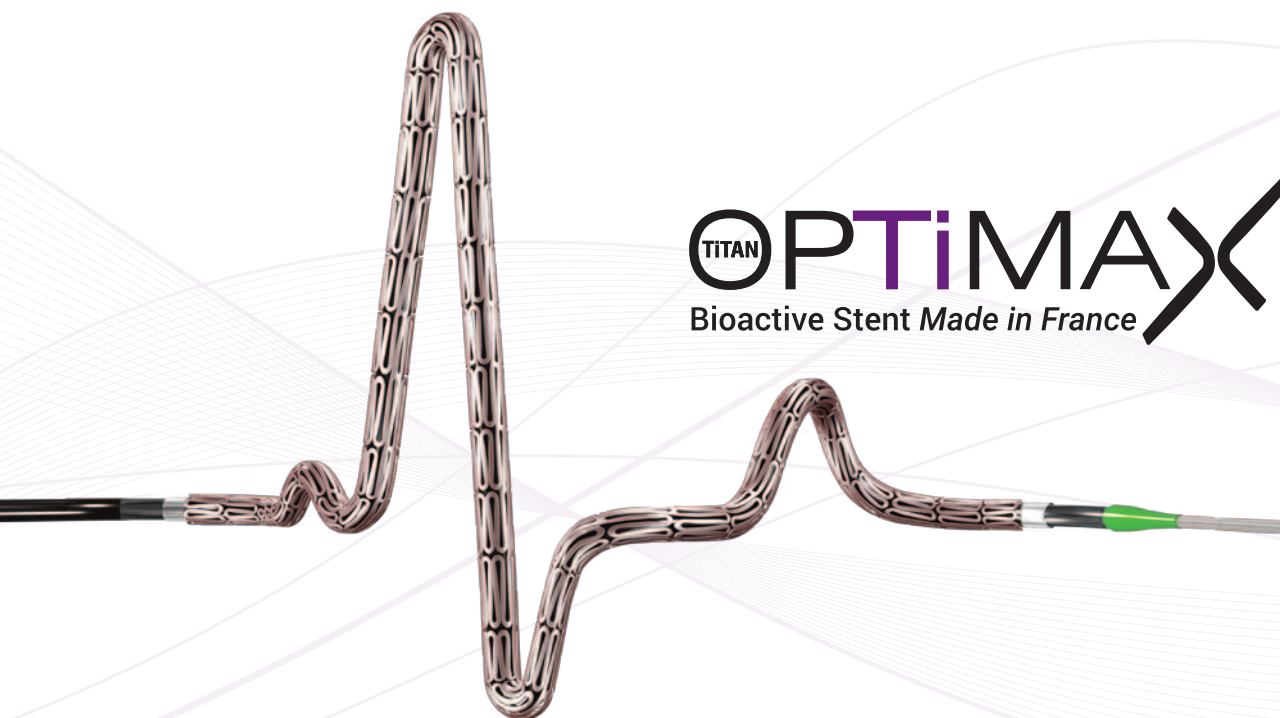


4 passage Saint Antoine
92500 Rueil-Malmaison
Tél.:01 41 39 01 92
Fax : 01 41 39 04 13

HEXACATH
PIONEER IN BIO ACTIVE COATING

Samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties **Ti TAN OPTIMAX**



TITAN OPTiMAX
Bioactive Stent *Made in France*

Samenvatting van veiligheid en klinische prestaties **voor gebruikers/beroepsbeoefenaren in de** **gezondheidszorg**

Inhoudsopgave

1	HULPMIDDELIDENTIFICATIE EN ALGEMENE INFORMATIE.....	3
1.1	Handelsnaam van het hulpmiddel	3
1.2	Naam en adres van de fabrikant	3
1.3	Uniek registratienummer van de fabrikant (SRN).....	3
1.4	Basic UDI-DI	3
1.5	Beschrijving van de nomenclatuur van het medische hulpmiddel	3
1.6	Klasse van het hulpmiddel.....	3
1.7	Jaar waarin het eerste certificaat (CE) voor het hulpmiddel is afgegeven	3
1.8	Naam van de aangemelde instantie en uniek identificatienummer	4
2	HULPMIDDELBESCHRIJVING.....	4
2.1	Beschrijving van het hulpmiddel.....	4
2.1	Verwijzing naar vorige generatie(s) en varianten.....	6
2.2	Aanbevolen uitrusting	7
3	BEOOGD GEBRUIK VAN HET HULPMIDDEL	7
3.1	Beoogd doel.....	7
3.2	Indicaties en doelpopulatie	7
3.3	Contra-indicaties	8
4	RISICO'S EN WAARSCHUWINGEN.....	8
4.1	Restrisico's en bijwerkingen	8
4.2	Waarschuwingen en voorzorgen	10
4.3	Ander relevant veiligheidsaspect.....	11
5	SAMENVATTING VAN DE KLINISCHE EVALUATIE EN DE KLINISCHE FOLLOW-UP NA HET IN DE HANDEL BRENGEN.....	11
5.1	Samenvatting van de klinische evaluatie.....	11
5.2	Samenvatting van de klinische evaluatie.....	12
	# 3 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen (voltooide studie).....	12
5.3	Algehele samenvatting van de klinische prestaties en veiligheid.....	19
5.4	Klinische follow-up na het in de handel brengen.....	22
6	MOGELIJKE THERAPEUTISCHE ALTERNATIEVEN.....	22
7	VERWIJZING NAAR GEHARMONISEERDE NORMEN EN GEMEENSCHAPPELIJKE SPECIFICATIES.....	23

Deze samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties is bedoeld om het publiek toegang te geven tot een bijgewerkte samenvatting van de belangrijkste aspecten van de veiligheid en klinische prestaties van het hulpmiddel.

De samenvatting van veiligheid en klinische prestatie is niet bedoeld ter vervanging van de gebruiksaanwijzing als het belangrijkste document om een veilig gebruik van het hulpmiddel te garanderen, en is ook niet bedoeld om diagnostische of therapeutische suggesties te geven aan beoogde gebruikers of patiënten.

De volgende informatie is uitsluitend bedoeld voor gebruikers/beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

1 HULPMIDDELIDENTIFICATIE EN ALGEMENE INFORMATIE

1.1 Handelsnaam van het hulpmiddel

De handelsnaam van het hulpmiddel is TITAN OPTIMAX

1.2 Naam en adres van de fabrikant

Naam en adres van de wettelijke fabrikant zijn de volgende:

- Naam: HEXACATH (Hoofdkantoor)
- Adres: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANKRIJK

1.3 Uniek registratienummer van de fabrikant (SRN)

Het unieke registratienummer van Hexacath is 340 075 787 00028

1.4 Basic UDI-DI

De Basic UDI-DI van TITAN OPTIMAX is: 037003857OPT00015T

1.5 Beschrijving van de nomenclatuur van het medische hulpmiddel

- Wereldwijde nomenclatuur voor medische hulpmiddelen (GMDN) Code

53616: Coronaire stent

- “Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici” (CND) Code

P0704020103: Vasculaire en cardiale endoprothesen

1.6 Klasse van het hulpmiddel

TITAN OPTIMAX-coronaire endoprothesen zijn medische hulpmiddelen van klasse III volgens de verordening 2017/745.

1.7 Jaar waarin het eerste certificaat (CE) voor het hulpmiddel is afgegeven

TITAN OPTIMAX kreeg in 2011 een CE-markering.

1.8 Naam van de aangemelde instantie en uniek identificatienummer

Het unieke identificatienummer en de naam van de aangemelde instantie die deze Samenvatting van veiligheid en klinische prestaties valideert, zijn de volgende:

- Naam: GMED
- Uniek identificatienummer: 0459

2 HULPMIDDELBESCHRIJVING

2.1 Beschrijving van het hulpmiddel

a) Algemene beschrijving

De TITAN OPTIMAX-stents zijn medische hulpmiddelen vervaardigd door HEXACATH, bestaande uit een met titaannitride-oxide gecoate, expandeerbare stent, die vooraf gemonteerd zijn op een katheter voor snelle vervanging.

De stent is gemaakt van een kobaltchroomlegering (L-605) die bestaat uit een kobalt*-, chroom-, wolfram- en nikkellegering. Het is een flexibele, modulaire, buisvormige stent, inzetbaar door middel van een ballonkatheter.

Het is over het gehele oppervlak gecoat met titaannitride-oxide coating (TiNO coating).

Deze coating van titaannitride-oxide is samengesteld uit meerdere lagen titanium of titaan (Ti), titaannitride (TiN) en titaannitride-oxide (TiNO). De nominale laagdikte is 120 nm en komt rechtstreeks in contact met de slagader van de patiënt. Het percentage oppervlak van de slagader in contact met de TiNO-coating varieert van 14% tot 23%, afhankelijk van de diameters van de stent.

De plaatsingskatheter waarop de stent vooraf is gemonteerd, bestaat voornamelijk uit een flexibele distale tip, een ballon en buizen gemaakt van polymeren (polyamide, polyether) en een roestvrijstalen hypotube. Het buitenoppervlak is gecoat met een niet-actieve hydrofiele coating.

De ballon heeft twee radiopake markeringen van platina/iridium, proximaal en distaal, om de plaatsing van de stent op de ballon te identificeren.

Twee proximale markeringen op 90 en 100 cm van het distale uiteinde helpen om de positie van de katheter te beoordelen ten opzichte van de tip van een geleidekatheter die wordt gebruikt voor radiale, brachiale of femorale benaderingen.

De plaatsingskatheter is uitgerust met een proximale Luer-lock poort gemaakt van polycarbonaat voor aansluiting op een opblaashulpmiddel.

De TITAN OPTIMAX-stents zijn steriel, gesteriliseerd met ethyleenoxidegas, voor eenmalig gebruik en verpakt in een afzonderlijke eenheid. De houdbaarheid is 5 jaar

**Opmerking: Ondanks de aanwezigheid van kobaltmateriaal dat meer dan 0,1 gew. % van de stent vertegenwoordigt en geclassificeerd is als CMR (kankerverwekkend, mutageen of giftig voor de voortplanting) type 1B volgens verordening (CE) 1272/2008, wordt niet verwacht dat deze stof in contact komt met het menselijk lichaam noch in het lichaam vrijkomt vanwege de aanwezigheid van de titaannitride-oxide coating die het hele oppervlak van de stent bedekt. Bijgevolg, vanwege de aanwezigheid van deze stof hoeven er geen bijzondere voorzorgsmaatregelen te worden genomen.*

b) Algemene beschrijving van de belangrijkste functionele elementen

TITAN OPTIMAX-coronaire endoprothesen zijn samengesteld uit:

- Een tip
- Een ballon
- Een krimpstent
- Een katheter
- Markeringsbanden
- Een trekontlasting
- Een hub om het opblaassysteem aan te sluiten

c) Materialen of stoffen die in contact komen met de weefsels van de patiënt

De volgende materialen komen in contact met de weefsels en het bloed van de patiënt:

- Voor de katheter:
 - Polycarbonaat
 - Roestvrij staal
 - PTFE-coating
 - Polyamide
 - Polyethyleen
 - Acrylaat
- Voor de stent:
 - Titaannitride-oxide

d) Werkingsprincipe en werkingsmechanisme

Het voorgesamonteerde TITAN OPTIMAX-coronaire stentsysteem maakt het mogelijk om plaatselijke samentrekkingen van coronaire arteriën te behandelen, veroorzaakt door bepaalde ziekten zoals arteriosclerose, die de bloedcirculatie kunnen belemmeren. Het algemene principe van deze permanente prothesen is het inbrengen van een buisje, gemaakt van metalen gaaswerk, in het beschadigde gebied om het kanaal op een normale diameter open te houden. Het is een buisje met een fijnmazige structuur dat kan worden geïmplantéerd en dat zich daarna aan de wanden van het vat aanpast, terwijl de doorlaatbaarheid voor de zijtakken behouden blijft.

Dit product behandelt het plaatselijk verkorten van kransslagaders, waardoor een myocardiële revascularisatie mogelijk is voor patiënten met myocardiële ischemie gerelateerd aan een coronaropathie. Een schede wordt in de lies (of soms in de arm) ingebracht. Via deze schede wordt een lange, flexibele, zachte plastic buis of geleidekatheter voortbewogen en de zachte tip wordt in de opening van de kransslagader geplaatst. De buis heeft een diameter van 2 tot 3 mm. De zacht afgeronde tip van de katheter wordt gericht of gecontroleerd wanneer de cardioloog het uiteinde van de katheter dat buiten de patiënt zit voorzichtig naar voren beweegt en draait.

Zodra de zacht afgeronde tip van de katheter in de opening van de kransslagader zit, worden röntgenfilmbeelden opgenomen tijdens de injectie van contrastmateriaal.

Na evaluatie van de röntgenfilmbeelden schat de cardioloog de grootte van de coronaire arterie en selecteert het soort ballonkatheter en voerdraad die tijdens de procedure zullen worden gebruikt.

De voerdraad, een extreem dunne draad met een flexibele tip, wordt door de kathetergeleider en in de kransslagader ingebracht. De tip van de draad wordt vervolgens over de verstopping geleid en er voorbij geschoven. De cardioloog regelt de beweging en richting van de voerdraad door het uiteinde dat buiten de patiënt zit voorzichtig te manipuleren. Deze draad dient nu als een "geleider" of spoor waarover het ballonkatheter-stentsysteem kan worden voortbewogen tot aan de doellaesie waar de stent bij de laesie kan worden gebracht.

Vervolgens wordt de ballon opgeblazen door hem aan te sluiten op een speciaal opblaashulpmiddel. Een mengsel van zoutoplossing en contrastmateriaal wordt gebruikt om de ballon op te blazen en de stent te plaatsen. De ballonkatheter heeft eveneens metalen markeringen die moeten worden gelokaliseerd. Dit helpt de cardioloog om de plaats te kennen. De ballon blijft enkele seconden opgeblazen en vervolgens laat de arts hem leeglopen.

De leeggelopen ballon en voerdraad worden teruggetrokken wanneer de cardioloog tevreden is met de resultaten. Definitieve angiogrammen of filmröntgenfoto's worden gemaakt na voltooiing van de procedure. De geleidekatheter wordt daarna teruggetrokken.

De schede wordt met een hecht draad aan de lies vastgemaakt en de patiënt wordt naar zijn of haar kamer gebracht.

