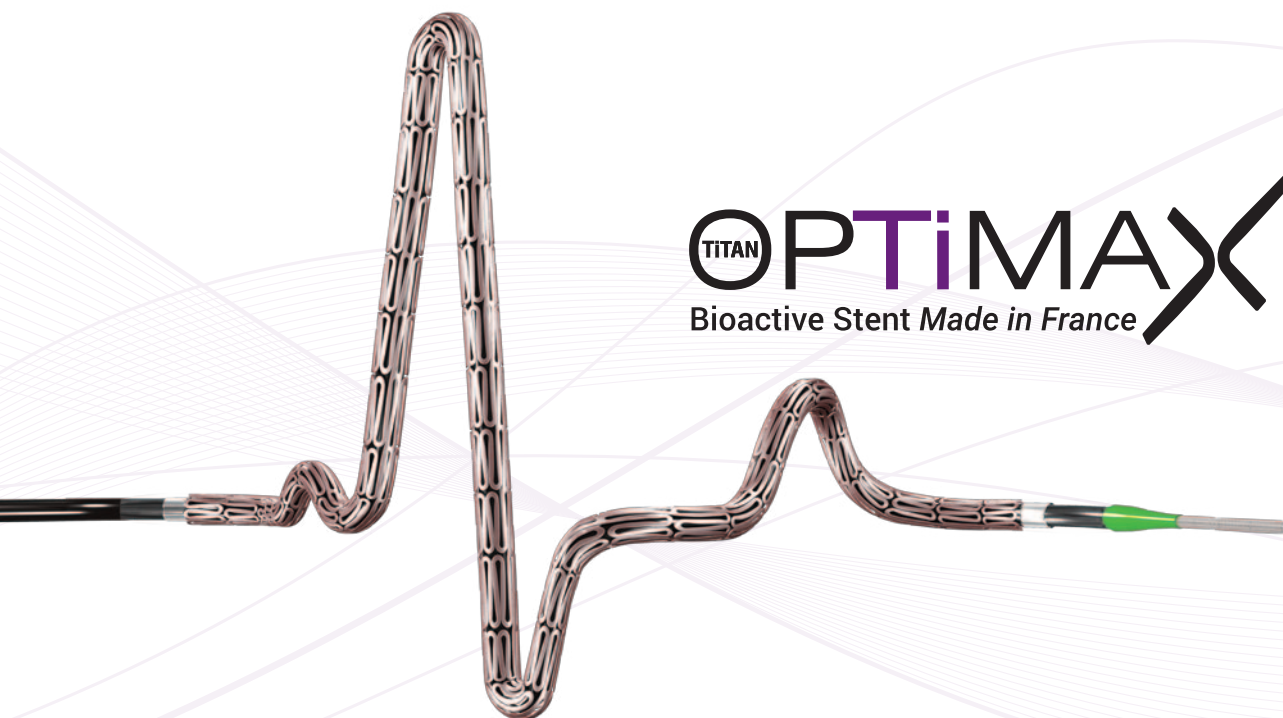


4 passage Saint Antoine
92500 Rueil-Malmaison
Tél.:01 41 39 01 92
Fax : 01 41 39 04 13

HEXACATH
PIONEER IN BIO ACTIVE COATING

Sammanfattning av säkerhet och kliniska resultat **Ti TAN OPTIMAX**



TITAN OPTiMAX
Bioactive Stent Made in France

Sammanfattning av säkerhet och kliniska resultat för användare/personal inom hälso- och sjukvården

Innehållsförteckning

1	IDENTIFIERING AV ENHETEN OCH ALLMÄN INFORMATION	3
1.1	Produktens handelsnamn	3
1.2	Tillverkarens namn och adress	3
1.3	Tillverkarens unika registreringsnummer (SRN).	3
1.4	Grundläggande UDI-DI.....	3
1.5	Beskrivning av nomenklatur för medicintekniska produkter	3
1.6	Anordningens klass	3
1.7	År då det första certifikatet (CE) utfärdades för enheten.	3
1.8	Det anmälda organets namn och unika identifikationsnummer.	4
2	BESKRIVNING AV ANORDNINGEN.....	4
2.1	Beskrivning av anordningen.....	4
2.1	Hänvisning till föregående generation och varianter.....	6
2.2	Rekommenderad utrustning.....	7
3	ENHETENS AVSEDDA ANVÄNDNING	7
3.1	Avsett ändamål	7
3.2	Indikationer och målgrupp	7
3.3	Kontraindikationer.....	8
4	RISKER OCH VARNINGAR	8
4.1	Restrisker och oönskade effekter.....	8
4.2	Varningar och försiktighetsåtgärder	9
4.3	Andra relevanta säkerhetsaspekter	10
5	SAMMANFATTNING AV DEN KLINISKA UTVÄRDERINGEN OCH DEN KLINISKA UPPFÖLJNINGEN EFTER LANSERINGEN.	10
5.1	Sammanfattning av den kliniska utvärderingen	11
5.2	Sammanfattning av den kliniska undersökningen	11
	# 3 OPTIMAX first-in-man avslutad studie).....	11
5.3	Övergripande sammanfattning av den kliniska prestandan och säkerheten	18
5.4	Klinisk uppföljning efter lanseringen	21
6	MÖJLIGA TERAPEUTISKA ALTERNATIV.....	21
7	HÄNVISNING TILL HARMONISERADE STANDARDER OCH GEMENSAMMA SPECIFIKATIONER.	22
8	FÖRKORTNINGAR.....	39

Denna Sammanfattning av säkerhet och kliniska resultat är avsedd att ge allmänheten tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de viktigaste aspekterna av produktens säkerhet och kliniska resultat.

Sammanfattningen av säkerhet och kliniska resultat är inte avsedd att ersätta bruksanvisningen som det viktigaste dokumentet för att säkerställa en säker användning av produkten, och är inte heller avsedd att ge diagnostiska eller terapeutiska förslag till avsedda användare eller patienter.

Följande information är avsedd för användare/hälsovårdspersonal.

1 IDENTIFIERING AV ENHETEN OCH ALLMÄN INFORMATION

1.1 Produktens handelsnamn

Anordningarnas handelsnamn är TITAN OPTIMAX.

1.2 Tillverkarens namn och adress

Den lagliga tillverkaren har följande namn och adress:

- Namn: HEXACATH (Huvudkontor)
- Adress: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANKRIKE

1.3 Tillverkarens unika registreringsnummer (SRN).

Hexacaths unika registreringsnummer är 340 075 787 00028.

1.4 Grundläggande UDI-DI

Grundläggande UDI-DI för TITAN OPTIMAX är: 037003857OPT00015T

1.5 Beskrivning av nomenklatur för medicintekniska produkter

- Kod för den globala nomenklaturen för medicintekniska produkter (GMDN)

53616: Kranskärlsstent

- " European Medical Device Nomenclature » (EMDN) Code

P0704020105: Kranskärlsstent Bioaktivt

1.6 Anordningens klass

TITAN OPTIMAX kranskärlsendoprotoser är medicintekniska produkter av klass III enligt Förordning 2017/745.

1.7 Är då det första certifikatet (CE) utfärdades för enheten.

TITAN OPTIMAX CE-märktes för första gången 2011 i enlighet med direktiv 93/42.

Sedan oktober 2021 är TITAN OPTIMAX CE-märkt i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 från den 5:e april 2017.

1.8 Det anmälda organets namn och unika identifikationsnummer.

Namnet och det unika identifieringsnumret för det anmälda organ som validerar denna Sammanfattning av säkerhet och kliniska resultat är följande:

- Namn: GMED
- Unikt identifikationsnummer: 0459

2 BESKRIVNING AV ANORDNINGEN

2.1 Beskrivning av anordningen

a) Allmän beskrivning

TITAN OPTIMAX-stentar är medicintekniska produkter som tillverkas av HEXACATH och består av en stent med titannitridoxidbeläggning som är expanderbar med en ballong och monterad på en kateter för snabb utväxling.

Stentstrukturen, som är tillverkad av L605 kobolt-krom (en legering av kobolt*, krom, volfram och nickel), är en flexibel tubulo-modulär struktur som är helt belagd med Titannitridoxid och som kan införas med hjälp av en ballongkateter. Ytan i kontakt med artären varierar från 9 mm² till 69 mm², beroende på stentens diameter och längd. Bärarkatetern på vilken stenten är förmonterad består huvudsakligen av en flexibel distal spets, en ballong och rör av polymerer (polyamid, polyeter) och en hypotub av rostfritt stål. Den yttre ytan är belagd med en icke-aktiv hydrofil beläggning.

Bärarkatetern på vilken stenten är förmonterad består huvudsakligen av en flexibel distal spets, en ballong och rör av polymerer (polyamid, polyeter) och en hypotub av rostfritt stål. Den yttre ytan är belagd med en icke-aktiv hydrofil beläggning.

Ballongen har två radioaktiva markörer av platinium/iridium, proximalt och distalt, för att identifiera stentens placering på ballongen.

Två proximala markörer som är placerade 90 och 100 cm från den distala änden underlättar bedömning av kateters position i förhållande till spetsen på en styrkateter som används för radiella, brachiala eller femorala ingångar.

Leveranskatetern är utrustad med en proximal luer-lock-port av polykarbonat för anslutning till en uppblåsningseenhet.

TITAN OPTIMAX-stentar är sterila, steriliserade med etylenoxidgas, endast för engångsbruk och förpackade som enskilda enheter. Hållbarhetstiden är 5 år.

Notera: Koboltmaterialet utgör mer än 0,1 % av stentens vikt, och därför klassificeras det som CMR (cancerframkallande, mutagent eller reproduktionstoxiskt) typ 1B enligt förordningen (CE) 1272/2008. Det är dock osannolikt att detta ämne kommer i kontakt med människokroppen eller frigörs i kroppens vävnader, tack vare titannitridoxidbeläggningen som täcker stentens hela yta. Därför behöver inga särskilda

b) Allmän beskrivning av de viktigaste funktionella delarna

TITAN OPTIMAX koronära endoprotiser består av:

- En spets

- En ballong
- En kontaktpressad stent
- En kateter
- Markeringsband
- En dragavlastning
- Ett nav för att ansluta uppblåsningssystemet

c) Material eller ämnen som kommer i kontakt med patientens vävnader.

Följande material kommer i kontakt med patientens vävnader och blod:

- I kateterns fall:
 - Polykarbonat
 - Rostfritt stål
 - PTFE-beläggning
 - Polyamid
 - Polyeten
 - Akryl
- I stentens fall
 - Titannitridoxid

d) Princip för funktion och verkningsmekanism

Det förmonterade stentsystemet TITAN OPTIMAX gör det möjligt att behandla lokala sammandragningar av kranskärlen som orsakas av vissa sjukdomar, såsom åderförkalkning, som kan hindra blodcirkulationen. Den allmänna principen för dessa permanenta proteser är att ett metallnät sätts in i det skadade området för att hålla kanalen öppen med en normal diameter. Det är en cylindrisk nätstruktur som kan implanteras och senare anpassa sig till kärlets väggar samtidigt som den behåller genomtränglighet för artärens sidogrenar.

Denna produkt behandlar lokal förkortning av kranskärlen, vilket möjliggör hjärtmuskelrevascularisering hos patienter som uppvisar myokardiell ischemi relaterad till en koronaropati.

En hylsa förs in i lumsken (eller ibland i lårbensartären). Genom denna hylsa förs ett långt, flexibelt, mjukt plaströr eller en styrkateter fram, och den mjuka spetsen placeras i öppningen av kranskärllet. Röret är 2-3 mm i diameter. Kateterns mjuka spets styrs eller kontrolleras medan kardiologen försiktigt flyttar fram och roterar den ände av katetern som är utanför patienten.

När kateterns mjuka spets har placerats i kranskärllets öppning tas röntgenbilder under injektion av kontrastmaterial.

Efter att ha utvärderat röntgenbilderna uppskattar kardiologen kranskärllets storlek och väljer vilken typ av ballongkateter och styrtråd som ska användas i detta fall.

Styrtråden, som är en extremt tunn tråd med en flexibel spets, förs in genom kateterguiden och in i kranskärllet. Trådens spets leds sedan förbi blockeringen och förs vidare bortom den. Kardiologen kontrollerar styrtrådens rörelse och riktning genom att försiktigt manipulera den ände som är utanför patienten. Denna tråd fungerar nu som en "guide" eller skena över vilken ballongkateterns stentsystem kan föras fram till målskadan och stenten kan levereras till skadan.

Därefter pumpas ballongen upp genom att den ansluts till en speciell uppblåsningseenhet. En blandning av saltlösning och kontrastmedel används för att blåsa upp ballongen och sätta in stenten. Ballongkatetern har också metalliska markörer som kan lokaliseras. Detta hjälper kardiologen att finna var den är placerad. Ballongen hålls uppblåst i några sekunder och töms sedan ut.

Den tömda ballongen och styrtråden dras tillbaka när kardiologen är nöjd med resultatet. Slutliga angiogram eller filmröntgenbilder tas när fallet är avslutat. Styrkatetern dras sedan tillbaka.

Höljet fästs i lumsken med en sutur och patienten skickas till sitt rum. Vid radiell väg krävs en enkel kompression.

