesi di follow-up (non-inferiorità). Morte cardiaca, qualsiasi infarto del miocardio e sanguinamento maggiore [Periodo di tempo: 18 mesi] L'endpoint co-primario è il composito determinato durante 18 mesi di follow-up (superiorità). Endpoint secondario: Composto di morte cardiaca, MI, trombosi dello stent e TLR [Periodo di tempo: 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni] Composto di morte cardiaca, MI, trombosi dello stent e TLR - Morte cardiaca o infarto miocardico [Periodo di tempo: Morte cardiaca o infarto miocardico] 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni.

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosi dello stent [Periodo di tempo: Trombosi dello stent] 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni - Morte per tutte le cause [Periodo di tempo: Morte per tutte le cause] 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni. - TLR [Periodo di tempo: Rivascolarizzazione delle lesioni target] 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni. - TVR [Periodo di tempo: Rivascolarizzazione dei vasi target] 1, 6, 12 e 18 mesi, e a 2, 3, 4 e 5 anni. - Sanguinamento maggiore (definizione ARC) [Periodo di tempo: Sanguinamento maggiore (definizione ARC)] 1, 6, 12 e 18 mesi.
<p>Criteria di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti</p>	<p>A) Pazienti che presentano una sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del segmento ST: Sintomi ischemici sospettati di rappresentare una sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del segmento ST (UAP / NSTEMI) definita come: Nuova insorgenza di dolore toracico ischemico caratteristico che si verifica a riposo o nell'ambito di un esercizio minimo (di durata superiore a 10 minuti) e che si prevede di gestire con una strategia invasiva, E almeno uno dei seguenti;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambiamenti ECG compatibili con una nuova ischemia (sottoslivellamento del segmento ST di almeno 1 mm o soprasslivellamento transitorio del segmento ST o soprasslivellamento del segmento ST di ≤ 1 mm o inversione dell'onda T maggiore di 2 mm in almeno 2 derivazioni contigue). • Troponina I o T già elevata sopra il limite superiore della norma. • I pazienti > 60 anni di età con ECG normale all'ammissione sono ammissibili a condizione che ci sia un alto grado di certezza che i sintomi presentati dal paziente siano dovuti a un'ischemia miocardica. Questi pazienti devono avere prove documentate di precedente malattia coronarica (CAD) con almeno una delle seguenti: precedente MI, precedente PCI o CABG Test da sforzo positivo, altre prove di CAD. <p>B) Pazienti che presentano un infarto miocardico con soprasslivellamento del segmento ST (STEMI) Sintomi ischemici che si sospetta rappresentino un infarto miocardico da soprasslivellamento del segmento ST definito come: Pazienti che si presentano con segni o sintomi di MI acuto e pianificati per essere gestiti con una strategia invasiva con l'intenzione di eseguire una PCI durante il ricovero indice. Cambiamenti ECG compatibili con STEMI: soprasslivellamento del segmento ST persistente (>2 mm in due derivazioni contigue o > 1 mm in almeno due derivazioni degli arti), o nuovo blocco di branca sinistra, o onda Q in due derivazioni contigue.</p> <p>Consenso informato scritto per tutti i pazienti</p> <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età < 18 anni • Sopravvivenza prevista < 1 anno • Allergia ad aspirina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelol • Allergia alle eparine, agli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o alla bivalirudina

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
	<ul style="list-style-type: none"> • Allergia all'everolimus • Emorragia attiva o aumento significativo del rischio di emorragia • Necessità di stent di lunghezza superiore a 28 mm • Necessità di stent di diametro > 4,0 mm • Precedente chirurgia di bypass coronarico (CABG) • Lesione aorto-ostiale • Precedente stenting coronarico del vaso target • Terapia di trombolisi • Shock cardiogeno, <p>Intervento chirurgico pianificato entro 12 mesi dalla PCI, a meno che la doppia terapia antiplastrinica non possa essere mantenuta per tutto il periodo perisurgico</p>
Numero di soggetti arruolati,	1491 partecipanti
Popolazione di studio:	<p>Per TITAN OPTIMAX: 989 pazienti: - Età Media: 62,7 anni - Femmina 244 (24,7%)</p> <p>Per SYNERGY: 502 pazienti: - Età Media: 62,6 anni - Femmina 119 (23,7%)</p>
Riassunto dei metodi dello studio	<p>Uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico (Identificatore su ClinicalTrials.gov: NCT02049229), sarà condotto in centri interventistici in Finlandia (sei centri), Francia (cinque centri) e Olanda (due centri), includendo un totale di 1800 pazienti. Tutti i pazienti saranno visti alla visita ambulatoriale o contattati per telefono dopo 1, 6, 12 e 18 mesi. In seguito, ci sarà un contatto annuale fino a 5 anni dalla randomizzazione, con la registrazione di morte cardiaca, MI, trombosi dello stent, lesione target e rivascolarizzazione dei vasi, morte non cardiaca e complicanze maggiori di sanguinamento. Il ricercatore o un infermiere dello studio esaminerà la cartella clinica del paziente e incontrerà il paziente presso l'ambulatorio o farà la telefonata</p>
Sintesi dei risultati:	<p><u>Beneficio clinico:</u> Basso tasso di morte cardiaca dopo angioplastica 0,6% a 18 mesi per TITAN OPTIMAX Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo angioplastica (2,2%) a 18 mesi per TITAN OPTIMAX</p> <p>Equivale all'1,8% a 12 mesi: Equivale all'2,2% a 18 mesi:</p> <p><u>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</u> - <u>MACE:</u> 12 mesi: 6,3% per OPTIMAX BAS rispetto al 7% per SYNERGY EES 18 mesi: 7,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 8,8% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Morte cardiaca</u> 12 mesi: 0,5% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,6% per SYNERGY EES 18 mesi: 0,6% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,6% per SYNERGY EES</p>

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
	<p>- <u>Infrazione non fatale del miocardio:</u> 12 mesi: 1,8% per OPTIMAX BAS rispetto al 4,6% per SYNERGY EES (p = 0,004) 18 mesi: 2,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 5,0% per SYNERGY EES (p = 0,004)</p> <p>- <u>Morte non cardiaca</u> 12 mesi: 0,4% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 0,5% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,2% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Trombosi dello stent</u> 12 mesi: 1,0% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 1,0% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,2% per SYNERGY EES</p> <p><u>Prestazioni cliniche:</u></p> <p>- <u>Successo dello stent:</u> 99,7% per OPTIMAX BAS rispetto al 99% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Successo procedurale:</u> 97,6% per OPTIMAX BAS rispetto al 97,4% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>TLR ischemia guidata:</u> 12 mesi: 5,4% per OPTIMAX BAS rispetto al 3,4% per SYNERGY EES 18 mesi: 5,8% per OPTIMAX BAS rispetto al 4,4% per SYNERGY EES</p> <p>TVR ischemia guidata 12 mesi: 1,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 1,3% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,2% per SYNERGY EES</p> <p>Restenosi residua Non disponibile</p>
Limitazioni dello studio	<p>In primo luogo, la maggiore limitazione è il fatto che il numero di pazienti inizialmente previsto era diminuito dopo che l'analisi ad interim ha mostrato un tasso di eventi inferiore al previsto. Questo potrebbe potenzialmente aver favorito il raggiungimento della non inferiorità per l'endpoint primario.</p> <p>In secondo luogo, la scelta di un diverso endpoint primario a 12 mesi e di un endpoint co-primario a 18 mesi come definito nel protocollo iniziale può essere messo in discussione, ma è stato giustificato dal crescente riconoscimento della rilevanza clinica del sanguinamento rispetto all'esito</p> <p>In terzo luogo, il fatto di non aver eseguito un follow-up angiografico di routine può spiegare l'assenza di un segnale di efficacia (TLR) a favore del DES. Tuttavia, il follow-up angiografico di routine non viene eseguito nella pratica quotidiana</p> <p>In quarto luogo, lo studio era sottopotenziato per affrontare i singoli eventi di sicurezza ed efficacia; qualsiasi significatività statistica della dimensione dell'effetto relativo per questi eventi dovrebbe essere interpretata come ipotesi</p> <p>Quinto, riportiamo un più elevato tasso combinato di ST definito e probabile nello studio TIDES-ACS per il braccio EES rispetto ad alcuni studi precedenti (cioè lo studio EXAMINATION).</p>

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
	Infine, è necessario un follow-up esteso oltre i 18 mesi per determinare se la dimensione dell'effetto osservato del risultato persiste al follow-up a lungo termine.
Malfunzionamenti / sostituzioni dei dispositivi	Il mancato funzionamento dello stent è stato definito come incapacità di inserire o dispiegare lo stent dello studio nella lesione in questione. Per TITAN OPTIMAX: Mancato inserimento dello stent 3 (0,3%) Per SYNERGY: Mancato inserimento dello stent 5 (1,0%)

5.3 Sintesi generale delle prestazioni cliniche e di sicurezza

a) Sicurezza di TITAN OPTIMAX

La sicurezza clinica dichiarata per i sistemi di stent TITAN OPTIMAX è definita come non inferiore agli stent a rilascio di farmaci per quanto riguarda il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e la trombosi dello stent.