Hoe wordt de stent geplaatst:

Voordat een stent wordt geplaatst, begint de chirurg over het algemeen met een angioplastiek. Dit omvat het opblazen van een ballon bij het beschadigde segment van de slagader, om deze voldoende te openen om de stent te kunnen inbrengen.

Het resultaat van angioplastiek is niet perfect: de slagader is nog steeds verstopt en de bloedstroom beperkt.

De chirurg heeft dan de optie om een stent te implanteren. De stent is gemonteerd op een met een ballon uitgeruste katheter en wordt zo naar het geblokkeerde deel van de slagader geleid.

De ballon wordt opgeblazen, waardoor de stent op de gewenste diameter wordt geplaatst.

Vervolgens laat de arts de ballon leeglopen en trekt hem met de katheter terug. Aangezien de vorm van de stent veranderd is, blijft die op zijn plaats zitten, vastgeklemd tegen de vaatwanden.

Op deze manier houdt de stent de slagader volledig open, waardoor het bloed vrije doorgang krijgt.

2.1 Verwijzing naar vorige generatie(s) en varianten

a) Verwijzing naar vorige generatie(s)

TITAN OPTIMAX is de derde generatie voorgemonteerde coronaire stentsystemen die door Hexacath sinds 1999 zijn ontwikkeld, de eerste twee generaties waren Helistent (kale roestvrijstalen stent) gevolgd door Helistent TITAN 2 (met TiNO (= Titanium Nitride Oxide) gecoate RVS stent).

TITAN OPTIMAX (voorheen TITAN III genoemd) is ontwikkeld op basis van de Helistent TITAN 2-technologie. De belangrijkste verschillen tussen beide systemen zijn het materiaal en het celontwerp van het stent platform, evenals enkele kleine verbeteringen in de voerkatheter, bedoeld om een betere afleverbaarheid te bereiken.

Terwijl de TITAN OPTIMAX-stent is gemaakt van een L605-legering, is de Helistent TITAN 2 gemaakt van 316L roestvrij staal. CoCr is geselecteerd vanwege de biocompatibiliteit, sterkte, non-ferromagnetisme en hoge weerstand tegen vermoeidheid en corrosie. De hogere sterkte van CoCr maakt dunnere stentsteunen mogelijk met behoud van een goede radiale sterkte. Het gebruik van dit materiaal maakt het mogelijk om het metalen oppervlak in contact met de vaatwand te verminderen om ontstekingsreacties af te remmen met behoud van de mechanische eigenschappen. Bovendien is het ontwerp van de stent verbeterd om een betere flexibiliteit en gemakkelijkere bevaarbaarheid in kronkelige vasculatuur te bereiken, terwijl de radiale kracht behouden blijft.

Net als TITAN 2 is TITAN OPTIMAX ook met TiNO gecoat.

b) Diverse configuraties en varianten

De TITAN OPTIMAX-hulpmiddelen zijn verkrijgbaar in tien stentlengtes: 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 32, 38 mm en in negen verschillende stentdiameters: 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 en 5,0 mm in de volgende combinaties:

Diameter (mm)	Lengtes (mm) (Grootte)	7	10	13	16	19	22	25	28	32	38
		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 Aanbevolen uitrusting

- Een punctieset
- Geleidekatheter van het juiste formaat: 5F-geleidekatheters, met een minimaal inwendig lumen van 0,058" (1,47 mm), maken het voortbewegen van de voormonteerde TiTAN OPTIMAX-stents van 2,0 mm tot 4,0 mm in diameter mogelijk. De 6F-geleidingskatheters, met een minimaal inwendig lumen van 0,064" (1,62 mm), maken het voortbewegen van de voormonteerde TiTAN OPTIMAX-stents met een diameter van 4,5 en 5,0 mm mogelijk.
- Een coronaire geleider van 0,014 inch van de juiste lengte
- Een geschikte injectiespuit
- Een hemostaseklep van de juiste maat
- Een driewegkraan
- Een opblaashulpmiddel
- Gehepariniseerde zoutoplossing
- Contrastmiddel verdund met een zoutoplossing in een verhouding van 1:1
- Een spoelnaald

3 BEOOGD GEBRUIK VAN HET HULPMIDDEL

3.1 Beoogd doel

De TITAN OPTIMAX-stent is bedoeld om in de native kransslagaders of bloedvattransplantaten.

3.2 Indicaties en doelpopulatie

a) Indicaties

De TITAN OPTIMAX is geïndiceerd voor het verbeteren van de coronaire lumenale diameters bij volwassen patiënten met symptomatische ischemische hartziekte, waaronder patiënten met een acuut myocardinfarct (STEMI/NSTEMI, instabiele angina) en patiënten met gelijktijdige diabetes mellitus als gevolg van de novo laesies van de kransslagader. De lengte van de behandelde laesie moet kleiner zijn dan de nominale stentlengte (7 mm tot 38 mm) met een standaarddiameter van het bloedvat van 2,0 tot 5,0 mm.

b) Beoogde patiëntenpopulatie

Het TITAN OPTIMAX-stentsysteem is bedoeld om te worden geïmplantéerd bij volwassen patiënten met symptomatische ischemische hartziekte, waaronder patiënten met een acuut myocardinfarct (STEMI/NSTEMI, instabiele angina) en patiënten met gelijktijdige diabetes mellitus als gevolg van de novo laesies van de coronaire arterie”.

c) Beoogde gebruikerspopulatie

TITAN OPTIMAX is bedoeld voor gebruik bij patiënten met klinische symptomen van myocardischemie die verband houden met de pathologische toestand van een of meer kransslagaders en die worden beschouwd als kandidaten voor myocardiale revascularisatie.

TITAN OPTIMAX moet worden geïmplantéerd door artsen die technisch gekwalificeerd zijn op het gebied van coronaire angioplastiek en die artsen kunnen assisteren die in staat zijn ernstige klinische complicaties te behandelen door middel van hartchirurgie.

3.3 Contra-indicaties

- Gecontra-indiceerd bij patiënten die geen anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers kunnen krijgen.
- Allergie voor contrastmiddelen.
- Patiënt met een bekende overgevoeligheid of allergie voor titaannitride-oxide (TiNO)
- Zware operatie in de afgelopen twee weken, bevalling, punctie van een onsamendrukbaar bloedvat of biopsie.
- Voorgeschiedenis van bloedingen.
- Zwangerschap.
- Laesies proximaal van een onbehandelbaar segment, waardoor de bloedstroom aanzienlijk wordt beperkt.
- Vezelige of verkalkte laesies, ongevoelig voor dilatatie (resistent tegen predilataties bij een hoge druk van 20 bar).
- Restenose in de stent bij laesies aan de kransslagaders.
- Implantatie in kronkelige bloedvaten met beperkte toegang tot de te behandelen plaats, diffuse vaatziekte met verminderde doorstroming en laesies die zich na scherpe hoeken bevinden, kunnen uitdagende situaties zijn voor het plaatsen van een stent.

4 RISICO'S EN WAARSCHUWINGEN

4.1 Restriscio's en bijwerkingen

In het door HEXACATH uitgevoerde risicomanagementproces zijn alle restriscio's geanalyseerd. De baten/risico verhouding van elk individueel risico blijft gunstig. Bovendien zijn alle risico's met betrekking tot het gebruik van de TITAN OPTIMAX-hulpmiddelen teruggebracht tot een aanvaardbaar of verdraaglijk niveau en is het totale restriscio laag genoeg om het hulpmiddel met een gunstig baten-risico evenwicht in de handel te brengen.

Alle restriscio's worden vermeld in de instructie voor het gebruik van TITAN OPTIMAX in de rubriek waarschuwingen en voorzorgen.

Waargenomen bijwerkingen zijn afkomstig van de klinische studie TIDES ACS ¹, het TIOMAX ²-register en de OPTIMAX-studie, een eerste studie bij mensen³. Deze zijn samengevat in de onderstaande tabel.

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX een eerste studie bij mensen
1 maand follow-up			
Dood		1,4% (7/511)	
Cardiale dood		1% (5/511)	
Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)		0,4% (2/511)	
12 maanden follow-up			
Dood door alle oorzaken	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Niet-cardiale dood	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)
Cardiale dood	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)
Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Myocardinfarct (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)
Revascularisatie van de doellaesie (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Revascularisatie van het doelbloedvat (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Majeure bloeding	1,2% (12/989)		
18 maanden follow-up			
Dood door alle oorzaken	1,1% (11/989)		
Niet-cardiale dood	0,5% (5/989)		
Cardiale dood	0,6% (6/989)		
Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)	1,1% (11/989)		
Myocardinfarct (MI)	2,2% (22/989)		
Revascularisatie van de doellaesie (TLR)	5,8% (57/989)		
Revascularisatie van het doelbloedvat (TVR)	7,1% (70/989)		
Majeure bloeding	1,4% (14/989)		

Mogelijke bijwerkingen geassocieerd met de stentingprocedure omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Allergische reactie op contrastmiddelen, bloedplaatjesaggregatieremmers en/of antistollingsmiddelen, stent met TiNO-coating
- Angina
- Arterioveneuze fistels
- Aritmie, waaronder ventriculaire fibrillatie
- Bloeding
- Coronaire arteriespasmen

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

- Dood
- Embolie
- Koorts
- Bloeding of hematoom
- Hypotensie/hypertensie
- Infectie, lokaal of systemisch (sepsis)
- Myocardinfarct (MI)
- Noodzaak van onmiddellijke coronaire bypass-operatie
- Vaat- en/of coronair letsel, perforatie, breuk en/of dissectie
- Restenose van de gedilateerde arterie
- Stentmigratie
- Stenttrombose
- Totale occlusie van een bloedvat en/of coronaire arterie

4.2 Waarschuwingen en voorzorgen

a) Waarschuwingen

- TITAN OPTIMAX mag alleen worden geïmplantéerd in ziekenhuizen of klinieken die bevoegd zijn om coronaire angioplastiek uit te laten voeren door artsen met technische expertise op het gebied van coronaire angioplastiek die kunnen worden bijgestaan door artsen die in staat zijn om belangrijke klinische complicaties met hartchirurgie te behandelen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op de verpakking om de steriliteit van het product te beschermen. Gebruik het hulpmiddel niet als de vervaldatum is verstreken.
- Hersteriliseer, herverwerk en/of hergebruik het hulpmiddel niet. Gebruik de stent niet opnieuw als het inbrengen niet lukt. Hersterilisatie, herverwerking en/of hergebruik kunnen de prestaties van het hulpmiddel en de integriteit ervan in gevaar brengen. Dergelijke acties kunnen leiden tot besmetting van het hulpmiddel en/of infectie van de patiënt of een kruisbesmetting veroorzaken. HEXACATH kan niet aansprakelijk worden gesteld voor enige onopzettelijke, directe of gevolgschade als gevolg van hersterilisatie of hergebruik van het product.
- Controleer voorafgaand aan gebruik de integriteit van de katheter.
- Gebruik het niet als de stent of katheter beschadigd is (lekkage, breuk, scheuren, losse stent, niet op de ballon gecentreerde stent enz.).
- Werk altijd onder aseptische omstandigheden tijdens alle gebruiksfasen.
- Gebruik geen gaasjes; de vezels kunnen de stent beschadigen.
- Maak de stent niet los en draai hem niet opnieuw aan op een andere katheter. Herpositioneer de stent niet opnieuw op de katheter.
- Gebruik geen ander gas, lucht of andere vloeistoffen om de ballon op te blazen dan die welke in de gebruiksaanwijzing worden aanbevolen.
- Blaas de ballon nooit op voordat de stent definitief geplaatst is met een druk van meer dan 0,5 bar. Dit kan ertoe leiden dat de stent voortijdig opengaat en niet door de arterie kan worden voortbewogen.
- Blaas de ballon niet op boven de nominale barstdruk (RBP). Dit verhoogt het risico op ballonbreuk, wat kan leiden tot vaatocclusie, beknelling van de ballon en bijbehorende complicaties.
- De katheter moet gedurende de hele procedure onder fluoroscopie worden waargenomen.
- Beweeg de ballon nooit met een voorgeïmplantéerde stent voorwaarts zonder ervoor te zorgen dat de stent perfect aan de ballon is bevestigd. Dit kan leiden tot het verliezen van de stent voordat deze in het bloedvat wordt ingezet en kan leiden tot een acuut myocardinfarct of de dood.
- Stents kunnen bij nucleaire magnetische resonantie (of MRI) artefacten veroorzaken als gevolg van magnetische veldvervalsing. Deze artefacten, die worden veroorzaakt door de legering van kobalt en chroom van de stent, zijn vergelijkbaar met die die worden veroorzaakt door metalen chirurgische clips. Om het risico op stentmigratie onder een sterk magnetisch veld tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen om een kernspinresonantieonderzoek

pas na volledige endothelialisatie van de stent uit te voeren, d.w.z. ten minste drie maanden na de implantatie.

b) Voorzorgsmaatregelen

- Gebruik het hulpmiddel vóór de vervaldatum.
- Bewaren boven 0°C en onder 40°C, beschermd tegen licht en vocht.
- Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd of geopend.
- Controleer voordat u de angioplastiek uitvoert of het hulpmiddel naar behoren werkt en of het de juiste grootte en vorm heeft voor de procedure. Gebruik het hulpmiddel niet als het beschadigd is of als er twijfel bestaat over de integriteit ervan.
- Voordat u de katheter inbrengt, dient u de juiste dosis antistollingsmiddel en vaatverwijder toe.
- Controleer of de luchtafvoer in elk systeem compleet is en of er geen lekken zijn in de verschillende aansluitingen

4.3 Ander relevant veiligheidsaspect

TITAN OPTIMAX is niet onderworpen aan corrigerende acties in verband met de veiligheid in het veld.

5 SAMENVATTING VAN DE KLINISCHE EVALUATIE EN DE KLINISCHE FOLLOW-UP NA HET IN DE HANDEL BRENGEN

5.1 Samenvatting van de klinische evaluatie

De klinische evaluatie van de TITAN OPTIMAX-stentsystemen wordt ondersteund door de klinische TITAN OPTIMAX-studies en de follow-up- en surveillancedegegevens na het in de handel brengen die inherent zijn aan TITAN OPTIMAX zelf.