Hur stenten sätts in:

Innan en stent sätts in börjar kirurgen vanligtvis med en angioplastik. Detta innebär att man blåser upp en ballong i den skadade delen av artären så att den öppnas tillräckligt för att stenten ska kunna införas. Resultatet av angioplastik är inte perfekt: artären är fortfarande blockerad och blodflödet är begränsat. Kirurgen har då möjlighet att sätta in en stent. Stenten monteras på en kateter utrustad med en ballong och styrs sålunda mot den blockerade delen av artären.

Ballongen pumpas upp, vilket sätter in stenten i den önskade diametern.

Därefter töms ballongen och dras ut med katetern. Eftersom stentens form har ändrats förblir den på plats, fastkilad mot kärlväggarna.

På så sätt håller stenten artären helt öppen, så att blodet kan passera fritt.

2.1 Hänvisning till föregående generation och varianter

a) Hänvisning till föregående generation

TITAN OPTIMAX är den tredje generationen av förmonterade koronära stentsystem som Hexacath har utvecklat sedan 1999. De två första generationerna är Helistent (stent i rostfritt stål) följt av Helistent TITAN 2 (stent i rostfritt stål belagd med TiNO = titannitridoxid).

TITAN OPTIMAX (tidigare kallad TITAN III) har utvecklats från Helistent TITAN 2-tekniken. De viktigaste skillnaderna mellan de två systemen är stentplattformens material och cellkonstruktion samt vissa mindre förbättringar av bärarkatetern, som syftar till att uppnå bättre leveransförmåga.

TITAN OPTIMAX-stent är tillverkad av L605-legering och Helistent TITAN 2 är tillverkad av 316L rostfritt stål. CoCr har valts ut på grund av sin biokompatibilitet, styrka, icke-ferromagnetism och höga beständighet mot utmattning och korrosion. Den högre hållfastheten hos CoCr gör det möjligt att göra tunnare stentstöd utan att förlora god radiell hållfasthet. Användningen av detta material gör det möjligt att minska den metalliska ytan i kontakt med kärlväggen för att minska inflammationsreaktioner, samtidigt som de mekaniska egenskaperna bibehålls. Dessutom förbättrades stentens utformning för att uppnå bättre flexibilitet och lättare navigering i slingrande kärl samtidigt som den radiella kraften bibehålls.

Liksom TITAN 2 är TITAN OPTIMAX också belagd med TiNO.

b) Olika konfigurationer och varianter

TITAN OPTIMAX-enheter finns i tio stentlängder: 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 32, 38 mm, och i nio olika stentdiametrar: 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 och 5,0 mm i följande kombinationer:

Diameter (mm)	Längder (mm) (storlek)	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 Rekommenderad utrustning

- Ett punkteringsset
- Styrkateter av lämplig storlek: 5F styrkatetrar, med ett minsta inre lumen på 1,47 mm (0,058"), gör det möjligt att föra fram förmonterade TITAN OPTIMAX-stentar från 2,0 mm till 4,0 mm i diameter. 6F styrkatetrarna, med ett minsta inre lumen på 1,62 mm (0,064"), gör det möjligt att föra fram förmonterade TiTAN OPTIMAX-stentar från 4,5 och 5,0 mm i diameter.)
- En 0,014" kranskärlsguide av lämplig längd.
- En lämplig spruta
- En hemostasventil av lämplig storlek
- En 3-vägsventil
- En uppblåsningseenhet
- Hepariniserad koksaltlösning
- Kontrastmedel utspätt med saltlösning i förhållandet 1:1.
- En spolningsnål

3 ENHETENS AVSEDDA ANVÄNDNING

3.1 Avsett ändamål

TITAN OPTIMAX är ett förmonterat kranskärlsstentsystem (där stenten är kontaktpressad på bärarkateterns ballong).

Bärarkatetern introducerar och placerar stenten i de ursprungliga kranskärlartärerna eller kärltransplantaten hos målpatienterna. TITAN OPTIMAX-stenten är avsedd att implanteras i naturliga kranskärl eller kärltransplantat hos målpatienter för att förbättra kranskärlens luminaldiameter.

3.2 Indikationer och målgrupp

a) Indikationer

TITAN OPTIMAX är indicerat för att förbättra den koronära luminaldiametern hos vuxna patienter med symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI/NSTEMI, instabil kärlkramp) och patienter med samtidig diabetes mellitus på grund av de novo kranskärlsskador. Den behandlade skadans längd bör vara mindre än den nominella stentlängden (7 mm till 38 mm) med en referenskärl diameter på 2,0 till 5,0 mm.

b) Avsedd patientgrupp

Stentsystemet TITAN TITAN OPTIMAX är avsett att implanteras hos vuxna patienter med symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI/NSTEMI, instabil kärlkramp) och patienter med samtidig diabetes mellitus på grund av de novo kranskärlsskador".

c) Avsedd användargrupp

TITAN OPTIMAX bör implanteras av läkare som är tekniskt kvalificerade för kranskärlsangioplastik och som assisteras av läkare som kan behandla större kliniska komplikationer genom hjärtkirurgi.

3.3 Kontraindikationer

- Patienter med kontraindikationer för antikoagulantia/trombocythämmande behandlingar. Allergi mot kontrastmedel.
- Patient med känd överkänslighet eller allergi mot titannitridoxid (TiNO).
- Större kirurgiskt ingrepp under de senaste två veckorna, förlösning, punktering av ett inkompressibelt kärl eller biopsi.
- Blödningshistorik.
- Graviditet.
- Skador proximalt till ett obehandlingsbart segment som avsevärt begränsar blodflödet.
- Fibrösa eller förkalkade skadorsom är refraktära mot dilatation (resistenta mot förhandsdilatation vid högt tryck på 20 Bar).
- Vid stent-restenos i kranskärlsskador.
- Implantation i slingrande kärl med begränsad tillgång till den plats som ska behandlas, diffus kärlsjukdom med nedsatt flöde och skador som är belägna efter akuta vinklar kan vara utmanande situationer för stentning.

4 RISKER OCH VARNINGAR

4.1 Restrisker och oönskade effekter

I HEXACATH:s riskhanteringsprocess har alla kvarvarande risker analyserats. Förhållandet mellan nytta och risk för varje enskild risk är övervägande för nyttan. Dessutom har alla risker i samband med användningen av TITAN OPTIMAX-produkterna minskats till en acceptabel eller tolerabel nivå och den totala kvarvarande risken är tillräckligt låg för att produkten ska kunna släppas ut på marknaden med en gynnsam nytta/risk-balans.

Alla återstående risker nämns i bruksanvisningen för TITAN OPTIMAX i avsnittet Varningar och försiktighetsåtgärder.

Observerade biverkningar kommer från den kliniska studien¹ TIDES-ACS, TIOMAX²-registret och OPTIMAX-studien "first in man"³. De sammanfattas i tabellen nedan.

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX först i människan
Uppföljning efter 1 månad			
Död		1,4% (7/511)	
Hjärtförsdöd		1% (5/511)	
Stenttrombos (definitiv eller sannolik)		0,4% (2/511)	
Uppföljning efter 12 månader			
Död av alla orsaker	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Död utan hjärtfel	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)

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-månaders resultat av OPTIMAX first-in-human-studie, Kardiiovaskulär kateterintervention

Revidering som validerades av det anmälda organet:

Rev04-04/2023

Valideringsspråk: Engelska

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX först i människan
Hjärtförsdöd	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)
Stentrombos (definitiv eller sannolik)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Hjärtinfarkt (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)
Revaskularisering av målskador (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Revaskularisering av målkärl (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Större blödningar	1,2% (12/989)		
Uppföljning efter 18 månader			
Död av alla orsaker	1,1% (11/989)		
Död utan hjärtfel	0,5% (5/989)		
Hjärtförsdöd	0,6% (6/989)		
Stentrombos (definitiv eller sannolik)	1,1% (11/989)		
Hjärtinfarkt (MI)	2,2% (22/989)		
Revaskularisering av målskador (TLR)	5,8% (57/989)		
Revaskularisering av målkärl (TVR)	7,1% (70/989)		
Större blödningar	1,4% (14/989)		

Potentiella negativa effekter i samband med stentingreppet omfattar bland annat följande:

- Allergisk reaktion mot kontrastmedel, trombocyttaggregationsdämpande och/eller antikoagulerande läkemedel, stentens TiNO-beläggning.
- Kärlkramp
- Arteriovenös fistel
- Arytmier, inklusive ventrikelflimmer
- Blödning
- Spasm i kranskärlen
- Död
- Embolism
- Feber
- Blödning eller hematom
- Hypotoni/hypertoni
- Infektion, lokal eller systemisk (sepsis)
- Hjärtinfarkt (MI)
- Behov av omedelbar kranskärlsoperation
- Skada, perforering, ruptur och/eller dissektion i kärl och/eller kranskärl
- Återstenos av den utvidgade artären
- Stentmigration
- Stentrombos
- Total blockering av kärl och/eller kranskärl c

4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder

a) Varningar

- TITAN OPTIMAX bör endast implanteras på sjukhus eller kliniker som är auktoriserade att utföra kranskärlsangioplastik och av läkare med teknisk expertis inom kranskärlsangioplastik som assisteras av läkare som kan behandla större kliniska komplikationer med hjärtkirurgi.
- Kontrollera utgångsdatumet på förpackningen för att försäkra produktens sterilitet. Använd inte enheten om utgångsdatumet har passerat.
- Enheten får inte återsteriliseras, ombearbetas och/eller återanvändas. Återanvänd inte samma stent om den inte går in. Återsterilisering, omarbetning och/eller återanvändning kan äventyra produktens prestanda och integritet. Sådana åtgärder kan leda till kontaminering av produkten och/eller orsaka infektion av patienten eller korskontaminering. HEXACATH kan inte hållas ansvarigt för oavsiktliga, direkta skador eller följdskador till följd av återsterilisering eller återanvändning av produkten.
- Se till att katetern är i gott skick innan den används.
- Använd inte stenten eller katetern om den är skadad (läckage, brott, sprickbildning, lös stent, stent som inte är centrerad på ballongen osv.).
- Observera aseptiska förhållanden under alla faser av användningen.
- Använd inte gasbindor, eftersom fibrerna kan skada stenten.
- Du bör inte lossa stenten och återfästa den på en annan kateter. Flytta inte stenten på sin kateter.
- Använd inte gas, luft eller andra vätskor för att blåsa upp ballongen på annat sätt än vad som rekommenderas i bruksanvisningen.
- Blås aldrig upp ballongen före slutlig placering av stenten med ett tryck som överstiger 0,5 bar. Detta kan leda till att stenten öppnas för tidigt och inte kan flyttas vidare i artären.
- Blås inte upp ballongen över det nominella sprängtrycket (RBP). Detta ökar risken att ballongen spricker, vilket kan leda till kärblockering, en instängd ballong och tillhörande komplikationer.
- Katetern måste observeras under fluoroskopi under hela ingreppet.
- Flytta aldrig ballongen med en förmonterad stent framåt utan att försäkra dig om att stenten är perfekt fäst vid ballongen. Detta kan leda till att stenten lossnar innan den har placerats i kärlet, vilket kan leda till akut hjärtinfarkt eller dödsfall.
- Stentar kan orsaka artefakter vid magnetisk resonanstomografi (eller MRT) genom störning av magnetfältet. Dessa artefakter, som orsakas av stentens kobolt-kromlegering, är jämförbara med de som orsakas av kirurgiska metallklämmor. För att minimera risken för att stenten flyttas inom ett starkt magnetfält rekommenderas att en undersökning med magnetisk resonanstomografi utförs först efter fullständig endotelisering av stenten, dvs. minst tre månader efter implantationen.

b) Försiktighetsmått

- Använd enheten före utgångsdatumet.
- Ska förvaras över 0° C och under 40° C, skyddad från ljus och fukt.
- Använd inte om förpackningen har skadats eller öppnats.
- Innan angioplastiken utförs bör du kontrollera att enheten fungerar som den ska och att den har rätt storlek och form för ingreppet. Använd inte enheten om den är skadad eller om det råder något tvivel om dess integritet.
- Innan katetern sätts in ska lämplig dos av koronar antikoagulantia och vasodilator tillämpas.
- Kontrollera att luftuttaget i varje system är komplett och att det inte finns några läckor i de olika anslutningarna.

4.3 Andra relevanta säkerhetsaspekter

TITAN OPTIMAX har inte varit föremål för några korrigerande fältsäkerhetsåtgärder.

5 SAMMANFATTNING AV DEN KLINISKA UTVÄRDERINGEN OCH DEN KLINISKA UPPFÖLJNINGEN EFTER LANSERINGEN.

5.1 Sammanfattning av den kliniska utvärderingen

Den kliniska utvärderingen av stent systemet TITAN OPTIMAX stöds av kliniska studier av TITAN OPTIMAX samt uppföljning efter lanseringen och information efter lanseringen från övervakning av information som är inneboende i själva systemet TITAN OPTIMAX.

De viktigaste resultaten av den aktuella kliniska utvärderingen av TITAN OPTIMAX stentsystemen är följande:

- De prestandakontroller som utfördes på TITAN OPTIMAX-stentar i normala användningsförhållanden visade på ett mycket gott kundmottagande och bättre resultat jämfört med dess föregångare, Helistent TITAN2;
- Den offentligt tillgängliga säkerhetsinformationen om konkurrerande kranskärslsstenar av barmetall har inte lyft fram någon viktig fråga eller någon ny risk som är förknippad med kranskärslsstenar av barmetall i allmänhet;
- Resultaten av studier utförda efter lanseringen av TITAN OPTIMAX visar att produkten är tillräckligt effektiv och säker. Specifika kliniska studier för TITAN OPTIMAX har visat tillfredsställande vaskulär läkning och tillräckliga kliniska resultat efter 12 månader hos patienter med de novo kranskärslsskador.