La sicurezza del dispositivo si basa sui risultati combinati di eventi cardiovascolari maggiori MACE (morte cardiaca, IM, rivascolarizzazione della lesione target (TLR)) a 12 mesi di follow-up.

L'evidenza degli studi randomizzati controllati mostra una simile incidenza di MACE in BAS (Helistent TITAN 2 e TITAN OPTIMAX) e DES, ma una minore incidenza di trombosi dello stent e una minore incidenza di IM con BAS a 1 anno e 5 anni, in tutti i pazienti ma in particolare in ACS.

Rispetto all'Helistent TITAN 2, i valori di MACE a 12 mesi riportati per il TITAN OPTIMAX (6,3% n. 1, 5,3% n. 2, 6,3% n. 3, e 3,6% n. 5) sembrano inferiori ai valori riportati per l'Helistent TITAN 2 (14,5%, ⁴7,2% ⁵, 21,1% ⁶), mentre la ST definita è comparabile per entrambi i dispositivi (Helistent 2: 0% ⁷, 0,3% ⁸ e 0,7% ⁹).

Inoltre, i risultati sono congruenti con i valori ottenuti a 12 mesi per il dispositivo simile PRO-Kinetic Energy: MACE riportato al 4,9% ¹⁰ e ST riportato allo 0,6% ¹¹ e 1,3% ¹².

Sulla base di questi risultati, i sistemi di stent TITAN OPTIMAX sono considerati non inferiori agli stent a rilascio di farmaco per quanto riguarda il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e la trombosi dello stent, fornendo quindi una prova ragionevole che i sistemi di stent TITAN OPTIMAX raggiungono i loro obiettivi di sicurezza.

b) Prestazioni di TITAN OPTIMAX

Lo stent coronarico TiTAN OPTIMAX ha la capacità di riaprire le arterie stenotiche quando viene utilizzato e di ridurre al minimo la restenosi post-operatoria (grazie al suo specifico rivestimento TiNO).

⁴ López-Mínguez et al., « A Randomized Study to Compare Bioactive Titanium Stents and Everolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients (TITANIC XV) ».

⁵ Angioi et al., « French Ministry of Health Prospective Multicentre Study Using Bio-Active Stents Coated with Titanium Nitride Oxide ».

⁶ Pilgrim et al., « Comparison of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents with Zotarolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization a Randomized Controlled Trial ».

⁷ López-Mínguez et al., « A Randomized Study to Compare Bioactive Titanium Stents and Everolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients (TITANIC XV) ».

⁸ Angioi et al., « French Ministry of Health Prospective Multicentre Study Using Bio-Active Stents Coated with Titanium Nitride Oxide ».

⁹ Pilgrim et al., « Comparison of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents with Zotarolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization a Randomized Controlled Trial ».

¹⁰ Erbel et al., « Prospective, Multi-Center Evaluation of a Silicon Carbide Coated Cobalt Chromium Bare Metal Stent for Percutaneous Coronary Interventions ».

¹¹ Erbel et al.

¹² Roncalli et al., « Paclitaxel Drug-Coated Balloon After Bare-Metal Stent Implantation, an Alternative Treatment to Drug-Eluting Stent in High Bleeding Risk Patients (The Panelux Trial) ».

La prestazione del dispositivo si basa sul tasso di successo procedurale, definito come stenosi residua inferiore al 30%, e sul tasso di rivascularizzazione delle lesioni target (TLR) a 12 mesi.

I dati recuperati dalla verifica della letteratura e gli studi forniti hanno permesso di:

- dimostrare che il tasso di successo della procedura¹³ riportato per gli stent TITAN OPTIMAX, sono sempre superiori al 97%, sono coerenti rispetto ai diversi studi e sono paragonabili al tasso di successo ottenuto con gli stent a rilascio di farmaco.
- dimostrare che i tassi di rivascularizzazione della lesione target (TLR) variano rispetto a un altro studio a seconda del periodo di follow-up preso in considerazione. Per quanto riguarda i dati di follow-up a 1 anno, i tassi della TLR sono equivalenti nello studio per la prima volta sull'uomo (3,1%), nello studio TIOMAX (2,9%), e nel TITANIUM (2,4%), mentre appare un po' più alto nei risultati preliminari del TIDE-ACS (5,4%). Anche i tassi della TLR non sono significativamente diversi tra TITAN OPTIMAX (2,9%) e il suo predecessore Helistent 2 (3,7%), come mostrato nello studio TIOMAX. I tassi di TLR complessivi sono rimasti piuttosto bassi, ed equivalgono ai tassi di TLR riportati per gli stent a rilascio di farmaco.
- ha dimostrato che TITAN-OPTIMAX ha permesso una guarigione vascolare soddisfacente e un adeguato risultato di efficacia a 12 mesi in pazienti con lesioni coronariche de novo in termini di successo procedurale, guarigione vascolare e tasso di rivascularizzazione durante il follow-up (n. 3);
- ha dimostrato una buona efficacia in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) in termini di successo procedurale (TIOMAX n. 2,) e almeno comparabile successo procedurale, TLR e TVR rispetto a EES (n. 1).

Le informazioni fornite dal post-commercializzazione evidenziano che i reclami degli utenti ricevuti da quando il TITAN OPTIMAX è stato lanciato nel 2013 non hanno sollevato alcuna preoccupazione riguardo alle prestazioni del dispositivo.

- I risultati degli studi post-commercializzazione e della sorveglianza post-commercializzazione relativi a TITAN OPTIMAX dimostrano l'adeguato raggiungimento delle prestazioni del sistema stent TITAN OPTIMAX alle sue dichiarazioni di prestazione.

c) Profilo di beneficio/rischio di TITAN OPTIMAX

I principali benefici clinici attesi dalle prestazioni dello stent coronarico TiTAN OPTIMAX sono la prevenzione di un attacco di cuore (infarto miocardico) o la riduzione delle conseguenze di un attacco di cuore. Inoltre, lo stenting è una procedura minimamente invasiva che non richiede un'anestesia generale e un intervento chirurgico importante per il paziente.

➤ Per quanto riguarda la procedura minimamente invasiva:

Il modo d'azione relativo al dispositivo, la procedura d'uso riportata nei dati clinici sul dispositivo e la descrizione del principio PCI nello stato dell'arte permettono di sostenere il beneficio clinico di "procedura minimamente invasiva che non richiede anestesia generale e interventi chirurgici importanti". Questo beneficio è inoltre congruente con i dati e le procedure di stenting riportati negli studi clinici sui dispositivi di riferimento, dispositivo simile e dispositivo Helistent 2 precedente analizzato nello stato dell'arte.

➤ Concernente la prevenzione di un attacco di cuore (infarto del miocardio) o la minimizzazione delle conseguenze dell'attacco di cuore";

➤

L'analisi dei dati clinici su TITAN OPTIMAX permette inoltre di affermare che:

- il tasso di infarto miocardico (IM) non fatale risultante per TITAN OPTIMAX o è uguale allo 0,2% (n. 5) immediatamente dopo la procedura;

¹³ Il tasso di successo della procedura è specificamente definito in ogni studio.

- o varia dallo 0,5% al 3,1% 12 mesi dopo la procedura
- o è uguale al 2,2% a 18 mesi dopo la procedura nello studio TIDE-ACS
- o è riportato come significativamente inferiore ai valori ottenuti per SYNERGY EES (n. 1: 1.8% rispetto al 4,6% a 12 mesi; 2,2% rispetto al 5% a 18 mesi).
- il tasso di morte cardiaca dopo angioplastica risultante per TITAN OPTIMAX
 - o è uguale allo 0,5% (n. 5) immediatamente dopo la procedura;
 - o varia dallo 0,5% al 1,8% 12 mesi dopo la procedura
 - o è uguale allo 0,6% 18 mesi dopo la procedura nel TIDE-ACS
 - o è riportato come significativamente inferiore ai valori ottenuti per SYNERGY EES (n. 1: 0.5% rispetto al 1,6% a 12 mesi; 0,6% rispetto al 2,6% a 18 mesi).