De belangrijkste resultaten van de huidige klinische evaluatie van de TITAN OPTIMAX-stentsystemen zijn de volgende:

- De enquêtes die werden uitgevoerd over de prestaties van de TITAN OPTIMAX-stents in normale gebruiksomstandigheden toonden een zeer goede klantaanvaarding en betere prestatieresultaten in vergelijking met het Helistent TITAN2-predicaat;
- De openbaar beschikbare veiligheidsinformatie over concurrerende kale metalen coronaire stents wees niet op een significant probleem of een nieuw risico in verband met kale metalen coronaire stents in het algemeen;
- De resultaten van studies na het in de handel brengen van TITAN OPTIMAX tonen adequate prestaties en veiligheid van het hulpmiddel. Klinische studies specifiek voor TITAN OPTIMAX hebben een bevredigende vasculaire genezing en adequate klinische uitkomst na 12 maanden aangetoond bij patiënten met de novo coronaire laesies.

Daarnaast werden twee onderzoeken met TITAN OPTIMAX gepresenteerd, die aanvullend klinisch bewijs leverden vs. tweede generatie geneesmiddelaafgevend stents op een grotere populatie:

- Een onderzoek bedoeld om TITAN OPTIMAX te vergelijken met de everolimus-afgevend stent (Synergy) bij 1800 gerandomiseerde patiënten met acuut coronair syndroom;
- Een studie, die de neointima genezing na 1 en 6 maanden met de TITAN OPTIMAX-stent versus de Synergy-stent evalueerde met optische coherentietomografie (OCT), ook bij patiënten met acuut coronair syndroom.

Het klinische bewijsmateriaal liet toe om te stellen dat het TITAN OPTIMAX-stentsysteem onder normale gebruiksomstandigheden de beoogde prestaties bereikt;

Het klinische bewijs en de surveillance na het in de handel brengen ondersteunen dat het gebruik van de TITAN OPTIMAX de veiligheid van patiënten niet in gevaar brengt;

De state of the art en de klinische gegevens hebben het mogelijk gemaakt om aan te tonen dat het geclaimde klinische voordeel voor de TITAN OPTIMAX-stentsystemen congruent en vastgesteld is.

5.2 Samenvatting van de klinische evaluatie

Naam van de studie	# 3 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen (voltooide studie)
Titel van de publicatie	Resultaten na 12 maanden van de OPTIMAX-studie, een eerste studie bij mensen De gedetailleerde gegevens van het artikel zijn beschikbaar in PubMed
Locatie van de studie	Finland
Periode en duur	Van januari 2013 tot juli 2013
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX™ stent (Hexacath, Parijs, Frankrijk)
Beoogd gebruik van het hulpmiddel in het onderzoek	Patiënten met symptomatische coronaire atherosclerose en angiografisch gedocumenteerde significante stenose (ten minste 50% diameter stenose door visuele schatting) van een de novo laesie, in een native coronaire arterie of een coronaire bypass-operatie
Doelstellingen van de studie	Onderzoek van de klinische uitkomst na 12 maanden met de titaannitride-oxide gecoate OPTIMAX-stent gebaseerd op een kobalt-chroom gelegeerd platform bij de behandeling van patiënten met de novo coronaire laesies.
Opzet van de studie	Observationele, prospectieve, niet-vergelijkende, eerste studie bij mensen in één centrum
Primair(e) en secundair(e) eindpunt(en)	Het primaire eindpunt was een samenstelling van MACE na een follow-up van 12 maanden, gedefinieerd als het eerste optreden van een van de volgende voorvallen: cardiale dood, niet-fataal myocardinfarct (MI), of ischemie-gedreven TLR. De secundaire eindpunten waren de individuele componenten van het primaire eindpunt, niet-cardiale dood, ischemie-gedreven revascularisatie van het doelbloedvat (TVR) en definitieve ST na een follow-up van 12 maanden. ST werd beoordeeld volgens de criteria van duidelijke ST beschreven door het Academic Research Consortium.
Inclusie/exclusiecriteria voor de selectie van proefpersonen	Inclusiecriteria Patiënten met: -symptomatische coronaire atherosclerose - angiografisch gedocumenteerde significante stenose (ten minste 50% diameter stenose door visuele schatting) van een de novo laesie, in een native coronaire arterie of een coronaire bypass-operatie Exclusiecriteria Patiënten met: -congestief hartfalen of linkerventrikel systolische disfunctie (gedefinieerd als een linkerventrikel ejectiefractie <30%), -cardiogene shock, -chronische nierinsufficiëntie, eerdere revascularisatie van het -doelvat, -allergie voor aspirine, thienopyridines, heparine, glycoproteïne IIb IIIa-remmers, of bivalirudine -actieve bloeding, of een significante toename van het bloedingsrisico -levensverwachting van minder dan 12 maanden
Aantal geïncludeerde proefpersonen,	224 deelnemers
Studiepopulatie	De gemiddelde leeftijd van het cohort was 67 +/-8 jaar, 168 mannelijke proefpersonen (75%)
Samenvatting van de onderzoeksmethoden	Een observationeel prospectief onderzoek in één centrum werd uitgevoerd in een interventioneel centrum in Finland met in totaal 224 patiënten. De patiënten werden gedurende 12 maanden prospectief gevolgd door middel van een bezoek aan de kliniek of via telefoon met cardiologen om informatie te verkrijgen over hun klinische status, ziekenhuisopname en zowel invasieve als niet-invasieve diagnostische tests. Een coronaire

Naam van de studie	# 3 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen (voltooide studie)
	angiografie werd verricht bij patiënten die tijdens de follow-up recidiverende symptomen ontwikkelden. De beslissing om tijdens de follow-up verdere revascularisatie van de doellaesie uit te voeren met een coronaire angiografie was gebaseerd op klinische rechtvaardiging (hierboven beschreven). Alle patiëntgegevens die beschikbaar zijn uit ziekenhuisdossiers, elektronische databases van instellingen of verwijzende artsen, werden verzameld op casusrapportformulieren. Aan het einde van de follow-up werden alle casusrapportformulieren zorgvuldig beoordeeld om de kwaliteitscontrole van de geregistreerde gegevens te waarborgen. Een onafhankelijke commissie voor klinische voorvallen beoordeelde alle klinische voorvallen.
Samenvatting van de resultaten:	<p><u>Klinisch voordeel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Laag percentage cardiale dood na angioplastiek (1,30%) -Laag percentage niet-fataal myocardinfarct na angioplastiek (3,10%) <p><u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>MACE</u>: 6,3% - <u>Cardiale dood</u>: 1,30% - <u>Niet- fataal myocardinfarct</u>: 3,10% -<u>Niet-cardiale dood</u>: 0,90% - <u>Stenttrombose</u>: 0% <p><u>Klinische prestatie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>Succes van de stent</u>: (succesvolle implantatie met resterende stenose 20% en uiteindelijke coronaire flow (TIMI 3), afwezigheid van dissectie of trombose): 100% -<u>Procedureel succes</u> 100% (zonder dissectie of trombose) -<u>Ischemie-gedreven TLR</u>: 3,10% -<u>Ischemie-gedreven TVR</u> ; Niet beschikbaar -<u>Resterende restenose</u>: 0%
Beperkingen van de studie	De huidige studie was gebaseerd op een relatief klein cohort dat werd bestudeerd in een enkel centrum, met een relatief korte follow-up; daarom moeten de resultaten ervan met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Bovendien werden in deze eerste studie bij mensen stents ingezet in de novo laesies, die niet de echte praktijk weerspiegelen
deficiëntie van het hulpmiddel/ vervangingen	Er werd geen deficiëntie of vervanging van het hulpmiddel waargenomen.

Naam van de studie	# 2 TIOMAX (voltooide studie)
Titel van de publicatie	TIOMAX: Een Spaans multicenter-register van het gebruik van de Titanium OptiMAX®-biostent in de echte wereld De gedetailleerde gegevens van het artikel zijn beschikbaar in PubMed
Locatie van de studie	Spanje (21 centra)
Periode en duur	Van 1 maart 2013 tot 31 juli 2014
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX (Hexacath, Parijs, Frankrijk) TITAN 2 (Hexacath, Parijs, Frankrijk)
Beoogd gebruik van het hulpmiddel in het onderzoek	Percutane coronaire interventie
Doelstellingen van de studie	Het doel van de studie was om de veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe bioactieve stent van kobalt-chroom Titan Optimax® (Hexacath, Frankrijk) te vergelijken met zijn voorganger, Titan-2

Naam van de studie	# 2 TIOMAX (voltooide studie)
Opzet van de studie	Register van meerdere zorgpunten
Primair(e) en secundair(e) eindpunt(en)	Het primaire eindpunt van de studie was de incidentie van de samengestelde uitkomst van overlijden (D), niet-fataal acuut myocardinfarct (AMI), stenttrombose (ST) en revascularisatie van doellaesies (TLR). Secundaire eindpunten waren de incidentie van de afzonderlijke componenten, het op het hulpmiddelgeoriënteerde samengestelde eindpunt van falen van doellaesie (CD/AMI/TLR) en het niet-fatale samengestelde voorval, d.w.z. de combinatie AMI/ST/TLR.
Inclusie/exclusiecriteria voor de selectie van proefpersonen	Inclusiecriteria Het register omvat aanvankelijk 814 patiënten met symptomatische coronaire ziekte en angiografische laesies > 50% van de novo laesies Exclusiecriteria Exclusiecriteria waren revascularisatie van dezelfde arterie binnen de voorafgaande 9 maanden, implantatie van een andere stent dan de Titan 2 of de Optimax (afhankelijk van de studiefase) in de index procedure, het bestaan van een eerdere geneesmiddelfafgeevende stent of een kale metalen stent in het behandelde vat, een laesie in de bypass van de vena saphena, cardiogene shock of een levensverwachting van minder dan 1 jaar. Andere redenen voor exclusie waren allergie voor aspirine, thienopyridines of heparine en zwangerschap.
Aantal geïncludeerde proefpersonen,	784 patiënten (273 patiënten met een Titan 2-stent en 511 patiënten met een Optimax-stent)
Studiepopulatie:	Voor TITAN 2: 273 patiënten: - Gemiddelde leeftijd/ 66,2 jaar - Mannen 207 (75,8%) Voor TITAN OPTIMAX 511 patiënten: - Gemiddelde leeftijd: 65,6 jaar - Mannen 405 (79,3%)
Samenvatting van de onderzoeksmethoden	Het TIOMAX-register omvat 784 patiënten die een percutane coronaire interventie met deze stents hebben ondergaan in 21 Spaanse ziekenhuizen. Follow-up met controles in de polikliniek en/of via telefoon 1, 6 en 12 maanden nadat de interventie werd uitgevoerd door een onafhankelijke commissie voor klinische voorvallen. HEXACATH España sponsoorde de protocolontwikkeling en contracteerde een onafhankelijke Contract Research Organisatie (CRO) (ANAGRAM ESIC) om de elektronische gegevensverzameling te verwerken, te bewaken en te valideren. De CRO was ook verantwoordelijk voor het verzamelen van gegevens in geval van een klinisch voorval.
Samenvatting van de resultaten:	<u>Klinisch voordeel:</u> Laag percentage cardiale dood na angioplastiek (1,8%) na 12 maanden voor TITAN OPTIMAX Laag percentage niet-fataal myocardinfarct na angioplastiek (2,5 %) na 18 maanden TITAN OPTIMAX <u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u> <u>-MACE :</u> Niet beschikbaar <u>-Cardiale dood:</u> 1 maand: 1% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 12 maanden: 1,8% voor OPTIMAX BAS vs. 1,8% voor Helistent TITAN 2 BAS <u>-Niet-fataal myocardinfarct:</u> 1 maand: 0% voor OPTIMAX BAS vs. 0,4% voor Helistent TITAN 2 BAS % 12 maanden: 2,5% voor OPTIMAX BAS vs. 3,3% voor Helistent TITAN 2 BAS

Naam van de studie	# 2 TIOMAX (voltooide studie)
	<p><u>-Niet-cardiale dood:</u> 1 maand: 1,4% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 12 maanden: 4,1% voor OPTIMAX BAS vs. 5,5% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p><u>-Stenttrombose:</u> 1 maand: 0,4% voor OPTIMAX BAS vs. 0,4% voor Helistent TITAN 2 BAS 12 maanden: 0,6% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p><u>Klinische prestatie:</u> <u>-Succes van de stent:</u> Niet beschikbaar -Procedureel succes 100% 97,3% voor OPTIMAX BAS vs. 94,7% voor Helistent TITAN 2 <u>-Ischemie-gedreven TLR:</u> 2,9% voor OPTIMAX BAS vs. 3,7% voor Helistent TITAN 2 <u>-Ischemie-gedreven TVR:</u> TVR viel samen met TLR <u>-Resterende restenose:</u> RR>20% (procedurefout) in 2,7% voor OPTIMAX BAS vs. 5,3% voor Helistent TITAN 2</p>
Beperkingen van de studie	Bij dit soort studies kan er een zeker risico op bias bestaan door de selectie van minder complexe patiënten. Een gebrek aan gegevens over in aanmerking komende patiënten die niet aan het onderzoek deelnamen, zou een zekere selectiebias kunnen veroorzaken; de kenmerken van de geïncludeerde patiënten zijn echter vergelijkbaar met die welke gewoonlijk in de dagelijkse praktijk worden behandeld. Bovendien zijn de resultaten in lijn met die die werden gerapporteerd over dit type stent en, in vergelijking met patiënten in de TITAN2-groep, lijken ontwerpverbeteringen in de Optimax-stent geassocieerd te zijn met ten minste dezelfde effectiviteits- en veiligheidsresultaten als het vorige model.
deficiëntie van het hulpmiddel/ vervangingen	Niet beschikbaar

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
Titel van de publicatie	Titaannitride-oxide gecoate versus everolimus-afgeevende stents bij acuut coronair syndroom De gedetailleerde gegevens van het artikel zijn beschikbaar in JACC, PubMed, Science Direct Referentie: NCT: NCT02049229
Locatie van de studie	Finland (6 centra), Frankrijk (vijf centra) en Nederland (2 centra)
Periode en duur	Van januari 2014 tot (geschat) oktober 2015
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX-stent (Experimenteel hulpmiddel) SYNERGY-stent (Comparator)
Beoogd gebruik van het hulpmiddel in het onderzoek	Percutane coronaire interventie
Doelstellingen van de studie	Het doel van de prospectieve, gerandomiseerde studie in meerdere centra is om de klinische resultaten te vergelijken bij patiënten met ACS, die werden behandeld met PCI met Optimax BAS versus Synergy EES. Het tweede doel is om te onderzoeken of het gebruik van Optimax BAS superieur is aan dat van Synergy EES met betrekking tot harde eindpunten (cardiale dood, MI en ernstige bloeding).
Opzet van de studie	Het gerandomiseerde TIDES ACS-onderzoek