Dessutom presenterades två prövningar av TITAN OPTIMAX, som ger ytterligare kliniska bevis mot andra generationens läkemedelsavgivande stentar i en större population:

- En studie som syftar till att jämföra TITAN OPTIMAX med den Everolimus-avgivande stenten Synergy hos 1 800 randomiserade patienter med akuta kranskärslssjukdomar;
- En studie som undersöker det neointimala läkningssvaret efter 1 och 6 månader för TITAN-OPTIMAX-stenten jämfört med Synergy-stenten under utvärdering med OCT, även hos patienter med akuta kranskärslssjukdomar.

Det kliniska beviset gjorde det möjligt att konstatera att stentsystemet TITAN OPTIMAX uppnår den avsedda prestandan under normala användningsförhållanden;

Det kliniska beviset och övervakningen efter lanseringen visar att användningen av TITAN OPTIMAX inte äventyrar patienternas säkerhet;

Den senaste tekniken och de kliniska uppgifterna har gjort det möjligt att visa att de påstådda kliniska fördelarna med stentsystemet TITAN OPTIMAX är samstämmiga och etablerade.

5.2 Sammanfattning av den kliniska undersökningen

Studiens namn	# 3 OPTIMAX first-in-man avslutad studie)
Publikationens titel	12-månaders resultat av OPTIMAX first-in-human-studien Artikelns detaljerade uppgifter finns i PubMed
Studiens plats	Finland
Period och varaktighet	Januari 2013 till juli 2013
Enhetens identitet	OPTIMAX™-stent (Hexacath, Paris, Frankrike).
Utrustningens planerade användning i utredningen.	Patienter med symptomatisk kranskärslssjukdom och angiografiskt dokumenterad betydande stenosis (minst 50% diameter stenosis enligt visuell uppskattning) av en de novo-skada i en naturlig kranskärslsartär eller ett koronärt bypasstransplantat.
Undersökningens mål	Undersökning av 12 månaders kliniska resultat av den titannitridoxidbelagda OPTIMAX-stenten, baserad på en kobolt-krom-plattform, vid behandling av patienter med <i>de novo</i> kranskärslsskador.
Studiens uppläggning	First-in-human-studie, encenterstudie, observation, prospektiv, icke jämförande, studie.
Primära och sekundära utfallsmått	Det primära utfallsmåttet var en sammansatt MACE vid 12 månaders uppföljning, definierat som den första förekomsten av något av följande: hjärtförsädd, hjärtinfarkt utan dödlig utgång eller ischemidrivna TLR.

Revidering som validerades av det anmälda organet:

Rev04-04/2023

Valideringsspråk: Engelska

Studiens namn	# 3 OPTIMAX first-in-man avslutad studie)
	De sekundära utfallsmåten omfattade de enskilda komponenterna i det primära utfallsmåttet, icke-hjärtfölsdödsfall, ischemidriven revaskularisering av målkärl (TVR) och definitiv ST vid 12 månaders uppföljning. ST bedömdes enligt kriterierna för definitiv ST som beskrivs av Academic Research Consortium.
Kriterier för inklusion/uteslutning för urval av försökspersoner.	<p>Kriterier för inklusion Patienter som uppvisar -symptomatisk kranskärlssjukdom. -angiografiskt dokumenterad betydande stenosis (minst 50% diameter stenosis enligt visuell uppskattning) av en de novo-skada i en naturlig kranskärlsartär eller ett koronärt bypassstransplantat.</p> <p>Kriterier för uteslutning Patienter med: -hjärtsvikt eller systolisk dysfunktion i vänster kammare (definierat som en vänsterkammerutslagsfraktion < 30%), -hjärtstillestånd, -kronisk njurfunktionsnedsättning, tidigare revaskularisering av -målkärl, -allergi mot aspirin, thienopyridiner, heparin, glykoprotein IIb IIIa-hämmare eller bivalirudin -aktiv blödning eller en betydande ökning av blödningsrisken. -förväntad livslängd mindre än 12 månader</p>
Antal registrerade försökspersoner,	224 deltagare
Undersökningspopulation	Medelåldern i kohorten var 67 +/-år, 168 av manligt kön (75%).
Sammanfattning av studiens metoder	En observerande, prospektiv, ecenterstudie genomförs vid ett interventionscentrum i Finland och omfattar totalt 224 patienter. Patienterna följdes prospektivt upp under 12 månader genom klinikbesök eller telefonkontakt av kardiologer för att få information om deras kliniska status, sjukhusvistelse samt invasiva och icke-invasiva diagnostiska tester. Uppföljande kranskärlsangiografi utfördes för patienter som fick återkommande symptom under uppföljningen. Beslutet att utföra ytterligare revaskularisering av målskadan vid uppföljande kranskärlsangiografi baserades på klinisk motivering (beskrivs ovan). Alla patientuppgifter som fanns tillgängliga från sjukhusjournaler, institutionella elektroniska databaser eller remitterande läkare infördes på blanketter för fallrapportering. I slutet av uppföljningen granskades alla fallrapporteringsformulär noggrant för att säkerställa kvalitetskontrollen av de registrerade uppgifterna. En oberoende kommitté för kliniska händelser bedömde alla kliniska händelser.
Sammanfattning av resultaten:	<p><u>Klinisk nytta:</u> -Låg frekvens av hjärtfölsdöd efter angioplastik (1,30%). -Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (3,10%).</p> <p><u>Biverkningar efter 12 månader:</u> - <u>MACE</u>: 6,3% - <u>Hjärtfölsdöd</u> : 1,30% - <u>Icke dödlig hjärtinfarkt</u>: 3,10% - <u>Icke-hjärtfölsdöd</u>: 0,90% - <u>Stenttrombos</u>: 0%</p> <p><u>Kliniska resultat :</u> -<u>Stentframgång</u>:(lyckad implantation med kvarvarande stenosis <20% och slutligt TIMI 3-flöde, avsaknad av dissektion eller trombos): 100% -<u>Ingreppets framgång</u>: 100 % (ingen dissektion eller trombos) -<u>Ischemi-baserade TLR</u>: 3,10%</p>

Studiens namn	# 3 OPTIMAX first-in-man avslutad studie)
	-Ischemi-baserade TVR; Ej tillgängligt -Återstående återstenos: 0%
Studiens begränsningar	Den aktuella studien bygger på en relativt liten kohort som studerades på ett enda center med en relativt kort uppföljningsperiod, och resultaten bör därför tolkas med försiktighet. I denna first-in-human-studie användes dessutom stentar i de novo-lesioner, vilket inte återspeglar praxis i den verkliga världen.
enhetsfel/utbyte av enheter	Inga fel eller utbyten av enheten har observerats.

Studiens namn	# 2 TIOMAX (avslutad studie)
Publikationens titel	TIOMAX: Ett spanskt multicenterregister över den verkliga användningen av Titanium OptiMAX® biostent Detaljerade uppgifter om artikeln finns i PubMed,
Studiens plats	Spanien (21 centraler)
Period och varaktighet	1:a mars 2013 och 31:a juli 2014
Enhetens identitet	OPTIMAX (Hexacath, Paris, Frankrike) TITAN 2(Hexacath, Paris, Frankrike)
Utrustningens planerade användning i utredningen.	Perkutant kranskärlsingrepp
Undersökningens mål	Studiens syfte var att jämföra säkerheten och effekten av den nya bioaktiva stenten Titan Optimax® (Hexacath, Frankrike) av kobolt-krom med dess föregångare, Titan-2
Studiens utformning:	Ändpunktsregister med flera centraler
Primära och sekundära utfallsmått	Den primära studiens utfallsmått var förekomsten av det sammansatta resultatet av död (D), akut hjärtinfarkt (AMI) utan dödlig utgång, stenttrombos (ST) och revaskularisering av målskadan (TLR). De sekundära utfallsmåtten var förekomsten av de enskilda komponenterna, de enhetorienterade sammansatta utfallsmåtten för misslyckad mållesion CD/AMI/ TLR och den sammansatta händelsen utan dödlig utgång, dvs. kombinationen AMI/ST/ TLR.
Kriterier för inklusion/uteslutning för urval av försökspersoner.	Kriterier för inklusion Registret omfattar inledningsvis 814 patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom och angiografiska skador som är större än 50% av de novo-skadorna. Kriterier för uteslutning Uteslutningskriterier var revaskularisering inom de föregående 9 månaderna i samma artär, implantation av en annan stent än Titan-2 eller Optimax (beroende på studiens fas) i indexingreppet, förekomst av en tidigare läkemedelsavgivande stent eller en stent av ren metall i det behandlade kärlet, skada i bypass av vena saphena, hjärtstillestånd eller en förväntad livslängd på mindre än 1 år. Andra skäl till uteslutning var allergi mot aspirin, thienopyridiner eller heparin samt graviditet.
Antal registrerade försökspersoner,	784 patienter (273 patienter med Titan-2 stent och 511 patienter med Optimax stent).
Studiens population:	För TITAN 2: 273 patienter : - Genomsnittlig ålder: 66,2 år - Män 207 (75,8%) För TITAN OPTIMAX 511 patienter -Genomsnittlig ålder: 65,6 år -Män 405 (79,3%)

Studiens namn	# 2 TIOMAX (avslutad studie)
Sammanfattning av studiens metoder	TIOMAX-registret omfattar 784 patienter som genomgått perkutana kranskärlsinterventioner med dessa stentar på 21 spanska sjukhus. Uppföljning med kontroller på öppenvårdsklinik och/eller telefonsamtal 1, 6 och 12 månader efter interventionen utfördes av en oberoende kommitté för kliniska händelser. HEXACATH España sponsrade protokollutvecklingen och anlätade en oberoende forskningsorganisation (CRO) (ANAGRAM-ESIC) för att bearbeta, övervaka och validera den elektroniska datainsamlingen. CRO var också ansvarig för att samla in uppgifter i händelse av en klinisk händelse.
Sammanfattning av resultaten:	<p><u>Klinisk nytta:</u> Låg frekvens av hjärtförsdöd efter angioplastik (1,8%) efter 12 månader för TITAN OPTIMAX Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (2,5. %) efter 18 månader TITAN OPTIMAX</p> <p><u>Biverkningar efter 12 månader:</u> <u>-MACE</u> : Inte tillgänglig</p> <p><u>-Hjärtförsdöd</u> : 1 månad: 1% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2. 12 månader: 1,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,8% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p><u>-Icke dödlig hjärtinfarkt:</u> 1 månad: 0% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,4% för Helistent TITAN 2 BAS%. 12 månader: 2,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,3% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p><u>-Icke-hjärtförsdöd</u> : 1 månad: 1,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2. 12 månader: 4,1% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,5% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p><u>-Stenttrombos:</u> 1 månad: 0,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,4% för Helistent TITAN 2 BAS. 12 månader: 0,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p><u>Kliniska resultat :</u> <u>-Framgångsrik stent:</u> Inte tillgänglig <u>-Ingreppets framgång</u> 100% 97,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 94,7% för Helistent TITAN 2 <u>-Ischemi-baserade TLR:</u> 2,9% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,7% för Helistent TITAN 2. <u>-Ischemi-baserade TVR:</u> TVR samtidigt med TLR <u>-Återstående återstenos:</u> RR>20% (procedurfel) i 2,7% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,3% för Helistent TITAN 2.</p>
Studiens begränsningar	I denna typ av studier kan det finnas en viss risk för bias på grund av urvalet av mindre komplicerade patienter. Bristen på data om lämpliga patienter som inte deltog i studien kan orsaka en viss urvalsbias; dock liknar de inkluderade patienternas egenskaper dem som vanligtvis behandlas i daglig praxis. Dessutom är resultaten i linje med dem som har rapporterats om denna typ av stentar, och Optimax-stentens förbättrade design i jämförelse med patienter i TITAN2-gruppen verkar vara förknippad med minst samma effektivitet och säkerhet som den tidigare modellen.
enhetsfel/utbyte av enheter	Inte tillgänglig

