



Shockwave Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C² Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) Catheter

EN English	2
FR French/Français	8

Instructions for Use (IFU)

For use with the Shockwave Medical, Inc. IVL Generator and Connector Cable



Device Description

The Shockwave C² Catheter is a proprietary lithotripsy device delivered through the coronary arterial system of the heart to the site of an otherwise difficult to treat calcified stenosis, including calcified stenoses that are anticipated to exhibit resistance to full balloon dilatation or subsequent uniform coronary stent expansion. The IVL Catheter contains integrated lithotripsy emitters for the localized delivery of acoustic pressure pulse therapy. The lithotripsy technology generates acoustic pressure pulses within the target treatment site, disrupting calcium within the lesion allowing subsequent dilatation of a coronary artery stenosis using low balloon pressure. The system consists of the IVL Catheter, IVL Connector Cable and IVL Generator. The Shockwave C² Coronary IVL Catheter is available in four (4) sizes: 2.5x12mm, 3.0x12mm, 3.5x12mm, and 4.0x12mm. The Shockwave C² is compatible with a 6F guiding catheter and extensions, has a working length of 138cm, and shaft depth markers at the proximal end. The catheter is coated with hydrophilic coating to 22.75cm from the distal tip to reduce friction during device delivery. Refer to Figure 1 below for the Shockwave C² Coronary IVL Catheter components.



Figure 1: Shockwave C² Coronary IVL Catheter

The catheter shaft contains an inflation lumen, a guidewire lumen, and the lithotripsy emitters. The inflation lumen is used for inflation and deflation of the balloon with 50/50 saline/contrast medium. The guidewire lumen enables the use of a 0.014" (0.36mm) guidewire to facilitate advancement of the catheter to and through the target stenosis. The system is designed as "Rapid Exchange" (Rx), so a length (190cm - 300cm) guidewire is indicated. The emitters are positioned along the length of the balloon working length for delivery of lithotripsy therapy. The balloon is located near the distal tip of the catheter. Two radiopaque marker bands within the balloon denote the working length of the balloon to aid in positioning of the balloon during treatment. The balloon is designed to provide an expandable segment of known length and diameter at a specific pressure. The proximal hub has two ports: one for inflation/deflation of the balloon and one for the connection to the IVL Connector Cable.

Indications for Use

The Shockwave Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C² Coronary IVL Catheter is indicated for lithotripsy-enabled, low-pressure balloon dilatation of severely calcified, stenotic *de novo* coronary arteries prior to stenting.

Contraindications for Use

The Shockwave C² Coronary IVL System is contraindicated for the following:

1. This device is not intended for stent delivery.
2. This device is not intended for use in carotid or cerebrovascular arteries.

Warnings

1. Physicians must read and understand these instructions prior to use of the device. Failure to abide by the warnings in this labeling might result in damage to the device hydrophilic coating.
2. Do not use a device past the expiration date on the label. Use of expired product may result in patient injury.
3. Use the IVL Generator in accordance with recommended settings as stated in the IVL Generator Operator's Manual. DO NOT deviate from recommended settings as this may cause patient injury.
4. IVL Connector Cable is non-sterile and must be enclosed in a sterile sleeve prior to and during use.
5. Inspect all product components and packaging prior to use. Do not use the device if the device or the packaging has been damaged or if sterility has been compromised. Damaged product could result in patient injury.
6. Do not use the device if the balloon protective sheath cannot be removed easily prior to use. If excessive force is used, the catheter could be damaged. Damaged product could result in patient injury.
7. Ensure that the IVL Catheter is used with a 0.014" (0.36mm) guidewire and is inserted through a 6F guiding catheter at least 0.068" (1.72mm) ID. Failure to do so could result in inadequate device performance or patient injury.
8. If an inability to inflate or maintain balloon pressure occurs, remove the catheter and use a new device.
9. Do not use excessive force or torque on the catheter as this could result in damage to the device components and result in patient injury.
10. The risk of a dissection or perforation is increased in severely calcified lesions undergoing percutaneous treatment, including IVL. Appropriate provisional interventions should be readily available.
11. Balloon loss of pressure was observed in 6.3% of patients in the clinical trial that were treated with the currently marketed product and was associated with a numerical increase in dissection which was not statistically significant and was not associated with MACE. Analysis indicates calcium length is a predictor of dissection and balloon loss of pressure.
12. Treat patients per standard medication or interventional procedures in the event of complications associated with the procedure or device.

13. IVL generates mechanical pulses which may cause atrial or ventricular capture in bradycardic patients. In patients with implantable pacemakers and defibrillators, the asynchronous capture may interact with the sensing capabilities. Monitoring of the electrocardiographic rhythm and continuous arterial pressure during IVL treatment is required. In the event of clinically significant hemodynamic effects, temporarily cease delivery of IVL therapy. In the CAD III study, there were no serious adverse events associated with IVL-induced capture including arrhythmia.

Precautions

1. This device should only be used by physicians trained in angiography and intravascular coronary procedures.
2. Percutaneous transluminal IVL should be performed at hospitals with adequate emergency surgical support.
3. For preparation, operation, warnings and precautions, and maintenance of the IVL Generator and its accessories, refer to the IVL Generator Operator's Manual.
4. The catheter is intended for single (one) time use only. DO NOT re-sterilize and/or reuse. If a second catheter of the same size is necessary, DO NOT re-use the first catheter. Discard it before preparing the second catheter.
5. Use only an appropriately sized balloon for the vessel to be treated: 1:1 based on balloon compliance chart and reference vessel diameter. The largest diameter balloon should be used if 1:1 sizing is not available (such as, using a 4.0mm IVL Catheter in a vessel with a reference diameter of 4.5mm).
6. Inflate the balloon according to the balloon compliance chart. Balloon pressure should not exceed the rated burst pressure (RBP).
7. Use only the recommended 50/50 contrast/saline medium to inflate the balloon to ensure adequate lithotripsy delivery.
8. If the surface of the IVL Catheter becomes dry, wetting with normal saline will reactivate the hydrophilic coating. Wetting the catheter with solvents other than saline can compromise the coating integrity or performance.
9. Perform all device manipulations under adequate fluoroscopic guidance.
10. Do not advance or retract the catheter unless the balloon is fully deflated under vacuum. If resistance is met, determine the cause of the resistance before proceeding.
11. Care must be taken when manipulating, advancing and/or withdrawing the device past sharp objects as it may damage the hydrophilic coating.
12. Do not use or attempt to straighten a catheter if the shaft has become bent or kinked. Instead, prepare a new catheter.
13. During the procedure, appropriate anticoagulant therapy must be provided to the patient as needed. Anticoagulant therapy should be continued for a period of time to be determined by the physician after the procedure.

14. Emitter proximity to balloon may increase incidence of balloon loss of pressure. Ensure adequate balloon expansion prior to delivering lithotripsy and consider anatomical restrictions that may place the emitter too close to the balloon material.
15. If the IVL Catheter appears not to deliver lithotripsy therapy, remove and replace it with another catheter.
16. Precaution should be taken when handling the device after exposure to patient, e.g. contact with blood. Used product is considered biohazardous material and should be disposed of properly as per hospital protocol.
17. Precaution should be taken when treating patients with previous stenting within 5mm of target lesion.

Adverse Effects

Potential adverse effects are consistent with standard catheter-based cardiac interventions and include, but are not limited to, the following:

- Abrupt vessel closure
- Allergic reaction to contrast medium, anticoagulant and/or antithrombotic therapy
- Aneurysm
- Arrhythmia
- Arteriovenous fistula
- Bleeding complications
- Cardiac tamponade or pericardial effusion
- Cardiopulmonary arrest
- Cerebrovascular accident (CVA)
- Coronary artery/vessel occlusion, perforation, rupture or dissection
- Coronary artery spasm
- Death
- Emboli (air, tissue, thrombus or atherosclerotic emboli)
- Emergency or non-emergency coronary artery bypass surgery
- Emergency or non-emergency percutaneous coronary intervention
- Entry site complications
- Fracture of the guide wire or failure/malfunction of any component of the device that may or may not lead to device embolism, dissection, serious injury or surgical intervention
- Hematoma at the vascular access site(s)
- Hemorrhage
- Hypertension/ Hypotension
- Infection/sepsis/fever
- Myocardial Infarction
- Myocardial Ischemia or unstable angina
- Pain
- Peripheral Ischemia
- Pseudoaneurysm
- Renal failure/insufficiency
- Restenosis of the treated coronary artery leading to revascularization
- Shock/pulmonary edema
- Slow flow, no reflow, or abrupt closure of coronary artery
- Stroke

- Thrombus
- Vessel closure, abrupt
- Vessel injury requiring surgical repair
- Vessel dissection, perforation, rupture, or spasm

In addition, patients may be exposed to other risks associated with coronary interventional procedures, including risks from conscious sedation and local anesthetic, the radiographic contrast agents used during angiography, the drugs given to manage the subject during the procedure, and the radiation exposure from fluoroscopy.

Risks identified as related to the device and its use:

- Allergic/immunologic reaction to the catheter material(s) or coating
- Device malfunction, failure, or balloon loss of pressure leading to device embolism, dissection, serious injury or surgical intervention
- Atrial or ventricular extrasystole
- Atrial or ventricular capture

Clinical Study Summary

The prospective, single arm, multi-center IDE study (Disrupt CAD III) of the Shockwave Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C² Coronary IVL Catheter was conducted to evaluate the safety and effectiveness of the device to treat *de novo*, severely calcified, stenotic coronary lesions prior to stenting. Between January 9, 2019 and March 27, 2020, a total of 431 subjects were enrolled into the Disrupt CAD III study, including 384 pivotal subjects (referred to as the Pivotal Analysis Set) and 47 roll-in subjects. Subjects were enrolled at 47 investigational sites located in the United States and Europe. Subject follow-up to 24 months is ongoing.

The primary safety endpoint for the Disrupt CAD III study was freedom from major adverse cardiac events (MACE) at 30 days, which was a composite of cardiac death, myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization (TVR). All MACE were adjudicated by an independent Clinical Events Committee (CEC). The primary safety endpoint was planned to be compared to a performance goal (PG) of 84.4% at a one-sided alpha level of 0.05.

The primary effectiveness endpoint for the Disrupt CAD III study was Procedural Success defined as stent delivery with a residual in-stent stenosis <50% (core laboratory assessed) and without in-hospital MACE. All MACE were adjudicated by an independent CEC. The primary effectiveness endpoint was planned to be compared to a PG of 83.4% at a one-sided alpha level of 0.05.

Data collected through June 28, 2020 on the pivotal subject cohort is provided below. A summary of baseline characteristics of pivotal subjects is provided in Table 1.