I dati clinici sul dispositivo valutato permettono di affermare che il tasso di MACE a 12 mesi riportato per TITAN OPTIMAX è coerente tra gli studi (n. 1, n. 2, n. 3) e non significativamente diverso da quello del dispositivo di riferimento EES nello studio randomizzato TIDE-ACS (n. 1);

Inoltre, i dati post-commercializzazione attualmente disponibili forniscono prove ragionevoli che i rischi residui associati all'uso dei sistemi stent TITAN OPTIMAX sono accettabili:

- I risultati degli studi post-commercializzazione specifici per TITAN OPTIMAX dimostrano un profilo di sicurezza adeguato in termini di complicanze procedurali ed eventi cardiovascolari post-procedurali come infarti miocardici, trombosi dello stent e morte (n. 1, n. 2, n. 3);
- Una meta-analisi effettuata sui risultati recuperati da 5 studi clinici randomizzati (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS e TIDES ACS) mostra che il BAS (compreso TITAN OPTIMAX) sembra offrire un'efficacia/rischio migliore del DES;
- Le valutazioni sulle prestazioni condotte sugli stent TITAN OPTIMAX in condizioni d'uso normali hanno evidenziato un'ottima accettazione da parte dei clienti e adeguati risultati di sicurezza peri-procedurale;
- Ad oggi, sono stati utilizzati in tutto il mondo circa 96.500 TITAN OPTIMAX con un basso tasso di reclami da parte degli utenti e nessuno dei reclami ricevuti ha sollevato alcuna preoccupazione riguardo alla sicurezza del dispositivo

In conclusione, i rischi associati al sistema stent TITAN OPTIMAX, se usato come previsto, sono accettabili se valutati rispetto ai benefici per i pazienti,

5.4 Follow-up clinico post-commercializzazione

Il metodo utilizzato per raccogliere i dati al fine di garantire un follow-up clinico post-commercializzazione. Consiste nell'effettuare ogni anno:

- Screening della letteratura:
- Eventuali pubblicazioni scientifiche, abstracts, articoli pertinenti a dispositivi simili o equivalenti identificati tramite ricerca su database dedicati (come PubMed, google scholar), abbonamento a newsletter online (PCRonline, interventional news, TCT magazine).
- Partecipazione annuale al congresso internazionale
 - Verifica dei database di vigilanza per dispositivi simili o equivalenti come il database MAUDE, il database ANSM
 - Raccolta e analisi dei dati dei reclami e della vigilanza
 - Studi clinici (se necessario)
 - Valutazione eseguita da medici

6 POSSIBILI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

I trattamenti per la malattia coronarica di solito comportano cambiamenti nello stile di vita e, se necessario, farmaci e alcune procedure mediche:

- **Trattamento farmacologico:** può includere farmaci che modificano il colesterolo, antitrombotici, anti-ischemici e farmaci profilattici o sintomatici per la riduzione dei lipidi.

- **Stent a rilascio di farmaco per l'intervento coronarico percutaneo (PCI):** Gli stent a rilascio di farmaco consistono in una piattaforma di stent metallico con rilascio controllato di farmaci antiproliferativi, per lo più regolati da polimeri di superficie.

Gli stent a rilascio di farmaco sono un'alternativa a TITAN OPTIMAX. Va notato che nonostante i DES di nuova generazione abbiano migliorato i risultati clinici rispetto ai DES di prima generazione, c'è ancora una preoccupazione per la trombosi tardiva dello stent legata ai DES associata a una preoccupazione per la DAPT a lungo termine e i rischi di sanguinamento.

Rispetto a TITAN OPTIMAX, 3 studi randomizzati (TiTAX-AMI, BASE-ACS, TiDES-ACS) in ACS hanno dimostrato la non inferiorità della sua tecnologia di stent TiNO rispetto ai DES di prima generazione (Taxus, Boston Scientific), ai DES di seconda generazione (Xience V, Abbott) e ai DES di terza generazione (Synergy, Boston Scientific) in termini di efficacia (MACE o eventi avversi cardiovascolari maggiori).

Infine, va notato che lo stent attivo biologico di terza generazione TiTAN Optimax ha dimostrato la sua superiorità rispetto ai DES di terza generazione a 18 mesi di follow-up in termini di sicurezza (morte cardiaca, AMI, emorragia maggiore).

• **Bypass con innesto dell'arteria coronaria (CABG):** Il CABG consiste nell'utilizzare i vasi sanguigni da un'altra parte del corpo e collegarli ai vasi sanguigni sopra e sotto l'arteria ristretta, bypassando l'arteria coronaria ristretta o ostruita. Uno o più vasi sanguigni possono essere utilizzati, a seconda della gravità e del numero di blocchi. I vasi sanguigni sono di solito arterie del braccio o del petto, o vene delle gambe.

Come menzionato nelle linee guida ESC/EACTS del 2018 dal consenso degli esperti sulla rivascolarizzazione miocardica, se la terapia medica, la PCI o il CABG devono essere preferiti per trattare le CAD (Cardiopatia coronarica), dovrebbe dipendere dai rapporti rischio-beneficio di queste strategie di trattamento, ponderando i rischi di morte periprocedurale, infarto miocardico e ictus rispetto ai miglioramenti della qualità della vita legata alla salute, nonché alla libertà a lungo termine da morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione ripetuta.

La decisione del trattamento appropriato per il paziente dipende quindi dal parere del medico.

7 RIFERIMENTO A NORME ARMONIZZATE E SPECIFICHE COMUNI

HEXACATH applica le seguenti norme armonizzate e specifiche comuni pubblicate nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea:

- EN ISO 11135:2014 - Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Ossido di etilene - Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo di routine di un processo di sterilizzazione per dispositivi medici.
- EN ISO 11737-2 2020 Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Metodi microbiologici - Parte 2: Prove di sterilità eseguite nella definizione, convalida e mantenimento di un processo di sterilizzazione.

Altre norme applicate da HEXACATH non sono ancora state armonizzate con il regolamento (UE) 2017/745

Sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza per i pazienti

Indice

1	IDENTIFICAZIONE DEL DISPOSITIVO E INFORMAZIONI GENERALI.....	24
1.1	Nome commerciale del dispositivo	24
1.2	Nome e indirizzo del produttore.....	24
1.3	UDI-DI di base	24
1.4	Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato (CE) relativo al dispositivo	24
2	DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO	24
2.1	Descrizione del dispositivo.....	24
2.2	Attrezzatura consigliata.....	26
3	DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO	27
3.1	Destinazione d'uso	27
3.2	Indicazioni e popolazione target.....	27
3.3	Controindicazioni	27
4	RISCHI E AVVERTENZE	28
4.1	Rischi residui ed effetti indesiderati	28
4.2	Avvertenze e precauzioni	29
4.3	Altro aspetto rilevante della sicurezza.....	30
5	SINTESI DELLA VALUTAZIONE CLINICA E DEL FOLLOW-UP CLINICO POST-COMMERCIALIZZAZIONE.....	30
5.1	Contesto clinico del dispositivo:	30
5.2	Dati clinici:	31
5.2.1	OPTIMAX per la prima volta sull'uomo:	31
5.2.2	Discussione sulla sicurezza dichiarata	34
5.2.3	Discussione sulle prestazioni dichiarate	34
5.2.4	Discussione su benefici/rischi	35
5.3	Follow-up clinico post-commercializzazione.....	36
6	POSSIBILI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE	36
7	RIFERIMENTO A NORME ARMONIZZATE E SPECIFICHE COMUNI	37
8	ABBREVIAZIONI.....	39

Questa Sintesi delle prestazioni cliniche e di sicurezza (SSCP) ha lo scopo di fornire al pubblico l'accesso ad una sintesi aggiornata dei principali aspetti delle prestazioni cliniche e di sicurezza del dispositivo. Le informazioni presentate di seguito sono destinate a pazienti o persone non specializzate. Una sintesi più estesa delle prestazioni cliniche e di sicurezza predisposta per gli operatori sanitari si trova nella prima parte del presente documento.

La SSCP non ha l'obiettivo a fornire consigli generali sul trattamento di una particolare condizione medica. Si prega di contattare il proprio operatore sanitario in caso di domande sulla propria condizione medica o sull'uso del dispositivo nella propria situazione. Questa SSCP non è destinata a sostituire la Scheda dell'impianto o le Istruzioni per l'uso per fornire informazioni sull'uso sicuro del dispositivo.

Dopo queste informazioni c'è una sintesi per i pazienti.