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
Publikationens titel	Titaniumnitridoxidbelagda stentar jämfört med Everolimus-avgivande stentar vid Akuta kranskärlssjukdomar Detaljerade uppgifter om artikeln finns i JACC, PubMed och Science Direct Referens : NCT : NCT02049229
Studiens plats	Finland (6 centraler), Frankrike (5 centraler) och Nederländerna (2 centraler).
Period och varaktighet	Januari 2014 – (uppskattningsvis) oktober 2015
Enhetens identitet	OPTIMAX stent (experimentell enhet) SYNERGY stent (jämförelse)
Utrustningens planerade användning i utredningen.	Perkutant kranskärlsingrepp
Undersökningens mål	Syftet med den prospektiva, randomiserade multicenterstudien är att jämföra det kliniska resultatet hos patienter med ACS som behandlas med PCI med Optimax-BAS jämfört med Synergy-EES. Det andra målet är att undersöka om Optimax-BAS-användning är bättre än Synergy-EES-användning med avseende på hårda utfallsmått (hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt och större blödningar).
Studiens utformning:	Den randomiserade TIDES-ACS-studien
Primära och sekundära utfallsmått	Det primära utfallsmåttet (MACE) är en sammansatt mätning av hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt (MI) och revaskularisering av målskador (TLR) under 12 månaders uppföljning (icke mindre effektiv). Hjärtfelsdöd, någon hjärtinfarkt och större blödningar [Tidsram: 18 månader] Den medprimära ändpunkten är den sammansatta effekten under 18 månaders uppföljning (överlägsenhet). Sekundärt utfallsmått Sammansatt värde för hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt, stenttrombos och TLR [Tidsram: 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år.] Sammansatt värde för hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt, stenttrombos och TLR - Hjärtfelsdöd eller hjärtinfarkt [Tidsram: Hjärtfelsdöd eller hjärtinfarkt] 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år. - Stenttrombos [Tidsram: Stenttrombos] 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år. - Dödsfall av alla orsaker [Tidsram: Dödsfall av alla orsaker] 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år. - TLR [tidsram: Revaskularisering av målskada] 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år senare. - TVR [tidsram: Revaskularisering av målkärl] 1, 6, 12 och 18 månader samt 2, 3, 4 och 5 år. - Större blödningar (ARC-definition) [Tidsperiod: Stor blödning (ARC-definition)] 1, 6, 12 och 18 månader.
Kriterier för inklusion/uteslutning för urval av försökspersoner.	A) Patienter med akuta kranskärlssjukdomar utan ST-höjning: Ischemiska symtom som misstänks vara ett fall av Akuta kranskärlssjukdomar utan ST-elevation (UAP / NSTEMI), definierat som:

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
	<p>Nytt insjuknande i karakteristisk ischemisk bröstsmärta i vila eller vid minimal ansträngning (som varar längre än 10 minuter) och som planeras att hanteras med en invasiv strategi, OCH minst en av följande;</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG-förändringar som är förenliga med ny ischemi (ST-sänkning på minst 1 mm eller övergående ST-höjning, eller ST-höjning ≤ 1 mm, eller T-vågsinversion större än 2 mm i minst 2 sammanhängande ledningar). • Tidigare förhöjt troponin I eller T över den övre gränsen för normalvärdet. • Patienter > 60 år med normalt EKG vid intagningen kan komma i fråga om det finns en hög grad av säkerhet att patientens symtom beror på hjärtmuskelischemi. Dessa patienter måste ha dokumenterade bevis på tidigare kranskärslsjukdom (CAD) med minst ett av följande: tidigare hjärtinfarkt, tidigare PCI eller CABG Positivt ansträngningstest, andra tecken på CAD. <p>B) Patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI). Ischemiska symtom som misstänks vara en ST-höjningsinfarkt definieras som: Patienter med tecken eller symtom på akut hjärtinfarkt som planeras att hanteras med en invasiv strategi med avsikt att utföra en PCI under indexinläggningen. EKG-förändringar som är förenliga med STEMI: bestående ST-höjning (>2 mm i två sammanhängande ledningar eller >1 mm i minst två ledningar i extremiteterna), eller nytt vänster grenblock eller Q-våg i två sammanhängande ledningar.</p> <p>Skriftligt informerat samtycke för alla patienter</p> <p>Kriterier för uteslutning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ålder < 18 år • Förväntad överlevnad < 1 år • Allergi mot aspirin, klopidogrel, prasugrel eller ticagrelol • Allergi mot hepariner, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller bivalirudin. • Allergi mot everolimus • Aktiv blödning eller betydande ökad risk för blödning • Kräver stentlängd längre än 28 mm • Kräver stentdiameter > 4,0 mm • Tidigare kranskärloperation (CABG) • Aorto-ostial skada • Tidigare kranskärilstentning av målkärlet • Trombolysbehandling • Hjärtstillestånd <p>Planerad operation inom 12 månader efter PCI om inte dubbel trombocythämmande behandling kan bibehållas under hela den periskirurgiska perioden.</p>
Antal registrerade försökspersoner,	1 491 deltagare
Studiens population:	<p>För TITAN OPTIMAX :</p> <p>989 patienter :</p> <p>-Genomsnittlig ålder: 62,7 år</p> <p>-Kvinnor 244 (24,7%)</p> <p>För SYNERGY</p>

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
	502 patienter -Genomsnittlig ålder: 62,6 år -Kvinnor 119 (23,7%)
Sammanfattning av studiens metoder	En prospektiv, randomiserad multicenterstudie (ClinicalTrials.gov id-nummer: NCT02049229), kommer att genomföras på interventionscentraler i Finland (sex centraler), Frankrike (fem centraler) och Holland (två centraler), med totalt 1 800 patienter. Alla patienter kommer att ses vid en öppenvårdsundersökning eller kontaktas via telefon efter 1, 6, 12 och 18 månader. Därefter kommer en årlig kontakt att ske upp till fem år efter randomiseringen, med registrering av hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt, stenttrombos, revaskularisering av målskador och kärl, icke-hjärtfelsdödsfall och större blödningsskomplikationer. Utredaren eller en av studiens sköterskor kommer att granska patientens sjukhusjournal och träffa patienten på öppenvården eller ringa ett telefonsamtal.
Sammanfattning av resultaten:	<p><u>Klinisk nytta:</u> Låg frekvens av hjärtfelsdöd efter angioplastik 0,6% efter 18 månader för TITAN OPTIMAX Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (2,2%) efter 18 månader för TITAN OPTIMAX.</p> <p>Motsvarar 1,8% vid 12 månader: Motsvarar 2,2% vid 18 månader:</p> <p><u>Biverkningar efter 12 månader:</u> -MACE : 12 månader: 6,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 7% för SYNERGY EES. 18 månader: 7,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 8,8% för SYNERGY EES</p> <p><u>-Hjärtfelsdöd</u> 12 månader: 0,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,6% för SYNERGY EES 18 månader: 0,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,6% för SYNERGY EES</p> <p><u>-Icke dödlig hjärtinfarkt :</u> 12 månader: 1,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 4,6% för SYNERGY EES (p=0,004) 18 månader: 2,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,0% för SYNERGY EES (p=0,004)</p> <p><u>-Icke-hjärtfelsdöd</u> 12 månader: 0,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,0% för SYNERGY EES 18 månader: 0,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,2% för SYNERGY EES</p> <p><u>-Stenttrombos</u> 12 månader: 1,0% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,0% för SYNERGY EES 18 månader: 1,0% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,2% för SYNERGY EES.</p> <p><u>Kliniska resultat :</u> -Stentframgång: 99,7% för OPTIMAX BAS jämfört med 99% för SYNERGY EES</p> <p><u>-Ingreppets framgång</u> 97,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 97,4% för SYNERGY EES</p> <p><u>-Ischemi-baserade TLR:</u> 12 månader: 5,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,4% för SYNERGY EES. 18 månader: 5,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 4,4% för SYNERGY EES.</p>

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
	<p>Ischemi-baserade TVR 12 månader: 1,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,0% för SYNERGY EES. 18 månader: 1,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,2% för SYNERGY EES.</p> <p>Återstående restenos Inte tillgänglig</p>
Studiens begränsningar	<p>För det första är det en stor begränsning att det antal patienter som ursprungligen planerades var minskade efter att interimanalysen visade att antalet händelser var lägre än förväntat. Detta skulle eventuellt kunna ha gynnat uppnåendet av icke-underlägsenhet för det primära utfallsmåttet.</p> <p>För det andra kan valet av ett annat primärt utfallsmått vid 12 månader och ett annat primärt utfallsmått vid 18 månader enligt definitionen i det ursprungliga protokollet diskuteras, men detta motiverades av det ökande erkännandet av den kliniska betydelsen av blödning med avseende på resultatet.</p> <p>För det tredje kan avsaknaden av rutinmässig angiografisk uppföljning förklara avsaknaden av en effektivitetssignal (TLR) till förmån för DES. Rutinmässig angiografisk uppföljning utförs dock inte i den dagliga praktiken.</p> <p>För det fjärde var studien underbemannad för att behandla de enskilda säkerhets- och effektutfallshändelserna; varje statistisk signifikans av den relativa effektstorleken för dessa händelser bör tolkas som hypotes-skapande.</p> <p>För det femte rapporterar vi en högre kombinerad definitiv och sannolik ST-frekvens i TIDES-ACS-studien för EES-armen än i vissa tidigare studier (t.ex. EXAMINATION-studien).</p> <p>Slutligen behövs en längre uppföljning än 18 månader för att avgöra om den observerade effekten av resultatet kvarstår vid långtidsuppföljning.</p>
enhetsfel/utbyte av enheter	<p>Stentfel definierades som oförmåga att leverera eller placera studiens stent i den skyldiga skadan.</p> <p>För TITAN OPTIMAX : Stentfel 3 (0,3%) För SYNERGY : Stentfel 5 (1,0%)</p>

5.3 Övergripande sammanfattning av den kliniska prestandan och säkerheten

a) Säkerhet för TITAN OPTIMAX

Den påstådda kliniska säkerheten för TITAN OPTIMAX-stent-systemen definieras som att de inte är sämre än läkemedelsavgivande stentar när det gäller andelen större negativa kardiella händelser (MACE) och stenttrombos.

Enhetens säkerhet baseras på de kombinerade resultaten av de större kardiovaskulära händelserna, MACE (hjärtförsdöd, hjärtinfarkt, revaskularisering av målskada (TLR)) vid 12 månaders uppföljning.

Bevis från randomiserade kontrollerade studier visar en liknande incidens av MACE för BAS (Helistent TITANT 2 och TITAN OPTIMAX) och DES, men en lägre incidens av stenttrombos och en lägre incidens av MI med BAS efter 1 år och 5 år, hos alla patienter, men särskilt vid ACS.

Jämfört med Helistent TITAN 2 verkar de 12-månaders MACE-värden som rapporterats för TITAN OPTIMAX (6,3% #1, 5,3% #2, 6,3% #3 och 3,6% #5) vara lägre än de värden som rapporterats för Helistent TITAN 2 (14,5%, ⁴7,2% ⁵, 21,1⁶%), medan definitiv ST är jämförbar för de båda enheterna (Helistent 2: 0% ⁷, 0,3%⁸ och 0,7% ⁹).

Dessutom stämmer resultaten överens med de värden som har erhållits efter 12 månader för den liknande enheten PRO-Kinetic Energy: MACE rapporterades till 4,9%¹⁰ och ST rapporterades till 0,6%¹¹ och 1,3%¹².

Baserat på dessa resultat anses TITAN OPTIMAX-stent-systemen inte vara sämre än läkemedelsavgivande stentar när det gäller andelen större negativa kardiella händelser (MACE) och stenttrombos, vilket ger rimliga bevis för att stentsystemen TITAN OPTIMAX uppnår sina säkerhetsmål.

b) Prestanda hos TITAN OPTIMAX

Kranskärlsstenten TiTAN OPTIMAX kan öppna stenotiska artärer på nytt när den används och minimera postoperativ återstenos (på grund av dess specifika TiNO-beläggning).

Enhetens resultat baseras på graden av framgång i ingreppet, definierat som en kvarvarande stenos på mindre än 30%, och 12-månaders frekvens av målinfektionsrevaskularisering (TLR).

De uppgifter som hämtades från litteraturgenomgången och de studier som tillhandahölls gjorde det möjligt att:

- visade att ingreppets framgångsfrekvens som¹³ rapporterats för TITAN OPTIMAX-stent alltid är över 97%, att den är konsekvent i de olika studierna, och att den är jämförbar med den framgångsfrekvens som erhålls med en läkemedelsavgivande stent.

- visa att graden av revaskularisering av målskador (TLR) varierar mellan olika studier beroende på vilken uppföljningsperiod som beaktas. När det gäller data för ett års uppföljning är TLR-frekvensen likvärdig i den första studien (3,1%), i TIOMAX-studien (2,9%) och i TITANIUM-studien (2,4%), medan den verkar vara något högre i de preliminära resultaten från TIDE-ACS (5,4%). TLR-frekvensen skiljer sig inte heller nämnvärt mellan TITAN OPTIMAX (2,9%) och dess predikat Helistent 2 (3,7%), vilket framgår av TIOMAX-studien. Den totala TLR-frekvensen förblev ganska låg och motsvarar den TLR-frekvens som rapporteras för läkemedelsavgivande stentar.

- visade att TITAN-OPTIMAX gav en tillfredsställande vaskulär läkning och adekvat effekt efter 12 månader hos patienter med de novo kranskärlsskador när det gäller procedurframgång, vaskulär läkning och revaskulariseringsfrekvens under uppföljningen (#3);

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

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

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

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

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

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

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

¹¹ Erbel et al.

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

¹³ Hur väl ingreppet lyckades definieras specifikt i varje studie.

- visat god effekt hos patienter med akut kranskärlssjukdom (ACS) när det gäller procedurframgång (#2 TIOMAX,) och åtminstone jämförbar procedurframgång, TLR och TVR jämfört med EES (#1).

Den information som har erhållits efter lanseringen visar att de klagomål från användare som har inkommit sedan TITAN OPTIMAX lanserades 2013 inte har nämnt några problem med enhetens prestanda.

- Resultaten av studierna efter lanseringen och övervakningen efter lanseringen av TITAN OPTIMAX visar att stentsystemet TITAN OPTIMAX prestanda är godtagbart för att uppfylla kraven på prestanda.

c) Nytta/riskprofil för TITAN OPTIMAX

De viktigaste kliniska fördelarna med kranskärlsstenten TITAN OPTIMAX är att förhindra en hjärtinfarkt (hjärtattack) eller att minimera konsekvenserna av en hjärtinfarkt. Dessutom är stentsättning ett minimalt invasivt ingrepp som inte kräver narkos eller något större kirurgiskt ingrepp för patienten.