Table 1. Patient Baseline Characteristics (Pivotal Analysis Set)

Parameter	Pivotal (N=384)
Age (years), Mean ± StdDev	71.2 ± 8.6 (384)
Gender, % (n/N)	
Male	76.6% (294/384)
Female	23.4% (90/384)
Race, % (n/N)	
White	82.8% (318/384)
Black and African American	3.1% (12/384)
Asian	3.4% (13/384)
American Indian or Alaska Native	0.5% (2/384)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0.3% (1/384)
Not Specified	9.9% (38/384)
Ethnicity, % (n/N)	
Hispanic or Latino	4.2% (16/384)
Not Hispanic or Latino	85.9% (330/384)
Not Specified	9.9% (38/384)
Diabetes Mellitus, % (n/N)	40.1% (154/384)
Hyperlipidemia, % (n/N)	89.1% (342/384)
Hypertension, % (n/N)	89.1% (342/384)
Prior Stroke or TIA, % (n/N)	7.6% (29/384)
Myocardial Infarction, % (n/N)	18.0% (69/384)
Prior Coronary Intervention ¹ , % (n/N)	46.9% (180/384)
Prior CABG, % (n/N)	9.4% (36/384)
Smoking/tobacco use (current), % (n/N)	12.2% (47/384)
Renal insufficiency ² , % (n/N)	12.0% (46/384)
Pacemaker, % (n/N)	4.7% (18/384)
ICD/CRT-D, % (n/N)	1.6% (6/384)

TIA = transient ischemic attack; CABG = coronary artery bypass graft; ICD = implantable cardioverter defibrillator; CRT-D = cardiac resynchronization therapy

¹ Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), drug-eluting stent (DES) or atherectomy procedures.

² An increase in serum creatinine of ≥1.0mg/dl over previous value requiring medical treatment but which does not require dialysis to resolve.

A summary of pre-procedural angiography as determined by the Core Lab for pivotal subjects is provided in Table 2.

Table 2. Pre-Procedural Angiography (Core Lab) (Pivotal Analysis Set)

Parameter	Pivotal (N=384)
Target Lesion Vessel, % (n/N)	
LAD	56.5% (217/384)
RCA	29.2% (112/384)
Circumflex	12.8% (49/384)
Left Main	1.6% (6/384)
Bypass graft	0.0% (0/384)
RVD ¹ (mm), Mean ± StdDev (N)	3.03 ± 0.47 (381)
MLD (mm), Mean ± StdDev (N)	1.06 ± 0.36 (381)
% Diameter Stenosis, Mean ± StdDev (N)	65.1 ± 10.8 (381)
Lesion length (mm), Mean ± StdDev (N)	26.09 ± 11.68 (381)
Calcification, % (n/N), severe	100.0% (384/384)
Calcification Length (mm), Mean ± StdDev (N)	47.85 ± 18.81 (384)
Bifurcation/Trifurcation, % (n/N)	29.9% (115/384)

LAD = left anterior descending coronary artery; RCA = right coronary artery; RVD = reference vessel diameter; MLD = minimal lumen diameter; StdDev = standard deviation

¹ Interpolated

A summary of post-IVL and post-stent angiography as determined by the Core Lab for pivotal subjects is provided in Table 3.

Table 3. Post-IVL and Post-Stent Angiography (Core Lab) (Pivotal Analysis Set)

Parameter	Pivotal (N=384)	
	Post-IVL	Post-Stent (In-Stent)
MLD (mm), Mean ± StdDev (N)	1.87 ± 0.48 (341)	2.74 ± 0.43 (381)
% Diameter Stenosis, Mean ± StdDev (N)	37.2 ± 13.5 (341)	11.9 ± 7.1 (381)
Acute Gain (mm), Mean ± StdDev (N)	0.82 ± 0.48 (339)	1.68 ± 0.46 (378)

MLD = minimal lumen diameter; StdDev = standard deviation

Per the Disrupt CAD III protocol, all subjects required at least one stent to be placed after IVL treatment; 99.2% of pivotal subjects (381/384) received a stent.

The Primary Safety results on the Pivotal Analysis Set are summarized in Table 4. Among 383 pivotal subjects with evaluable primary safety endpoint data, the observed 30-day MACE free rate was 92.2% (353/383), with the corresponding one-sided lower 95% confidence limit of 89.9%, which was higher than the PG of 84.4%. The Primary Safety Endpoint was met based on the Pivotal Analysis Set ($p < 0.0001$).

Table 4. Primary Safety Endpoint (30-day MACE) (Pivotal Analysis Set)

Primary Safety Endpoint	% (n/N) [95% Lower Confidence Interval] ¹	Hypothesis	P value ²	Conclusion
Freedom from MACE ³ within 30 days post-procedure	92.2% (353/383) ⁴ [89.9%]	H ₀ : π ₁ ≤ 84.4% H _a : π ₁ > 84.4%	<0.0001	Performance Goal Met

¹ 95% lower confidence interval is calculated based on a one-sided asymptotic Wald (normal approximation-based) confidence interval for a binomial proportion. The standard error is calculated from the sample proportion.

² P-value is calculated based on a one-sided asymptotic Wald (normal approximation-based) test for a binomial proportion at a 0.05 level of significance. The standard error is calculated from the sample proportion.

³ All MACE were adjudicated by an independent CEC. If full data were not available, the event was adjudicated based on the clinical judgement of the independent CEC. Missing data were not imputed and a sensitivity analysis was performed to assess endpoint robustness.

⁴ One subject was excluded from the primary safety endpoint analysis due to insufficient follow-up (<23 days).

The components of the Primary Safety Endpoint are provided in Table 5 below.

Table 5. Primary Safety Endpoint Components (Pivotal Analysis Set)

Cumulative MACE Rates	In-Hospital	30-Day Follow-up
	N=384	N=383 ¹
MACE ^{2,3}	7.0% (27/384)	7.8% (30/383)
Cardiac Death	0.3% (1/384)	0.5% (2/383)
Non-Q-wave MI ⁴	5.7% (22/384)	6.0% (23/383)
Q-wave MI	1.0% (4/384)	1.6% (6/383)
Target Vessel Revascularization	0.5% (2/384)	1.6% (6/383)

¹ One subject was excluded from the primary safety endpoint analysis due to insufficient follow-up (<23 days).

² All MACE were adjudicated by an independent CEC. If full data were not available, the event was adjudicated based on the clinical judgement of the independent CEC. Missing data were not imputed and a sensitivity analysis was performed to assess endpoint robustness.

³ Some subjects failed >1 component of the MACE criteria; therefore, the categories are not mutually exclusive.

⁴ Myocardial Infarction (MI) is defined as CK-MB level >3 times the upper limit of lab normal (ULN) value with or without new pathologic Q wave at discharge (periprocedural MI) and using the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction beyond discharge (spontaneous MI).

The Primary Effectiveness results on the Pivotal Analysis Set are summarized in Table 6. No pivotal subjects were missing data required to define Procedural Success (data related to stent delivery or final residual stenosis) and therefore all pivotal subjects were included in the primary effectiveness analysis (n=384). The observed procedural success rate was 92.4% (355/384), with the corresponding one-sided lower 95% confidence limit of 90.2%, which was higher than the PG of 83.4%. Therefore, the Primary Effectiveness Endpoint was met based on the Pivotal Analysis Set ($p < 0.0001$).

Table 6. Primary Effectiveness Endpoint (Pivotal Analysis Set)

Primary Effectiveness Endpoint	% (n/N) [95% Lower Confidence Interval] ¹	Hypothesis	P value ²	Conclusion
Procedural Success ¹	92.4% (355/384) [90.2%]	H ₀ : π ₁ ≤ 83.4% H _a : π ₁ > 83.4%	<0.0001	Performance Goal Met

¹ 95% lower confidence interval is calculated based on a one-sided asymptotic Wald (normal approximation-based) confidence interval for a binomial proportion. The standard error is calculated from the sample proportion.

² P-value is calculated based on a one-sided asymptotic Wald (normal approximation-based) test for a binomial proportion at a 0.05 level of significance. The standard error is calculated from the sample proportion.

³ Procedural Success defined as stent delivery with a residual in-stent stenosis <50% (core laboratory assessed) and without in-hospital MACE (CEC adjudicated).

The components of the Primary Effectiveness Endpoint are provided in Table 7 below.

Table 7. Primary Effectiveness Endpoint Components (Pivotal Analysis Set)

Primary Effectiveness Endpoint: Procedural Success	N (%)
Procedural Success ^{1,2}	92.4% (355/384)
Stent Delivered ³	99.2% (381/384)
<50% Residual Stenosis	100.0% (381/381)
Without In-Hospital MACE	93.0% (357/384)

¹ Procedural Success defined as stent delivery with a residual in-stent stenosis <50% (core laboratory assessed) and without in-hospital MACE (CEC adjudicated).

² Some subjects failed >1 component of the Procedural Success criteria; therefore, the categories are not mutually exclusive.

³ Three subjects did not receive a stent; two were IVL Device Delivery Failures that did not receive any therapy on the day of the index procedure and one subject had failed stent delivery after successful IVL.

Table 8 provides a summary of site-reported device and/or procedure related serious adverse events (SAEs) observed through 30 days among pivotal subjects (by MedDRA Code).

Table 8. Summary of SAEs through 30 Days (Site Reported) (Pivotal Analysis Set)

System Organ Class / Preferred Term	Device-Related ¹		Procedure-Related ²	
	Subjects % (n/N)	Events N	Subjects % (n/N)	Events N
Total Patients with Serious Adverse Events	2.1% (8/384)	8	6.8% (26/384)	38
Blood and lymphatic system disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Haemorrhagic anaemia	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Cardiac disorders	1.8% (7/384)	7	5.5% (21/384)	25
Coronary artery dissection	0.8% (3/384)	3	2.9% (11/384)	11
Myocardial infarction	0.3% (1/384)	1	1.8% (7/384)	7
Arrhythmia	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
Angina pectoris	0.3% (1/384)	1	0.5% (2/384)	2
Cardiac arrest	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Cardiac failure congestive	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Coronary artery disease	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Coronary artery occlusion	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Coronary artery perforation	0.3% (1/384)	1	0.3% (1/384)	1
Coronary artery thrombosis	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Left ventricular failure	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Myocardial ischaemia	0.3% (1/384)	1	0.3% (1/384)	1
Congenital, familial and genetic disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Congenital coronary artery malformation	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
General disorders and administration site conditions	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Pain	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Hepatobiliary disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Hepatic failure	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Injury, poisoning and procedural complications	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Vascular access site haematoma	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Investigations	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
Myocardial necrosis marker increased (elevated cardiac biomarker)	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
Nervous system disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Cerebrovascular accident	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Dizziness	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Seizure	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Renal and urinary disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Renal failure	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Respiratory failure	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Vascular disorders	0.3% (1/384)	1	1.0% (4/384)	4
Hypertension	0.0% (0/384)	0	0.0% (0/384)	0
Hypotension	0.3% (1/384)	1	0.5% (2/384)	2
Shock	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
Peripheral ischaemia	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1

Note: A subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per system organ class and preferred term. Adverse events are coded using MedDRA version 21.1.

¹ Includes events reported with device relatedness as possible, probable or definite.

² Includes events reported with procedure relatedness as possible, probable or definite.

The angiographic complications as identified by core laboratory assessment for pivotal subjects are provided in Table 9 below.