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
Primair(e) en secundair(e) eindpunt(en)	<p>Het primaire eindpunt (MACE) is de samenstelling van cardiale dood, myocardinfarct (MI) en revascularisatie van de doellaesie (TLR) gedurende 12 maanden follow-up (non-inferioriteit).</p> <p>Cardiale dood, elk myocardinfarct en ernstige bloeding [Tijdsbestek: 18 maanden]</p> <p>Het samengestelde primaire eindpunt is de samenstelling van gedurende 18 maanden follow-up (superioriteit).</p> <p>Secundair eindpunt</p> <p>Samenstelling van cardiale dood, MI, stenttrombose en TLR [Tijdsbestek: 1, 6, 12 en 18 maanden, en na 2, 3, 4 en 5 jaar.]</p> <p>Samenstelling van cardiale dood, MI, stenttrombose en TLR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiale dood of myocardinfarct [Tijdsbestek: Cardiale dood of myocardinfarct] 1, 6, 12 en 18 maanden, en na 2, 3, 4 en 5 jaar. - Stenttrombose [Tijdsbestek: Stenttrombose] 1, 6, 12 en 18 maanden, en op 2, 3, 4 en 5 jaar - Overlijden door alle oorzaken [Tijdsbestek: Overlijden door alle oorzaken] 1, 6, 12 en 18 maanden, en na 2, 3, 4 en 5 jaar. - TLR [Tijdsbestek: Revascularisatie van de doellaesie] 1, 6, 12 en 18 maanden en na 2, 3, 4 en 5 jaar. - TVR [Tijdsbestek: Revascularisatie van het doelbloedvat] 1, 6, 12 en 18 maanden en na 2, 3, 4 en 5 jaar. - Majeure bloeding (ARC-definitie) [Tijdsbestek: Majeure bloeding (ARC-definitie)] 1, 6, 12 en 18 maanden.
Inclusie/exclusiecriteria voor de selectie van proefpersonen	<p>A) Patiënten met acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie:</p> <p>Ischemische symptomen waarvan wordt vermoed dat ze wijzen op een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie (IAP/NSTE-MI), gedefinieerd als:</p> <p>Nieuw begin van karakteristieke ischemische pijn op de borst die optreedt in rust of bij minimale inspanning (langer aanhoudend) dan 10 minuten) en gepland om te worden beheerd met een invasieve strategie, EN ten minste een van de volgende;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECG-veranderingen die compatibel zijn met nieuwe ischemie (ST-depressie van ten minste 1 mm of voorbijgaande ST-elevatie of ST-elevatie van ≤ 1 mm of T-golf inversie groter dan 2 mm in ten minste 2 aangrenzende afleidingen). • Reeds verhoogde troponine I of T boven de bovengrens van normaal. • Patiënten > 60 jaar met een normaal ECG bij opname komen in aanmerking, mits er een hoge mate van zekerheid is dat de symptomen van de patiënt te wijten zijn aan myocardischemie. Deze patiënten moeten gedocumenteerd bewijs hebben van eerdere coronaire hartziekte (CAD) met ten minste een van de volgende: eerdere MI, eerdere PCI of CABG Positieve inspanningstest, ander bewijs van CAD. <p>B) Patiënten met een ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI)</p> <p>Ischemische symptomen waarvan wordt vermoed dat ze op een ST-elevatie-myocardinfarct wijzen, gedefinieerd als:</p> <p>Patiënten met tekenen of symptomen van acuut MI en gepland om te worden behandeld met een invasieve strategie met de bedoeling om een PCI uit te voeren tijdens de indexhospitaisatie.</p>

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
	<p>ECG-veranderingen compatibel met STEMI: aanhoudende ST-elevatie (>2 mm in twee aangrenzende afleidingen of > 1 mm in ten minste twee ledemaatafleidingen), of nieuw linkerbundeltakblok, of Q-golf in twee aangrenzende afleidingen.</p> <p>Schriftelijke geïnformeerde toestemming voor alle patiënten</p> <p>Exclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd < 18 jaar • Verwachte overleving < 1 jaar • Allergie voor aspirine, clopidogrel, prasugrel of ticagrelol • Allergie voor heparine, glycoproteïne IIb/IIIa-remmers of bivalirudine • Allergie voor everolimus • Actieve bloeding of significant verhoogd risico op bloeding • Stentlengte langer dan 28 mm nodig • Stent diameter > 4.0 mm nodig • Vorige aortocoronaire bypass-operatie (CABG) • Ostiale laesie van de aorta • Vorige coronaire stent van het doelbloedvat • Trombolysetherapie • Cardiogene shock <p>Geplande operatie binnen 12 maanden na een PCI, tenzij de bithherapie met bloedplaatjesaggregatieremmers gedurende de perichirurgische periode kan worden gehandhaafd</p>
Aantal geïncludeerde proefpersonen,	1.491 deelnemers
Studiepopulatie:	<p>Voor TITAN OPTIMAX: 989 patiënten: - Gemiddelde leeftijd: 62,7 jaar - Vrouwen 244 (24,7%)</p> <p>Voor SYNERGY 502 patiënten: - Gemiddelde leeftijd: 62,6 jaar - Vrouwen 119 (23,7%)</p>
Samenvatting van de onderzoeksmethoden	<p>Een prospectieve, gerandomiseerde studie in meerdere centra (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02049229), zal worden uitgevoerd in interventionele centra in Finland (zes centra), Frankrijk (vijf centra) en Nederland (twee centra), met in totaal 1.800 patiënten. Alle patiënten worden na 1, 6, 12 en 18 maanden gezien bij het poliklinische onderzoek of worden gecontacteerd via telefoon. Daarna zal er een jaarlijks contact zijn tot 5 jaar na randomisatie, met registratie van cardiale dood, MI, stenttrombose, revascularisatie van de doellaesie en het doelbloedvat, niet-cardiale dood en ernstige bloedingscomplicaties. De onderzoeker of een onderzoeksverpleegkundige zal het ziekenhuisdossier van de patiënt bekijken en de patiënt in de polikliniek ontmoeten of het telefoongesprek voeren</p>
Samenvatting van de resultaten:	<p><u>Klinisch voordeel:</u> Laag percentage cardiale dood na angioplastiek (0,6%) na 18 maanden voor TITAN OPTIMAX Laag percentage niet-fataal myocardinfarct na angioplastiek (2,2%) na 18 maanden voor TTITAN OPTIMAX</p>

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
	<p>Gelijk aan 1,8% na 12 maanden: Gelijk aan 2,2% na 18 maanden:</p> <p><u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u></p> <p>-MACE: 12 maanden: 6,3% voor OPTIMAX BAS vs. 7% voor SYNERGY EES 18 maanden: 7,2% voor OPTIMAX BAS vs. 8,8% voor SYNERGY EES</p> <p>-Cardiale dood 12 maanden: 0,5% voor OPTIMAX BAS vs. 1,6% voor SYNERGY EES 18 maanden: 0,6% voor OPTIMAX BAS vs. 2,6% voor SYNERGY EES</p> <p>-Niet-fataal myocardinfarct: 12 maanden: 1,8% voor OPTIMAX BAS vs. 4,6% voor SYNERGY EES (p=0.004) 18 maanden: 2,2% voor OPTIMAX BAS vs. 5,0% voor SYNERGY EES (p=0.004)</p> <p>-Niet-cardiale dood 12 maanden: 0,4% voor OPTIMAX BAS vs. 1,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 0,5% voor OPTIMAX BAS vs. 1,2% voor SYNERGY EES</p> <p>-Stenttrombose 12 maanden: 1,0 % voor OPTIMAX BAS vs. 2,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 1,0 % voor OPTIMAX BAS vs. 2,2% voor SYNERGY EES</p> <p><u>Klinische prestatie:</u></p> <p>-Succes van de stent: 99,7% voor OPTIMAX BAS vs. 99% voor SYNERGY EES</p> <p>-Procedureel succes 97,6% voor OPTIMAX BAS vs. 97,4% voor SYNERGY EES</p> <p>-Ischemie-gedreven TLR: 12 maanden: 5,4% voor OPTIMAX BAS vs. 3,4% voor SYNERGY EES 18 maanden: 5,8% voor OPTIMAX BAS vs. 4,4% voor SYNERGY EES</p> <p>Ischemie-gedreven TVR 12 maanden: 1,2% voor OPTIMAX BAS vs. 1,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 1,3% voor OPTIMAX BAS vs. 1,2% voor SYNERGY EES</p> <p>Resterende restenose Niet beschikbaar</p>
Beperkingen van de studie	<p>Ten eerste is een belangrijke beperking het feit dat het aantal aanvankelijk geplande patiënten werd verlaagd nadat interim-analyse een lager dan verwacht aantal voorvallen toonde. Dit kan mogelijk gunstig zijn geweest voor het bereiken van non-inferioriteit voor het primaire eindpunt.</p> <p>Ten tweede kan de keuze voor een ander primair eindpunt na 12 maanden en een samengesteld eindpunt na 18 maanden, zoals gedefinieerd in het initiële protocol worden beargumenteerd, maar het werd gerechtvaardigd door de toenemende erkenning van de klinische relevantie van bloedingen met betrekking tot de uitkomst</p>

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
	<p>Ten derde kan het ontbreken van een werkzaamheidssignaal (TLR) ten gunste van DES het ontbreken van een routinematige angiografische follow-up verklaren. In de dagelijkse praktijk wordt echter geen routinematige angiografische follow-up uitgevoerd</p> <p>Ten vierde was het onderzoek te aanvechtbaar om de individuele veiligheids- en werkzaamheidsuitkomsten aan te pakken; elke statistische significantie van de relatieve effectgrootte voor deze voorvallen zou als hypothese genererend moeten worden geïnterpreteerd.</p> <p>Ten vijfde rapporteren we een hoger gecombineerd definitief en waarschijnlijk ST-percentage in de TIDES ACS-studie voor de groep met EES dan in sommige eerdere studies (d.w.z. de EXAMINATION-studie).</p> <p>Ten slotte is een verlengde follow-up van meer dan 18 maanden nodig om te bepalen of de waargenomen effectgrootte van de uitkomst aanhoudt bij follow-up op lange termijn.</p>
deficiëntie van het hulpmiddel/ vervangingen	<p>Stentfalen werd gedefinieerd als het onvermogen om de studiestent af te leveren of te plaatsen in de verantwoordelijke laesie.</p> <p>Voor TITAN OPTIMAX: Stentfalen 3 (0,3%)</p> <p>Voor SYNERGY: Stentfalen 5 (1,0%)</p>

5.3 Algehele samenvatting van de klinische prestaties en veiligheid

a) Veiligheid van TITAN OPTIMAX

De geclaimde klinische veiligheid voor de TITAN OPTIMAX-stentsystemen wordt gedefinieerd als niet-inferieur aan geneesmiddelaafgevendende stents met betrekking tot de frequentie van de ernstige cardiale bijwerkingen (MACE) en stenttrombose.

De veiligheid van het hulpmiddel is gebaseerd op de gecombineerde uitkomsten van ernstige cardiovasculaire voorvallen MACE (cardiale dood, MI, revascularisatie van de doellaesie (TLR)) na een follow-up van 12 maanden.

Bewijs uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies toont een vergelijkbare incidentie van MACE met BAS (Helistent TITAN 2 en TITAN OPTIMAX) en DES, maar een lagere incidentie van stenttrombose en een lagere incidentie van MI met BAS na 1 jaar en 5 jaar, bij alle patiënten, maar in het bijzonder met ACS.

Vergeleken met Helistent TITAN 2 lijken de voor TITAN OPTIMAX gerapporteerde MACE-waarden na 12 maanden (6,3% #1, 5,3% #2, 6,3% #3, en 3,6% #5) lager dan de waarden die voor Helistent TITAN 2 (14,5%, ⁴7,2% ⁵, 21,1% ⁶) werden gerapporteerd, terwijl de definitieve ST vergelijkbaar is voor beide hulpmiddelen (Helistent 2: 0% ⁷, 0,3% ⁸ en 0,7% ⁹).

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".

Bovendien zijn de resultaten congruent met de waarden die werden verkregen na 12 maanden voor het vergelijkbare PRO-Kinetic Energy-hulpmiddel: gerapporteerde MACE (4,9%)¹⁰ en gerapporteerde ST (0,6%¹¹ en 1,3%)¹².

Op grond van deze resultaten worden de TITAN OPTIMAX-stentsystemen beschouwd als niet-inferieur aan geneesmiddelaafgevendende stents met betrekking tot de frequentie van de ernstige cardiale bijwerkingen (MACE) en stenttrombose, waardoor redelijk bewijs wordt geleverd dat de TITAN OPTIMAX-stentsystemen hun veiligheidsclaims bereiken.

b) Prestaties van TITAN OPTIMAX

De TiTAN OPTIMAX-coronaire stent heeft het vermogen om stenotische arteriën te heropenen wanneer ze worden ingezet en postoperatieve restenose te minimaliseren (vanwege de specifieke TiNO-coating). De prestaties van het hulpmiddel zijn gebaseerd op het succespercentage van de procedure, gedefinieerd als residuele stenose < 30%, en het percentage revascularisatie van de doellaesie (TLR) na 12 maanden.

De gegevens uit het literatuuronderzoek en de verstrekte studies toonden aan dat:

- het gerapporteerde¹³ succespercentage van de procedure voor TITAN OPTIMAX-stents altijd hoger is dan 97%, consistent is met betrekking tot de verschillende onderzoeken en vergelijkbaar is met het succespercentage dat wordt verkregen met geneesmiddelaafgevendende stents.