➤ När det gäller det minimalt invasiva ingreppet:

Det enhetsrelaterade verkningssättet, det förfarande som rapporteras i de kliniska uppgifterna om enheten och beskrivningen av PCI-principen i den senaste tekniken gör det möjligt att stödja den kliniska nyttan "minimalt invasivt ingrepp som inte kräver allmän anestesi och större kirurgiska ingrepp". Denna nytta stämmer dessutom överens med de data och stentingrepp som har rapporterats i de kliniska studierna om referensenheter, liknande enheter och befintliga Helistent 2-enheter som har analyserats i den aktuella tekniken.

➤ Förebyggande av hjärtinfarkt (myokardinfarkt) eller minimering av följderna av en hjärtinfarkt";



Analysen av kliniska data om TITAN OPTIMAX gör det möjligt att konstatera att:

- frekvensen av hjärtinfarkt (MI) utan dödlig utgång som gavs för TITAN OPTIMAX

o motsvarar 0,2% (#5) omedelbart efter ingreppet;

o varierar från 0,5% till 3,1% 12 månader efter ingreppet.

o motsvarar 2,2% 18 månader efter ingreppet i TIDE-ACS-studien.

o rapporteras som betydligt lägre än de värden som erhöles för SYNERGY EES (#1: 1,8% vs 4,6% vid 12 månader; 2,2% vs 5% vid 18 månader).

- andelen hjärtfelsdödsfall efter angioplastik som gavs via TITAN OPTIMAX.

o motsvarar 0,5% (#5) omedelbart efter ingreppet;

o varierar från 0,5% till 1,8% 12 månader efter ingreppet.

o motsvarar 0,6% 18 månader efter ingreppet i TIDE-ACS

o rapporteras som betydligt lägre än de värden som erhöles för SYNERGY EES (#1: 0,5% vs 1,6% vid 12 månader; 0,6% vs 2,6% vid 18 månader).

Kliniska data om den utvärderade enheten gör det möjligt att konstatera att den 12-månaders MACE-frekvens som rapporteras för TITAN OPTIMAX är konsekvent mellan studierna (#1, #2, #3) och inte skiljer sig signifikant från den för jämförelseinstrumentet EES i den randomiserade studien TIDE-ACS (#1);

Dessutom ger de uppgifter som finns tillgängliga efter lanseringen rimliga bevis för att de återstående riskerna i samband med användningen av TITAN OPTIMAX-stentsystemen är godtagbara:

- Resultaten av de studier som gjorts efter lanseringen, specifikt för av TITAN OPTIMAX, visar på en godtagbar säkerhetsprofil när det gäller procedurkomplikationer och kardiovaskulära händelser efter proceduren, t.ex. hjärtinfarkt, stenttrombos och dödsfall (#1, #2, #3);

- En metaanalys av resultaten från fem randomiserade kliniska prövningar (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS och TIDES ACS) visar att BAS (inklusive TITAN OPTIMAX) verkar ha ett bättre effekt/riskförhållande än DES;

- De prestandakontroller som utfördes på TITAN OPTIMAX-stentar under normala användningsförhållanden visade en mycket god acceptans hos kunderna och adekvata säkerhetsresultat peri-procedurellt;

- I dagsläget har cirka 96 500 TITAN OPTIMAX använts över hela världen med en låg andel klagomål från användarna, och inget av de inkomna klagomålen har nämnt några problem med enhetens säkerhet.

Sammanfattningsvis är riskerna med stentsystemet TITAN OPTIMAX, när det används på avsett sätt, godtagbara när de vägs mot nyttan för patienterna,

5.4 Klinisk uppföljning efter lanseringen

Den metod som används för att samla in data för att säkerställa en klinisk uppföljning efter lanseringen. Den består av dessa årliga åtgärder:

- Litteraturgranskning:

Vetenskapliga publikationer, sammanfattningar, artiklar som är relevanta för liknande eller likvärdiga enheter och som har identifierats genom sökning i särskilda databaser (t.ex. PubMed, Google Scholar), prenumeration på nyhetsbrev på nätet (PCRonline, Interventional News, TCT Magazine).

- Årligt deltagande i internationella kongresser

- Granskning av databaser för övervakning av liknande eller likvärdiga enheter, t.ex. MAUDE-databasen och ANSM-databasen.

- Insamling och analys av uppgifter om klagomål och övervakning

- Kliniska studier (vid behov)

- Utvärdering utförd av läkare

6 MÖJLIGA TERAPEUTISKA ALTERNATIV

Behandling av kranskärlssjukdom innebär vanligtvis livsstilsförändringar och, vid behov, läkemedel och vissa medicinska ingrepp:

• **Livsstilsändringar:** Sluta röka, ät hälsosam mat, motionera regelbundet, banta bort övervikt, minska stress.

• **Farmakologisk behandling:** Den kan omfatta kolesterolmodifierande läkemedel, antitrombotika, antiischemiska läkemedel och profylaktiska eller symtomatiska lipidsänkande läkemedel.

• **Läkemedelsavgivande stent för perkutan kranskärlsintervention (PCI):** De läkemedelsavgivande stentarna består av en metallisk stentplattform med kontrollerad frisättning av antiproliferativa läkemedel, som oftast regleras av ytpolymerer.

Den läkemedelsavgivande stenten är ett alternativ till TITAN OPTIMAX. Det bör noteras att trots att den nya generationens DES har förbättrat de kliniska resultaten jämfört med första generationens DES så finns det fortfarande frågor om DES-relaterad sen stenttrombos i samband med frågor om långtids-DAPT och blödningsrisker.

Jämfört med TITAN OPTIMAX visade tre randomiserade studier (TiTAX-AMI, BASE-ACS, TiDES-ACS) på ACS att TiNO-stentteknologin inte är sämre än första generationens DES (Taxus, Boston Scientific), andra generationens DES (Xience V, Abbott) och tredje generationens DES (Synergy, Boston Scientific) i fråga om effektivitet (MACE eller Major Adverse Cardiac Events, större hjärtfel).

Slutligen bör det noteras att den tredje generationens Biologiskt aktiva stent TiTAN Optimax har visat sig vara överlägsen jämfört med tredje generationens DES vid 18 månaders uppföljning när det gäller säkerhet (hjärtförsdöd, AMI, större blödningar).

• **Bypass-transplantering av kranskärl (CABG):** CABG innebär att man använder blodkärl från en annan del av kroppen och ansluter dem till blodkärlen ovanför och nedanför den förträngda artären, för att kringgå det förträngda eller blockerade kranskärl. Ett eller flera blodkärl kan användas, beroende på blockeringarnas antal och grad. Blodkärlen är vanligtvis artärer från armen eller bröstet, eller vener från benen.

Hybrid koronar revaskularisering (HCR): HCR för multikärslssjukdom i kranskärl (CAD) har också utvecklats och integrerar bypass-transplantation av kranskärl (CABG) och perkutan intervention i en planerad revaskulariseringsstrategi. HCR är en intressant metod för kranskärlssjukdom med flera kärl, men bör inte betraktas som en metod som passar alla.

Som nämns i ESC/EACTS-riktlinjerna från 2018, enligt expertkonsensus om hjärtmuskelrevaskularisering bör det bero på förhållandet mellan risk och nytta för dessa behandlingsstrategier om medicinsk behandling. PCI eller CABG ska föredras vid behandling av CAD (Coronary artery disease), där riskerna för periprocedural död, hjärtinfarkt och stroke vägs mot förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet samt långsiktig frihet från död, hjärtinfarkt eller upprepad revaskularisering.

Beslutet om lämplig behandling för patienten beror därför på läkarens medicinska uppfattning.

I 2021 års ACC/AHA/SCAI Riktlinjer för revaskularisering av kranskärl lades det till att behandlingsbeslut om koronar revaskularisering hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) bör baseras på kliniska indikationer. Hos patienter som övervägs för koronar revaskularisering, och för vilka den optimala behandlingsstrategin är oklar, rekommenderas starkt en multidisciplinär Heart Team-strategi. Behandlingsbeslut bör vara patientcentrerade, omfatta patientens preferenser och mål samt inkludera delat beslutsfattande.

7 HÄNVISNING TILL HARMONISERADE STANDARDER OCH GEMENSAMMA SPECIFIKATIONER.

HEXACATH tillämpar följande harmoniserade standarder och gemensamma specifikationer som har offentliggjorts i Europeiska Unionens officiella tidning, i enlighet med beslut (EU) 2021/1182 från den 16:e juli 2021 och beslut (EU) 2022/6 från den 4:e januari 2022:

- EN ISO 11135:2014 - Sterilisering av hälso- och sjukvårdsprodukter — Etylenoxid — Krav för utveckling, validering och rutinkontroll av en steriliseringsprocess för medicintekniska produkter.
- EN ISO 11737-2 2020 Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 2: Sterilitetstester som utförs vid definition, validering och underhåll av en steriliseringsprocess.

Andra standarder som HEXACATH tillämpar har ännu inte harmoniserats med Förordningen (EU) 2017/745.

Sammanfattning av säkerhet och kliniska resultat för patienter

Innehållsförteckning

1	IDENTIFIERING AV ENHETEN OCH ALLMÄN INFORMATION	24
1.1	Produktens handelsnamn	24
1.2	Tillverkarens namn och adress	24
1.3	Grundläggande UDI-DI.....	24
1.4	År då det första certifikatet (CE) utfärdades för enheten.	24
2	BESKRIVNING AV ANORDNINGEN.....	24
2.1	Beskrivning av anordningen.....	24
2.2	Rekommenderad utrustning.....	26
3	ENHETENS AVSEDDA ANVÄNDNING	27
3.1	Avsett ändamål	27
3.2	Indikationer och målgrupp	27
3.3	Kontraindikationer.....	27
4	RISKER OCH VARNINGAR	28
4.1	Restrisker och oönskade effekter.....	28
4.2	Varningar och försiktighetsåtgärder	29
4.3	Andra relevanta säkerhetsaspekter	30
5	SAMMANFATTNING AV DEN KLINISKA UTVÄRDERINGEN OCH DEN KLINISKA UPPFÖLJNINGEN EFTER LANSERINGEN	30
5.1	Enhetens kliniska bakgrund :.....	30
5.2	Kliniska data:.....	31
5.2.1	OPTIMAX first-in-man:.....	31
5.2.2	Diskussion om angiven säkerhet	33
5.2.3	Diskussion om den angivna prestandan.....	34
5.2.4	Diskussion om nytta/risk	35
5.3	Klinisk uppföljning efter lanseringen	36
6	MÖJLIGA TERAPEUTISKA ALTERNATIV.....	36
7	HÄNVISNING TILL HARMONISERADE STANDARDER OCH STANDARD- SPECIFIKATIONER	37
8	FÖRKORTNINGAR.....	39

Denna sammanfattning av Säkerhet och kliniska resultat (SSCP) är avsedd att ge allmänheten tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de viktigaste aspekterna av produktens säkerhet och kliniska resultat. Informationen nedan är avsedd för patienter och lekmän. En mer utförlig sammanfattning av dess säkerhet och kliniska prestanda för hälso- och sjukvårdspersonal finns i den första delen av detta dokument.

Denna SSCP är inte avsedd att ge allmänna råd om behandling av medicinska tillstånd. Kontakta din hälsovårdspersonal om du har frågor om ditt medicinska tillstånd eller om hur enheten ska användas i din situation. Denna SSCP är inte avsedd att ersätta ett Implantatkort eller Bruksanvisningen för att ge information om säker användning av enheten.

Efter denna information följer en sammanfattning för patienter.

1 IDENTIFIERING AV ENHETEN OCH ALLMÄN INFORMATION

1.1 Produktens handelsnamn

Handelsnamnen är TITAN OPTIMAX

1.2 Tillverkarens namn och adress

Den lagliga tillverkaren har följande namn och adress:

- Namn: HEXACATH (Huvudkontor)
- Adress: 4, passage Saint-Antoine, 92500 Rueil-Malmaison - FRANKRIKE

1.3 Grundläggande UDI-DI

Grundläggande UDI-DI för TITAN OPTIMAX är: 037003857OPT00015T

1.4 Är då det första certifikatet (CE) utfärdades för enheten.

TITAN OPTIMAX CE-märktes för första gången 2011 i enlighet med direktiv 93/42. Sedan oktober 2021 är TITAN OPTIMAX CE-märkt i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 från den 5:e april 2017.

2 BESKRIVNING AV ANORDNINGEN

2.1 Beskrivning av anordningen

a) Allmän beskrivning

TITAN OPTIMAX-stentar är medicintekniska produkter som tillverkas av HEXACATH och består av en stent med titannitridoxidbeläggning som är expanderbar med en ballong och monterad på en kateter för snabb utväxling.

Stentstrukturen, som är tillverkad av L605 kobolt-krom (en legering av kobolt*, krom, volfram och nickel), är en flexibel tubulo-modulär struktur som är helt belagd med Titannitridoxid och som kan införas med hjälp av en ballongkateter. Ytan i kontakt med artären varierar från 9 mm² till 69 mm², beroende på stentens diameter och längd. Bärarkatetern på vilken stenten är förmonterad består

huvudsakligen av en flexibel distal spets, en ballong och rör av polymerer (polyamid, polyeter) och en hypotub av rostfritt stål. Den yttre ytan är belagd med en icke-aktiv hydrofil beläggning.