Table 9. Angiographic Complications (Core Lab) (Pivotal Analysis Set)

	Post-IVL	After Final Pre-Dil Before Stent	Post-Stent	Post OCT-IVUS	Final ¹
Any Serious Angiographic Complication ²	2.6% (9/341)	1.6% (1/64)	0.8% (3/357)	0.0% (0/122)	0.5% (2/384)
Dissection ³					
A	0.3% (1/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
B	10.6% (36/341)	3.1% (2/64)	2.2% (8/357)	0.0% (0/122)	1.6% (6/384)
C	4.7% (16/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
Severe Dissection (Type D to F)					
D	1.5% (5/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)
E	0.6% (2/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)
F	0.0% (0/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
Perforation ⁴					
Any	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.6% (2/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
I	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)
II	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
III	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)
Abrupt Closure	0.0% (0/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)
Slow Flow	0.6% (2/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)
No Reflow	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)

- The final image is the one chosen by the core lab analyst based on optimal projection, image quality, etc. from the post-procedural images obtained after all devices have been removed and the procedure has been completed.
- Serious angiographic complications include severe dissection (Type D to F), perforation, abrupt closure, persistent slow flow and no flow.
- Dissections were categorized per the NHLBI classification system.
- Perforations were categorized per the Ellis classification for coronary perforation.

Supplemental Clinical Information

An interim analysis of long-term MACE was conducted for pivotal subjects on data as of October 19, 2020; follow-up for data beyond 30 days was ongoing at the time of the interim analysis.

All MACE were adjudicated by the CEC, and of the events that occurred beyond 30 days, none were adjudicated by the CEC as being definitely or probably device-related.

Table 10. Interim MACE through 12 Months (Pivotal Analysis Set)

	6 Months	12 Months
Number of Subjects with Completed Follow-up Visits	370	201
MACE ^{1,2}	10.3%	15.1%
Cardiac Death	0.8%	1.3%
Non-Q-wave Myocardial Infarction ³	7.7%	8.9%
Q-wave Myocardial Infarction	1.6%	1.6%
Target Vessel Revascularization	2.9%	7.0%

- Note: MACE rates were calculated as Kaplan-Meier estimates event rates with the number of events.
- All MACE were adjudicated by an independent CEC.
 - Some subjects failed >1 component of the MACE criteria; therefore, the categories are not mutually exclusive.
 - Myocardial Infarction (MI) is defined as CK-MB level >3 times the upper limit of lab normal (ULN) value with or without new pathologic Q wave at discharge (periprocedural MI) and using the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction beyond discharge (spontaneous MI).

Target Lesion Revascularization (TLR) Kaplan-Meier (K-M) estimates at 6 and 12 months are 2.4% and 4.8%, respectively.

The effect of IVL on hemodynamics during the index procedure was assessed.

Table 11 summarizes the hemodynamic data for those subjects with IVL-induced capture (n=171) and those without (n=245). There were no instances of sustained ventricular arrhythmias in the group with IVL-induced capture, and there was no difference in the magnitude of BP drop between the two groups.

Table 11. Hemodynamic Effects of IVL-Induced Capture During Index Procedure (Safety Set)

Parameter	Subjects without IVL-induced capture (n=245)	Subjects with IVL-induced capture (n=171)	p-value
Pre-Procedure Heart Rate (bpm)	69.0 ± 11.9	65.9 ± 11.4	0.0094
Heart Rate ≤60 bpm	20.8% (51/245)	37.4% (64/171)	0.0002
Drop in Systolic BP during IVL Procedure	24.5% (58/237)	40.5% (66/163)	0.0007
Clinically Significant Drop in Systolic BP ¹	3.4% (2/58) ^{2,3}	1.5% (1/66) ⁴	0.5988
Magnitude of Systolic BP Drop	23.5 ± 15.0	18.9 ± 14.2	0.0670
Sustained Ventricular Arrhythmia During or After IVL Procedure	0.4% (1/245) ⁵	0% (0/171)	1.0000

- Clinical significance determined by the investigator.
- One subject experienced a drop in BP (23mmHg) secondary to ventricular tachycardia which occurred during pre-dilatation prior to IVL and the procedure continued without further complication.
- One subject experienced a drop in BP (50mmHg) following two unsuccessful attempts to deliver a stent post-IVL, loss of guidewire position, difficulty placing a new guidewire, and subsequent PTCA.
- One subject experienced a drop in BP (36mmHg) after becoming transiently bradycardic and hypotensive following IVL; after treatment, the procedure continued without further complication.

An additional analysis by pooling individual patient-level data from the Disrupt CAD studies (CAD I-IV) based on uniform study inclusion/exclusion criteria and endpoint definitions, as well as the use of an independent angiographic core lab and Clinical Events Committee

adjudication, was conducted. Across the four studies, a total of 683 subjects were enrolled from December 2015 to April 2020 at 72 sites from 12 countries including Australia, the European Union, U.S. and Japan. The Safety Set population from CAD III and IV was used for this analysis.

A total of 42 subjects in the pooled safety set (6.1%, 42/683) had a prior PPM/ICD. Table 12 summarizes relevant adverse events in this subset including PPM/ICD-related adverse events (e.g., inappropriate shock, transient pacing inhibition), arrhythmias and hemodynamic events (including hypotension, cardiogenic shock and hemodynamic instability). In the pooled safety set, there were no PPM/ICD-related events and no hemodynamic adverse events. Three (3) subjects (7.1%, 3/42) with a PPM/ICD experienced an arrhythmia >30 days following the index procedure; however, none were related to the study device (IVL) or the index procedure. All three subjects were enrolled in the Disrupt CAD III study; all had a medical history of arrhythmia; and all arrhythmia-related AEs occurred >30 days following the index procedure.

In conclusion, the pooled safety analysis demonstrates there is no association between PPM/ICD adverse events and coronary IVL and support the conclusion that coronary IVL is safe in patients with an implanted PPM/ICD device.

Table 12. Summary of PPM/ICD Events (CAD I-IV Pooled Safety Set)

	CAD I ¹	CAD II ²	CAD III ³	CAD IV ⁴	Pooled
Prior PPM/ICD	11.7% (7/60)	5.8% (7/120)	6.3% (27/431)	1.4% (1/72)	6.1% (42/683)
AEs Relevant to Potential PPM/ICD Interaction	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	11.1% (3/27)	0.0% (0/1)	7.1% (3/42)
PPM/ICD Events ⁵	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)
Arrhythmia	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	11.1% (3/27) ⁶	0.0% (0/1)	7.1% (3/42)
Hemodynamic Events ⁷	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)
IVL-related AEs Relevant to Potential PPM/ICD Interaction	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)
Adverse pacing/ICD ⁵	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)
Arrhythmia	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)
Hemodynamic events ⁷	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/1)	0.0% (0/42)

- CAD I includes all AEs reported during the study follow-up period (180 days).
- CAD II includes all AEs reported during the study follow-up period (30 days).
- CAD III includes all AEs reported as of June 28, 2020 during the study follow-up period (24 months); follow-up is ongoing.
- CAD IV includes all AEs reported as of August 6, 2020 during the study follow-up period (24 months); follow-up is ongoing.
- Inappropriate ICD shock, transient pacing inhibition
- All 3 subjects had medical history of arrhythmia; no events were device-related and all occurred >30 days after index procedure.
- Hypotension, cardiogenic shock, hemodynamic instability.

How Supplied

The IVL Catheter is supplied sterile via e-beam sterilization and is intended for single use only. Do not re-sterilize as this could damage the device and lead to patient injury. Do not reuse the device as this could result in cross-contamination that could result in patient injury. Carefully inspect all packaging for damage or defects prior to use. Do not use the device if there is any sign of breach of the sterile barrier, as this could indicate loss of sterility that could result in patient injury. Do not use the device if there is damage to the package, as this could lead to device malfunction and result in patient injury. Store the IVL Catheter in a cool, dark, dry place. Storage of the device in extreme conditions may damage the device and/or affect device performance that could lead to patient injury.

Required Devices for the Coronary IVL Procedure

The IVL Catheter is to be used exclusively with the IVL Generator, IVL Connector Cable and its accessories. The IVL Connector Cable is a remote actuator which connects the IVL Generator to the IVL Catheter and is used to activate the lithotripsy therapy from the IVL Generator. Refer to the IVL Generator and IVL Connector Cable Operator's Manual for preparation, operation, warnings and precautions, and maintenance of the IVL Generator and IVL Connector Cable.

Devices Required But Not Supplied By Shockwave Medical, Inc.

- 6F guide catheter and extension(s)
- 0.014" (0.36mm) Guide Wire (190cm - 300cm Length)
- 5"x96" (13x244cm) minimum Sterile Sleeve
- Inflator

Folded Balloon Diameters:

- 0.044" (1.118mm) max. for 2.5mm
- 0.045" (1.143mm) max. for 3.0mm and 3.5mm
- 0.047" (1.194mm) max. for 4.0mm

Shockwave C² Coronary IVL Catheter Balloon Compliance Chart

Pressure	2.5x12mm	3.0x12mm	3.5x12mm	4.0x12mm
ATM - kPa	Ø (mm)*	Ø (mm)*	Ø (mm)*	Ø (mm)*
4* - 405	2.4	2.9	3.4	3.9
5 - 507	2.4	2.9	3.5	3.9
6** - 608	2.5	3.0	3.5	4.0
7 - 709	2.5	3.0	3.6	4.0
8 - 811	2.5	3.0	3.6	4.1
9 - 912	2.5	3.0	3.6	4.1
10*** - 1013	2.5	3.1	3.7	4.1

Note: *Ø (mm) is ± 0.10mm; 4 ATM is IVL treatment balloon pressure

** 6 ATM is nominal balloon pressure and post-treatment pressure

*** 10 ATM is RBP (Rated Burst Pressure) of the balloon

Shockwave C² Coronary IVL System Sequence Chart

The following pulsing sequence must be followed during treatment. Do not utilize a pulsing sequence other than those outlined in the IVL System Sequence Chart below. Insertion of any size Shockwave C² IVL Catheter will automatically program the IVL Generator with the following treatment sequence:

Treatment Frequency	1 Pulse per 1 Second
Maximum Number of Continuous Pulses (1 cycle)	10 Pulses
Minimum Pause Time	10 Seconds
Maximum Total Pulses Per Catheter	Displayed on generator

In the event the user attempts to deliver more than the maximum number of continuous pulses allowed, the IVL Generator is designed to stop automatically. To resume pulsing, wait at least the minimum pause time before resuming therapy. The therapy button must be released and pressed again to resume therapy. For more information, refer to the IVL Generator and IVL Connector Cable Operator's Manual.

If the maximum pulse count is reached as displayed on the generator, the catheter shall not be used any further. If further therapy is needed, discard this catheter and obtain a new one. **Caution: Do not exceed 80 pulses in the same treatment segment.**

Procedural Steps

Caution: Refer to the IVL Generator and IVL Connector Cable Operator's Manual for preparation, operation, warnings and precautions, and maintenance of the IVL Generator and IVL Connector Cable.

Preparation

1. Prepare the insertion site using standard sterile technique.
2. Achieve preferred vascular access and place a guidewire and guide catheter.
3. Select a lithotripsy balloon catheter size that is 1:1 based on balloon compliance chart (above) and reference vessel diameter. The largest diameter balloon should be used if 1:1 sizing is not available (such as using a 4.0mm IVL Catheter in a vessel with a reference diameter of 4.5mm).
4. Remove the IVL Catheter from the package.
5. Prepare the lithotripsy balloon using standard technique. Fill a syringe with 5cc of 50/50 saline/contrast medium. Attach syringe to inflation port on catheter hub. Pull vacuum at least 3 times, releasing vacuum to allow the fluid to replace the air in the catheter.
6. Fill inflator device with 10cc of 50/50 saline/contrast medium. Disconnect syringe and connect inflator to inflation port of catheter hub ensuring no air is introduced to the system.
7. Remove the protective sheath and shipping mandrel from the IVL Catheter.