1 IDENTIFICAZIONE DEL DISPOSITIVO E INFORMAZIONI GENERALI

1.1 Nome commerciale del dispositivo

I nomi commerciali sono TITAN OPTIMAX

1.2 Nome e indirizzo del produttore

Nome e indirizzo del produttore legale sono i seguenti:

- Nome: HEXACATH (sede centrale)
- Indirizzo: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANCIA

1.3 UDI-DI di base

L'UDI-DI di base di TITAN OPTIMAX è: 037003857OPT00015T

1.4 Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato (CE) relativo al dispositivo

TITAN OPTIMAX ha ricevuto il marchio CE nel 2011.

2 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

2.1 Descrizione del dispositivo

a) Descrizione generale

Gli stent TITAN OPTIMAX sono un dispositivo medico prodotto da HEXACATH che consiste in uno stent espandibile a palloncino rivestito di nitruro di titanio, premontato su un catetere di inserimento a scambio rapido.

Lo stent è realizzato in lega di cobalto-cromo L605, che consiste in una lega di cobalto*, cromo, tungsteno e nichel. Si tratta di uno stent tubulo-modulare flessibile, inseribile per mezzo di un catetere a palloncino.

È rivestito con un rivestimento di ossido di nitruro di titanio (rivestimento TiNO) su tutta la sua superficie.

Questo rivestimento di ossido di nitrato di titanio è composto da strati multipli di Titanio (Ti), Nitrato di titanio (TiN) e Titanio Ossido Nitrico (TiNO). Lo spessore nominale del rivestimento è di 120 nm ed è in contatto diretto con l'arteria del paziente. La percentuale di superficie dell'arteria in contatto con il rivestimento TiNO varia dal 14% fino al 23% a seconda del diametro dello stent.

Il catetere di inserimento su cui è premontato lo stent è composto principalmente da una punta distale flessibile, palloncino e tubi in polimeri (poliammide, poliestere) e un ipotubo in acciaio inossidabile. La superficie esterna è rivestita da un rivestimento idrofilo non attivo.

Il palloncino ha due marcatori radiopachi in platino/iridio, prossimali e distali, per identificare la posizione dello stent sul palloncino.

Due marcatori prossimali situati a 90 e 100 cm dall'estremità distale aiutano a valutare la posizione del catetere in relazione alla punta di un catetere guida utilizzato per approcci radiali, brachiali o femorali.

Il catetere di erogazione è dotato di una porta luer-lock prossimale in policarbonato per il collegamento a un dispositivo di gonfiaggio.

Gli stent TITAN OPTIMAX sono sterili, sterilizzati con gas ossido di etilene, solo per uso singolo e confezionati in unità singole. Può venire conservato fino a 5 anni

b) Descrizione generale dei principali elementi funzionali

I dispositivi di endoprotesi coronarica TITAN OPTIMAX sono composti da:

- Una punta
- Un palloncino
- Uno stent a crimpare
- Un catetere
- Bande di marcatori
- Uno scarico della trazione
- Un hub per collegare il sistema di gonfiaggio

c) Materiali o sostanze a contatto con i tessuti del paziente

I seguenti materiali sono a contatto con i tessuti e il sangue del paziente:

- Per quanto riguarda il catetere:
 - Policarbonato
 - Acciaio inossidabile
 - Rivestimento in PTFE
 - Poliammide
 - Polietilene
 - Acrilico
- Per quanto riguarda lo stent:
 - Ossido di nitrato di titanio

d) Principio di funzionamento e modalità d'azione

Il sistema di stent coronarico premontato TITAN OPTIMAX permette di trattare la contrazione locale delle arterie coronarie causata da alcune malattie come l'arteriosclerosi, che possono impedire la circolazione del sangue. Il principio generale di queste protesi permanenti è l'inserimento di una rete metallica nella zona danneggiata per mantenere il dotto aperto ad un diametro normale. Si tratta di una struttura cilindrica a rete che può essere impiantata e che in seguito si adatta alle pareti del vaso mantenendo la permeabilità per i rami laterali.

Questo prodotto tratta l'accorciamento locale delle arterie coronarie, permettendo una rivascolarizzazione miocardica per i pazienti che mostrano un'ischemia miocardica legata a una coronaropatia.

Viene introdotta una guaina nell'inguine (o occasionalmente nel braccio). Attraverso questa guaina, un lungo tubo flessibile di plastica morbida o catetere guida viene fatto avanzare e la punta morbida viene posizionata nell'apertura dell'arteria coronaria. Il tubo misura da 2 a 3 mm di diametro. La punta morbida del catetere è diretta o controllata quando il cardiologo fa avanzare e ruotare delicatamente l'estremità del catetere che si trova all'esterno del paziente.

Una volta che la punta morbida del catetere è posizionata all'interno dell'apertura dell'arteria coronaria, le immagini del filmato a raggi X vengono registrate durante l'iniezione del materiale di contrasto.

Dopo aver valutato le immagini del filmato a raggi X, il cardiologo stima la dimensione dell'arteria coronaria e seleziona il tipo di catetere a palloncino e di filo guida che verrà utilizzato durante l'intervento.

Il filo guida, che è un filo estremamente sottile con una punta flessibile, viene inserito attraverso la guida del catetere e nell'arteria coronaria. La punta del filo viene poi guidata attraverso il blocco e fatta avanzare oltre. Il cardiologo controlla il movimento e la direzione del filo guida manipolando delicatamente l'estremità che si trova all'esterno del paziente. Questo filo ora serve come "guida" o binario sul quale il sistema dello stent con catetere a palloncino può essere fatto avanzare fino alla lesione target e lo stent viene inserito nella lesione.

Poi, il palloncino viene gonfiato collegandolo a uno speciale dispositivo di sgonfiaggio. Viene utilizzata una miscela di soluzione salina e materiale di contrasto per gonfiare il palloncino e dispiegare lo stent. Per venire localizzato, il catetere a palloncino presenta anche dei marcatori metallici. Questo aiuta il cardiologo a conoscere la posizione. Il palloncino viene tenuto gonfiato per alcuni secondi e poi sgonfiato.

Il palloncino sgonfiato e il filo guida vengono ritirati quando il cardiologo è soddisfatto dei risultati. Al termine dell'intervento vengono presi degli angiogrammi finali o le immagini radiografiche animate. Il catetere guida viene quindi ritirato.

La guaina viene fissata all'inguine con una sutura e il paziente viene riportato nella sua stanza.

Come viene montato lo stent:

Prima di applicare uno stent, il chirurgo inizia generalmente con un'angioplastica. Si tratta di gonfiare un palloncino sul segmento di arteria danneggiato, in modo da aprirlo sufficientemente per introdurre lo stent.

Il risultato dell'angioplastica non è perfetto: l'arteria è ancora ostruita e il flusso di sangue limitato.

Il chirurgo ha poi la possibilità di impiantare uno stent. Lo stent è montato su un catetere dotato di un palloncino e viene così guidato verso il tratto di arteria ostruito.

Il palloncino viene gonfiato, il che dispiega lo stent al diametro desiderato.

Poi il palloncino viene sgonfiato e il catetere viene ritirato. Poiché la forma dello stent è stata alterata, esso rimane in posizione incastrato contro le pareti del vaso.

In questo modo lo stent mantiene l'arteria completamente aperta, permettendo un passaggio libero per il sangue.

2.2 Attrezzatura consigliata

- Un kit per incisione
- Catetere guida di dimensioni adeguate: I cateteri guida 5F, con un lume interno minimo di 0,058" (1,47 mm), consentono l'avanzamento degli stent TiTAN OPTIMAX premontati da 2,0 mm a 4,0 mm di diametro. I cateteri guida 6F, con un lume interno minimo di 0,064" (1,62 mm),

permettono l'avanzamento degli stent TITAN OPTIMAX premontati da 4,5 e 5,0 mm di diametro).

- Una guida coronarica di 0,014" di lunghezza appropriata
- Una siringa appropriata
- Una valvola di emostasi di dimensioni adeguate
- Un rubinetto a 3 vie
- Un dispositivo di gonfiaggio
- Soluzione fisiologica eparinizzata
- Agente di contrasto diluito con soluzione fisiologica in un rapporto 1:1
- Un ago di risciacquo

3 DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO

3.1 Destinazione d'uso

Lo stent TITAN OPTIMAX è destinato ad essere impiantato nelle arterie coronarie native o negli innesti dei vasi.