Bärarkatetern på vilken stenten är förmonterad består huvudsakligen av en flexibel distal spets, en ballong och rör av polymerer (polyamid, polyeter) och en hypotub av rostfritt stål. Den yttre ytan är belagd med en icke-aktiv hydrofil beläggning.

Ballongen har två radioaktiva markörer av platinium/iridium, proximalt och distalt, för att identifiera stentens placering på ballongen.

Två proximala markörer som är placerade 90 och 100 cm från den distala änden underlättar bedömning av kateters position i förhållande till spetsen på en styrkateter som används för radiella, brachiala eller femorala ingångar.

Leveranskatetern är utrustad med en proximal luer-lock-port av polykarbonat för anslutning till en uppblåsningsskiva.

TITAN OPTIMAX-stentar är sterila, steriliserade med etylenoxidgas, endast för engångsbruk och förpackade som enskilda enheter. Hållbarhetstiden är 5 år.

b) Allmän beskrivning av de viktigaste funktionella delarna

TITAN OPTIMAX koronära endoprotiser består av:

- En spets
- En ballong
- En kontaktpressad stent
- En kateter
- Markeringsband
- En dragavlastning
- Ett nav för att ansluta uppblåsningssystemet

c) Material eller ämnen som kommer i kontakt med patientens vävnader.

Följande material kommer i kontakt med patientens vävnader och blod:

- I kateters fall:
 - Polykarbonat
 - Rostfritt stål
 - PTFE-beläggning
 - Polyamid
 - Polyeten
 - Akryl
- I stentens fall
 - Titannitridoxid

d) Princip för funktion och verkningsmekanism

Det förmonterade kranskärlsstentsystemet TITAN OPTIMAX gör det möjligt att behandla lokal sammandragning av kranskärlen som orsakas av vissa sjukdomar, t.ex. åderförkalkning, vilket kan hindra blodcirkulationen. Den allmänna principen för dessa permanenta protiser är att ett metallnät sätts in i det skadade området för att hålla kanalen öppen med en normal diameter. Det är en cylindrisk nätstruktur som kan implanteras och senare anpassa sig till kärlets väggar samtidigt som den behåller genomtränglighet för artärens sidogrenar.

Denna produkt behandlar lokal förkortning av kranskärlen, vilket möjliggör hjärtmuskelrevascularisering hos patienter som uppvisar myokardiell ischemi relaterad till en koronaropati.

En hylsa förs in i lumsken (eller ibland i lårbensartären). Genom denna hylsa förs ett långt, flexibelt, mjukt plaströr eller en styrkateter fram, och den mjuka spetsen placeras i öppningen av kranskärllet. Röret är 2-3 mm i diameter. Kateterns mjuka spets styrs eller kontrolleras medan kardiologen försiktigt flyttar fram och roterar den ände av katetern som är utanför patienten.

När kateterns mjuka spets har placerats i kranskärllets öppning tas röntgenbilder under injektion av kontrastmaterial.

Efter att ha utvärderat röntgenbilderna uppskattar kardiologen kranskärllets storlek och väljer vilken typ av ballongkateter och styrtråd som ska användas i detta fall.

Styrtråden, som är en extremt tunn tråd med en flexibel spets, förs in genom kateterguiden och in i kranskärllet. Trådens spets leds sedan förbi blockeringen och förs vidare bortom den. Kardiologen kontrollerar styrtrådens rörelse och riktning genom att försiktigt manipulera den ände som är utanför patienten. Denna tråd fungerar nu som en "guide" eller skena över vilken ballongkateterns stentsystem kan föras fram till målskadan och stenten kan levereras till skadan.

Därefter pumpas ballongen upp genom att den ansluts till en speciell uppblåsningseenhet. En blandning av saltlösning och kontrastmedel används för att blåsa upp ballongen och sätta in stenten. Ballongkatetern har också metalliska markörer som kan lokaliseras. Detta hjälper kardiologen att finna var den är placerad. Ballongen hålls uppblåst i några sekunder och töms sedan ut.

Den tömda ballongen och styrtråden dras tillbaka när kardiologen är nöjd med resultatet. Slutliga angiogram eller filmröntgenbilder tas när fallet är avslutat. Styrkatetern dras sedan tillbaka.

Höljet fästs i lumsken med en sutur och patienten skickas till sitt rum. Vid radiell väg krävs en enkel kompression.

Hur stenten sätts in:

Innan en stent sätts in börjar kirurgen vanligtvis med en angioplastik. Detta innebär att man blåser upp en ballong i den skadade delen av artären så att den öppnas tillräckligt för att stenten ska kunna införas. Resultatet av angioplastik är inte perfekt: artären är fortfarande blockerad och blodflödet är begränsat. Kirurgen har då möjlighet att sätta in en stent. Stenten monteras på en kateter utrustad med en ballong och styrs sålunda mot den blockerade delen av artären.

Ballongen pumpas upp, vilket sätter in stenten i den önskade diametern.

Därefter töms ballongen och dras ut med katetern. Eftersom stentens form har ändrats förblir den på plats, fastkilad mot kärlväggarna.

På så sätt håller stenten artären helt öppen, så att blodet kan passera fritt.

2.2 Rekommenderad utrustning

- Ett punkteringsset
- Styrkateter av lämplig storlek: 5F styrkatetrar, med ett minsta inre lumen på 1,47 mm (0,058"), gör det möjligt att föra fram förmonterade TiTAN OPTIMAX-stentar från 2,0 mm till 4,0 mm i diameter. 6F styrkatetrarna, med ett minsta inre lumen på 1,62 mm (0,064"), gör det möjligt att föra fram förmonterade TiTAN OPTIMAX-stentar från 4,5 och 5,0 mm i diameter.)
- En 0,014" kranskärlsguide av lämplig längd.
- En lämplig spruta
- En hemostasventil av lämplig storlek
- En 3-vägsventil
- En uppblåsningseenhet

- Hepariniserad koksaltlösning
- Kontrastmedel utspätt med saltlösning i förhållandet 1:1.
- En spolningsnål

3 ENHETENS AVSEDDA ANVÄNDNING

3.1 Avsett ändamål

TITAN OPTIMAX är ett förmonterat kranskärlsstentsystem (där stenten är kontaktpressad på bärarkateterns ballong).

Bärarkatetern introducerar och placerar stenten i de ursprungliga kranskärlartärerna eller käriltransplantaten hos målpatienterna. TITAN OPTIMAX-stenten är avsedd att implanteras i naturliga kranskärl eller käriltransplantat hos målpatienter för att förbättra kranskärlens luminaldiameter.

3.2 Indikationer och målgrupp

a) Indikationer

TITAN OPTIMAX är indicerat för att förbättra den koronära luminaldiametern hos vuxna patienter med symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI/NSTEMI, instabil kärllkramp) och patienter med samtidig diabetes mellitus på grund av de novo kranskärlsskador. Den behandlade skadans längd bör vara mindre än den nominella stentlängden (7 mm till 38 mm) med en referenskärlsdiameter på 2,0 till 5,0 mm.

b) Avsedd patientgrupp

Stentsystemet TITAN TITAN OPTIMAX är avsett att implanteras hos vuxna patienter med symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI/NSTEMI, instabil kärllkramp) och patienter med samtidig diabetes mellitus på grund av de novo kranskärlsskador".

c) Avsedd användargrupp

TITAN OPTIMAX bör implanteras av läkare som är tekniskt kvalificerade för kranskärlsangioplastik och som assisteras av läkare som kan behandla större kliniska komplikationer genom hjärtkirurgi.

3.3 Kontraindikationer

- Patienter med kontraindikationer för antikoagulantia/ trombocythämmande behandlingar. Allergi mot kontrastmedel.
- Patient med känd överkänslighet eller allergi mot titannitridoxid (TiNO).
- Större kirurgiskt ingrepp under de senaste två veckorna, förlossning, punktering av ett inkompressibelt kärl eller biopsi.
- Blödningshistorik.
- Graviditet.
- Skador proximalt till ett obehandlingsbart segment som avsevärt begränsar blodflödet.
- Fibrösa eller förkalkade skadorsom är refraktära mot dilatation (resistenta mot förhandsdilatation vid högt tryck på 20 Bar).
- Vid stent-restenos i kranskärlsskador.
- Implantation i slingrande kärl med begränsad tillgång till den plats som ska behandlas, diffus kärllsjukdom med nedsatt flöde och skador som är belägna efter akuta vinklar kan vara utmanande situationer för stentning.

4 RISKER OCH VARNINGAR

4.1 Restrisker och oönskade effekter

Kontakta din vårdpersonal om du tror att du upplever biverkningar relaterade till enheten eller dess användning eller om du är orolig för risker. Det här dokumentet är inte avsett att ersätta en eventuell konsultation med din sjukvårdspersonal.

I HEXACATH:s riskhanteringsprocess kontrolleras och hanteras alla risker. Alla restrisker har analyserats. Förhållandet mellan nytta och risk för varje enskild risk är övervägande för nyttan. Dessutom har alla risker i samband med användningen av TITAN OPTIMAX-produkterna minskats till en acceptabel eller tolerabel nivå och den totala kvarvarande risken är tillräckligt låg för att produkten ska kunna släppas ut på marknaden med en gynnsam nytta/risk-balans.

Alla återstående risker nämns i bruksanvisningen för TITAN OPTIMAX i avsnittet Varningar och försiktighetsåtgärder.

Observerade biverkningar kommer från den kliniska studien¹⁴ TIDES-ACS, TIOMAX¹⁵-registret och OPTIMAX-studien "first in man"¹⁶. De sammanfattas i tabellen nedan.

	TIDES-ACS	TIOMAX	OPTIMAX först i människan
Uppföljning efter 1 månad			
Död		1,4% (7/511)	
Hjärtförsdöd		1% (5/511)	
Stenttrombos (definitiv eller sannolik)		0,4% (2/511)	
Uppföljning efter 12 månader			
Död av alla orsaker	0,9% (9/989)	4,1% (21/511)	2,2% (5/224)
Död utan hjärtfel	0,4% (4/989)	2,3% (12/511)	0,9% (2/224)
Hjärtförsdöd	0,5% (5/989)	1,8% (9/511)	1,3% (3/224)
Stenttrombos (definitiv eller sannolik)	1,1% (11/989)	0,6% (3/511)	0% (0/224)
Hjärtinfarkt (MI)	1,8% (18/989)	2,5% (13/511)	3,1% (7/224)
Revaskularisering av målskador (TLR)	5,4% (53/989)	2,9% (15/511)	3,1% (7/224)
Revaskularisering av målkärl (TVR)	6,6% (65/989)	2,9% (15/511)	4,0% (9/224)
Större blödningar	1,2% (12/989)		
Uppföljning efter 18 månader			
Död av alla orsaker	1,1% (11/989)		
Död utan hjärtfel	0,5% (5/989)		

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-Minguez 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-månaders resultat av OPTIMAX first-in-human-studie, Kardiiovaskulär kateterintervention

Revidering som validerades av det anmälda organet:

Rev04-04/2023

Valideringsspråk: Engelska

Hjärtfelysdöd	0,6% (6/989)		
Stenttrombos (definitiv eller sannolik)	1,1% (11/989)		
Hjärtinfarkt (MI)	2,2% (22/989)		
Revaskularisering av målskador (TLR)	5,8% (57/989)		
Revaskularisering av målkärl (TVR)	7,1% (70/989)		
Större blödningar	1,4% (14/989)		

Potentiella negativa effekter i samband med stentingreppet omfattar bland annat följande:

- Allergisk reaktion mot kontrastmedel, trombocyttaggregationsdämpande och/eller antikoagulerande läkemedel, stentens TiNO-beläggning.
- Kärkramp
- Arteriovenös fistel
- Arytmier, inklusive ventrikelflimmer
- Blödning
- Spasm i kranskärlen
- Död
- Embolism
- Feber
- Blödning eller hematom
- Hypotoni/hypertoni
- Infektion, lokal eller systemisk (sepsis)
- Hjärtinfarkt (MI)
- Behov av omedelbar kranskärlsoperation
- Skada, perforering, ruptur och/eller dissektion i kärl och/eller kranskärl
- Återstenos av den utvidgade artären
- Stentmigration
- Stenttrombos

4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder

a) Varningar

- TITAN OPTIMAX bör endast implanteras på sjukhus eller kliniker som har tillstånd att utföra kranskärlsangioplastik och av läkare med teknisk expertis inom kranskärlsangioplastik som kan få hjälp av läkare som kan behandla större kliniska komplikationer med hjärkirurgi.
- Kontrollera utgångsdatumet på förpackningen för att försäkra produktens sterilitet. Använd inte enheten om utgångsdatumet har passerat.
- Enheten får inte återsteriliseras, ombearbetas och/eller återanvändas. Återanvänd inte samma stent om den inte går in. Återsterilisering, omarbetning och/eller återanvändning kan äventyra produktens prestanda och integritet. Sådana åtgärder kan leda till kontaminering av produkten och/eller orsaka infektion av patienten eller korskontaminering. HEXACATH kan inte hållas ansvarigt för oavsiktliga, direkta skador eller följdskador till följd av återsterilisering eller återanvändning av produkten.
- Se till att katetern är i gott skick innan den används.
- Använd inte stenten eller katetern om den är skadad (läckage, brott, sprickbildning, lös stent, stent som inte är centrerad på ballongen osv.).
- Observera aseptiska förhållanden under alla faser av användningen.
- Använd inte gasbindor, eftersom fibrerna kan skada stenten.
- Du bör inte lossa stenten och återfästa den på en annan kateter. Flytta inte stenten på sin kateter.