Warning: Do not use the device if the protective sheath or shipping mandrel are difficult to remove or cannot be removed.

8. Flush the guidewire port with saline.
9. Wet the lithotripsy balloon and distal shaft with sterile saline in order to activate the hydrophilic coating. Do not wet the balloon with Isopropyl alcohol (IPA) as this can damage the hydrophilic coating integrity.
10. Insert the IVL Connector Cable into the sterile sleeve or probe cover.
11. Remove the cap from the proximal end and attach the IVL Catheter Connector (see Fig 1) to the IVL Connector Cable.
12. Attach the other end of the same IVL Connector Cable to the IVL Generator.

Caution: Care must be taken to avoid applying lithotripsy therapy, i.e. pressing the therapy button of the IVL Connector Cable while lithotripsy balloon is dry and/or un-inflated, as this may damage the balloon.

Delivering the Shockwave C² IVL Catheter to the Treatment Site

1. Position guiding catheter proximal to the treatment site.
2. If it is anticipated that the IVL Catheter may not cross the lesion, pre-dilatation or other vessel preparation may be performed using standard technique based on physician discretion.
3. Load the IVL Catheter over the exchange length (190 - 300cm) 0.014" guidewire and through a guiding catheter and advance IVL Catheter to the treatment site.
4. Position the IVL balloon at the treatment site using the marker bands to aid in positioning.

Treating the Site with Intravascular Lithotripsy

1. Once the IVL Catheter is in place, record position using fluoroscopy.
2. If position is incorrect, adjust the lithotripsy balloon to the correct position.
3. Inflate lithotripsy balloon, not exceeding 4.0 atm to ensure the balloon is inflated and there is full apposition to the vessel wall.
NOTE: Lithotripsy should not be delivered if the balloon is inflated to >4 atm as there is no increase in sonic output and higher pressure during treatment can increase the risk that the balloon loses pressure.
4. Deliver IVL treatment sequence for the pre-programmed time of 10 seconds to deliver 10 pulses by pressing the therapy button on the IVL Connector Cable.
NOTE: The IVL Generator is programmed to force a minimum pause time of 10 seconds following every 10 pulses delivered.
5. Inflate lithotripsy balloon to reference size per balloon compliance chart and record lesion response on fluoroscopy.
6. Deflate lithotripsy balloon and wait at least 10 seconds to re-establish blood flow. The balloon deflation time is up to 15 seconds, depending upon balloon volume.
7. Repeat steps 3, 4, 5, and 6 for additional treatment cycles until the lesion has been sufficiently dilated or if the catheter is re-positioned.

8. Additional treatments can be performed if deemed necessary. If multiple inflations are required due to a lesion length greater than the lithotripsy balloon length, the recommended balloon overlap is at least 2mm to prevent geographic miss. However, care must be taken not to exceed 80 pulses maximum in the same treatment segment and therefore 160 pulses in an overlap segment.
9. Perform a completion arteriogram to assess post intervention result.
10. Deflate the device and confirm that the balloon is fully deflated prior to removing the IVL Catheter.
11. Remove the IVL Catheter. If there is difficulty in removing the device through the hemostatic valve due to the lubricity, gently grasp the IVL Catheter with sterile gauze.
12. Inspect all components to ensure that the IVL Catheter is intact. If a device malfunction occurs or any defects are noted on the inspection, flush the guidewire lumen and clean the outer surface of the catheter with saline, store the IVL Catheter in a sealed plastic bag, and contact Shockwave Medical, Inc. at complaints@shockwavemedical.com for further instructions.

Caution: IVL Catheter once pulled out of the body should not be reinserted for additional inflation or lithotripsy treatments. Balloon can be damaged in the process.


























Patient Information

Physicians should instruct patients to seek medical attention immediately for signs and symptoms of recurrent ischemic heart disease. There are no known limitations to normal daily activities. Patients should be instructed to comply with the medication regimen as prescribed by their physician.

Return of Devices

If any portion of the Shockwave IVL System fails prior to or during a procedure, discontinue use and contact your local representative and/or email complaints@shockwavemedical.com.

Patents: www.shockwavemedical.com/patents

Symbol	Definition
	Do not re-use
	Use by date
	Sterilized using irradiation
	Caution
	Manufacturer
	Do not use if package is damaged
	Keep dry
	Keep away from heat
	Batch code
	Catalogue number
	Rapid Exchange Catheter
	Do not re-sterilize
	Non-pyrogenic
	Consult instructions for use
	Contains 1 unit (Contents: 1)
	Recommended Guidewire
	Recommended Guide Catheter
	Crossing Profile
	Balloon Diameter
	Balloon Working Length
	Catheter Working Length (Usable Length, UL)
	Patents. Refer to www.shockwavemedical.com/patents
	Intravascular Lithotripsy
	Caution: Federal (USA) Law restricts this device to sale by or on the order of a physician.
	Indicates a carrier that contains Unique Device Identifier information.



Shockwave Medical, Inc.
5403 Betsy Ross Drive
Santa Clara, CA 95054, USA
www.shockwavemedical.com

Mode d'emploi

Destiné à être utilisé avec le générateur IVL et le câble de connexion IVL de Shockwave Medical, Inc.



Description du dispositif

Le cathéter C² de Shockwave est un dispositif de lithotripsie exclusif acheminé dans le système artériel coronaire du cœur, jusqu'au site d'une sténose calcifiée jugée difficile à traiter, y compris les sténoses calcifiées qui pourraient résister à la dilatation complète du ballonnet ou au déploiement uniforme subséquent d'un stent coronaire. Le cathéter IVL contient des émetteurs de lithotripsie intégrés pour l'administration localisée du traitement par impulsions de pression acoustique. La technologie de lithotripsie émet des impulsions de pression acoustique dans le site de traitement cible, en fragmentant les dépôts de calcium au sein de la lésion et permettant la dilatation subséquente d'une sténose artérielle coronaire à l'aide du ballonnet à faible pression. Le système est composé du cathéter IVL, d'un câble de connexion IVL et d'un générateur IVL. Le cathéter IVL coronaire C² de Shockwave est proposé dans quatre (4) tailles : 2,5 x 12 mm, 3,0 x 12 mm, 3,5 x 12 mm et 4,0 x 12 mm. Le cathéter C² de Shockwave est compatible avec un cathéter de guidage de 6 F et des extensions, a une longueur utile de 138 cm et présente des repères de profondeur de tige en son extrémité proximale. Le cathéter est recouvert d'un revêtement hydrophile sur une longueur de 22,75 cm à partir de son extrémité distale pour réduire la friction pendant l'administration du dispositif. Se reporter à la figure 1 ci-dessous pour localiser les pièces du cathéter IVL C² de Shockwave.



Figure 1 : Cathéter IVL coronaire C² de Shockwave

La tige du cathéter contient une lumière d'inflation, une lumière de guide et les émetteurs de lithotripsie. La lumière d'inflation est utilisée pour gonfler et dégonfler le ballonnet avec une solution à parts égales de sérum physiologique et de produit de contraste. La lumière de guide permet d'utiliser un guide de 0,36 mm (0,014 po) pour faciliter l'acheminement du cathéter vers et à travers la sténose cible. Le système est conçu comme un cathéter d'échange rapide « Rapid Exchange » (ou Rx). Un guide de 190 à 300 cm est donc indiqué. Les émetteurs sont positionnés sur toute la longueur utile du ballonnet et permettent d'administrer la lithotripsie. Le ballonnet est situé à proximité de l'embout distal du cathéter. Deux marqueurs radio-opaques à l'intérieur du ballonnet indiquent la longueur utile du ballonnet et permettent de positionner ce dernier au cours du traitement.

Le ballonnet constitue un segment extensible de longueur et de diamètre connus sous une pression précise. L'embase proximale est dotée de deux ports : un pour le gonflage/dégonflage du ballonnet et l'autre pour le raccordement du câble de connexion IVL.

Indications

Le système de lithotripsie intravasculaire (IVL) de Shockwave avec cathéter IVL coronaire C² de Shockwave est indiqué pour la dilatation par ballonnet à faible pression, adaptée à la lithotripsie, de lésions *de novo* d'artères coronaires fortement sténosées et calcifiées, avant la pose d'un stent.

Contre-indications

Le système IVL coronaire C² de Shockwave est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Déploiement d'un stent ;
2. Utilisation dans les artères carotides ou cérébrovasculaires.

Avertissements

1. Les médecins doivent lire et comprendre les présentes instructions avant l'utilisation du dispositif. Le non-respect des avertissements figurant sur les étiquettes risquerait d'endommager le revêtement hydrophile du dispositif.
2. Ne pas utiliser un dispositif après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. L'utilisation d'un produit périmé peut exposer le patient à des risques de blessures.
3. Utiliser le générateur IVL conformément aux réglages recommandés dans le manuel d'utilisation du générateur IVL. NE PAS dévier des réglages recommandés au risque de blesser le patient.
4. Le câble de connexion IVL est non stérile et doit être contenu dans un manchon stérile avant et pendant l'utilisation.
5. Inspecter toutes les pièces du dispositif, ainsi que son emballage, avant utilisation. Ne pas utiliser si le dispositif ou son emballage est endommagé, ou si sa stérilité a été compromise. L'utilisation d'un produit endommagé peut exposer le patient à des risques de blessures.
6. Ne pas utiliser le dispositif si la gaine de protection du ballonnet est difficile à retirer avant utilisation. Ne pas exercer une force excessive, au risque d'endommager le cathéter. L'utilisation d'un produit endommagé peut exposer le patient à des risques de blessures.
7. S'assurer que le cathéter IVL est utilisé avec un guide de 0,36 mm (0,014 po) et qu'il est introduit dans un cathéter de guidage de 6 F d'au moins 1,72 mm (0,068 po) de diamètre intérieur. Le non-respect de cette recommandation peut entraîner un défaut de fonctionnement du dispositif ou des blessures pour le patient.
8. Si le gonflage ou le maintien de la pression du ballonnet est impossible, retirer le cathéter et utiliser un dispositif neuf.
9. Ne pas exercer une force ou une pression excessive sur le cathéter au risque d'endommager ses pièces et de blesser le patient.

10. Le risque de dissection ou de perforation est plus élevé dans les lésions fortement calcifiées sous traitement percutané, y compris l'IVL. Des interventions temporaires appropriées doivent être facilement accessibles.
11. Une perte de pression du ballonnet a été observée chez 6,3 % des patients de l'essai clinique traités avec le produit commercialisé actuellement et était associée à une augmentation du nombre de dissection qui n'était pas statistiquement significative et qui n'était pas associée à des événements cardiaques indésirables majeurs (MACE). L'analyse indique que la longueur de la calcification est un indicateur de dissection et de perte de pression du ballonnet.
12. Traiter les patients conformément aux procédures médicamenteuses et interventionnelles standard en cas de complications associées à l'intervention ou au dispositif.
13. Le traitement IVL émet des impulsions mécaniques qui peuvent entraîner une capture auriculaire ou ventriculaire chez les patients bradycardiques. Chez les patients porteurs d'un stimulateur et d'un défibrillateur implantables, la capture asynchrone peut perturber les capacités de détection. Il est impératif de surveiller le rythme électrocardiographique et la pression artérielle continue pendant le traitement IVL. En cas d'effets hémodynamiques cliniquement significatifs, arrêter temporairement l'administration du traitement IVL. Dans l'étude CAD III, aucun événement indésirable grave associé à la capture par IVL n'a été signalé, y compris l'arythmie.

