CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Návod k použití

CE 0344

Výrobce:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
Spojené státy americké

Zástupce pro ES:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR11 7 JJ
Velká Británie

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

NÁVOD K POUŽITÍ

CARILLON® Mitral Contour System® (XE2) společnosti Cardiac Dimensions®, Inc.

I. Popis systému

Systém CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) společnosti Cardiac Dimensions®, Inc. je zdravotnické zařízení sestávající z níže uvedených součástí:

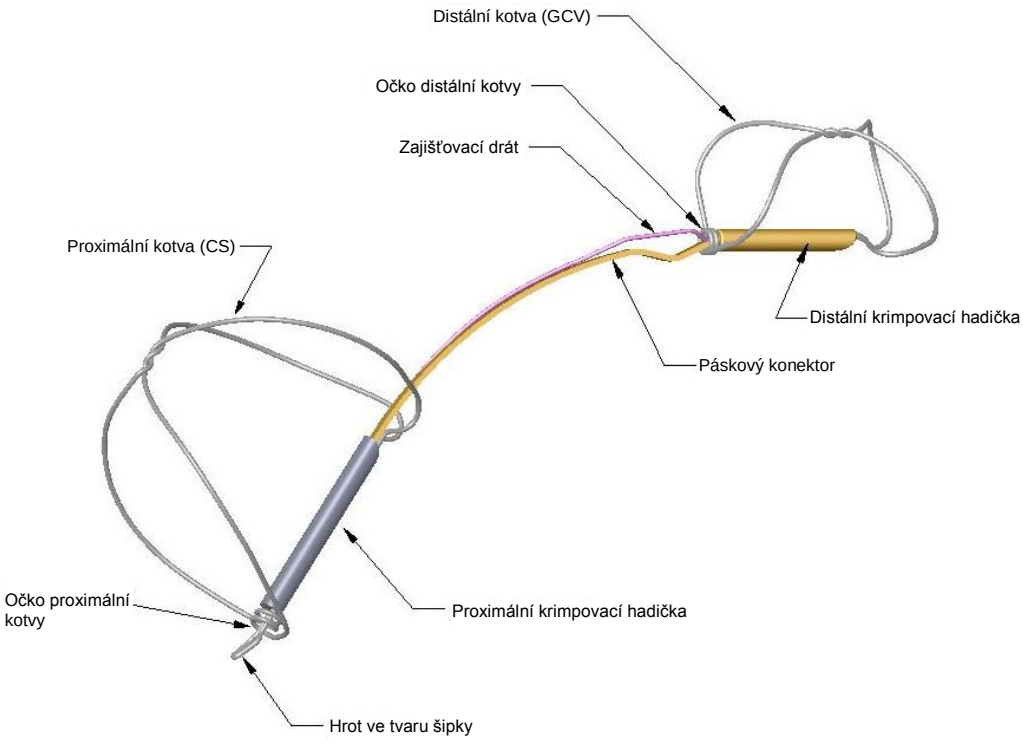
1) chráněný implantát určený k trvalému umístění v koronárním sinu (CS)/velké žíle srdeční (GCV)
2) aplikační systém založený na katetru, který sestává ze zahnutého aplikačního katetru CMCS (vnější průměr 3,2 mm) a sestavy rukojeti

Implantát je připojen k sestavě rukojeti a aplikuje se skrz aplikační katetr CMCS do koronární žíly podél posterolaterální strany mitrálního anulu. Implantát je určený k novému vytvarování mitrálního anulu s cílem redukce dilatace anulu a mitrální regurgitace.

Níže je uveden popis konkrétních součástí systému CARILLON Mitral Contour System.

- **Implantát**

  Implantát XE2 je vyroben z nitinolu a titanu a vyrábí se v různých délkách a s různými velikostmi kotvy pro použití s různými žilními anatomiemi. Implantát sestává z distální kotvy (umístěné v GCV), proximální kotvy (umístěné v CS), páskového konektoru (spojujícího kotvy), proximální krimpovací hadičky a distální krimpovací hadičky. Pojistný drát a hrot ve tvaru šipky pomáhají zajistit příslušná očka v zajištěné poloze (Obrázek 1.1). Implantát je určen k rozvinutí, vypnutí a zajištění v koronární žíle.



Obrázek 1.1: Nákres implantátu CARILLON XE2 (ve skutečnosti je zařízení celé stříbrné)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