- Använd inte gas, luft eller andra vätskor för att blåsa upp ballongen på annat sätt än vad som rekommenderas i bruksanvisningen.
- Blås aldrig upp ballongen före slutlig placering av stenten med ett tryck som överstiger 0,5 bar. Detta kan leda till att stenten öppnas för tidigt och inte kan flyttas vidare i artären.
- Blås inte upp ballongen över det nominella sprängtrycket (RBP). Detta ökar risken att ballongen spricker, vilket kan leda till kärblockering, en instängd ballong och tillhörande komplikationer.
- Katetern måste observeras under fluoroskopi under hela ingreppet.
- Flytta aldrig ballongen med en förmonterad stent framåt utan att försäkra dig om att stenten är perfekt fäst vid ballongen. Detta kan leda till att stenten lossnar innan den har placerats i kärlet, vilket kan leda till akut hjärtinfarkt eller dödsfall.
- Stentar kan orsaka artefakter vid magnetisk resonanstomografi (eller MRT) genom störning av magnetfältet. Dessa artefakter, som orsakas av stentens kobolt-kromlegering, är jämförbara med de som orsakas av kirurgiska metallklämmor. För att minimera risken för att stenten flyttas inom ett starkt magnetfält rekommenderas att en undersökning med magnetisk resonanstomografi utförs först efter fullständig endotelisering av stenten, dvs. minst tre månader efter implantationen.

b) Försiktighetsmått

- Använd enheten före utgångsdatumet.
- Ska förvaras över 0° C och under 40° C, skyddad från ljus och fukt.
- Använd inte om förpackningen har skadats eller öppnats.
- Innan angioplastiken utförs bör du kontrollera att enheten fungerar som den ska och att den har rätt storlek och form för ingreppet. Använd inte enheten om den är skadad eller om det råder något tvivel om dess integritet.
- Innan katetern sätts in ska lämplig dos av koronar antikoagulantia och vasodilator tillämpas.
- Kontrollera att luftuttaget i varje system är komplett och att det inte finns några läckor i de olika anslutningarna.

4.3 Andra relevanta säkerhetsaspekter

TITAN OPTIMAX har inte varit föremål för några korrigerande fältsäkerhetsåtgärder.

5 SAMMANFATTNING AV DEN KLINISKA UTVÄRDERINGEN OCH DEN KLINISKA UPPFÖLJNINGEN EFTER LANSERINGEN

5.1 Enhetens kliniska bakgrund :

De första materialen som användes för stentar var metaller såsom rostfritt stål, tantal, nitinol (en nickel-titanlegering) och kobolt-kromlegeringar. Dessa material har fördelen att de snabbt återbildar endotelium, men de har också nackdelen att de framkallar neointimal restenos. Titan har visat sig ha överlägsen biokompatibilitet jämfört med rostfritt stål, guld eller kobolt-krom, såsom hög korrosionsbeständighet och låg vävnadsreaktion.

TITAN OPTIMAX (ref LCIM) CE-märktes i oktober 2011 och är den fjärde generationen av förmonterade kranskärilstentsystem som har utvecklats av Hexacath sedan 1999. De tre första generationerna är Helistent (stent av rostfritt stål) följt av Helistent TITAN och Helistent TITAN 2 (stentar av rostfritt stål, belagda med TiNO). Helistent TITAN 2 har genomgått flera kliniska prövningar: TITAX AMI, BASE ACS, TITANIC XV, register: TIOMAX, EVIDENCE I och EVIDENCE II samt metaanalyser som i stor utsträckning har gett stöd för enhetens kliniska prestanda och säkerhet.).

Stentsystemet TITAN OPTIMAX har utvecklats utifrån Helistent TITAN 2-tekniken. TITAN 2 var en stent tillverkad av 316L rostfritt stål. Helt belagd med TiNO. TITAN OPTIMAX är en stent av kobolt-krom som är helt belagd med TiNO. Titannitridoxid har vissa attraktiva egenskaper såsom diffusionsbarriär, inerthet, hårdhet och vidhäftning. Intressant nog har vissa studier visat att NO förhindrar trombocyttaggregation och minskar utbredningen av glatta muskelceller. Dessutom visade titannitridoxid (TiNO)-beläggningar också minskad trombocytadhäftning och minskad fibrinogenbindning, vilket ger minimal affinitet för bakterie- och vävnadscellanhäftning.

Vissa kliniska studier har utförts på TITAN OPTIMAX för att samla in information om dess säkerhet och prestanda, och bekräfta dess nytta.

5.2 Kliniska data:

Den kliniska utvärderingen av stent systemet TITAN OPTIMAX stöds av kliniska studier av TITAN OPTIMAX samt uppföljning efter lanseringen och information efter lanseringen från övervakning av information som är inneboende i själva systemet TITAN OPTIMAX. De kliniska studierna heter OPTIMAX first-in-man, TIOMAX och TIDES-ACS.

5.2.1 OPTIMAX first-in-man:

Studiens namn	# 3 OPTIMAX first-in-man avslutad studie)
Publikationens titel	12-månaders resultat av OPTIMAX first-in-human-studien
Period och varaktighet	Januari 2013 till juli 2013
Enhetens identitet	OPTIMAX™-stent (Hexacath, Paris, Frankrike).
Undersökningens mål	Undersökning av 12 månaders kliniska resultat av den titannitridoxidbelagda OPTIMAX-stenten, baserad på en kobolt-krom-plattform, vid behandling av patienter med <i>de novo</i> kranskärlsskador.
Antal patienter	224 deltagare
Sammanfattning av resultaten:	<p>Klinisk nytta:</p> <p>-Låg frekvens av hjärtfelsdöd efter angioplastik (1,30%). Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (3,10%).</p> <p>Biverkningar efter 12 månader:</p> <p>- <u>MACE</u>: 6,3% - <u>Hjärtfelsdöd</u> : 1,30% - <u>Icke dödlig hjärtinfarkt</u>: 3,10% - <u>Icke-hjärtfelsdöd</u>: 0,90% - <u>Stenttrombos</u>: 0%</p> <p>Kliniska resultat :</p> <p>-<u>Stentframgång</u>: (lyckad implantation med resterande stenosis < 20% och slutligt TIMI 3-flöde, avsaknad av dissektion eller trombos): 100% -<u>Ingreppets framgång</u>: 100 % (ingen dissektion eller trombos) -<u>Ischemi-baserade TLR</u>: 3,10% -<u>Ischemi-baserade TVR</u>; Ej tillgängligt -<u>Återstående återstenos</u>: 0%</p>

Studiens namn	# 2 TIOMAX (avslutad studie)
Publikationens titel	TIOMAX: Ett spanskt multicenterregister över den verkliga användningen av Titanium OptiMAX® biostent

Studiens namn	# 2 TIOMAX (avslutad studie)
Period och varaktighet	1:a mars 2013 och 31:a juli 2014
Enhetens identitet	OPTIMAX (Hexacath, Paris, Frankrike) TITAN 2(Hexacath, Paris, Frankrike)
Undersökningens mål	Studiens syfte var att jämföra säkerheten och effekten av den nya bioaktiva stenten Titan Optimax® (Hexacath, Frankrike) av kobolt-krom med dess föregångare, Titan-2
Antal patienter	784 patienter (273 patienter med Titan-2 stent och 511 patienter med Optimax stent).
Sammanfattning av resultaten:	<p><u>Klinisk nytta:</u> Låg frekvens av hjärtfheldöd efter angioplastik (1,8%) efter 12 månader för TITAN OPTIMAX Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (2,5. %) efter 18 månader TITAN OPTIMAX</p> <p><u>Biverkningar efter 12 månader:</u> -<u>MACE</u> : Inte tillgänglig</p> <p>-<u>Hjärtfheldöd</u> : 1 månad: 1% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2. 12 månader: 1,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,8% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p>-<u>Icke dödlig hjärtinfarkt:</u> 1 månad: 0% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,4% för Helistent TITAN 2 BAS%. 12 månader: 2,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,3% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p>-<u>Icke-hjärtfheldöd</u> : 1 månad: 1,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2. 12 månader: 4,1% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,5% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p>-<u>Stenttrombos:</u> 1 månad: 0,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,4% för Helistent TITAN 2 BAS. 12 månader: 0,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 0,7% för Helistent TITAN 2 BAS.</p> <p><u>Kliniska resultat :</u> -<u>Framgångsrik stent:</u> Inte tillgänglig -<u>Ingrepets framgång</u> 100% 97,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 94,7% för Helistent TITAN 2 -<u>Ischemi-baserade TLR:</u> 2,9% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,7% för Helistent TITAN 2. -<u>Ischemi-baserade TVR:</u> TVR samtidigt med TLR -<u>Återstående återstenos:</u> RR>20% (procedurfel) i 2,7% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,3% för Helistent TITAN 2.</p>

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
Publikationens titel	Titaniumnitridoxidbelagda stentar jämfört med Everolimus-avgivande stentar vid Akuta kranskärlssjukdomar Detaljerade uppgifter om artikeln finns i JACC, PubMed och Science Direct Referens : NCT : NCT02049229
Period och varaktighet	Januari 2014 – (uppskattningsvis) oktober 2015
Enhetens identitet	OPTIMAX stent (experimentell enhet) SYNERGY stent (jämförelse)
Undersökningens mål	Syftet med den prospektiva, randomiserade multicenterstudien är att jämföra det kliniska resultatet hos patienter med ACS som behandlas med PCI med Optimax-BAS jämfört med Synergy-EES.

Studiens namn	# 1 Tides-ACS (Avslutad studie)
	Det andra målet är att undersöka om Optimax-BAS-användning är bättre än Synergy-EES-användning med avseende på hårda utfallsmått (hjärtfelsdöd, hjärtinfarkt och större blödningar).
Sammanfattning resultaten:	<p>av <u>Klinisk nytta:</u> Låg frekvens av hjärtfelsdöd efter angioplastik 0,6% efter 18 månader för TITAN OPTIMAX Låg frekvens av hjärtinfarkt utan dödlig utgång efter angioplastik (2,2%) efter 18 månader för TITAN OPTIMAX.</p> <p>Motsvarar 1,8% vid 12 månader: Motsvarar 2,2% vid 18 månader:</p> <p><u>Biverkningar efter 12 månader:</u></p> <p>-MACE : 12 månader: 6,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 7% för SYNERGY EES. 18 månader: 7,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 8,8% för SYNERGY EES</p> <p>-Hjärtfelsdöd 12 månader: 0,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,6% för SYNERGY EES 18 månader: 0,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,6% för SYNERGY EES</p> <p>-Icke dödlig hjärtinfarkt : 12 månader: 1,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 4,6% för SYNERGY EES (p=0,004) 18 månader: 2,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 5,0% för SYNERGY EES (p=0,004)</p> <p>-Icke-hjärtfelsdöd 12 månader: 0,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,0% för SYNERGY EES 18 månader: 0,5% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,2% för SYNERGY EES</p> <p>-Stenttrombos 12 månader: 1,0% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,0% för SYNERGY EES 18 månader: 1,0% för OPTIMAX BAS jämfört med 2,2% för SYNERGY EES.</p> <p><u>Kliniska resultat :</u></p> <p>-Stentframgång: 99,7% för OPTIMAX BAS jämfört med 99% för SYNERGY EES</p> <p>-Ingreppets framgång 97,6% för OPTIMAX BAS jämfört med 97,4% för SYNERGY EES</p> <p>-Ischemi-baserade TLR: 12 månader: 5,4% för OPTIMAX BAS jämfört med 3,4% för SYNERGY EES. 18 månader: 5,8% för OPTIMAX BAS jämfört med 4,4% för SYNERGY EES.</p> <p>Ischemi-baserade TVR 12 månader: 1,2% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,0% för SYNERGY EES. 18 månader: 1,3% för OPTIMAX BAS jämfört med 1,2% för SYNERGY EES.</p> <p>Återstående restenos Inte tillgänglig</p>

5.2.2 Diskussion om angiven säkerhet

Den påstådda kliniska säkerheten för TITAN OPTIMAX-stent-systemen definieras som att de inte är sämre än läkemedelsavgivande stentar när det gäller andelen större negativa kardiella händelser (MACE) och stenttrombos.

Enhetens säkerhet baseras på de kombinerade resultaten av de större kardiovaskulära händelserna, MACE (hjärtförsdöd, hjärtinfarkt, revaskularisering av målskada (TLR)) vid 12 månaders uppföljning.

Bevis från randomiserade kontrollerade studier visar en liknande incidens av MACE för BAS (Helistent TITAN 2 och TITAN OPTIMAX) och DES, men en lägre incidens av stenttrombos och en lägre incidens av MI med BAS efter 1 år och 5 år, hos alla patienter, men särskilt vid ACS.