Précautions

1. Ce dispositif doit être utilisé uniquement par des médecins formés aux angiographies et aux interventions coronaires intravasculaires.
2. L'IVL transluminale percutanée doit être effectuée dans les hôpitaux disposant d'un service chirurgical d'urgence adéquat.
3. Se reporter au manuel d'utilisation du générateur IVL pour des détails sur la préparation, le fonctionnement, les avertissements et précautions et l'entretien du générateur IVL et de ses accessoires.
4. Le cathéter est réservé à un usage unique (une seule fois). NE PAS résteriliser et/ou réutiliser. Si un deuxième cathéter de la même taille est nécessaire, NE PAS réutiliser le premier cathéter. Le jeter avant de préparer le deuxième cathéter.
5. Utiliser uniquement un ballonnet dont la taille correspond au vaisseau à traiter : taille identique (1:1) à celle du diamètre du vaisseau de référence (voir tableau de conformité). Si la taille 1:1 n'est pas disponible, le plus grand diamètre de ballonnet doit être utilisé (p. ex. utilisation d'un cathéter IVL de 4,0 mm dans un vaisseau de 4,5 mm de diamètre de référence).
6. Gonfler le ballonnet conformément au tableau de conformité ci-dessus. La pression du ballonnet ne doit pas être supérieure à la pression de rupture nominale.

- Utiliser uniquement le milieu de gonflage à part égale de sérum physiologique et de produit de contraste recommandé pour gonfler le ballonnet afin de s'assurer d'une administration adéquate de la lithotripsie.
- Si la surface du cathéter IVL devient sèche, l'humidifier avec du sérum physiologique normal pour réactiver le revêtement hydrophile. L'utilisation de tout solvant autre que le sérum physiologique pourrait compromettre l'intégrité ou l'efficacité du revêtement.
- Toujours manipuler le dispositif sous contrôle radioscopique.
- Ne pas acheminer ou retirer le cathéter si le ballonnet n'est pas complètement dégonflé sous vide. En cas de résistance, en déterminer la cause avant de poursuivre.
- Faire preuve de prudence lors de la manipulation, de l'acheminement et/ou du retrait du dispositif à proximité d'objets acérés qui pourraient endommager le revêtement hydrophile.
- Ne pas utiliser ou tenter de redresser un cathéter si sa tige est coudeuse ou déformée. Préparer un cathéter neuf pour le remplacer.
- Au cours de l'intervention, un traitement anticoagulant approprié doit être administré au patient au besoin. Le traitement anticoagulant doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin le juge nécessaire après l'intervention.
- La proximité de l'émetteur et du ballonnet augmente les risques de perte de pression du ballonnet. S'assurer de l'expansion adéquate du ballonnet avant d'administrer la lithotripsie et tenir compte des restrictions anatomiques qui nécessiteraient de placer l'émetteur trop près du matériau du ballonnet.
- Si le cathéter IVL ne semble pas administrer la lithotripsie comme prévu, le retirer et le remplacer par un autre cathéter.
- Manipuler le dispositif avec précaution après son utilisation sur le patient, p. ex. contact avec du sang. Après l'intervention, le produit est considéré comme un matériel biologique dangereux et doit être éliminé conformément au protocole de l'hôpital.
- Traiter les patients avec précaution si un stent a été implanté antérieurement à moins de 5 mm de la lésion cible.

Effets indésirables

Les effets indésirables potentiels sont ceux couramment associés aux interventions cardiaques par cathéter standard. Ils comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- Obstruction soudaine du vaisseau
- Réaction allergique au produit de contraste, au traitement anticoagulant et/ou au traitement antithrombotique
- Anévrisme
- Arythmie
- Fistule artérioveineuse
- Complications hémorragiques
- Tamponnade cardiaque ou épanchement péricardique
- Arrêt cardiopulmonaire
- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Occlusion, perforation, rupture ou dissection d'une artère/d'un vaisseau coronaire

- Spasme artériel coronaire
- Décès
- Embolie (embolie gazeuse, tissulaire, thrombo-embolie ou athéro-embolie)
- Pontage aorto-coronarien d'urgence ou non
- Intervention coronarienne percutanée d'urgence ou non
- Complications au site d'accès
- Rupture du guide ou défaut/dysfonctionnement de toute pièce du dispositif pouvant ou non entraîner l'embolisation du dispositif, une dissection, des blessures graves ou une intervention chirurgicale
- Hématome au(x) site(s) d'accès vasculaire
- Hémorragie
- Hypertension/hypotension
- Infection/septicémie/fièvre
- Infarctus du myocarde
- Ischémie myocardique ou angor instable
- Douleur
- Ischémie périphérique
- Pseudo-anévrisme
- Insuffisance rénale/dysfonctionnement rénal
- Resténose de l'artère coronaire traitée donnant lieu à une revascularisation
- Traumatisme/œdème pulmonaire
- Débit lent, absence de reflux ou blocage soudain de l'artère coronaire
- AVC
- Thrombus
- Obstruction du vaisseau, soudaine
- Lésion vasculaire nécessitant une réparation chirurgicale
- Dissection, perforation, rupture ou spasme vasculaire

En outre, les patients peuvent être exposés à d'autres risques associés aux interventions coronaires, y compris des risques liés à la sédation consciente et à l'anesthésie locale, aux produits de contraste radiographique utilisés pendant l'angiographie, aux médicaments administrés pour la prise en charge du patient pendant l'intervention et à l'exposition aux rayons X durant la fluoroscopie.

Risques identifiés comme associés au dispositif et à son utilisation :

- Réaction allergique/immune au(x) matériau(x) ou au revêtement du cathéter
- Dysfonctionnement ou défaut du dispositif, ou perte de pression du ballonnet entraînant une embolisation du dispositif, une dissection, des blessures graves ou une intervention chirurgicale
- Extrasystole auriculaire ou ventriculaire
- Capture auriculaire ou ventriculaire

Résumé de l'étude clinique

L'étude IDE (Investigational Device Exemption) prospective, multicentrique, mono-bras (Disrupt CAD III) portant sur le système de lithotripsie intravasculaire (IVL) de Shockwave avec le cathéter IVL coronaire C² de Shockwave, a évalué l'innocuité et l'efficacité du dispositif dans le traitement des lésions *de novo* d'artères coronaires sténosées, fortement calcifiées, avant la pose d'un stent. Entre le 9 janvier 2019 et le 27 mars 2020, 431 sujets ont été recrutés au total

dans l'étude Disrupt CAD III, dont 384 sujets de la cohorte pivot (appelés groupe d'analyse pivot) et 47 sujets « roll-in ». Les sujets ont été recrutés dans 47 centres de recherche situés aux États-Unis et en Europe. Le suivi des sujets à 24 mois est en cours.

Le critère d'évaluation principal de l'innocuité de l'étude Disrupt CAD III était l'absence de MACE à 30 jours, qui est un critère composite incluant décès cardiaque, infarctus du myocarde (IM) et revascularisation du vaisseau cible (RVC). Tous les MACE ont été confirmés par un comité d'événement clinique (CEC) indépendant. Le critère d'évaluation principal de l'innocuité devait être comparé à un objectif de performance de 84,4 % à un niveau d'alpha unilatéral de 0,05.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude Disrupt CAD III était la réussite de l'intervention définie comme une sténose résiduelle après la pose d'un stent < 50 % (évaluée par le laboratoire central) et sans MACE à l'hôpital. Tous les MACE ont été confirmés par un CEC indépendant. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité devait être comparé à un objectif de performance de 83,4 % à un niveau d'alpha unilatéral de 0,05.

Les données recueillies jusqu'au 28 juin 2020 sur la cohorte des sujets pivot sont fournies ci-dessous. Un résumé des caractéristiques de référence des sujets pivot figure au tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de référence des patients (groupe d'analyse pivot)

Paramètre	Pivot (N = 384)
Âge (années), moyenne ± ET	71,2 ± 8,6 (384)
Sexe, % (n/N)	
Homme	76,6 % (294/384)
Femme	23,4 % (90/384)
Race, % (n/N)	
Blanc	82,8 % (318/384)
Noir et Afro-américain	3,1 % (12/384)
Asiatique	3,4 % (13/384)
Amérindien ou natif de l'Alaska	0,5 % (2/384)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0,3 % (1/384)
Non spécifiée	9,9 % (38/384)
Origine ethnique, % (n/N)	
Hispanique ou latino-américaine	4,2 % (16/384)
Non hispanique ou latino-américaine	85,9 % (330/384)
Non spécifiée	9,9 % (38/384)
Diabète sucré, % (n/N)	40,1 % (154/384)
Hyperlipidémie, % (n/N)	89,1 % (342/384)
Hypertension, % (n/N)	89,1 % (342/384)
Antécédents d'AVC ou d'AIT, % (n/N)	7,6 % (29/384)
Infarctus du myocarde, % (n/N)	18,0 % (69/384)
Antécédents d'intervention coronarienne ¹ , % (n/N)	46,9 % (180/384)
Antécédents de pontage aorto-coronarien, % (n/N)	9,4 % (36/384)
Tabagisme (actuel), % (n/N)	12,2 % (47/384)
Insuffisance rénale ² , % (n/N)	12,0 % (46/384)
Stimulateur cardiaque, % (n/N)	4,7 % (18/384)
DAL/TRC-D, % (n/N)	1,6 % (6/384)

AIT = accident ischémique transitoire ; DAI = défibrillateur automatique implantable ; TRC-D = thérapie de resynchronisation cardiaque

¹ Angioplastie coronaire percutanée transluminale (ACTP), endoprothèse

à élution de médicament (EEM) ou athérectomie.

² Une augmentation de la créatinine sérique de $\geq 1,0$ mg/dl par rapport à la valeur précédente nécessitant un traitement médical mais pas une dialyse.

Un résumé de l'angiographie pré-intervention des sujets pivot, déterminée par le laboratoire central, figure au tableau 2.

Tableau 2. Angiographie pré-intervention (laboratoire central) (groupe d'analyse pivot)

Paramètre	Pivot (N = 384)
Vaisseau/lésion cible, % (n/N)	
AIA	56,5 % (217/384)
ACD	29,2 % (112/384)
Circonflexe	12,8 % (49/384)
Principale gauche	1,6 % (6/384)
Pontage artériel	0,0 % (0/384)
DVR ¹ (mm), moyenne \pm ET (N)	3,03 \pm 0,47 (381)
DML (mm), moyenne \pm ET (N)	1,06 \pm 0,36 (381)
% diamètre sténose, moyenne \pm ET (N)	65,1 \pm 10,8 (381)
Longueur lésion (mm), moyenne \pm ET (N)	26,09 \pm 11,68 (381)
Calcification, % (n/N), sévère	100,0 % (384/384)
Longueur calcification (mm), moyenne \pm ET (N)	47,85 \pm 18,81 (384)
Bifurcation/trifurcation, % (n/N)	29,9 % (115/384)

AIA = artère interventriculaire antérieure ; ACD = artère coronaire droite ; DVR = diamètre du vaisseau de référence ; DML = diamètre minimal de la lumière ; ET = écart type

¹ Interpolé

Un résumé de l'angiographie post-IVL et post-stent des sujets pivot, déterminée par le laboratoire central, figure au tableau 3.