3.2 Indicazioni e popolazione target

a) Indicazioni

TITAN OPTIMAX è indicato per migliorare i diametri luminali coronarici in pazienti adulti con cardiopatia ischemica sintomatica, compresi i pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI/NSTEMI, angina instabile) e pazienti con diabete mellito concomitante dovuto a lesioni coronariche *de novo*. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello stent (da 7 mm a 38 mm) con un diametro del vaso di riferimento da 2,0 a 5,0 mm.

b) Popolazione di pazienti prevista

Il sistema di stent TITAN OPTIMAX è indicato per venire impiantato in pazienti adulti con cardiopatia ischemica sintomatica, compresi i pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI/NSTEMI, angina instabile) e pazienti con diabete mellito concomitante dovuto a lesioni coronariche *de novo*.

c) Popolazione di utenti prevista

TITAN OPTIMAX è destinato ad essere usato in pazienti con sintomi clinici di ischemia miocardica legati alla condizione patologica di una o più arterie coronarie e che sono considerati candidati alla rivascolarizzazione miocardica.

TITAN OPTIMAX deve essere impiantato da medici tecnicamente qualificati nell'angioplastica coronarica e che possono assistere da medici in grado di trattare le principali complicanze cliniche con la chirurgia cardiaca.

3.3 Controindicazioni

- Controindicato in pazienti che non possono ricevere una terapia anticoagulante e/o antiplastrinica
- Allergia agli agenti di contrasto.
- Paziente con ipersensibilità o allergia nota all'ossido di nitruro di titanio (TiNO)
- Intervento chirurgico importante nelle due settimane precedenti, parto, incisione di un vaso incomprimibile o biopsia.
- Storia di sanguinamento.

- Gravidanza.
- Lesioni prossimali a un segmento non trattabile, che limitano significativamente il flusso sanguigno.
- Lesioni fibrose o calcificate, refrattarie alla dilatazione (resistenti alle pre-dilatazioni ad alta pressione di 20 Bar).
- Nella restenosi da stent in lesioni coronariche.
- L'impianto in vasi tortuosi con accesso limitato al sito da trattare, la malattia vascolare diffusa con flusso ridotto e le lesioni situate dopo angoli acuti possono presentare situazioni difficili per l'applicazione dello stent.

4 RISCHI E AVVERTENZE

4.1 Rischi residui ed effetti indesiderati

Contattare il proprio operatore sanitario se si riscontrano effetti collaterali legati al dispositivo o al suo utilizzo o se si è preoccupati per i rischi. Questo documento non è destinato a sostituire una consultazione con il proprio professionista della salute, se necessario.

Nel processo di gestione dei rischi realizzato da HEXACATH, sono stati controllati e gestiti tutti i rischi. Tutti i rischi residui sono stati analizzati. Il rapporto beneficio/rischio di ogni singolo rischio è a favore del beneficio. Inoltre, tutti i rischi relativi all'uso dei dispositivi TITAN OPTIMAX sono stati ridotti a un livello accettabile o tollerabile e il rischio residuo complessivo è sufficientemente basso per mettere sul mercato il dispositivo con un rapporto beneficio/rischio favorevole.

Tutti i rischi residui sono menzionati nelle istruzioni per l'uso di TITAN OPTIMAX nella sezione Avvertenze e precauzioni.

Gli effetti avversi osservati provengono dallo studio clinico ¹⁴TIDES-ACS, dal registro TIOMAX¹⁵ e dallo studio OPTIMAX "per la prima volta sull'uomo"¹⁶. Sono riassunti nella tabella qui sotto.

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX per la prima volta sull'uomo
Follow-up a 1 mese			
Morte		1,4% (7/511)	
Morte cardiaca		1% (5/511)	
Trombosi dello stent (certa o probabile)		0,4% (2/511)	
Follow-up a 12 mesi			
Morte per tutte le cause	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Morte non cardiaca	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)
Morte cardiaca	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)
Trombosi dello stent (certa o probabile)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Infarto miocardico (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)

¹⁴ Tonino P. et al., Titanium-Nitride-Oxide-Coated versus Everolimus-Eluting Stents in acute coronary syndrome the randomized TIDES-ACS-Trial, JACC Cardiovascular Intervention

¹⁵ López-Mínguez JR. et al, TIOMAX; A Spanish Multicenter Registry of the real-world use of the Titanium Optimax biostent, Catheter Cardiovascular Intervention

¹⁶ Karjalainen PP. et al, Clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated cobalt chromium stents in patients with de novo coronary lesions: 12-month results of the OPTIMAX first-in-man study, Catheter Cardiovascular Intervention

Rivascolarizzazione delle lesioni bersaglio (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Rivascolarizzazione dei vasi bersaglio (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Sanguinamento maggiore	1,2% (12/989)		
Follow-up a 18 mesi			
Morte per tutte le cause	1,1% (11/989)		
Morte non cardiaca	0,5% (5/989)		
Morte cardiaca	0,6% (6/989)		
Trombosi dello stent (certa o probabile)	1,1% (11/989)		
Infarto miocardico (MI)	2,2% (22/989)		
Rivascolarizzazione delle lesioni bersaglio (TLR)	5,8% (57/989)		
Rivascolarizzazione dei vasi bersaglio (TVR)	7,1% (70/989)		
Sanguinamento maggiore	1,4% (14/989)		

I potenziali effetti avversi associati alla procedura di stenting includono, ma non sono limitati a:

- Reazione allergica ai mezzi di contrasto, ai farmaci antiaggreganti piastrinici e/o anticoagulanti, al rivestimento TiNO dello stent
- Angina
- Fistola arterovenosa
- Aritmie, compresa la fibrillazione ventricolare
- Sanguinamento
- Spasmo dell'arteria coronaria
- Morte
- Embolia
- Febbre
- Emorragia o ematoma
- Ipotensione/ipertensione
- Infezione, locale o sistemica (sepsi)
- Infarto miocardico (MI)
- Necessità di un intervento immediato di bypass coronarico
- Lesione, perforazione, rottura e/o dissezione dei vasi e/o delle arterie coronarie,
- Restenosi dell'arteria dilatata
- Migrazione dello stent
- Trombosi dello stent

4.2 Avvertenze e precauzioni

a) Avvertenze

- TITAN OPTIMAX deve essere impiantato solo presso ospedali o cliniche autorizzate ad eseguire l'angioplastica coronarica e da medici con esperienza tecnica nell'angioplastica coronarica che possono essere assistiti da medici in grado di trattare complicanze cliniche importanti con la chirurgia cardiaca.
- Controllare la data di scadenza sulla confezione che protegge la sterilità del prodotto. Non utilizzare il dispositivo se la data di scadenza è trascorsa.
- Non risterilizzare, riprocessare e/o riutilizzare il dispositivo. Non riutilizzare se non si è riusciti a fare passare lo stent. La risterilizzazione, il ritrattamento e/o il riutilizzo possono compromettere le prestazioni e l'integrità del dispositivo. Tali azioni possono provocare la

contaminazione del dispositivo e/o causare un'infezione del paziente o un'infezione incrociata. HEXACATH non può essere ritenuta responsabile di qualsiasi danno accidentale, diretto o consequenziale derivante dalla risterilizzazione o dal riutilizzo del prodotto.

- Assicurarsi dell'integrità del catetere prima dell'uso.
- Non utilizzare se lo stent o il catetere risultano danneggiati (perdita, rottura, incrinatura, stent allentato, stent non centrato sul palloncino ecc.)
- Osservare le condizioni asettiche durante tutte le fasi di utilizzo.
- Non usare tamponi di garza; le fibre possono danneggiare lo stent.
- Non allentare e stringere nuovamente lo stent su un altro catetere. Non riposizionare lo stent sul suo catetere.
- Non utilizzare gas, aria o altri liquidi per gonfiare il pallone oltre a quelli raccomandati nel manuale di istruzioni.
- Non gonfiare mai il palloncino prima del posizionamento finale dello stent a una pressione superiore a 0,5 bar. Questo potrebbe far sì che lo stent si apra prematuramente e non riesca ad avanzare nell'arteria.
- Non gonfiare il pallone oltre la pressione di scoppio nominale (RBP). Questo aumenta il rischio di rottura del palloncino, che può portare all'occlusione del vaso, all'intrappolamento del palloncino e alle complicanze associate.
- Il catetere deve essere osservato in fluoroscopia durante tutta la procedura.
- Non spostare mai in avanti il palloncino con uno stent premontato senza essersi previamente assicurati che lo stent sia perfettamente attaccato al palloncino. Questo potrebbe comportare la perdita dello stent prima del suo dispiegamento nel vaso e potrebbe portare a un infarto miocardico acuto o alla morte.
- Gli stent possono causare artefatti da risonanza magnetica nucleare (RMI) a causa della distorsione del campo magnetico. Questi artefatti causati dalla lega di cobalto-cromo dello stent sono paragonabili a quelli causati da punti chirurgici metallici. Per ridurre al minimo il rischio di migrazione dello stent sotto un forte campo magnetico, si raccomanda di eseguire un esame di risonanza magnetica nucleare solo dopo la completa endotelizzazione dello stent, cioè almeno tre mesi dopo l'impianto.

b) Precauzioni

- Utilizzare il dispositivo prima della data di scadenza.
- Conservare al di sopra di 0 °C e al di sotto di 40 °C, al riparo dalla luce e dall'umidità.
- Non utilizzare se la confezione stata aperta o risulta danneggiata.
- Prima di eseguire l'angioplastica, controllare che il dispositivo funzioni correttamente e che sia della misura e della forma giusta per la procedura. Non usare il dispositivo se è presente qualche danno o se c'è qualche dubbio sulla sua integrità.
- Prima di inserire il catetere, somministrare la dose appropriata di anticoagulante coronarico e vasodilatatore.
- Controllare che lo scarico dell'aria in ogni sistema sia completo e che non ci siano perdite nei vari collegamenti.