- de percentages revascularisatie van de doellaesie (TLR) per studie verschillen, afhankelijk van de in aanmerking genomen follow-upperiode. Wat betreft de 1 jaar follow-up gegevens zijn de TLR-percentages equivalent in de eerste studie bij mensen (3,1%), in de TIOMAX-studie (2,9%) en in de TITANIUM (2,4%), terwijl deze iets hoger lijken te zijn in de voorlopige resultaten van de TIDE ACS (5,4%). De TLR-percentages verschillen ook niet significant tussen TITAN OPTIMAX (2,9%) en het Helistent 2-predicaat (3,7%) zoals aangetoond in de TIOMAX-studie. De totale TLR-percentages bleven vrij laag en kwamen overeen met de TLR-percentages die werden gerapporteerd voor geneesmiddelaafgevendende stents.

- TITAN OPTIMAX een bevredigende vasculaire genezing en een adequaat resultaat van 12 maanden werkzaamheid mogelijk maakte bij patiënten met de novo coronaire laesies in termen van procedureel succes, vasculaire genezing en revascularisatiesnelheid tijdens follow-up (#3);

- en een goede werkzaamheidsuitkomst toonden bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) in termen van procedureel succes (#2 TIOMAX,) en op zijn minst een vergelijkbaar procedureel succes, van TLR en TVR vergeleken met EES (#1).

De informatie die na het in de handel brengen werd verstrekt, benadrukt dat de ontvangen klachten van gebruikers sinds de lancering van TITAN OPTIMAX in 2013 geen aanleiding geven tot bezorgdheid over de prestaties van het hulpmiddel.

- De resultaten van studies na het in de handel brengen en surveillance na het in de handel brengen met betrekking tot TITAN OPTIMAX tonen aan dat het TITAN OPTIMAX-stentsysteem voldoende prestatie levert voor de prestatieclaims.

c) Baten/risicoprofiel van TITAN OPTIMAX

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)".

¹³ Het succespercentage van de procedure wordt specifiek gedefinieerd in elke studie.

De belangrijkste klinische voordelen die worden verwacht van de prestaties van de TITAN OPTIMAX coronaire stent zijn het voorkomen van een hartaanval (myocardinfarct) of het minimaliseren van de gevolgen van een hartaanval. Stenting is tevens een minimaal invasieve procedure die geen algemene anesthesie en zware ingreep voor de patiënt vereist.

➤ Betreffende minimaal invasieve procedures

Het aan het hulpmiddel gerelateerde werkingsmechanisme, de gebruikprocedure die in de klinische gegevens over het hulpmiddel wordt gerapporteerd en de state-of-the-art beschrijving van het PCI-principe ondersteunen het klinische voordeel van de "minimaal invasieve procedure die geen algemene anesthesie en zware chirurgie vereist". Dit voordeel is bovendien congruent met de gegevens en stentingprocedures die zijn gerapporteerd in de klinische studies over benchmarkhulpmiddelen, vergelijkbaar hulpmiddel en Helistent 2-predicaat hulpmiddel met een state-of-the-art analyse.

➤ Het voorkomen van een hartaanval (myocardinfarct) of minimalisering van de gevolgen van een hartaanval:



De analyse van klinische gegevens over TITAN OPTIMAX maakt het verder mogelijk om te stellen dat:

- het percentage niet-fataal myocardinfarct (MI) gegeven voor TITAN OPTIMAX
 - o overeenkomt met 0,2% (#5) onmiddellijk na de procedure;
 - o varieert van 0,5% tot 3,1 % 12 maanden na de procedure
 - o overeenkomt met 2,2% 18 maanden na de procedure in de TIDE-ACS-studie
 - o gerapporteerd wordt als significant lager dan de waarden verkregen voor SYNERGY EES (#1: 1,8% vs. 4,6% na 12 maanden; 2,2% vs. 5% na 18 maanden).
- het percentage cardiale dood na angioplastiek gegeven voor TITAN OPTIMAX
 - o overeenkomt met 0,5% (#5) onmiddellijk na de procedure;
 - o varieert van 0,5% tot 1,8 % 12 maanden na de procedure
 - o overeenkomt met 0,6% 18 maanden na de procedure in de TIDE-ACS
 - o gerapporteerd wordt als significant lager dan de waarden verkregen voor SYNERGY EES (#1: 0,5% vs. 1,6% na 12 maanden; 0,6% vs. 2,6% na 18 maanden).

Klinische gegevens over het geëvalueerde hulpmiddel maken het mogelijk om te stellen dat het na 12 maanden gerapporteerde MACE-percentages voor TITAN OPTIMAX consistent is tussen de studies (#1, #2, #3) en niet significant verschillend van dat van het benchmarkhulpmiddel EES in de gerandomiseerde TIDE ACS-studie (#1);

Bovendien leveren de momenteel beschikbare gegevens sinds het in de handel brengen redelijk bewijs dat de resterende risico's in verband met het gebruik van de TITAN OPTIMAX-stentsystemen aanvaardbaar zijn:

- De resultaten van speciale studies sinds het in de handel brengen van TITAN OPTIMAX tonen een adequaat veiligheidsprofiel aan in termen van procedurele complicaties en post-procedurele cardiovasculaire voorvallen zoals myocardinfarcten, stenttrombose en dood (#1, #2, #3);
- Een meta-analyse uitgevoerd op resultaten van 5 gerandomiseerde klinische studies (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS en TIDES ACS) toont aan dat BAS (inclusief TITAN OPTIMAX) een beter(e) werkzaamheid/risico lijkt te bieden dan DES;
- De prestatie-enquêtes die over de TITAN OPTIMAX-stents in normale gebruiksomstandigheden werden uitgevoerd, toonden een zeer goede klantaanvaarding en adequate peri-procedurele veiligheidsresultaten;
- Vanaf vandaag zijn er wereldwijd ongeveer 96.500 TITAN OPTIMAX gebruikt met een laag percentage klachten van gebruikers en geen van de ontvangen klachten heeft aanleiding gegeven tot bezorgdheid over de veiligheid van het hulpmiddel;

Tot slot, de risico's die verbonden zijn aan het TITAN OPTIMAX-stentsysteem, indien het wordt gebruikt zoals bedoeld, zijn aanvaardbaar wanneer ze worden afgewogen tegen de voordelen voor de patiënten.

5.4 Klinische follow-up na het in de handel brengen

De methode die wordt gebruikt om gegevens te verzamelen om een klinische follow-up na het in de handel brengen te garanderen. Het bestaat uit het uitvoeren van elk jaar:

- Literatuuronderzoek:

Alle wetenschappelijke publicaties, samenvattingen, artikelen die relevant zijn voor vergelijkbare of gelijkwaardige hulpmiddelen die geïdentificeerd zijn door onderzoek in een speciale database (zoals PubMed, Google Scholar), abonnement op een online nieuwsbrief (PCRONline, interventioneel nieuws, TCT magazine).

- Jaarlijkse deelname aan internationale congressen
- Beoordeling van vigilantie-databases voor vergelijkbare of gelijkwaardige hulpmiddelen zoals de MAUDE-database, de ANSM-database
- Verzamelen en analyseren van klachten en vigilantiegegevens
- Klinische studies (indien nodig)
- Evaluatie uitgevoerd door artsen

6 MOGELIJKE THERAPEUTISCHE ALTERNATIEVEN

Behandelingen voor coronaire arterie aandoeningen (kransslagaderaandoeningen) omvatten meestal veranderingen in levensstijl en indien nodig, geneesmiddelen en bepaalde medische procedures:

• **Farmacologische behandeling:** deze kan cholesterolverlagende geneesmiddelen, antitrombotica, anti-ischemische en profylactische of symptomatische lipidenverlagende geneesmiddelen omvatten.

• **Geneesmiddelafgevende (drug-eluting) stent voor een percutane coronaire interventie (PCI):** De geneesmiddelafgevende stents bestaan uit een metalen stentplatform met gecontroleerde afgifte van antiproliferatieve geneesmiddelen, meestal gereguleerd door oppervlaktepolymeren.

De geneesmiddelafgevende stent (DES) is een alternatief voor de TITAN OPTIMAX. Opgemerkt moet worden dat, hoewel de nieuwe generatie DES ten opzichte van de eerste generatie de klinische resultaten heeft verbeterd, er nog steeds bezorgdheid is over stenttrombose in een latere fase gerelateerd aan DES, geassocieerd met een bezorgdheid over langdurige DAPT en bloedingsrisico's.

In vergelijking met TITAN OPTIMAX toonden 3 gerandomiseerde studies (TiTAX AMI, BASE ACS, TiDES ACS) bij ACS de non-inferioriteit van de TiNO-stenttechnologie aan ten opzichte van de 1e generatie DES (Taxus, Boston Scientific), de tweede generatie DES (Xience V, Abbott) en versus de 3e generatie DES (Synergy, Boston Scientific) in termen van werkzaamheid (MACE of ernstige cardiale voorvallen).

Ten slotte moet worden opgemerkt dat de 3e generatie bioactieve TiTAN Optimax-stent zijn superioriteit heeft aangetoond ten opzichte van de 3e generatie DES na 18 maanden follow-up in termen van veiligheid (cardiale dood, AMI, majeure bloeding).

• **Aortocoronaire bypass-operatie (CABG):** Bij een CABG worden bloedvaten uit een ander deel van het lichaam gebruikt en verbonden met bloedvaten boven en onder de vernauwde arterie, waarbij de vernauwde of geblokkeerde coronaire arterie wordt omzeild. Een of meer bloedvaten kunnen worden gebruikt, afhankelijk van de ernst en het aantal verstoppingen. De bloedvaten zijn meestal arteriën van de arm of de borst, of aderen van de benen.

Zoals vermeld in de 2018 ESC/ EACTS-richtlijnen van deskundige consensus over myocardiale revascularisatie, of medische therapie, PCI of CABG de voorkeur hebben om CAD's (coronaire arterie-

aandoening) te behandelen, moet afhankelijk zijn van de risico-batenverhoudingen van deze behandelingsstrategieën, waarbij de risico's van periproceduraal overlijden, myocardinfarct en beroerte worden afgewogen tegen verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, evenals langdurig uitstel tot dood, myocardinfarct of herhaalde revascularisatie.

De beslissing van de juiste behandeling voor de patiënt hangt daarom af van het medische oordeel van de arts.

7 VERWIJZING NAAR GEHARMONISEERDE NORMEN EN GEMEENSCHAPPELIJKE SPECIFICATIES

HEXACATH past de volgende geharmoniseerde normen en gemeenschappelijke specificaties toe die in het Publicatieblad van de Europese Unie zijn bekendgemaakt:

- EN ISO 11135:2014 Sterilisatie van producten voor de gezondheidszorg — Ethyleenoxide — Eisen voor de ontwikkeling, validatie en routinecontrole van een sterilisatieproces voor medische hulpmiddelen.
- EN ISO 11737-2 2020 Sterilisatie van producten voor de gezondheidszorg — Microbiologische methoden — Deel 2: Steriliteitsproeven uitgevoerd bij de definitie, validatie en onderhoud van een sterilisatieprocedure.

Andere door HEXACATH toegepaste normen zijn nog niet geharmoniseerd met Verordening (EU) 2017/745

Samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties voor patiënten

Inhoudsopgave

1	HULPMIDDELIDENTIFICATIE EN ALGEMENE INFORMATIE.....	25
1.1	Handelsnaam van het hulpmiddel	25
1.2	Naam en adres van de fabrikant	25
1.3	Basic UDI-DI	25
1.4	Jaar waarin het eerste certificaat (CE) voor het hulpmiddel is afgegeven	25
2	HULPMIDDELBESCHRIJVING.....	25
2.1	Beschrijving van het hulpmiddel.....	25
2.2	Aanbevolen uitrusting	27
3	BEOOGD GEBRUIK VAN HET HULPMIDDEL	28
3.1	Beoogd doel.....	28
3.2	Indicaties en doelpopulatie	28
3.3	Contra-indicaties	28
4	RISICO'S EN WAARSCHUWINGEN	29
4.1	Restrisico's en bijwerkingen.....	29
4.2	Waarschuwingen en voorzorgen	30
4.3	Ander relevant veiligheidsaspect.....	31
5	SAMENVATTING VAN DE KLINISCHE EVALUATIE EN DE KLINISCHE FOLLOW-UP NA HET IN DE HANDEL BRENGEN.....	31
5.1	Klinische achtergrond van het hulpmiddel:.....	32
5.2	Klinische gegevens:.....	32
5.2.1	OPTIMAX, een eerste studie bij mensen:	32
5.2.2	Discussie over geclaimde veiligheid	35
5.2.3	Discussie over geclaimde prestatie	36
5.2.4	Discussie over baten-risicoverhouding	36
5.3	Klinische follow-up na het in de handel brengen.....	37
6	MOGELIJKE THERAPEUTISCHE ALTERNATIEVEN	37
7	VERWIJZING NAAR GEHARMONISEERDE NORMEN EN GEMEENSCHAPPELIJKE SPECIFICATIES.....	38
8	AFKORTINGEN.....	40

Deze samenvatting van veiligheid en klinische prestaties (SSCP) is bedoeld om het publiek toegang te geven tot een bijgewerkte samenvatting van de belangrijkste aspecten van de veiligheid en klinische prestaties van het hulpmiddel. De onderstaande informatie is bedoeld voor patiënten of leken. Een uitgebreidere samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties, opgesteld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, is te vinden in het eerste deel van dit document.

De SSCP is niet bedoeld om algemeen advies te geven over de behandeling van een medische aandoening. Neem contact op met uw medisch deskundige als u vragen heeft over uw medische toestand of over het gebruik van het hulpmiddel in uw situatie. Deze SSCP is niet bedoeld ter vervanging van een implantaatkaart of de gebruiksaanwijzing om informatie te verstrekken over het veilige gebruik van het hulpmiddel.

Na deze informatie volgt een samenvatting voor patiënten.

1 HULPMIDDELIDENTIFICATIE EN ALGEMENE INFORMATIE

1.1 Handelsnaam van het hulpmiddel

De handelsnamen zijn TITAN OPTIMAX

1.2 Naam en adres van de fabrikant

Naam en adres van de wettelijke fabrikant zijn de volgende:

- Naam: HEXACATH (Hoofdkantoor)
- Adres: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANKRIJK

1.3 Basic UDI-DI

De Basic UDI-DI van TITAN OPTIMAX is: 037003857OPT00015T

1.4 Jaar waarin het eerste certificaat (CE) voor het hulpmiddel is afgegeven

TITAN OPTIMAX kreeg in 2011 een CE-markering.