Tableau 3. Angiographie post-IVL et post-stent (laboratoire central) (groupe d'analyse pivot)

Paramètre	Pivot (N = 384)	
	Post-IVL	Post-stent (intra-stent)
DML (mm), moyenne \pm ET (N)	1,87 \pm 0,48 (341)	2,74 \pm 0,43 (381)
% diamètre sténose, moyenne \pm ET (N)	37,2 \pm 13,5 (341)	11,9 \pm 7,1 (381)
Gain aigu (mm), moyenne \pm ET (N)	0,82 \pm 0,48 (339)	1,68 \pm 0,46 (378)

DML = diamètre minimal de la lumière ; ET = écart type

Selon le protocole de l'étude Disrupt CAD III, au moins un stent a été implanté chez tous les sujets après le traitement IVL ; 99,2 % des sujets pivot (381/384) ont reçu un stent.

Les résultats de l'évaluation du critère principal de l'innocuité du groupe d'analyse pivot sont résumés dans le tableau 4. Parmi les 383 sujets de la cohorte pivot disposant de données évaluable relatives au critère d'évaluation principal de l'innocuité, le taux d'absence de MACE à 30 jours observé était de 92,2 % (353/383), avec la limite de confiance inférieure à 95 % unilatérale correspondante de 89,9 %, soit une valeur supérieure à l'objectif de performance de 84,4 %. Le critère d'évaluation principal de l'innocuité a été atteint sur la base du groupe d'analyse pivot ($p < 0,0001$).

Tableau 4. Critère d'évaluation principal de l'innocuité (MACE à 30 jours) (groupe d'analyse pivot)

Critère d'évaluation principal de sécurité	% (n/N) [Intervalle de confiance inférieur à 95 %] ¹	Hypothèse	Valeur de P ²	Conclusion
Absence de MACE ³ dans les 30 jours suivant l'intervention	92,2 % (353/383) ⁴ [89,9 %]	H ₀ : $\pi_1 \leq 84,4$ % H ₁ : $\pi_1 > 84,4$ %	< 0,0001	Objectif de performance atteint

¹ L'intervalle de confiance inférieur à 95 % est calculé à partir d'un intervalle de confiance de Wald asymptomatique unilatéral (basé sur une approximation normale) pour un pourcentage binomial. L'écart-type est calculé en proportion de l'échantillon.

² La valeur de P est calculée à partir d'un test de Wald asymptomatique unilatéral (basé sur une approximation normale) pour un pourcentage binomial à un niveau de signification de 0,05. L'écart-type est calculé en proportion de l'échantillon.

³ Tous les MACE ont été confirmés par un CEC indépendant. En l'absence de données complètes, l'événement était confirmé en fonction du jugement clinique du CEC indépendant. Les données manquantes n'ont pas été imputées et une analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer la solidité des critères d'évaluation.

⁴ Un sujet a été exclu de l'analyse du critère d'évaluation principal de l'innocuité en raison d'un suivi insuffisant (< 23 jours).

Les composantes du critère d'évaluation principal de l'innocuité sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Composantes du critère d'évaluation principal de l'innocuité (groupe d'analyse pivot)

Fréquences cumulées des MACE	À l'hôpital	À 30 jours de suivi
	N = 384	N = 383 ¹
MACE ^{2,3}	7,0 % (27/384)	7,8 % (30/383)
Décès cardiaque	0,3 % (1/384)	0,5 % (2/383)
IM sans onde Q ⁴	5,7 % (22/384)	6,0 % (23/383)
IM avec onde Q	1,0 % (4/384)	1,6 % (6/383)
Revascularisation du vaisseau cible	0,5 % (2/384)	1,6 % (6/383)

¹ Un sujet a été exclu de l'analyse du critère d'évaluation principal de l'innocuité en raison d'un suivi insuffisant (< 23 jours).

² Tous les MACE ont été confirmés par un CEC indépendant. En l'absence de données complètes, l'événement était confirmé en fonction du jugement clinique du CEC indépendant. Les données manquantes n'ont pas été imputées et une analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer la solidité des critères d'évaluation.

³ Certains sujets n'ont pas répondu à > 1 composante des critères de MACE ; les catégories ne sont donc pas mutuellement exclusives.

⁴ L'infarctus du myocarde (IM) est défini comme un taux de CK-MB > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) avec ou sans nouvelle onde Q pathologique à la sortie de l'hôpital (IM péri-opératoire) en utilisant la Quatrième définition univernale de l'infarctus du myocarde après la sortie de l'hôpital (IM spontanée).

Les résultats de l'évaluation du critère principal de l'efficacité du groupe d'analyse pivot sont résumés dans le tableau 6. Parmi les sujets de la cohorte pivot, il ne manquait aucune donnée nécessaire pour définir la réussite de l'intervention (données relatives à la pose d'un stent ou à la sténose résiduelle finale). Tous ces sujets ont donc été inclus dans l'analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité (n = 384). Le taux de réussite de l'intervention observée était de 92,4 % (355/384), avec la limite de confiance inférieure à 95 % unilatérale correspondante de 90,2 %, soit une valeur supérieure à l'objectif de performance de 83,4 %. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité a donc été atteint sur la base du groupe d'analyse pivot ($p < 0,0001$).

Tableau 6. Critère d'évaluation principal de l'efficacité (groupe d'analyse pivot)

Critère d'évaluation principal de l'efficacité	% (n/N) [Intervalle de confiance inférieur à 95 %] ¹	Hypothèse	Valeur de P ²	Conclusion
Réussite de l'intervention ³	92,4 % (355/384) [90,2 %]	H ₀ : $\pi_1 \leq 83,4$ % H ₁ : $\pi_1 > 83,4$ %	< 0,0001	Objectif de performance atteint

¹ L'intervalle de confiance inférieur à 95 % est calculé à partir d'un intervalle de confiance de Wald asymptomatique unilatéral (basé sur une approximation normale) pour un pourcentage binomial. L'écart-type est calculé en proportion de l'échantillon.

² La valeur de P est calculée à partir d'un test de Wald asymptomatique unilatéral (basé sur une approximation normale) pour un pourcentage binomial à un niveau de signification de 0,05. L'écart-type est calculé en proportion de l'échantillon.

³ La réussite de l'intervention est définie comme une sténose résiduelle après la pose d'un stent < 50 % (évaluée par le laboratoire central) et l'absence de MACE à l'hôpital (confirmée par le CEC).

Les composantes du critère d'évaluation principal de l'efficacité sont présentées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Composantes du critère d'évaluation principal de l'efficacité (groupe d'analyse pivot)

Critère d'évaluation principal de l'efficacité : réussite de l'intervention	N (%)
Réussite de l'intervention ^{1,2}	92,4 % (355/384)
Stent en place ³	99,2 % (381/384)
Sténose résiduelle < 50 %	100,0 % (381/381)
Absence de MACE à l'hôpital	93,0 % (357/384)

¹ La réussite de l'intervention est définie comme une sténose résiduelle après la pose d'un stent < 50 % (évaluée par le laboratoire central) et l'absence de MACE à l'hôpital (confirmée par le CEC).

² Certains sujets n'ont pas répondu à > 1 composante du critère de réussite de l'intervention ; les catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

³ Trois sujets n'ont pas reçu de stent ; dans deux cas, il s'agissait d'un échec d'administration du dispositif IVL et aucun traitement n'a été dispensé le jour de l'intervention de référence, et dans un cas, il s'agissait d'un échec de pose de stent après une IVL réussie.

Le tableau 8 présente un résumé des événements indésirables graves (EIG) associés au dispositif et/ou à l'intervention, signalés par les centres, observés pendant les 30 jours suivant l'intervention, parmi les sujets pivot (par code MedDRA).

Tableau 8. Résumé des EIG à 30 jours (signalés par les centres) (groupe d'analyse pivot)

Classe de systèmes d'organes / terme préférentiel	Liés au dispositif ¹		Liés à l'intervention ²	
	% de sujets (n/N)	Événements (N)	% de sujets (n/N)	Événements (N)
Nombre total de patients présentant un événement indésirable grave	2,1 % (8/384)	8	6,8 % (26/384)	38
Troubles sanguins et lymphatiques	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Anémie hémorragique	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Troubles cardiaques	1,8 % (7/384)	7	5,5 % (21/384)	25
Dissection de l'artère coronaire	0,8 % (3/384)	3	2,9 % (11/384)	11
Infarctus du myocarde	0,3 % (1/384)	1	1,8 % (7/384)	7
Arrythmie	0,0 % (0/384)	0	0,5 % (2/384)	2
Angine de poitrine	0,3 % (1/384)	1	0,5 % (2/384)	2
Arrêt cardiaque	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Insuffisance cardiaque congestive	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Coronaropathie	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0

	Liés au dispositif ¹	Liés à l'intervention ²		
Classe de systèmes d'organes / terme préférentiel	% de sujets (n/N)	Événements (N)	% de sujets (n/N)	Événements (N)
Occlusion de l'artère coronaire	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Perforation de l'artère coronaire	0,3 % (1/384)	1	0,3 % (1/384)	1
Thrombose de l'artère coronaire	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Insuffisance ventriculaire gauche	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Ischémie myocardique	0,3 % (1/384)	1	0,3 % (1/384)	1
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Malformation congénitale de l'artère coronaire	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Troubles généraux et réactions au point d'injection	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Douleur	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Troubles hépatobiliaires	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Insuffisance hépatique	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Hématome au site d'accès vasculaire	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Investigations	0,0 % (0/384)	0	0,5 % (2/384)	2
Augmentation du marqueur de nécrose myocardique (biomarqueur cardiaque élevé)	0,0 % (0/384)	0	0,5 % (2/384)	2
Troubles du système nerveux	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Accident vasculaire cérébral	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Étourdissement	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Crise épileptique	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Troubles rénaux et urinaires	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Insuffisance rénale	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Insuffisance respiratoire	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Troubles vasculaires	0,3 % (1/384)	1	1,0 % (4/384)	4
Hypertension	0,0 % (0/384)	0	0,0 % (0/384)	0
Hypotension	0,3 % (1/384)	1	0,5 % (2/384)	2
Choc	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1
Ischémie périphérique	0,0 % (0/384)	0	0,3 % (1/384)	1

Remarque : un sujet présentant plusieurs épisodes d'un événement indésirable a été répertorié, au plus, une fois par classe de système ou d'organe et par terme préférentiel. Les événements indésirables sont codés selon la classification MedDRA, version 21.1.

- 1 Comprend les événements signalés comme étant potentiellement, probablement ou définitivement liés au dispositif.
- 2 Comprend les événements signalés comme étant potentiellement, probablement ou définitivement liés à l'intervention.