4.3 Altro aspetto rilevante della sicurezza

TITAN OPTIMAX non è stato soggetto ad alcuna azione correttiva di sicurezza sul campo.

5 SINTESI DELLA VALUTAZIONE CLINICA E DEL FOLLOW-UP CLINICO POST-COMMERCIALIZZAZIONE

5.1 Contesto clinico del dispositivo:

I primi materiali utilizzati per gli stent erano metalli come l'acciaio inossidabile, il tantalio, il nitinol (una lega di nichel-titanio) e la lega di cobalto-cromo. Questi materiali hanno il vantaggio di una rapida ri-endotelizzazione ma hanno anche lo svantaggio di indurre una restenosi neointimale. Il titanio ha dimostrato una biocompatibilità superiore rispetto all'acciaio inossidabile, all'oro o al cobalto-cromo, come l'alta resistenza alla corrosione e le caratteristiche di bassa reazione dei tessuti.

TITAN OPTIMAX (rif. LCIM) ha ricevuto il marchio CE nell'ottobre 2011 ed è la quarta generazione di sistemi di stent coronarici premontati sviluppati da Hexacath dal 1999. Le prime tre generazioni sono Helistent (stent di acciaio inossidabile nudo) seguite da Helistent TITAN e Helistent TITAN 2 (stent di acciaio inossidabile rivestiti con TiNO. L'Helistent TITAN 2 è stato sottoposto a diversi test clinici: TITAX AMI, BASE ACS, TITANIC XV, registri: TIOMAX, EVIDENCE I e EVIDENCE II, e meta-analisi che hanno ampiamente permesso di sostenere le prestazioni cliniche e la sicurezza del dispositivo).

Il sistema di stent TITAN OPTIMAX è stato sviluppato sulla base della tecnologia Helistent TITAN 2. TITAN 2 era uno stent realizzato in acciaio inossidabile 316L. Interamente rivestito di TiNO. TITAN OPTIMAX è uno stent di cobalto-cromo interamente rivestito di TiNO. Il Titanio Ossido Nitrico presenta alcune proprietà interessanti come la barriera di diffusione, l'inerzia, la durezza e l'adesione. È interessante notare che alcuni studi hanno dimostrato che il NO impedisce l'aggregazione piastrinica e riduce la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Inoltre, i rivestimenti di Titanio Ossido Nitrico (TiNO) hanno anche dimostrato una diminuzione dell'adesione delle piastrine e una riduzione del legame con il fibrinogeno, permettendo un'affinità minima per l'adesione delle cellule batteriche e dei tessuti.

Alcuni studi clinici sono stati condotti su TITAN OPTIMAX per raccogliere informazioni sulla sua sicurezza, le prestazioni e confermare il suo beneficio.

5.2 Dati clinici:

La valutazione clinica dei sistemi a stent TITAN OPTIMAX è supportata da studi clinici su TITAN OPTIMAX e da informazioni di follow-up e sorveglianza post-commercializzazione inerenti a TITAN OPTIMAX stesso. Gli studi clinici sono denominati OPTIMAX per la prima volta sull'uomo e, TIOMAX e TIDES-ACS.

5.2.1 OPTIMAX per la prima volta sull'uomo:

Nome dello studio	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)
Titolo della pubblicazione	12-Month Results of the OPTIMAX First-in-Man Study
Periodo e durata	Gennaio 2013 a Luglio 2013
Identità del dispositivo	Stent OPTIMAX™ (Hexacath, Parigi, Francia)
Obiettivi dello studio	Esplorazione del risultato clinico a 12 mesi dello stent OPTIMAX rivestito di nitruro di titanio e ossido di carbonio basato sulla piattaforma di cobalto-cromo nel trattamento di pazienti con lesioni coronariche <i>de novo</i> .
Numero di pazienti	224 partecipanti
Sintesi dei risultati:	<p><u>Beneficio clinico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Basso tasso di morte cardiaca dopo l'angioplastica (1,30%) - Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo l'angioplastica (3,10%) <p><u>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>MACE</u> : ±6,3% - <u>Morte cardiaca</u>: ±1,30% - <u>Infrazione non fatale del miocardio</u>: ±3,10%

Nome dello studio	# 3 OPTIMAX first man (studio completato)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Morte non cardiaca</u>: $\pm 0,90\%$ - <u>Trombosi dello stent</u>: $\pm 0\%$ <p><u>Prestazioni cliniche:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Successo dello stent</u>: (impianto riuscito con stenosi residua $< 20\%$ e flusso finale TIMI 3, assenza di dissezione o trombosi): $\pm 100\%$ - <u>Successo procedurale</u>: 100% (nessuna dissezione o trombosi) - <u>TLR ischemia guidata</u>: $\pm 3,10\%$ - <u>TVR ischemia guidata</u>: Non disponibile - <u>Restenosi residua</u>: $\pm 0\%$

Nome dello studio	# 2 TIOMAX (studio completato)
Titolo della pubblicazione	TIOMAX: A Spanish Multicenter Registry of the real-world use of the Titanium OptiMAX® biostent
Periodo e durata	Dal 1° marzo 2013 al 31 luglio 2014
Identità del dispositivo	OPTIMAX (Hexacath, Parigi, Francia) TITAN 2 (Hexacath, Parigi, Francia)
Obiettivi dello studio	Lo scopo dello studio era quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia del nuovo stent bioattivo in cobalto-cromo Titan Optimax® (Hexacath, Francia) con il suo predecessore, Titan-2
Numero di pazienti	784 pazienti (273 pazienti con stent Titan-2 e 511 pazienti con uno stent Optimax)
Sintesi dei risultati:	<p><u>Beneficio clinico:</u> Basso tasso di morte cardiaca dopo angioplastica (1,8%) a 12 mesi per TTITAN OPTIMAX Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo l'angioplastica (2,5 %) a 18 mesi per TTITAN OPTIMAX</p> <p><u>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</u></p> <p>-<u>MACE</u>: Non disponibile</p> <p>-<u>Morte cardiaca:</u> 1 mese: 1% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 12 mesi: 1,8% per OPTIMAX BAS rispetto a 1,8% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>- <u>Infrazione non fatale del miocardio:</u> 1 mese: 0% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,4% per Helistent TITAN 2 BAS 12 mesi: 2,5% per OPTIMAX BAS rispetto a 3,3% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>- <u>Morte non cardiaca:</u> 1 mese: 1,4% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 12 mesi: 4,1% per OPTIMAX BAS rispetto a 5,5% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>-<u>Trombosi dello stent:</u> 1 mese: 0,4% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,4% per Helistent TITAN 2 BAS 12 mesi: 0,6% per OPTIMAX BAS rispetto a 0,7% per Helistent TITAN 2 BAS</p> <p><u>Prestazioni cliniche:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Successo dello stent</u>: Non disponibile - <u>Successo procedurale</u> 100% $97,3\%$ per OPTIMAX BAS rispetto a $94,7\%$ per Helistent TITAN 2 - <u>TLR ischemia guidata</u>: $2,9\%$ per OPTIMAX BAS rispetto a $3,7\%$ per Helistent TITAN 2 - <u>TVR ischemia guidata</u>: La TVR ha coinciso con la TLR - <u>Restenosi residua</u>: $RR > 20\%$ (fallimento procedurale) nel $2,7\%$ per OPTIMAX BAS rispetto al $5,3\%$ per Helistent TITAN 2