2 HULPMIDDELBESCHRIJVING

2.1 Beschrijving van het hulpmiddel

a) Algemene beschrijving

De TITAN OPTIMAX-stents zijn medische hulpmiddelen vervaardigd door HEXACATH, bestaande uit een met titaannitride-oxide gecoate, expandeerbare stent, die vooraf gemonteerd zijn op een katheter voor snelle vervanging.

De stent is gemaakt van een kobaltchroomlegering (L-605) die bestaat uit een kobalt*, chroom-, wolfram- en nikkellegering. Het is een flexibele, modulaire, buisvormige stent, inzetbaar door middel van een ballonkatheter.

Het is over het gehele oppervlak gecoat met titaannitride-oxide coating (TiNO coating).

Deze coating van titaannitride-oxide is samengesteld uit meerdere lagen titanium of titaan (Ti), titaannitride (TiN) en titaannitride-oxide (TiNO). De nominale laagdikte is 120 nm en komt rechtstreeks

in contact met de slagader van de patiënt. Het percentage oppervlak van de slagader in contact met de TiNO-coating varieert van 14% tot 23%, afhankelijk van de diameters van de stent.

De plaatsingskatheter waarop de stent vooraf is gemonteerd, bestaat voornamelijk uit een flexibele distale tip, een ballon en buizen gemaakt van polymeren (polyamide, polyether) en een roestvrijstalen hypotube. Het buitenoppervlak is gecoat met een niet-actieve hydrofiele coating.

De ballon heeft twee radiopake markeringen van platina/iridium, proximaal en distaal, om de plaatsing van de stent op de ballon te identificeren.

Twee proximale markeringen op 90 en 100 cm van het distale uiteinde helpen om de positie van de katheter te beoordelen ten opzichte van de tip van een geleidekatheter die wordt gebruikt voor radiale, brachiale of femorale benaderingen.

De plaatsingskatheter is uitgerust met een proximale Luer-lock poort gemaakt van polycarbonaat voor aansluiting op een opblaas hulpmiddel.

De TITAN OPTIMAX-stents zijn steriel, gesteriliseerd met ethyleenoxidegas, voor eenmalig gebruik en verpakt in een afzonderlijke eenheid. De houdbaarheid is 5 jaar

b) Algemene beschrijving van de belangrijkste functionele elementen

De TITAN OPTIMAX-coronaire endoprothesen zijn samengesteld uit:

- Een tip
- Een ballon
- Een krimpstent
- Een katheter
- Markeringsbanden
- Een trekontlasting
- Een hub om het opblaassysteem aan te sluiten

c) Materialen of stoffen die in contact komen met de weefsels van de patiënt

De volgende materialen komen in contact met de weefsels en het bloed van de patiënt:

- Voor de katheter:
 - Polycarbonaat
 - Roestvrij staal
 - PTFE-coating
 - Polyamide
 - Polyethyleen
 - Acrylaat
- Voor de stent:
 - Titaannitride-oxide

d) Werkingsprincipe en werkingsmechanisme

Het voorgemonteerde TITAN OPTIMAX-coronaire stentsysteem maakt het mogelijk om plaatselijke samentrekkingen van kransslagaders (coronaire arteriën) te behandelen die worden veroorzaakt door bepaalde ziekten, zoals arteriosclerose, die de bloedcirculatie kunnen belemmeren. Het algemene principe van deze permanente prothesen is het inbrengen van een metalen mesh in het beschadigde gebied om het kanaal met een normale diameter open te houden. Het is een buisje met een fijnmazige structuur dat kan worden geïmplant en dat zich daarna aan de wanden van het vat aanpast, terwijl de doorlaatbaarheid voor de zijtakken behouden blijft.

Dit product behandelt het plaatselijk verkorten van kransslagaders, waardoor een myocardiale revascularisatie mogelijk is voor patiënten met myocardische gerelateerd aan een coronaropathie. Een schede wordt in de lies (of soms in de arm) ingebracht. Via deze schede wordt een lange, flexibele, zachte plastic buis of geleidekatheter voortbewogen en de zachte tip wordt in de opening van de kransslagader geplaatst. De buis heeft een diameter van 2 tot 3 mm. De zacht afgeronde tip van de katheter wordt gericht of gecontroleerd wanneer de cardioloog het uiteinde van de katheter dat buiten de patiënt zit voorzichtig naar voren beweegt en draait.

Zodra de zacht afgeronde tip van de katheter in de opening van de kransslagader zit, worden röntgenfilmbeelden opgenomen tijdens de injectie van contrastmateriaal.

Na evaluatie van de röntgenfilmbeelden schat de cardioloog de grootte van de coronaire arterie en selecteert het soort ballonkatheter en voerdraad die tijdens de procedure zullen worden gebruikt.

De voerdraad, een extreem dunne draad met een flexibele tip, wordt door de kathetergeleider en in de kransslagader ingebracht. De tip van de draad wordt vervolgens over de verstopping geleid en er voorbij geschoven. De cardioloog regelt de beweging en richting van de voerdraad door het uiteinde dat buiten de patiënt zit voorzichtig te manipuleren. Deze draad dient nu als een "geleider" of spoor waarover het ballonkatheter-stentsysteem kan worden voortbewogen tot aan de doellaesie waar de stent bij de laesie kan worden gebracht.

Vervolgens wordt de ballon opgeblazen door hem aan te sluiten op een speciaal opblaashulpmiddel. Een mengsel van zoutoplossing en contrastmateriaal wordt gebruikt om de ballon op te blazen en de stent te plaatsen. De ballonkatheter heeft eveneens metalen markeringen die moeten worden gelokaliseerd. Dit helpt de cardioloog om de plaats te kennen. De ballon blijft enkele seconden opgeblazen en vervolgens laat de arts hem leeglopen.

De leeggelopen ballon en voerdraad worden teruggetrokken wanneer de cardioloog tevreden is met de resultaten. Definitieve angiogrammen of filmröntgenfoto's worden gemaakt na voltooiing van de procedure. De geleidekatheter wordt daarna teruggetrokken.

De schede wordt met een hecht draad aan de lies vastgemaakt en de patiënt wordt naar zijn of haar kamer gebracht.

Hoe wordt de stent geplaatst:

Voordat een stent wordt geplaatst, begint de chirurg over het algemeen met een angioplastiek. Dit omvat het opblazen van een ballon bij het beschadigde segment van de slagader, om deze voldoende te openen om de stent te kunnen inbrengen.

Het resultaat van angioplastiek is niet perfect: de slagader is nog steeds verstopt en de bloedstroom beperkt.

De chirurg heeft dan de optie om een stent te implanteren. De stent is gemonteerd op een met een ballon uitgeruste katheter en wordt zo naar het geblokkeerde deel van de slagader geleid.

De ballon wordt opgeblazen, waardoor de stent op de gewenste diameter wordt geplaatst.

Vervolgens laat de arts de ballon leeglopen en trekt hem met de katheter terug. Aangezien de vorm van de stent veranderd is, blijft die op zijn plaats zitten, vastgeklemd tegen de vaatwanden.

Op deze manier houdt de stent de slagader volledig open, waardoor het bloed vrije doorgang krijgt.

2.2 Aanbevolen uitrusting

- Een punctieset
- Geleidekatheter van het juiste formaat: 5F-geleidekatheters, met een minimaal inwendig lumen van 0,058" (1,47 mm), maken het voortbewegen van de voorgemonteerde TiTAN OPTIMAX-stents van 2,0 mm tot 4,0 mm in diameter mogelijk. De 6F-geleidingskatheters, met een minimaal inwendig lumen van 0,064" (1,62 mm), maken het voortbewegen van de voorgemonteerde TiTAN OPTIMAX-stents met een diameter van 4,5 en 5,0 mm mogelijk.

- Een coronaire geleider van 0,014 inch van de juiste lengte
- Een geschikte injectiespuit
- Een hemostaseklep van de juiste maat
- Een driewegkraan
- Een opblaashulpmiddel
- Gehepariniseerde zoutoplossing
- Contrastmiddel verdund met een zoutoplossing in een verhouding van 1:1
- Een spoelnaald

3 BEOOGD GEBRUIK VAN HET HULPMIDDEL

3.1 Beoogd doel

De TITAN OPTIMAX-stent is bedoeld om in de native kransslagaders of bloedvattransplantaten.

3.2 Indicaties en doelpopulatie

a) Indicaties

De TITAN OPTIMAX is geïndiceerd voor het verbeteren van de coronaire lumenale diameters bij volwassen patiënten met symptomatische ischemische hartziekte, waaronder patiënten met een acuut myocardinfarct (STEMI/NSTEMI, instabiele angina) en patiënten met gelijktijdige diabetes mellitus als gevolg van de novo laesies van de kransslagader. De lengte van de behandelde laesie moet kleiner zijn dan de nominale stentlengte (7 mm tot 38 mm) met een standaarddiameter van het bloedvat van 2,0 tot 5,0 mm.

b) Beoogde patiëntenpopulatie

Het TITAN OPTIMAX stentsysteem is bedoeld om te worden geïmplantéerd bij volwassen patiënten met symptomatische ischemische hartziekte, waaronder patiënten met een acuut myocardinfarct (STEMI/NSTEMI, instabiele angina) en patiënten met gelijktijdige diabetes mellitus als gevolg van de novo laesies van de kransslagader”.

c) Beoogde gebruikerspopulatie

TITAN OPTIMAX is bedoeld voor gebruik bij patiënten met klinische symptomen van myocardische ischemie die verband houden met de pathologische toestand van een of meer kransslagaders en die worden beschouwd als kandidaten voor myocardiale revascularisatie.

TITAN OPTIMAX moet worden geïmplantéerd door artsen die technisch gekwalificeerd zijn op het gebied van coronaire angioplastiek en die artsen kunnen assisteren die in staat zijn ernstige klinische complicaties te behandelen door middel van hartchirurgie.

3.3 Contra-indicaties

- Gecontra-indiceerd bij patiënten die geen anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers kunnen krijgen.
- Allergie voor contrastmiddelen.
- Patiënt met een bekende overgevoeligheid of allergie voor titaannitride-oxide (TiNO)
- Zware operatie in de afgelopen twee weken, bevalling, punctie van een onsamendrukbaar bloedvat of biopsie.
- Voorgeschiedenis van bloedingen.
- Zwangerschap.

- Laesies proximaal van een onbehandelbaar segment, waardoor de bloedstroom aanzienlijk wordt beperkt.
- Vezelige of verkalkte laesies, ongevoelig voor dilatatie (resistent tegen predilataties bij een hoge druk van 20 bar).
- Restenose in de stent bij laesies aan de kransslagaders.
- Implantatie in kronkelige bloedvaten met beperkte toegang tot de te behandelen plaats, diffuse vaatziekte met verminderde doorstroming en laesies die zich na scherpe hoeken bevinden, kunnen uitdagende situaties zijn voor het plaatsen van een stent.

4 RISICO'S EN WAARSCHUWINGEN

4.1 Restrisico's en bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of beroepsoefenaar in de gezondheidszorg als u denkt dat u bijwerkingen ervaart die verband houden met het hulpmiddel of het gebruik ervan of als u zich zorgen maakt over risico's. Dit document is niet bedoeld ter vervanging van een consult met uw arts indien nodig.

In het risicobeheerproces dat door HEXACATH wordt uitgevoerd, worden alle risico's gecontroleerd en beheerd. Alle restrisico's zijn geanalyseerd. De baten/risico verhouding van elk individueel risico blijft gunstig. Bovendien zijn alle risico's met betrekking tot het gebruik van de TITAN OPTIMAX-hulpmiddelen teruggebracht tot een aanvaardbaar of verdraaglijk niveau en is het totale restrisico laag genoeg om het hulpmiddel met een gunstig baten-risico evenwicht in de handel te brengen. Alle restrisico's worden vermeld in de instructie voor het gebruik van TITAN OPTIMAX in de rubriek waarschuwingen en voorzorgen.

Waargenomen bijwerkingen zijn afkomstig uit de klinische studie TIDES ACS¹⁴, het TIOMAX¹⁵-register en de OPTIMAX-studie, een eerste studie bij mensen¹⁶. Deze zijn samengevat in de onderstaande tabel.

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX een eerste studie bij mensen
1 maand follow-up			
Dood		1,4% (7/511)	
Cardiale dood		1% (5/511)	
Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)		0,4% (2/511)	
12 maanden follow-up			
Dood door alle oorzaken	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Niet-cardiale dood	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)
Cardiale dood	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)

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

Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Myocardinfarct (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)
Revascularisatie van de doellaesie (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Revascularisatie van het doelbloedvat (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Majeure bloeding	1,2% (12/989)		
18 maanden follow-up			
Dood door alle oorzaken	1,1% (11/989)		
Niet-cardiale dood	0,5% (5/989)		
Cardiale dood	0,6% (6/989)		
Stenttrombose (definitief of waarschijnlijk)	1,1% (11/989)		
Myocardinfarct (MI)	2,2% (22/989)		
Revascularisatie van de doellaesie (TLR)	5,8% (57/989)		
Revascularisatie van het doelbloedvat (TVR)	7,1% (70/989)		
Majeure bloeding	1,4% (14/989)		

Mogelijke bijwerkingen geassocieerd met de stentingprocedure omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Allergische reactie op contrastmiddelen, bloedplaatjesaggregatieremmers en/of antistollingsmiddelen, stent met TiNO-coating
- Angina
- Arterioveneuze fistels
- Aritmie, waaronder ventriculaire fibrillatie
- Bloeding
- Coronaire arteriespasmen
- Dood
- Embolie
- Koorts
- Bloeding of hematoom
- Hypotensie/hypertensie
- Infectie, lokaal of systemisch (sepsis)
- Myocardinfarct (MI)
- Noodzaak van onmiddellijke coronaire bypass-operatie
- Vaat- en/of coronair letsel, perforatie, breuk en/of dissectie
- Restenose van de gedilateerde arterie
- Stentmigratie
- Stenttrombose

4.2 Waarschuwingen en voorzorgen

a) Waarschuwingen

- TITAN OPTIMAX mag alleen worden geïmplant in ziekenhuizen of klinieken die bevoegd zijn om coronaire angioplastiek uit te voeren en door artsen met technische expertise op het gebied van coronaire angioplastiek die kunnen worden bijgestaan door artsen die in staat zijn om belangrijke klinische complicaties met hartchirurgie te behandelen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op de verpakking om de steriliteit van het product te beschermen. Gebruik het hulpmiddel niet als de vervaldatum is verstreken.