Les complications angiographiques identifiées par l'évaluation du laboratoire central chez les patients pivot sont présentées au tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9. Complications angiographiques (laboratoire central) (groupe d'analyse pivot)

	Post-IVL	Après la pré-dilatation finale pré-stent	Post-stent	Post TCO-IVUS	Final ¹
Toute complication angiographique grave ²	2,6 % (9/341)	1,6 % (1/64)	0,8 % (3/357)	0,0 % (0/122)	0,5 % (2/384)
Dissection ³					
A	0,3 % (1/341)	0,0 % (0/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)
B	10,6 % (36/341)	3,1 % (2/64)	2,2 % (8/357)	0,0 % (0/122)	1,6 % (6/384)
C	4,7 % (16/341)	1,6 % (1/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)

	Post-IVL	Après la pré-dilatation finale pré-stent	Post-stent	Post TCO-IVUS	Final ¹
Dissection sévère (type D à F)					
D	1,5 % (5/341)	0,0 % (0/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)
E	0,6 % (2/341)	0,0 % (0/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)
F	0,0 % (0/341)	1,6 % (1/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)
Perforation ⁴					
Toute	0,0 % (0/341)	0,0 % (0/64)	0,6 % (2/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)
I	0,0 % (0/341)	0,0 % (0/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)
II	0,0 % (0/341)	0,0 % (0/64)	0,3 % (1/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)
III	0,0 % (0/341)	0,0 % (0/64)	1,3 % (5/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)
Blocage soudain	0,0 % (0/341)	1,6 % (1/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,3 % (1/384)
Lent débit	0,6 % (2/341)	0,0 % (0/64)	0,3 % (1/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)
Absence de reflux	0,0 % (0/341)	0,0 % (0/64)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/122)	0,0 % (0/384)

- 1 La dernière image est celle choisie par l'analyste du laboratoire central en fonction de la projection, la qualité d'image, etc. optimale des images post-intervention obtenues une fois que tous les dispositifs sont retirés et que l'intervention est terminée.
- 2 Les complications angiographiques graves comprennent une dissection sévère (de type D à F), une perforation, un blocage soudain, un débit lent persistant et une absence de reflux.
- 3 Les dissections étaient classées selon le système NHLBI.
- 4 Les perforations étaient classées selon la classification Ellis relative à la perforation coronaire.

Informations cliniques supplémentaires

Une analyse intermédiaire des MACE à long terme a été effectuée chez les sujets pivot à partir des données recueillies jusqu'au 19 octobre 2020 ; le suivi pour les données au-delà de 30 jours était en cours à la date de l'analyse intermédiaire.

Tous les MACE ont été confirmés par le CEC et parmi les événements survenus à 30 jours, aucun n'a été confirmé par le CEC comme étant définitivement ou probablement lié au dispositif.

Tableau 10. MACE intermédiaires à 12 mois (groupe d'analyse pivot)

	6 mois	12 mois
Nombre de sujets ayant terminé les visites de suivi	370	201
MACE ^{1,2}	10,3 %	15,1 %
Décès cardiaque	0,8 %	1,3 %
Infarctus du myocarde sans onde Q ³	7,7 %	8,9 %
Infarctus du myocarde avec onde Q	1,6 %	1,6 %
Revascularisation du vaisseau cible	2,9 %	7,0 %

Remarque : les taux de MACE ont été calculés par la méthode d'estimation de Kaplan-Meier en fonction du nombre d'événements.

- 1 Tous les MACE ont été confirmés par un CEC indépendant.
- 2 Certains sujets n'ont pas répondu à > 1 composante des critères de MACE ; les catégories ne sont donc pas mutuellement exclusives.
- 3 L'infarctus du myocarde (IM) est défini comme un taux de CK-MB > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) avec ou sans nouvelle onde Q pathologique à la sortie de l'hôpital (IM péri-opératoire) en utilisant la Quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde après la sortie de l'hôpital (IM spontanée).

Les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier (K-M) de la revascularisation de la lésion cible (RLC) à 6 et 12 mois sont 2,4 % et 4,8 %, respectivement.

L'effet de l'IVL sur l'hémodynamique au cours de l'intervention de référence a été évalué.

Le tableau 11 résume les données hémodynamiques pour les sujets ayant subi une capture par IVL (n = 171) et pour ceux qui n'en ont pas subi (n = 245). Aucun cas d'arythmie ventriculaire durable n'a été signalé dans le groupe à capture par IVL, et aucune différence dans la chute de la PA n'a été observée entre les deux groupes.

Tableau 11. Effets hémodynamiques de la capture par IVL au cours de l'intervention de référence (groupe de données sur l'innocuité)

Paramètre	Sujets sans capture par IVL (n = 245)	Sujets avec capture par IVL (n = 171)	Valeur de p
Fréquence cardiaque avant l'intervention (bpm)	69,0 ± 11,9	65,9 ± 11,4	0,0094
Fréquence cardiaque ≤ 60 bpm	20,8 % (51/245)	37,4 % (64/171)	0,0002
Baisse de la PA systolique au cours de l'intervention IVL	24,5 % (58/237)	40,5 % (66/163)	0,0007
Baisse de la PA systolique significative sur le plan clinique ¹	3,4 % (2/58) ^{2,3}	1,5 % (1/66) ⁴	0,5988
Amplitude de la baisse de la PA systolique	23,5 ± 15,0	18,9 ± 14,2	0,0670
Arythmie ventriculaire durable pendant ou après l'intervention IVL	0,4 % (1/245) ³	0 % (0/171)	1,0000

- 1 Signification clinique déterminée par l'investigateur.
- 2 Un sujet a présenté une baisse de PA (23 mm Hg) à la suite d'une tachycardie ventriculaire qui s'est produite au cours de la pré-dilatation, avant l'IVL, et l'intervention s'est poursuivie sans autre complication.
- 3 Un sujet a présenté une baisse de PA (50 mm Hg) à la suite de deux échecs d'implantation d'un stent post-IVL, du délogement du guide, de la difficulté à mettre en place un nouveau guide et d'une ACTP ultérieure.
- 4 Un sujet a présenté une baisse de PA (36 mm Hg) après une bradycardie et une hypotension transitoires, à la suite de l'IVL ; après le traitement, l'intervention s'est poursuivie sans autre complication.

Une autre analyse a été menée, en regroupant les données recueillies au niveau des patients individuels ayant participé aux études Disrupt CAD (CAD I à IV), à partir de critères d'inclusion/exclusion et de définitions de critères d'évaluation uniformes, ainsi que de l'utilisation d'un laboratoire central d'angiographie indépendant et de la confirmation du comité d'événement clinique. Parmi les quatre études, 683 sujets ont été recrutés au total entre décembre 2015 et avril 2020 dans 72 centres répartis dans 12 pays, y compris, l'Australie, l'Union européenne, les États-Unis et le Japon. La population du groupe de données sur l'innocuité des études CAD III et IV a été utilisée pour cette analyse.

Au total, 42 sujets dans le groupe de données regroupées sur l'innocuité (6,1 %, 42/683) étaient porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). Le tableau 12 résume les événements indésirables pertinents dans ce sous-groupe, y compris ceux liés aux stimulateurs cardiaques/DAI (p. ex. choc inapproprié, inhibition transitoire de la stimulation), arythmies et événements hémodynamiques (y compris,

hypotension, choc cardiogène et instabilité hémodynamique). Dans le groupe de données regroupées sur l'innocuité, aucun événement lié aux stimulateurs cardiaques/DAI et aucun événement indésirable hémodynamique indésirable n'ont été signalés. Trois (3) sujets (7,1 %, 3/42) porteurs d'un stimulateur cardiaque/DAI ont présenté une arythmie > 30 jours après l'intervention de référence ; aucune n'était cependant liée au dispositif à l'étude (IVL) ou à l'intervention de référence. Les trois sujets avaient été recrutés dans l'étude Disrupt CAD III. Ils présentaient tous des antécédents d'arythmie et tous les EI associés à cette pathologie se sont produits > 30 jours après l'intervention de référence.

En conclusion, l'analyse des données regroupées sur l'innocuité démontre l'absence de lien entre les événements indésirables associés aux stimulateurs cardiaques/DAI et l'IVL coronaire et confirme la conclusion que l'IVL coronaire est sans danger chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque/DAI.

Tableau 12. Résumé des événements associés aux stimulateurs cardiaques/DAI (groupe de données regroupées sur l'innocuité CAD I à IV)

	CAD I ¹	CAD II ²	CAD III ³	CAD IV ⁴	Re-groupés
Avant stimulateur cardiaque/DAI	11,7 % (7/60)	5,8 % (7/120)	6,3 % (27/431)	1,4 % (1/72)	6,1 % (42/683)
EI associés à une interaction potentielle avec le stimulateur cardiaque/DAI	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	11,1 % (3/27)	0,0 % (0/1)	7,1 % (3/42)
Événements liés au stimulateur cardiaque/DAI ⁵	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)
Arythmie	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	11,1 % (3/27) ⁶	0,0 % (0/1)	7,1 % (3/42)
Événements hémodynamiques ⁷	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)
EI liés à l'IVL, associés à une interaction potentielle avec le stimulateur cardiaque/DAI	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)
Stimulation/DAI indésirable ⁸	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)
Arythmie	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)
Événements hémodynamiques ⁷	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/7)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/42)

¹ L'étude CAD I comprend tous les EI signalés pendant la période de suivi (180 jours).

² L'étude CAD II comprend tous les EI signalés pendant la période de suivi (30 jours).

³ L'étude CAD III comprend tous les EI signalés au 28 juin 2020 pendant la période de suivi (24 mois) ; le suivi est en cours.

⁴ L'étude CAD IV comprend tous les EI signalés au 6 août 2020 pendant la période de suivi (24 mois) ; le suivi est en cours.

⁵ Choc inapproprié du DAI, inhibition transitoire de la stimulation.

⁶ Les 3 sujets présentaient des antécédents d'arythmie ; aucun événement n'était lié au dispositif et ils se sont tous produits > 30 jours après l'intervention de référence.

⁷ Hypotension, choc cardiogène, instabilité hémodynamique.

Conditionnement

Le cathéter IVL est fourni stérile (stérilisation par faisceau d'électrons) et est réservé à un usage unique. Ne pas restériliser le dispositif au risque de l'endommager et de

blesser le patient. Ne pas réutiliser le dispositif au risque de provoquer une contamination croisée qui pourrait blesser le patient. Inspecter soigneusement l'emballage pour détecter tout signe de dommage ou de défaut avant l'utilisation. Ne pas utiliser le dispositif si sa barrière stérile est compromise car ce peut être un signe de perte de stérilité qui pourrait entraîner des blessures pour le patient. Ne pas utiliser le dispositif si son emballage est endommagé au risque d'entraîner un défaut de fonctionnement et des blessures pour le patient. Conserver le cathéter IVL dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. L'exposition du dispositif à des conditions extrêmes risquerait d'endommager le dispositif et/ou de compromettre son fonctionnement et de blesser le patient.

Dispositifs requis pour effectuer une intervention IVL coronaire

Le cathéter IVL doit être utilisé exclusivement avec le générateur IVL, le câble de connexion IVL et ses accessoires. Le câble de connexion IVL est un dispositif d'actionnement à distance qui relie le générateur IVL au cathéter IVL. Il est utilisé pour activer la lithotripsie à partir du générateur IVL. Se reporter au manuel d'utilisation du générateur IVL et du câble de connexion IVL pour des détails sur la préparation, le fonctionnement, les avertissements et précautions et l'entretien du générateur IVL et du câble de connexion IVL.