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
Titolo della pubblicazione	Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome I dati di dettaglio dell'articolo sono disponibili su JACC, PubMed, Science Direct Riferimento: NCT: NCT02049229
Periodo e durata	Gennaio 2014 - (stimato) Ottobre 2015
Identità del dispositivo	Stent OPTIMAX (dispositivo sperimentale) Stent SYNERGY (comparatore)
Obiettivi dello studio	Lo scopo dello studio prospettico, randomizzato e multicentrico è quello di confrontare il risultato clinico in pazienti che presentano ACS, trattati con PCI utilizzando Optimax-BAS rispetto a Synergy-EES. L'obiettivo secondario è quello di esplorare se l'uso di Optimax-BAS è superiore rispetto all'uso di Synergy-EES per quanto riguarda gli end point hard (morte cardiaca, IM e grave sanguinamento).
Sintesi dei risultati:	<p><u>Beneficio clinico:</u> Basso tasso di morte cardiaca dopo angioplastica 0,6% a 18 mesi per TTITAN OPTIMAX Basso tasso di infrazione miocardica non fatale dopo angioplastica (2,2%) a 18 mesi per TTITAN OPTIMAX</p> <p>Equivale all'1,8% a 12 mesi: Equivale all'2,2% a 18 mesi:</p> <p><u>Effetti collaterali dopo 12 mesi:</u></p> <p>- <u>MACE:</u> 12 mesi: 6,3% per OPTIMAX BAS rispetto al 7% per SYNERGY EES 18 mesi: 7,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 8,8% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Morte cardiaca</u> 12 mesi: 0,5% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,6% per SYNERGY EES 18 mesi: 0,6% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,6% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Infrazione non fatale del miocardio:</u> 12 mesi: 1,8% per OPTIMAX BAS rispetto al 4,6% per SYNERGY EES (p = 0,004) 18 mesi: 2,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 5,0% per SYNERGY EES (p = 0,004)</p> <p>- <u>Morte non cardiaca</u> 12 mesi: 0,4% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 0,5% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,2% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Trombosi dello stent</u> 12 mesi: 1,0% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 1,0% per OPTIMAX BAS rispetto al 2,2% per SYNERGY EES</p> <p><u>Prestazioni cliniche:</u></p> <p>- <u>Successo dello stent:</u> 99,7% per OPTIMAX BAS rispetto al 99% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>Successo procedurale:</u> 97,6% per OPTIMAX BAS rispetto al 97,4% per SYNERGY EES</p> <p>- <u>TLR ischemia guidata:</u></p>

Nome dello studio	# 1 Tides-ACS (Studio completato)
	<p>12 mesi: 5,4% per OPTIMAX BAS rispetto al 3,4% per SYNERGY EES 18 mesi: 5,8% per OPTIMAX BAS rispetto al 4,4% per SYNERGY EES</p> <p>TVR ischemia guidata 12 mesi: 1,2% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,0% per SYNERGY EES 18 mesi: 1,3% per OPTIMAX BAS rispetto al 1,2% per SYNERGY EES</p> <p>Restenosi residua Non disponibile</p>

5.2.2 Discussione sulla sicurezza dichiarata

La sicurezza clinica dichiarata per i sistemi di stent TITAN OPTIMAX è definita come non inferiore agli stent a rilascio di farmaci per quanto riguarda il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e la trombosi dello stent.

La sicurezza del dispositivo si basa sui risultati combinati di eventi cardiovascolari maggiori MACE (morte cardiaca, IM, rivascolarizzazione della lesione target (TLR)) a 12 mesi di follow-up.

L'evidenza degli studi randomizzati controllati mostra una simile incidenza di MACE in BAS (Helistent TITANT 2 e TITAN OPTIMAX) e DES, ma una minore incidenza di trombosi dello stent e una minore incidenza di IM con BAS a 1 anno e 5 anni, in tutti i pazienti ma in particolare in ACS.

Rispetto all'Helistent TITAN 2, i valori di MACE a 12 mesi riportati per il TITAN OPTIMAX (6,3% n. 1, 5,3% n. 2, 6,3% n. 3, e 3,6% n. 5) sembrano inferiori ai valori riportati per l'Helistent TITAN 2 (14,5%, 17,2%¹⁸, 21,1%¹⁹), mentre la ST definita è comparabile per entrambi i dispositivi (Helistent 2: 0%²⁰, 0,3%²¹ e 0,7%²²).

Inoltre, i risultati sono congruenti con i valori ottenuti a 12 mesi per il dispositivo simile PRO-Kinetic Energy: MACE riportato al 4,9%²³ e ST riportato allo 0,6%²⁴ e 1,3%²⁵.

Sulla base di questi risultati, i sistemi di stent TITAN OPTIMAX sono considerati non inferiori agli stent a rilascio di farmaco per quanto riguarda il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e la trombosi dello stent, fornendo quindi una prova ragionevole che i sistemi di stent TITAN OPTIMAX raggiungono i loro obiettivi di sicurezza.

5.2.3 Discussione sulle prestazioni dichiarate

¹⁷ López-Mínguez et al., « A Randomized Study to Compare Bioactive Titanium Stents and Everolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients (TITANIC XV) ».

¹⁸ Angioi et al., « French Ministry of Health Prospective Multicentre Study Using Bio-Active Stents Coated with Titanium Nitride Oxide ».

¹⁹ Pilgrim et al., « Comparison of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents with Zotarolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization a Randomized Controlled Trial ».

²⁰ López-Mínguez et al., « A Randomized Study to Compare Bioactive Titanium Stents and Everolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients (TITANIC XV) ».

²¹ Angioi et al., « French Ministry of Health Prospective Multicentre Study Using Bio-Active Stents Coated with Titanium Nitride Oxide ».

²² Pilgrim et al., « Comparison of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents with Zotarolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization a Randomized Controlled Trial ».

²³ Erbel et al., « Prospective, Multi-Center Evaluation of a Silicon Carbide Coated Cobalt Chromium Bare Metal Stent for Percutaneous Coronary Interventions ».

²⁴ Erbel et al.

²⁵ Roncalli et al., « Paclitaxel Drug-Coated Balloon After Bare-Metal Stent Implantation, an Alternative Treatment to Drug-Eluting Stent in High Bleeding Risk Patients (The Panelux Trial) ».

Le prestazioni dichiarate sono queste: Lo stent coronarico TiTAN OPTIMAX ha la capacità di riaprire le arterie stenotiche quando viene utilizzato e di ridurre al minimo la restenosi post-operatoria (grazie al suo specifico rivestimento TiNO).

La prestazione del dispositivo si basa sul tasso di successo procedurale, definito come stenosi residua inferiore al 30%, e sul tasso di rivascularizzazione delle lesioni target (TLR) a 12 mesi.

I dati recuperati dalla verifica della letteratura e gli studi forniti hanno permesso di:

- dimostrare che il tasso di successo della procedura²⁶ riportato per gli stent TITAN OPTIMAX, sono sempre superiori al 97%, sono coerenti rispetto ai diversi studi e sono paragonabili al tasso di successo ottenuto con gli stent a rilascio di farmaco.

- dimostrare che i tassi di rivascularizzazione della lesione target (TLR) variano rispetto a un altro studio a seconda del periodo di follow-up preso in considerazione. Per quanto riguarda i dati di follow-up a 1 anno, i tassi della TLR sono equivalenti nello studio per la prima volta sull'uomo (3,1%), nello studio TIOMAX (2,9%), e nel TITANIUM (2,4%), mentre appare un po' più alto nei risultati preliminari del TIDE-ACS (5,4%). Anche i tassi della TLR non sono significativamente diversi tra TITAN OPTIMAX (2,9%) e il suo predecessore Helistent 2 (3,7%), come mostrato nello studio TIOMAX. I tassi di TLR complessivi sono rimasti piuttosto bassi, ed equivalgono ai tassi di TLR riportati per gli stent a rilascio di farmaco.

Le evidenze cliniche hanno dimostrato che il sistema di stent TITAN OPTIMAX raggiunge le prestazioni previste durante le normali condizioni d'uso.

5.2.4 Discussione su benefici/rischi

I principali benefici clinici attesi dalle prestazioni di TITAN OPTIMAX sono la prevenzione di un attacco di cuore (infarto miocardico) o la riduzione delle conseguenze di un attacco di cuore. Inoltre, lo stenting è una procedura minimamente invasiva che non richiede un'anestesia generale e un intervento chirurgico importante per il paziente.