- Hersteriliseer, herverwerk en/of hergebruik het hulpmiddel niet. Gebruik de stent niet opnieuw als het inbrengen niet lukt. Hersterilisatie, herverwerking en/of hergebruik kunnen de prestaties van het hulpmiddel en de integriteit ervan in gevaar brengen. Dergelijke acties kunnen leiden tot besmetting van het hulpmiddel en/of infectie van de patiënt of een kruisbesmetting veroorzaken. HEXACATH kan niet aansprakelijk worden gesteld voor enige onopzettelijke, directe of gevolgschade als gevolg van hersterilisatie of hergebruik van het product.
- Controleer voorafgaand aan gebruik de integriteit van de katheter.
- Gebruik het niet als de stent of katheter beschadigd is (lekkage, breuk, scheuren, losse stent, stent niet gecentreerd op de ballon enz.).
- Werk altijd onder aseptische omstandigheden tijdens alle gebruiksfasen.
- Gebruik geen gaasjes; de vezels kunnen de stent beschadigen.
- Maak de stent niet los en draai hem niet opnieuw aan op een andere katheter. Herpositioneer de stent niet opnieuw op de katheter.
- Gebruik geen ander gas, lucht of andere vloeistoffen om de ballon op te blazen dan die welke in de gebruiksaanwijzing worden aanbevolen.
- Blaas de ballon nooit op voordat de stent definitief geplaatst is met een druk van meer dan 0,5 bar. Dit kan ertoe leiden dat de stent voortijdig opengaat en niet door de arterie kan worden voortbewogen.
- Blaas de ballon niet op boven de nominale barstdruk (RBP). Dit verhoogt het risico op ballonbreuk, wat kan leiden tot vaatocclusie, beknelling van de ballon en bijbehorende complicaties.
- De katheter moet gedurende de hele procedure onder fluoroscopie worden waargenomen.
- Beweeg de ballon nooit met een voorgemonteerde stent voorwaarts zonder ervoor te zorgen dat de stent perfect aan de ballon is bevestigd. Dit kan leiden tot het verlies van de stent voordat deze in het bloedvat wordt ingezet en kan leiden tot een acuut myocardinfarct of de dood.
- Stents kunnen bij nucleaire magnetische resonantie (of MRI) artefacten veroorzaken als gevolg van magnetische veldvervorming. Deze artefacten, die worden veroorzaakt door de legering van kobalt en chroom van de stent, zijn vergelijkbaar met die die worden veroorzaakt door metalen chirurgische clips. Om het risico op stentmigratie onder een sterk magnetisch veld tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen om een kernspinresonantieonderzoek pas na volledige endothelialisatie van de stent uit te voeren, d.w.z. ten minste drie maanden na de implantatie.

b) Voorzorgsmaatregelen

- Gebruik het hulpmiddel vóór de vervaldatum.
- Bewaren boven 0°C en onder 40°C, beschermd tegen licht en vocht.
- Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd of geopend.
- Controleer voordat u de angioplastiek uitvoert of het hulpmiddel naar behoren werkt en of het de juiste grootte en vorm heeft voor de procedure. Gebruik het hulpmiddel niet als het beschadigd is of als er twijfel bestaat over de integriteit ervan.
- Voordat u de katheter inbrengt, dient u de juiste dosis antistollingsmiddel en vaatverwijder toe.
- Controleer of de luchtafvoer in elk systeem compleet is en of er geen lekken zijn in de verschillende aansluitingen.

4.3 Ander relevant veiligheidsaspect

TITAN OPTIMAX is niet onderworpen aan corrigerende acties in verband met de veiligheid in het veld.

5 SAMENVATTING VAN DE KLINISCHE EVALUATIE EN DE KLINISCHE FOLLOW-UP NA HET IN DE HANDEL BRENGEN

5.1 Klinische achtergrond van het hulpmiddel:

De eerste materialen die voor stents werden gebruikt waren metalen zoals roestvrij staal, tantaal, nitinol (een nikkel-titanium legering) en kobalt-chroom legering. Deze materialen hebben het voordeel van snelle her-endothelialisatie, maar ze hebben ook het nadeel dat ze neo-intimale restenose induceren. Titanium heeft superieure biocompatibiliteit getoond in vergelijking met roestvrij staal, goud of kobalt-chroom, zoals een hoge corrosieweerstand en lage weefselreactie-eigenschappen.

TITAN OPTIMAX (ref LCIM) werd in oktober 2011 CE-gemarkeerd en is de vierde generatie coronaire voorgeïmanteerde stentsystemen die sinds 1999 door Hexacath zijn ontwikkeld. De eerste drie generaties zijn Helistent (kale roestvrijstalen stent), gevolgd door Helistent TITAN en Helistent TITAN 2 (roestvrijstalen TiNO-gecoate stents). De Helistent TITAN 2 is onderworpen aan verschillende klinische onderzoeken: TITAX AMI-, BASE ACS-, TITANIC XV-registers: TIOMAX, EVIDENCE I en EVIDENCE II, en meta-analyse die de klinische prestaties en veiligheid van het hulpmiddel grotendeels hebben ondersteund.).

Het TITAN OPTIMAX-stentsysteem is ontwikkeld op basis van de Helistent TITAN 2-technologie. TITAN 2 was een stent gemaakt van 316L roestvrij staal. Volledig gecoat met TiNO. TITAN OPTIMAX is een stent van kobalt-chroom die volledig is gecoat met TiNO. Titaannitride-oxide heeft enkele aantrekkelijke eigenschappen zoals diffusiebarrière, inertie, hardheid en hechting. Interessant is dat sommige onderzoeken hebben aangetoond dat NO de aggregatie van bloedplaatjes voorkomt en de proliferatie van gladde spiercellen vermindert. Bovendien vertoonden titaannitride-oxide (TiNO) coatings ook verminderde bloedplaatjesadhesie en verminderde fibrinogeenbinding, waardoor minimale affiniteit voor bacteriële en weefselceladhesie mogelijk is.

Er zijn enkele klinische onderzoeken uitgevoerd met TITAN OPTIMAX om informatie te verzamelen over de veiligheid en prestaties en om de voordelen ervan te bevestigen.

5.2 Klinische gegevens:

De klinische evaluatie van de TITAN OPTIMAX-stentsystemen wordt ondersteund door de klinische TITAN OPTIMAX-studies en de follow-up- en surveillancedata na het in de handel brengen die inherent zijn aan TITAN OPTIMAX zelf. De klinische studies hebben de naam OPTIMAX, een eerste studie bij mensen en, TIOMAX en TIDES ACS.

5.2.1 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen:

Naam van de studie	# 3 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen (voltooide studie)
Titel van de publicatie	Resultaten na 12 maanden van de OPTIMAX-studie, een eerste studie bij mensen
Periode en duur	Van januari 2013 tot juli 2013
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX™ stent (Hexacath, Parijs, Frankrijk)
Doelstellingen van de studie	Onderzoek van de klinische uitkomst na 12 maanden met de titaannitride-oxide gecoate OPTIMAX-stent op basis van een platform van kobalt-chroom bij de behandeling van patiënten met <i>de novo</i> coronaire laesies.
Aantal patiënten	224 deelnemers
Samenvatting van de resultaten:	<u>Klinisch voordeel:</u> -Laag percentage cardiale dood na angioplastiek (1,30%) -Laag percentage niet-fataal myocardinfarct na angioplastiek (3,10%) <u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u> - <u>MACE</u> : 6,3%

Naam van de studie	# 3 OPTIMAX, een eerste studie bij mensen (voltooide studie)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Cardiale dood</u>: 1,30% - <u>Niet- fataal myocardiinfarct</u>: 3,10% - <u>Niet-cardiale dood</u>: 0,90% - <u>Stenttrombose</u>: 0% <p><u>Klinische prestatie:</u> Succes van de stent: (succesvolle implantatie met resterende stenose 20% en uiteindelijke TIMI 3-flow, afwezigheid van dissectie of trombose): 100%</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Procedureel succes</u> 100% (zonder dissectie of trombose) - <u>Ischemie-gedreven TLR</u>: 3,10% - <u>Ischemie-gedreven TVR</u>; Niet beschikbaar - <u>Resterende restenose</u>: 0%

Naam van de studie	# 2 TIOMAX (voltooide studie)
Titel van de publicatie	TIOMAX: Een Spaans multicenter-register van real-world gebruik van de titanium OptiMAX®-biostent
Periode en duur	Van 1 maart 2013 tot 31 juli 2014
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX (Hexacath, Parijs, Frankrijk) TITAN 2 (Hexacath, Parijs, Frankrijk)
Doelstellingen van de studie	Het doel van de studie was om de veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe bioactieve stent van kobalt-chroom Titan Optimax® (Hexacath, Frankrijk) te vergelijken met zijn voorganger, Titan-2
Aantal patiënten	784 patiënten (273 patiënten met een Titan 2-stent en 511 patiënten met een Optimax-stent)
Samenvatting van de resultaten:	<p><u>Klinisch voordeel:</u> Laag percentage cardiale dood na angioplastiek 1,8% na 12 maanden voor TTITAN OPTIMAX Laag percentage niet-fataal myocardiinfarct na angioplastiek (2,5 %) na 18 maanden TITAN OPTIMAX</p> <p><u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u> -<u>MACE</u>: Niet beschikbaar</p> <p>-<u>Cardiale dood</u>: 1 maand: 1% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 12 maanden: 1,8% voor OPTIMAX BAS vs. 1,8% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>-<u>Niet-fataal myocardiinfarct</u>: 1 maand: 0% voor OPTIMAX BAS vs. 0,4% voor Helistent TITAN 2 BAS % 12 maanden: 2,5% voor OPTIMAX BAS vs. 3,3% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>-<u>Niet-cardiale dood</u>: 1 maand: 1,4% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 12 maanden: 4,1% voor OPTIMAX BAS vs. 5,5% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p>-<u>Stenttrombose</u>: 1 maand: 0,4% voor OPTIMAX BAS vs. 0,4% voor Helistent TITAN 2 BAS 12 maanden: 0,6% voor OPTIMAX BAS vs. 0,7% voor Helistent TITAN 2 BAS</p> <p><u>Klinische prestatie:</u> -<u>Succes van de stent</u>: Niet beschikbaar -<u>Procedureel succes</u> 100% 97,3% voor OPTIMAX BAS vs. 94,7% voor Helistent TITAN 2 -<u>Ischemie-gedreven TLR</u>: 2,9% voor OPTIMAX BAS vs. 3,7% voor Helistent TITAN 2 -<u>Ischemie-gedreven TVR</u>: TVR viel samen met TLR</p>

Naam van de studie	# 2 TIOMAX (voltooide studie)
	-Resterende restenose: RR>20% (procedurefout) in 2,7% voor OPTIMAX BAS vs. 5,3% voor Helistent TITAN 2

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
Titel van de publicatie	Titaannitride-oxide gecoate versus everolimus-afgevendende stents bij acuut coronair syndroom De gedetailleerde gegevens van het artikel zijn beschikbaar in JACC, PubMed, Science Direct Referentie: NCT: NCT02049229
Periode en duur	Van januari 2014 tot (geschat) oktober 2015
Identiteit van het hulpmiddel	OPTIMAX-stent (Experimenteel hulpmiddel) SYNERGY-stent (Comparator)
Doelstellingen van de studie	Het doel van de prospectieve, gerandomiseerde studie in meerdere centra is om de klinische resultaten te vergelijken bij patiënten met ACS, die werden behandeld met PCI met Optimax BAS versus Synergy EES. Het tweede doel is om te onderzoeken of het gebruik van Optimax BAS superieur is aan dat van Synergy EES met betrekking tot harde eindpunten (cardiale dood, MI en ernstige bloeding).
Samenvatting van de resultaten:	<u>Klinisch voordeel:</u> Laag percentage cardiale dood na angioplastiek (0,6%) na 18 maanden voor TITAN OPTIMAX Laag percentage niet-fataal myocardinfarct na angioplastiek (2,2%) na 18 maanden voor TITAN OPTIMAX Gelijk aan 1,8% na 12 maanden: Gelijk aan 2,2% na 18 maanden: <u>Bijwerkingen na 12 maanden:</u> <u>-MACE:</u> 12 maanden: 6,3% voor OPTIMAX BAS vs. 7% voor SYNERGY EES 18 maanden: 7,2% voor OPTIMAX BAS vs. 8,8% voor SYNERGY EES <u>-Cardiale dood</u> 12 maanden: 0,5% voor OPTIMAX BAS vs. 1,6% voor SYNERGY EES 18 maanden: 0,6% voor OPTIMAX BAS vs. 2,6% voor SYNERGY EES <u>-Niet-fataal myocardinfarct:</u> 12 maanden: 1,8% voor OPTIMAX BAS vs. 4,6% voor SYNERGY EES (p=0.004) 18 maanden: 2,2% voor OPTIMAX BAS vs. 5,0% voor SYNERGY EES (p=0.004) <u>-Niet-cardiale dood</u> 12 maanden: 0,4% voor OPTIMAX BAS vs. 1,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 0,5% voor OPTIMAX BAS vs. 1,2% voor SYNERGY EES <u>-Stenttrombose</u> 12 maanden: 1,0 % voor OPTIMAX BAS vs. 2,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 1,0 % voor OPTIMAX BAS vs. 2,2% voor SYNERGY EES <u>Klinische prestatie:</u> -Succes van de stent: 99,7% voor OPTIMAX BAS vs. 99% voor SYNERGY EES

Naam van de studie	# 1 Tides-ACS (Voltooide studie)
	<p>-Procedureel succes 97,6% voor OPTIMAX BAS vs. 97,4% voor SYNERGY EES</p> <p>-Ischemie-gedreven TLR: 12 maanden: 5,4% voor OPTIMAX BAS vs. 3,4% voor SYNERGY EES 18 maanden: 5,8% voor OPTIMAX BAS vs. 4,4% voor SYNERGY EES</p> <p>Ischemie-gedreven TVR 12 maanden: 1,2% voor OPTIMAX BAS vs. 1,0% voor SYNERGY EES 18 maanden: 1,3% voor OPTIMAX BAS vs. 1,2% voor SYNERGY EES</p> <p>Resterende restenose Niet beschikbaar</p>

5.2.2 Discussie over geclaimde veiligheid

De geclaimde klinische veiligheid voor de TITAN OPTIMAX-stentsystemen wordt gedefinieerd als niet-inferieur aan geneesmiddelafgevendende stents met betrekking tot de frequentie van de ernstige cardiale bijwerkingen (MACE) en stenttrombose.