Dispositifs requis mais non fournis par Shockwave Medical, Inc.

- Cathéter de guidage de 6 F et extension(s)
- Guide de 0,36 mm (0,014 po), de 190 cm à 300 cm de long
- Manchon stérile de 13 x 244 cm (5 x 96 po) minimum
- Dispositif de gonflage

Diamètres des ballonnets pliés :

- 1,118 mm (0,044 po) max. pour 2,5 mm
- 1,143 mm (0,045 po) max. pour 3,0 mm et 3,5 mm
- 1,194 mm (0,047 po) max. pour 4,0 mm

Tableau de conformité du ballonnet du cathéter IVL coronaire C² de Shockwave

Pression	2,5 x 12 mm	3,0 x 12 mm	3,5 x 12 mm	4,0 x 12 mm
atm – kPa	Ø (mm)*	Ø (mm)*	Ø (mm)*	Ø (mm)*
4*– 405	2,4	2,9	3,4	3,9
5 – 507	2,4	2,9	3,5	3,9
6**– 608	2,5	3,0	3,5	4,0
7 – 709	2,5	3,0	3,6	4,0
8 – 811	2,5	3,0	3,6	4,1
9 – 912	2,5	3,0	3,6	4,1
10***– 1013	2,5	3,1	3,7	4,1

Remarque : * Ø (mm) est ≤ 0,10 mm ; 4 atm est la pression de traitement du ballonnet IVL

** 6 atm est la pression nominale du ballonnet et la pression post-traitement

*** 10 atm est la pression de rupture nominale du ballonnet

Tableau de séquence d'impulsion du système IVL coronaire C² de Shockwave

La séquence d'impulsion suivante doit être respectée tout au long du traitement. Ne pas utiliser une séquence d'impulsion différente de celle indiquée dans le tableau ci-dessous. Quelle que soit la taille du cathéter IVL C² de

Shockwave, son insertion programmera automatiquement le générateur IVL en fonction de la séquence de traitement suivante :

Fréquence de traitement	1 impulsion par seconde
Nombre maximal d'impulsions continues (1 cycle)	10 impulsions
Période de pause minimale	10 secondes
Impulsions totales maximales par cathéter	Affichées sur le générateur

Le générateur IVL est conçu pour s'arrêter automatiquement si l'utilisateur essaie de délivrer un nombre d'impulsions continues supérieur au nombre maximal autorisé. Pour reprendre les impulsions, attendre au moins la période de pause minimale avant de recommencer le traitement. Le bouton de commande du traitement doit être relâché, puis enfoncé à nouveau pour reprendre le traitement. Pour de plus amples informations, se reporter au manuel d'utilisation du générateur IVL et du câble de connexion IVL.

Si le nombre maximal d'impulsions affiché sur le générateur est atteint, le cathéter ne doit plus être utilisé. Si un traitement supplémentaire est nécessaire, jeter ce cathéter et le remplacer par un neuf. **Mise en garde : ne pas dépasser 80 impulsions au cours du même traitement.**

Étapes de l'intervention

Mise en garde : se reporter au manuel d'utilisation du générateur IVL et du câble de connexion IVL pour des détails sur la préparation, le fonctionnement, les avertissements et précautions et l'entretien du générateur IVL et du câble de connexion IVL.

Préparation

1. Préparer le site d'insertion en suivant une technique stérile standard.
2. Créer une voie d'accès vasculaire et mettre un guide et un cathéter de guidage en place.
3. Sélectionner un cathéter de lithotripsie dont la taille de ballonnet est identique à celle du diamètre du vaisseau de référence (voir tableau de conformité ci-dessus). Si la taille 1:1 n'est pas disponible, le plus grand diamètre de ballonnet doit être utilisé (p. ex. utilisation d'un cathéter IVL de 4,0 mm dans un vaisseau de 4,5 mm de diamètre de référence).
4. Retirer le cathéter IVL de son emballage.
5. Préparer le ballonnet de lithotripsie en suivant une technique stérile standard. Remplir une seringue avec 5 cm³ d'une solution à part égale de sérum physiologique et de produit de contraste. Raccorder la seringue au port de gonflage sur l'embase du cathéter. Pomper au moins 3 fois pour évacuer le vide et permettre au liquide de remplacer l'air dans le cathéter.
6. Remplir le dispositif de gonflage/dégonflage avec 10 cm³ d'une solution à part égale de sérum physiologique et de produit de contraste. Débrancher la seringue et raccorder le dispositif de gonflage/dégonflage au port de gonflage de l'embase du cathéter en veillant à ne pas laisser de l'air entrer dans le système.

- Retirer la gaine de protection et le mandrin utilisé pour l'expédition du cathéter IVL.
- Attention :** ne pas utiliser le dispositif si la gaine de protection ou le mandrin utilisé pour l'expédition sont difficiles à retirer ou ne peuvent pas être retirés.
- Rincer le port de guide avec du sérum physiologique.
- Humidifier le ballonnet de lithotripsie et la tige distale avec du sérum physiologique stérile pour activer le revêtement hydrophile. Ne pas humidifier de ballonnet avec de l'alcool isopropylique au risque d'endommager l'intégrité du revêtement hydrophile.
- Insérer le câble de connexion IVL dans le manchon stérile ou l'embout de sonde.
- Retirer la protection de l'extrémité proximale et raccorder le connecteur du cathéter IVL (voir la fig. 1) au câble de connexion IVL.
- Fixer l'autre extrémité du même câble de connexion IVL au générateur IVL.

Mise en garde : veiller à éviter d'administrer la lithotripsie (en appuyant par exemple sur le bouton de commande de traitement du câble de connexion IVL) lorsque le ballonnet de lithotripsie est sec et/ou dégonflé, au risque d'endommager le ballonnet.

Acheminement du cathéter IVL C² de Shockwave au site de traitement

- Placer le cathéter en direction proximale par rapport au site de traitement.
- Si l'on craint que le cathéter IVL ne traverse pas la lésion, une pré-dilatation ou la préparation d'un autre vaisseau peut être effectuée en suivant une technique standard, à la discrétion du médecin.
- Charger le cathéter IVL sur la longueur d'échange (190 à 300 cm) du guide de 0,36 mm (0,014 po), à travers un cathéter de guidage, puis acheminer le cathéter IVL jusqu'au site de traitement.
- Positionner le ballonnet IVL dans le site de traitement à l'aide des marqueurs.

Traitement du site par lithotripsie intravasculaire

- Une fois le cathéter IVL en place, enregistrer sa position sous contrôle radioscopique.
- S'il n'est pas positionné correctement, ajuster le ballonnet de lithotripsie.
- Gonfler le ballonnet de lithotripsie, sans dépasser 4,0 atm pour s'assurer d'une apposition complète à la paroi du vaisseau.
REMARQUE : la lithotripsie ne doit pas être administrée si le ballonnet est gonflé à > 4 atm car il n'y a pas d'augmentation de la sortie sonore et une pression plus élevée pendant le traitement peut augmenter le risque de perte de pression du ballonnet.
- Administrer le traitement IVL selon la durée préprogrammée de 10 secondes nécessaire pour délivrer 10 impulsions en appuyant sur le bouton de commande de traitement du câble de connexion IVL.
REMARQUE : le générateur IVL est programmé pour imposer une période de pause minimale de 10 secondes chaque fois que 10 impulsions sont administrées.

- Gonfler le ballonnet de lithotripsie à la taille de référence indiquée sur le tableau de conformité, puis enregistrer la réponse de la lésion sous contrôle radioscopique.
- Dégonfler le ballonnet de lithotripsie et attendre au moins 10 secondes pour rétablir le flux sanguin. Le dégonflage du ballonnet peut prendre jusqu'à 15 secondes selon le volume du ballonnet.
- Répéter les étapes 3, 4, 5 et 6 pour d'autres cycles de traitement, jusqu'à ce que la lésion ait été suffisamment dilatée ou si le cathéter est repositionné.
- D'autres traitements peuvent être effectués si nécessaire. Si plusieurs gonflements sont nécessaires en raison d'une lésion plus longue que le ballonnet de lithotripsie, ce dernier doit chevaucher la lésion d'au moins 2 mm pour éviter tout échec géographique. Veiller cependant à ne pas dépasser 80 impulsions au cours de la même séance et donc 160 impulsions en cas de chevauchement de traitement.
- Effectuer un artériogramme pour évaluer le résultat post-intervention.
- Dégonfler le dispositif et confirmer qu'il est complètement dégonflé avant de retirer le cathéter IVL.
- Retirer le cathéter IVL. S'il est difficile de retirer le dispositif par la valve hémostatique en raison de la lubrification, saisir délicatement le cathéter IVL avec de la gaze stérile.
- Inspecter toutes les pièces pour s'assurer que le cathéter IVL est intact. En cas de dysfonctionnement du dispositif ou si des défauts sont observés pendant l'inspection, rincer la lumière de guide et nettoyer la surface extérieure du cathéter avec du sérum physiologique. Placer le cathéter IVL dans un sac en plastique scellé et contacter Shockwave Medical, Inc. à complaints@shockwavemedical.com pour obtenir des instructions supplémentaires.

Mise en garde : une fois retiré du corps du patient, le cathéter IVL ne doit pas être réinséré et regonflé pour d'autres traitements de lithotripsie. Le ballonnet risquerait d'être endommagé par ces opérations.

Informations destinées aux patients

Les médecins doivent demander aux patients d'obtenir une aide médicale immédiate en cas de signes ou de symptômes de cardiopathie ischémique récurrente. Il n'existe aucune limitation connue concernant les activités quotidiennes normales. Les patients doivent être informés de suivre le traitement médicamenteux prescrit par leur médecin.

Retour des dispositifs

Si une partie quelconque du système IVL de Shockwave présente un dysfonctionnement avant ou pendant une intervention, arrêtez de l'utiliser et contactez un représentant local et/ou envoyez un courriel à complaints@shockwavemedical.com.

Brevets : www.shockwavemedical.com/patents

Symbole	Définition
	Ne pas réutiliser
	Date de péremption
	Stérilisé par irradiation
	Attention
	Fabricant
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Conservé au sec
	Conservé à l'abri de la chaleur
	Code de lot
	Numéro de référence
	Cathéter d'échange rapide
	Ne pas restocker
	Apyrogène
	Consulter le mode d'emploi
	Contient 1 unité (Contenu : 1)
	Guide recommandé
	Cathéter de guidage recommandé
	Profil transversal
	Diamètre du ballonnet
	Longueur utile du ballonnet
	Longueur utile du cathéter (Usable Length, UL)
	Brevets. Se reporter à www.shockwavemedical.com/patents
	Lithotripsie intravasculaire
	Mise en garde : selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou sur son ordonnance.
	Indique un support contenant l'identifiant unique du dispositif.



Shockwave Medical, Inc.
5403 Betsy Ross Drive
Santa Clara, CA 95054, États-Unis
www.shockwavemedical.com

SHOCKWAVE | C²

PN 67434-A