➤ Per quanto riguarda la procedura minimamente invasiva

Il modo d'azione relativo al dispositivo, la procedura d'uso riportata nei dati clinici sul dispositivo e la descrizione del principio PCI nello stato dell'arte permettono di sostenere il beneficio clinico di “procedura minimamente invasiva che non richiede anestesia generale e interventi chirurgici importanti”. Questo beneficio è inoltre congruente con i dati e le procedure di stenting riportati negli studi clinici sui dispositivi di riferimento, dispositivo simile e dispositivo Helistent 2 precedente analizzato nello stato dell'arte

➤ Concernente la prevenzione di un attacco di cuore (infarto del miocardio) o la minimizzazione delle conseguenze dell'attacco di cuore:

L'analisi dei dati clinici su TITAN OPTIMAX permette inoltre di affermare che:

- il tasso di infarto miocardico (IM) non fatale risultante per TITAN OPTIMAX
 - o è uguale allo 0,2% (n. 5) immediatamente dopo la procedura;
 - o varia dallo 0,5% al 3,1% 12 mesi dopo la procedura (n. 1, n. 2, n. 3, n. 5)
 - o è uguale al 2,2% a 18 mesi dopo la procedura nello studio TIDE-ACS(# 1)
 - o è riportato come significativamente inferiore ai valori ottenuti per SYNERGY EES (n. 1: 1.8% rispetto al 4,6% a 12 mesi; 2,2% rispetto al 5% a 18 mesi).

- il tasso di morte cardiaca dopo angioplastica risultante per TITAN OPTIMAX

²⁶ Il tasso di successo della procedura è specificamente definito in ogni studio.

- o è uguale allo 0,5% (n. 5) immediatamente dopo la procedura;
- o varia dallo 0,5% al 1,8% 12 mesi dopo la procedura (n. 1, n. 2, n. 3, n. 5)
- o è uguale allo 0,6% a 18 mesi dopo la procedura nel TIDE-ACS(# 1)
- o è riportato come significativamente inferiore ai valori ottenuti per SYNERGY EES (n. 1: 0.5% rispetto al 1,6% a 12 mesi; 0,6% rispetto al 2,6% a 18 mesi).

- I risultati degli studi post-commercializzazione specifici per TITAN OPTIMAX dimostrano un adeguato profilo di sicurezza in termini di complicanze procedurali ed eventi cardiovascolari post-procedurali come infarti miocardici, trombosi dello stent e morte;

- Una meta-analisi effettuata sui risultati recuperati da 5 studi clinici randomizzati (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS e TIDES ACS) mostra che il BAS (compreso TITAN OPTIMAX) sembra offrire un'efficacia/rischio migliore del DES;

- Le valutazioni sulle prestazioni condotte sugli stent TITAN OPTIMAX in condizioni d'uso normali hanno evidenziato un'ottima accettazione da parte dei clienti e adeguati risultati di sicurezza peri-procedurale;

- Ad oggi, sono stati utilizzati in tutto il mondo circa 96.500 TITAN OPTIMAX con un basso tasso di reclami da parte degli utenti e nessuno dei reclami ricevuti ha sollevato alcuna preoccupazione riguardo alla sicurezza del dispositivo

In conclusione, i rischi associati al sistema stent TITAN OPTIMAX, se usato come previsto, sono accettabili se valutati rispetto ai benefici per i pazienti,

5.3 Follow-up clinico post-commercializzazione

Il metodo utilizzato per raccogliere i dati al fine di garantire un follow-up clinico post-commercializzazione. Consiste nell'effettuare ogni anno:

- Screening della letteratura:

Eventuali pubblicazioni scientifiche, abstracts, articoli pertinenti a dispositivi simili o equivalenti identificati tramite ricerca su database dedicati (come PubMed, google scholar), abbonamento a newsletter online (PCRonline, interventional news, TCT magazine).

- Partecipazione annuale al congresso internazionale
- Verifica dei database di vigilanza per dispositivi simili o equivalenti come il database MAUDE, il database ANSM
- Raccolta e analisi dei dati dei reclami e della vigilanza
- Studi clinici (se necessario)
- Valutazione eseguita da medici

6 POSSIBILI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Quando si considerano trattamenti alternativi, si raccomanda di contattare il proprio medico curante che può prendere in considerazione la situazione individuale.

I trattamenti per la malattia coronarica di solito comportano cambiamenti nello stile di vita e, se necessario, farmaci e alcune procedure mediche:

- **Trattamento farmacologico:** può includere farmaci che modificano il colesterolo, antitrombotici, anti-ischemici e farmaci profilattici o sintomatici per la riduzione dei lipidi.

- **Stent a rilascio di farmaco per l'intervento coronarico percutaneo (PCI):** Il gli stent a rilascio di farmaco consistono in una piattaforma di stent metallico con rilascio controllato di farmaci antiproliferativi, per lo più regolati da polimeri di superficie.

Gli stent a rilascio di farmaco sono un'alternativa a TITAN OPTIMAX. Va notato che nonostante i DES di nuova generazione abbiano migliorato i risultati clinici rispetto ai DES di prima generazione, c'è ancora una preoccupazione per la trombosi tardiva dello stent legata ai DES associata a una preoccupazione per la DAPT a lungo termine e i rischi di sanguinamento.

Rispetto a TITAN OPTIMAX, 3 studi randomizzati (TiTAX-AMI, BASE-ACS, TiDES-ACS) in ACS hanno dimostrato la non inferiorità della sua tecnologia di stent TiNO rispetto ai DES di prima generazione (Taxus, Boston Scientific), ai DES di seconda generazione (Xience V, Abbott) e ai DES di terza generazione (Synergy, Boston Scientific) in termini di efficacia (MACE o eventi avversi cardiovascolari maggiori).

Infine, va notato che lo stent attivo biologico di terza generazione TiTAN Optimax ha dimostrato la sua superiorità rispetto ai DES di terza generazione a 18 mesi di follow-up in termini di sicurezza (morte cardiaca, AMI, emorragia maggiore).

• **Bypass con innesto dell'arteria coronaria (CABG):** Il CABG consiste nell'utilizzare i vasi sanguigni da un'altra parte del corpo e collegarli ai vasi sanguigni sopra e sotto l'arteria ristretta, bypassando l'arteria coronaria ristretta o ostruita. Uno o più vasi sanguigni possono essere utilizzati, a seconda della gravità e del numero di blocchi. I vasi sanguigni sono di solito arterie del braccio o del petto, o vene delle gambe.

Come menzionato nelle linee guida ESC/EACTS del 2018 dal consenso degli esperti sulla rivascolarizzazione miocardica, se la terapia medica, la PCI o il CABG devono essere preferiti per trattare le CAD (Cardiopatia coronarica), dovrebbe dipendere dai rapporti rischio-beneficio di queste strategie di trattamento, ponderando i rischi di morte periprocedurale, infarto miocardico e ictus rispetto ai miglioramenti della qualità della vita legata alla salute, nonchè alla libertà a lungo termine da morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione ripetuta.

La decisione del trattamento appropriato per il paziente dipende quindi dal parere del medico.

7 RIFERIMENTO A NORME ARMONIZZATE E SPECIFICHE COMUNI

HEXACATH applica le seguenti norme armonizzate e specifiche comuni pubblicate nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea:

- EN ISO 11135:2014 - Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Ossido di etilene - Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo di routine di un processo di sterilizzazione per dispositivi medici.
- EN ISO 11737-2 2020 Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Metodi microbiologici - Parte 2: Prove di sterilità eseguite nella definizione, convalida e mantenimento di un processo di sterilizzazione

Altre norme applicate da HEXACATH non sono ancora state armonizzate con il regolamento (UE) 2017/745

8 ABBREVIAZIONI

ACS: Sindrome coronarica acuta

AMI: Infarto miocardico acuto

BAS: "Stent bioattivi" (nome generico per gli stent rivestiti di TiNo, compresi HELISTENT TITAN 2 e TITAN OPTIMAX)

BMS: Stent metallico nudo

CABG: Bypass con innesto dell'arteria coronaria

EES: Stent a rilascio di Everolimus

ESC: Società Europea di Cardiologia

MACE: Eventi cardiovascolari maggiori

MAUDE: Database delle esperienze di produttori e utenti sull'utilizzo di dispositivi nelle strutture ospedaliere

MI: Infarto miocardico

NSTEMI: Infarto miocardico senza sopraslivellamento del segmento ST

ST: Trombosi dello stent

STEMI: Infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST

TiNO: Ossido di nitruro di titanio

TLR: Rivascolarizzazione delle lesioni target

TVR: Rivascolarizzazione dei vasi target