De veiligheid van het hulpmiddel is gebaseerd op de gecombineerde uitkomsten van ernstige cardiovasculaire voorvallen MACE (cardiale dood, MI, revascularisatie van de doellaesie (TLR)) na een follow-up van 12 maanden.

Bewijs uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies toont een vergelijkbare incidentie van MACE met BAS (Helistent TITANT 2 en TITAN OPTIMAX) en DES, maar een lagere incidentie van stenttrombose en een lagere incidentie van MI met BAS na 1 jaar en 5 jaar, bij alle patiënten, maar in het bijzonder met ACS.

Vergeleken met Helistent TITAN 2 lijken de voor TITAN OPTIMAX gerapporteerde MACE-waarden na 12 maanden (6,3% #1, 5,3% #2, 6,3% #3, en 3,6% #5) lager dan de waarden die voor Helistent TITAN 2 (14,5%, 17,2%¹⁸, 21,1%¹⁹) werden gerapporteerd, terwijl de definitieve ST vergelijkbaar is voor beide hulpmiddelen (Helistent 2: 0%²⁰, 0,3%²¹ en 0,7%²²).

Bovendien zijn de resultaten congruent met waarden verkregen na 12 maanden voor het vergelijkbaar hulpmiddel van PRO Kinetic Energy: gerapporteerde MACE (4,9%)²³ en gerapporteerde ST (0,6%²⁴ en 1,3%)²⁵.

Op grond van deze resultaten worden de TITAN OPTIMAX-stentsystemen beschouwd als niet-inferieur aan geneesmiddelafgevendende stents met betrekking tot de frequentie van de ernstige cardiale

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 voor 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 voor Coronary Revascularization a Randomized Controlled Trial".

²³ Erbel et al., "Prospective, Multi-Center Evaluation of a Silicon Carbide Coated Cobalt Chromium Bare Metal Stent voor 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)".

bijwerkingen (MACE) en stenttrombose, waardoor redelijk bewijs wordt geleverd dat de TITAN OPTIMAX-stentsystemen hun veiligheidsclaims bereiken.

5.2.3 Discussie over geclaimde prestatie

De geclaimde prestatie is dat: De TiTAN OPTIMAX-coronaire stent heeft het vermogen om stenotische arteriën te heropenen wanneer ze worden ingezet en postoperatieve restenose te minimaliseren (vanwege de specifieke TiNO-coating).

De prestaties van het hulpmiddel zijn gebaseerd op het succespercentage van de procedure, gedefinieerd als residuele stenose < 30%, en het percentage revascularisatie van de doellaesie (TLR) na 12 maanden.

De gegevens uit het literatuuronderzoek en de verstrekte studies toonden aan dat:

- het gerapporteerde²⁶ succespercentage van de procedure voor TITAN OPTIMAX-stents altijd hoger is dan 97%, consistent is met betrekking tot de verschillende onderzoeken en vergelijkbaar is met het succespercentage dat wordt verkregen met geneesmiddelaafgeevende stents.

- de percentages revascularisatie van de doellaesie (TLR) per studie verschillen, afhankelijk van de in aanmerking genomen follow-upperiode. Wat betreft de 1 jaar follow-up gegevens zijn de TLR-percentages equivalent in de eerste studie bij mensen (3,1%), in de TIOMAX-studie (2,9%) en in de TITANIUM (2,4%), terwijl deze iets hoger lijken te zijn in de voorlopige resultaten van de TIDE ACS (5,4%). De TLR-percentages verschillen ook niet significant tussen TITAN OPTIMAX (2,9%) en het Helistent 2-predicaat (3,7%) zoals aangetoond in de TIOMAX-studie. De totale TLR-percentages bleven vrij laag en kwamen overeen met de TLR-percentages die werden gerapporteerd voor geneesmiddelaafgeevende stents.

Klinische bewijzen tonen aan dat het TITAN OPTIMAX-stentsysteem de beoogde prestaties onder normale gebruiksomstandigheden bereikt.

5.2.4 Discussie over baten-risicoverhouding

De belangrijkste klinische voordelen die worden verwacht van de prestaties van TITAN OPTIMAX zijn het voorkomen van een hartaanval (myocardinfarct) of het minimaliseren van de gevolgen van een hartaanval. Ook is stenting een minimaal invasieve procedure die geen algemene anesthesie en zware ingreep voor de patiënt vereist.

➤ Betreffende minimaal invasieve procedures

Het aan het hulpmiddel gerelateerde werkingsmechanisme, de gebruikprocedure die in de klinische gegevens over het hulpmiddel wordt gerapporteerd en de beschrijving van het state-of-the-art PCI-principe ondersteunen het klinische voordeel van de "minimaal invasieve procedure die geen algemene anesthesie en zware chirurgie vereist". Dit voordeel is bovendien congruent met de gegevens en stentingprocedures die zijn gerapporteerd in de klinische studies over benchmarkhulpmiddelen, vergelijkbaar hulpmiddel en Helistent 2-predicaat hulpmiddel met een state of the art analyse.

➤ Het voorkomen van een hartaanval (myocardinfarct) of minimalisering van de gevolgen van een hartaanval:

De analyse van klinische gegevens over TITAN OPTIMAX maakt het verder mogelijk om te stellen dat:

²⁶ Het succespercentage van de procedure wordt specifiek gedefinieerd in elke studie.

- het percentage niet-fataal myocardinfarct (MI) gegeven voor TITAN OPTIMAX
 - o overeenkomt met 0,2% (#5) onmiddellijk na de procedure;
 - o varieert van 0,5% tot 3,1% 12 maanden na de procedure (#1, #2, #3, #5);
 - o komt overeen met 2,2% 18 maanden na de procedure in de TIDE-ACS-studie (#1)
 - o gerapporteerd wordt als significant lager dan de waarden verkregen voor SYNERGY EES (#1: 1,8% vs. 4,6% na 12 maanden; 2,2% vs. 5% na 18 maanden).
 - het percentage cardiale dood na angioplastiek gegeven voor TITAN OPTIMAX
 - o overeenkomt met 0,5% (#5) onmiddellijk na de procedure;
 - o varieert van 0,5% tot 1,8 % 12 maanden na de procedure (#1, #2, #3, #5);
 - o komt overeen met 0,6% 18 maanden na de procedure in de TIDE-ACS (#1)
 - o gerapporteerd wordt als significant lager dan de waarden verkregen voor SYNERGY EES (#1: 0,5% vs. 1,6% na 12 maanden; 0,6% vs. 2,6% na 18 maanden).
 - De resultaten van studies na het in de handel brengen specifiek voor TITAN OPTIMAX tonen een adequaat veiligheidsprofiel aan in termen van procedurele complicaties en post-procedurele cardiovasculaire voorvallen zoals myocardinfarcten, stenttrombose en overlijden;
- =E260- Een meta-analyse uitgevoerd op resultaten van 5 gerandomiseerde klinische studies (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS en TIDES ACS) toont aan dat BAS (inclusief TITAN OPTIMAX) een beter(e) werkzaamheid/risico lijkt te bieden dan DES;
- De prestatie-enquêtes die over de TITAN OPTIMAX-stents in normale gebruiksomstandigheden werden uitgevoerd, toonden een zeer goede klantaanvaarding en adequate peri-procedurele veiligheidsresultaten;
 - Vanaf vandaag zijn er wereldwijd ongeveer 96.500 TITAN OPTIMAX gebruikt met een laag percentage klachten van gebruikers en geen van de ontvangen klachten heeft aanleiding gegeven tot bezorgdheid over de veiligheid van het hulpmiddel;
- Tot slot, de risico's die verbonden zijn aan het TITAN OPTIMAX-stentsysteem, indien het wordt gebruikt zoals bedoeld, zijn aanvaardbaar wanneer ze worden afgewogen tegen de voordelen voor de patiënten.

5.3 Klinische follow-up na het in de handel brengen

De methode die wordt gebruikt om gegevens te verzamelen om een klinische follow-up na het in de handel brengen te garanderen. Het bestaat uit het uitvoeren van elk jaar:

- Literatuuronderzoek:

Alle wetenschappelijke publicaties, samenvattingen, artikelen die relevant zijn voor vergelijkbare of gelijkwaardige hulpmiddelen die geïdentificeerd zijn door onderzoek in een speciale database (zoals PubMed, Google Scholar), abonnement op een online nieuwsbrief (PCRonline, interventioneel nieuws, TCT magazine).

- Jaarlijkse deelname aan internationale congressen
- Beoordeling van vigilantie-databases voor vergelijkbare of gelijkwaardige hulpmiddelen zoals de MAUDE-database, de ANSM-database
- Verzamelen en analyseren van klachten en vigilantiegegevens
- Klinische studies (indien nodig)
- Evaluatie uitgevoerd door artsen

6 MOGELIJKE THERAPEUTISCHE ALTERNATIEVEN

Bij het overwegen van alternatieve behandelingen is het aan te raden om contact op te nemen met uw arts of beroepsoefenaar in de gezondheidszorg die rekening kan houden met uw individuele situatie.

Behandelingen voor coronaire arterie aandoeningen (kransslagaderaandoeningen) omvatten meestal veranderingen in levensstijl en indien nodig, geneesmiddelen en bepaalde medische procedures:

- **Farmacologische behandeling:** deze kan cholesterolverlagende geneesmiddelen, antitrombotica, anti-ischemische en profylactische of symptomatische lipidenverlagende geneesmiddelen omvatten.

- **Geneesmiddellafgevende stent voor een percutane coronaire interventie (PCI):** De geneesmiddellafgevende stents bestaan uit een metalen stentplatform met gecontroleerde afgifte van antiproliferatieve geneesmiddelen, meestal gereguleerd door oppervlaktepolymeren.

De geneesmiddellafgevende stent (DES) is een alternatief voor de TITAN OPTIMAX. Opgemerkt moet worden dat, hoewel de nieuwe generatie DES ten opzichte van de eerste generatie de klinische resultaten heeft verbeterd, er nog steeds bezorgdheid is over stenttrombose in een latere fase gerelateerd aan DES, geassocieerd met een bezorgdheid over langdurige DAPT en bloedingsrisico's.

In vergelijking met TITAN OPTIMAX toonden 3 gerandomiseerde studies (TiTAX AMI, BASE ACS, TiDES ACS) bij ACS de non-inferioriteit van de TiNO-stenttechnologie aan ten opzichte van de 1e generatie DES (Taxus, Boston Scientific), de tweede generatie DES (Xience V, Abbott) en versus de 3e generatie DES (Synergy, Boston Scientific) in termen van werkzaamheid (MACE of ernstige cardiale voorvallen).

Ten slotte moet worden opgemerkt dat de 3e generatie bioactieve TiTAN Optimax-stent zijn superioriteit heeft aangetoond ten opzichte van de 3e generatie DES na 18 maanden follow-up in termen van veiligheid (cardiale dood, AMI, majeure bloeding).

- **Aortocoronaire bypass-operatie (CABG):** Bij een CABG worden bloedvaten uit een ander deel van het lichaam gebruikt en verbonden met bloedvaten boven en onder de vernauwde arterie, waarbij de vernauwde of geblokkeerde coronaire arteriën worden omzeild. Een of meer bloedvaten kunnen worden gebruikt, afhankelijk van de ernst en het aantal verstoppingen. De bloedvaten zijn meestal arteriën van de arm of borst, of aderen van de benen.

Zoals vermeld in de 2018 ESC/ EACTS-richtlijnen van deskundige consensus over myocardiale revascularisatie, of medische therapie, PCI of CABG de voorkeur hebben om CAD's (coronaire arterie-aandoening) te behandelen, moet afhankelijk zijn van de risico-batenverhoudingen van deze behandelingsstrategieën, waarbij de risico's van periproceduraal overlijden, myocardinfarct en beroerte worden afgewogen tegen verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, evenals langdurig uitstel tot dood, myocardinfarct of herhaalde revascularisatie.

De beslissing van de juiste behandeling voor de patiënt hangt daarom af van het medische oordeel van de arts.

7 VERWIJZING NAAR GEHARMONISEERDE NORMEN EN GEMEENSCHAPPELIJKE SPECIFICATIES

HEXACATH past de volgende geharmoniseerde normen en gemeenschappelijke specificaties toe die in het Publicatieblad van de Europese Unie zijn bekendgemaakt:

- EN ISO 11135:2014 Sterilisatie van producten voor de gezondheidszorg — Ethyleenoxide — Eisen voor de ontwikkeling, validatie en routinecontrole van een sterilisatieproces voor medische hulpmiddelen.

- EN ISO 11737-2 2020 Sterilisatie van producten voor de gezondheidszorg — Microbiologische methoden — Deel 2: Steriliteitsproeven uitgevoerd bij de definitie, validatie en onderhoud van een sterilisatieprocedure.

Andere door HEXACATH toegepaste normen zijn nog niet geharmoniseerd met Verordening (EU) 2017/745

8 AFKORTINGEN

ACS: Acuut coronair syndroom

AMI: Acuut myocardinfarct

BAS: "Bioactieve stents" (generieke naam voor TiNo gecoate stents, waaronder HELISTENT TITAN 2 en TITAN OPTIMAX)

BMS: Kale metalen stent(s)

CABG: Aortocoronaire bypass-operatie

EES: Everolimus-afgevende stent(s)

ESC: Europese Vereniging voor Cardiologie

MACE: Ernstige cardiovasculaire voorvallen

MAUDE: Maude-database (Manufacturer And User Facility Device Experience)

MI: Myocardinfarct

NSTEMI: Niet-ST-elevatie myocardinfarct

ST: Stenttrombose

STEMI: ST-elevatie myocardinfarct

TiNO: Titaannitride-oxide

TLR: Revascularisatie van de doellaesie

TVR: Revascularisatie van het doelbloedvat