Jämfört med Helistent TITAN 2 verkar de 12-månaders MACE-värden som rapporterats för TITAN OPTIMAX (6,3% #1, 5,3% #2, 6,3% #3 och 3,6% #5) vara lägre än de värden som rapporterats för Helistent TITAN 2 (14,5%,¹⁷ 7,2%¹⁸, 21,1%¹⁹), medan definitiv ST är jämförbar för de båda enheterna (Helistent 2: 0%²⁰, 0,3%²¹ och 0,7%²²).

Dessutom stämmer resultaten överens med de värden som har erhållits efter 12 månader för den liknande enheten PRO-Kinetic Energy: MACE rapporterades till 4,9%²³ och ST rapporterades till 0,6%²⁴ och 1,3%²⁵.

Baserat på dessa resultat anses TITAN OPTIMAX-stent-systemen inte vara sämre än läkemedelsavgivande stentar när det gäller andelen större negativa kardiella händelser (MACE) och stenttrombos, vilket ger rimliga bevis för att stentsystemen TITAN OPTIMAX uppnår sina säkerhetsmål.

5.2.3 Diskussion om den angivna prestandan

Den angivna prestandan är som följer: Kranskärlsstenten TiTAN OPTIMAX kan öppna stenotiska artärer på nytt när den används och minimera postoperativ återstenos (på grund av dess specifika TiNO-beläggning).

Enhetens resultat baseras på graden av framgång i ingreppet, definierat som en kvarvarande stenos på mindre än 30%, och 12-månaders frekvens av målinfektionsrevaskularisering (TLR).

De uppgifter som hämtades från litteraturgenomgången och de studier som tillhandahölls gjorde det möjligt att:

- visade att ingreppets framgångsfrekvens som²⁶ rapporterats för TITAN OPTIMAX-stent alltid är över 97%, att den är konsekvent i de olika studierna, och att den är jämförbar med den framgångsfrekvens som erhålls med en läkemedelsavgivande stent.

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

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

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

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

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

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

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

²⁴ Erbel et al.

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

²⁶ Hur väl ingreppet lyckades definieras specifikt i varje studie.

- visa att graden av revaskularisering av målskador (TLR) varierar mellan olika studier beroende på vilken uppföljningsperiod som beaktas. När det gäller data för ett års uppföljning är TLR-frekvensen likvärdig i den första studien (3,1%), i TIOMAX-studien (2,9%) och i TITANIUM-studien (2,4%), medan den verkar vara något högre i de preliminära resultaten från TIDE-ACS (5,4%). TLR-frekvensen skiljer sig inte heller nämnvärt mellan TITAN OPTIMAX (2,9%) och dess predikat Helistent 2 (3,7%), vilket framgår av TIOMAX-studien. Den totala TLR-frekvensen förblev ganska låg och motsvarar den TLR-frekvens som rapporteras för läkemedelsavgivande stentar.

Kliniska bevis visar att stentsystemet TITAN OPTIMAX uppnår sin avsedda prestanda under normala användningsförhållanden.

5.2.4 Diskussion om nytta/risk

Den viktigaste kliniska nyttan från TITAN OPTIMAX är att förhindra hjärtinfarkt eller att minimera konsekvenserna av en hjärtinfarkt. Dessutom är stentsättning ett minimalt invasivt ingrepp som inte kräver narkos eller något större kirurgiskt ingrepp för patienten.

➤ Angående minimalt invasivt ingrepp

Det enhetsrelaterade verknings sättet, det förfarande som rapporteras i de kliniska uppgifterna om enheten och beskrivningen av PCI-principen i den aktuella tekniken gör det möjligt att stödja den kliniska nyttan "minimalt invasivt ingrepp som inte kräver narkos och större kirurgiska ingrepp". Denna nytta stämmer dessutom överens med de data och stentprocedurer som rapporteras i de kliniska studierna om referens-enheter, liknande enheter och befintliga Helistent 2-enheter som har analyserats i den aktuella tekniken

➤ Förebyggande av hjärtinfarkt (myokardinfarkt) eller minimering av följderna efter en hjärtinfarkt:

Analysen av kliniska data om TITAN OPTIMAX gör det möjligt att konstatera att:

- frekvensen av hjärtinfarkt (MI) utan dödlig utgång som gavs för TITAN OPTIMAX

o motsvarar 0,2% (#5) omedelbart efter ingreppet;

o varierar från 0,5% till 3,1% 12 månader efter ingreppet (#1, #2, #3, #5);

o motsvarar 2,2% 18 månader efter ingreppet i TIDE-ACS-studien (#1).

o rapporteras som betydligt lägre än de värden som erhöles för SYNERGY EES (#1: 1,8% vs 4,6% vid 12 månader; 2,2% vs 5% vid 18 månader).

- andelen hjärtfödsfall efter angioplastik som gavs via TITAN OPTIMAX.

o motsvarar 0,5% (#5) omedelbart efter ingreppet;

o varierar från 0,5% till 1,8% 12 månader efter ingreppet (#1, #2, #3, #5);

o motsvarar 0,6% 18 månader efter ingreppet i TIDE-ACS (#1)

o rapporteras som betydligt lägre än de värden som erhöles för SYNERGY EES (#1: 0,5% vs 1,6% vid 12 månader; 0,6% vs 2,6% vid 18 månader).

- Resultaten av de studier som gjorts efter lanseringen av TITAN OPTIMAX och var specifika för den produkten visar på en tillräcklig säkerhetsprofil när det gäller procedurkomplikationer och kardiovaskulära händelser efter proceduren, t.ex. hjärtinfarkt, stenttrombos och dödsfall;

- En metaanalys av resultaten från fem randomiserade kliniska prövningar (TITAX AMI, TIDE, TITANIC XV, BASE ACS och TIDES ACS) visar att BAS (inklusive TITAN OPTIMAX) verkar ha ett bättre effekt/riskförhållande än DES;

- De prestandakontroller som utfördes på TITAN OPTIMAX-stentar under normala användningsförhållanden visade en mycket god acceptans hos kunderna och adekvata säkerhetsresultat peri-procedurellt;
- I dagsläget har cirka 96 500 TITAN OPTIMAX använts över hela världen med en låg andel klagomål från användarna, och inget av de inkomna klagomålen har nämnt några problem med enhetens säkerhet.

Sammanfattningsvis är riskerna med stentsystemet TITAN OPTIMAX, när det används på avsett sätt, godtagbara när de vägs mot nyttan för patienterna,

5.3 Klinisk uppföljning efter lanseringen

Den metod som används för att samla in data för att säkerställa en klinisk uppföljning efter lanseringen. Den består av dessa årliga åtgärder:

- Litteraturgranskning:

Vetenskapliga publikationer, sammanfattningar, artiklar som är relevanta för liknande eller likvärdiga enheter och som har identifierats genom sökning i särskilda databaser (t.ex. PubMed, Google Scholar), prenumeration på nyhetsbrev på nätet (PCRonline, Interventional News, TCT Magazine).

- Årligt deltagande i internationella kongresser
- Granskning av databaser för övervakning av liknande eller likvärdiga enheter, t.ex. MAUDE-databasen och ANSM-databasen.
- Insamling och analys av uppgifter om klagomål och övervakning
- Kliniska studier (vid behov)
- Utvärdering utförd av läkare

6 MÖJLIGA TERAPEUTISKA ALTERNATIV

När du överväger alternativa behandlingar så rekommenderas det att du kontaktar din hälsovårdspersonal som kan ta hänsyn till din personliga situation.

Behandling av kranskärslsjukdom innebär vanligtvis livsstilsförändringar och, vid behov, läkemedel och vissa medicinska ingrepp:

- **Livsstilsändringar:** Sluta röka, ät hälsosam mat, motionera regelbundet, banta bort övervikt, minska stress.

- **Farmakologisk behandling:** Den kan omfatta kolesterolmodifierande läkemedel, antitrombotika, antiischemiska läkemedel och profylaktiska eller symtomatiska lipidsänkande läkemedel.

- **Läkemedelsavgivande stent för perkutan kranskärslsintervention (PCI):** De läkemedelsavgivande stentarna består av en metallisk stentplattform med kontrollerad frisättning av antiproliferativa läkemedel, som oftast regleras av ytpolymerer.

Den läkemedelsavgivande stenten är ett alternativ till TITAN OPTIMAX. Det bör noteras att trots att den nya generationens DES har förbättrat de kliniska resultaten jämfört med första generationens DES så finns det fortfarande frågor om DES-relaterad sen stenttrombos i samband med frågor om långtids-DAPT och blödningsrisker.

Jämfört med TITAN OPTIMAX visade tre randomiserade studier (TiTAX-AMI, BASE-ACS, TiDES-ACS) på ACS att TiNO-stentteknologin inte är sämre än första generationens DES (Taxus, Boston Scientific), andra generationens DES (Xience V, Abbott) och tredje generationens DES (Synergy, Boston Scientific) i fråga om effektivitet (MACE eller Major Adverse Cardiac Events, större hjärtfel).

Slutligen bör det noteras att den tredje generationens Biologiskt aktiva stent TiTAN Optimax har visat sig vara överlägsen jämfört med tredje generationens DES vid 18 månaders uppföljning när det gäller säkerhet (hjärtförsdöd, AMI, större blödningar).

• **Bypass-transplantering av kranskärl (CABG):** CABG innebär att man använder blodkärl från en annan del av kroppen och ansluter dem till blodkärlen ovanför och nedanför den förträngda artären, för att kringgå de förträngda eller blockerade kranskärlen. Ett eller flera blodkärl kan användas, beroende på blockeringsgradens antal och grad. Blodkärlen är vanligtvis artärer från armen eller bröstet, eller vener från benen.

Hybrid koronar revaskularisering (HCR): HCR för multikärslsjukdom i kranskärl (CAD) har också utvecklats och integrerar bypass-transplantation av kranskärl (CABG) och perkutan intervention i en planerad revaskulariseringsstrategi. HCR är en intressant metod för kranskärlsjukdom med flera kärl, men bör inte betraktas som en metod som passar alla.

Som nämns i ESC/EACTS-riktlinjerna från 2018, enligt expertkonsensus om hjärtmuskelrevaskularisering bör det bero på förhållandet mellan risk och nytta för dessa behandlingsstrategier om medicinsk behandling. PCI eller CABG ska föredras vid behandling av CAD (Coronary artery disease), där riskerna för periprocedural död, hjärtinfarkt och stroke vägs mot förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet samt långsiktig frihet från död, hjärtinfarkt eller upprepad revaskularisering.

Beslutet om lämplig behandling för patienten beror därför på läkarens medicinska uppfattning.

I 2021 års ACC/AHA/SCAI Riktlinjer för revaskularisering av kranskärl lades det till att behandlingsbeslut om koronar revaskularisering hos patienter med kranskärlsjukdom (CAD) bör baseras på kliniska indikationer. Hos patienter som övervägs för koronar revaskularisering, och för vilka den optimala behandlingsstrategin är oklar, rekommenderas starkt en multidisciplinär Heart Team-strategi. Behandlingsbeslut bör vara patientcentrerade, omfatta patientens preferenser och mål samt inkludera delat beslutsfattande.

7 HÄNVISNING TILL HARMONISERADE STANDARDER OCH STANDARD-SPECIFIKATIONER.

HEXACATH tillämpar följande harmoniserade standarder och gemensamma specifikationer som har offentliggjorts i Europeiska Unionens officiella tidning, i enlighet med beslut (EU) 2021/1182 från den 16:e juli 2021 och beslut (EU) 2022/6 från den 4:e januari 2022:

- EN ISO 13485 :2016 Medicintekniska produkter - Ledningssystem för kvalitet - Krav för regulatoriska ändamål
-
- EN 15223-1 :2021 Medicintekniska produkter - Symboler att användas med etiketter, märkning och information som ska tillhandahållas - Del 1: Allmänna krav
-
- EN ISO 11135:2014 - Sterilisering av hälso- och sjukvårdsprodukter — Etylenoxid — Krav för utveckling, validering och rutinkontroll av en steriliseringsprocess för medicintekniska produkter.
- EN ISO 11737-1:2018 Sterilisering av hälso- och sjukvårdsprodukter - Mikrobiologiska metoder - Del 1: Bestämning av en population av mikroorganismer på produkter.

- EN ISO 11737-2 2020 Sterilisering av hälso- och sjukvårdsprodukter — Mikrobiologiska metoder — Part 2: Sterilitetstester som utförs vid definition, validering och underhåll av en steriliseringsprocess.
-
- EN ISO 14971:2019 Medicintekniska produkter - Tillämpning av riskhantering på medicintekniska produkter

Andra standarder som HEXACATHtillämpar har ännu inte harmoniserats med Förordningen (EU) 2017/745.

8 FÖRKORTNINGAR

ACS: Akut koronart syndrom

AMI: Akut hjärtinfarkt

BAS: "Bioaktiva stentar" (generiskt namn för TiNo-belagda stentar, inklusive HELISTENT TITAN 2 och TITAN OPTIMAX).

BMS: Stent(er) av obearbetad metall

CABG: Kranskärlsoperation

EES: Everolimus-avgivande stent(ar)

ESC: Europeiska kardiologisällskapet

MACE: Större kardiovaskulära händelser

MAUDE: Databas för tillverkares och användares erfarenhet av enheter

MI: Hjärtinfarkt

NSTEMI: Hjärtinfarkt utan ST-höjning

ST: Stenttrombos

STEMI: Hjärtinfarkt med ST-höjning

TiNO: Titannitridoxid

TLR: Revaskularisering av målskada

TVR: Revaskularisering av målkärl