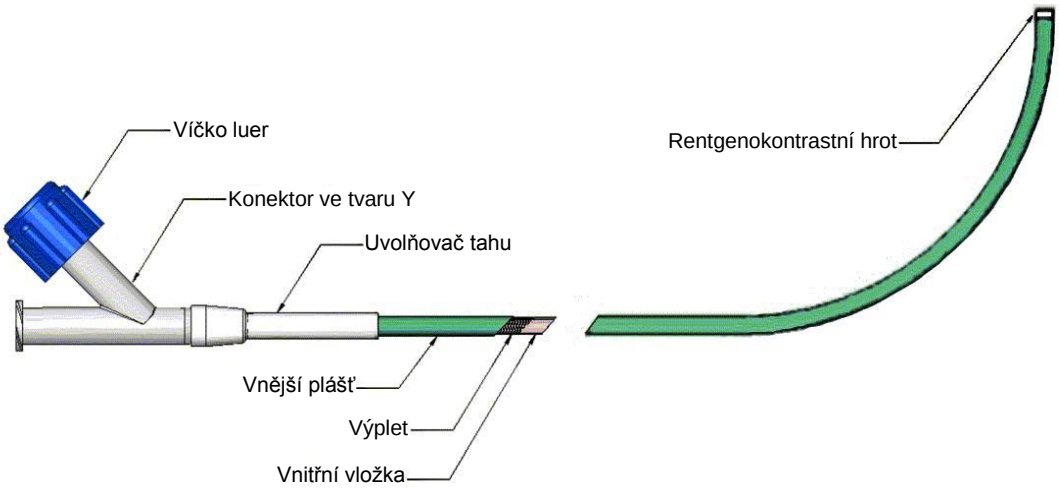
- **Aplikační systém**

  Aplikační katetr CMCS:

  Aplikační katetr usnadňuje perkutánní vstup měřícího katetru, připojení kazety, rozvinutí implantátu, aktivaci zajišťovacího mechanismu distální kotvy a znovuzachycení implantátu (v případě potřeby).

  Aplikační katetr sestává z polymerového sheathu vyztuženého kovovým opletením s konektorem luer ve tvaru Y. Odolá vstřikovacímu stlaku max. 1 700 KPa (246 psi). Hrot katetru je rentgenokontrastní. Aplikační katetr je na distálním konci zahnutý, jeho vnější průměr je 3,2 mm a účinná délka 70 cm. Vnitřní průměr je 2,5 mm a vyhovuje vodicímu drátu s průměrem 0,89 mm (0,035 palce) nebo diagnostickému či ohebnému katetru s vnějším průměrem 7 F (2,3 mm) (obrázek 1.2).

  Rovný port se používá pro posun vpřed a vytažení měřicího zařízení a k zavedení implantátu. Postranní port se může použít pro vstřikování rentgenokontrastního média.



Obrázek 1.2: Aplikační katetr CMCS

Sestava rukojeti:

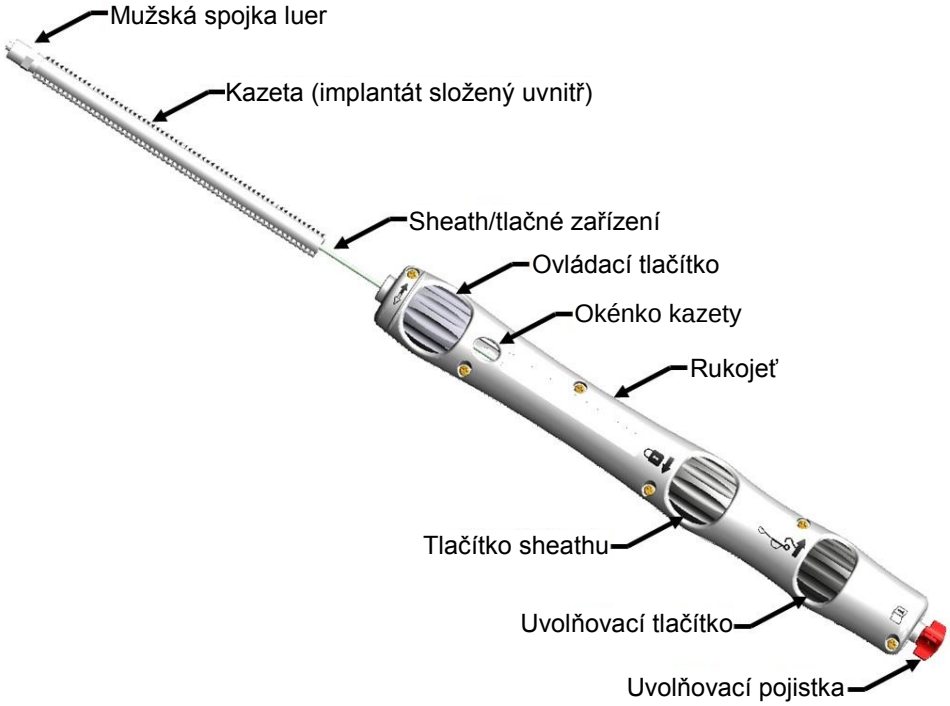
Sestava rukojeti sestává z kazety, sestavy sheathu/tlačného zařízení a sestavy rukojeti s okénkem kazety, otočných tlačítek a uvolňovací pojistky (obrázek 1.3). Distální konec kazety (mužská spojka luer) se připojuje k armatuře luer na rovném portu na proximálním konci aplikačního katetru.

- Kazeta obsahuje implantát, který je složený v nezajištěné poloze v lumenu kazety. Dále obsahuje distální část sestavy sheathu/tlačného zařízení, která je připojena k implantátu. Při aplikaci se implantát ručně vytlačí z kazety do aplikačního katetru.
  - Sestava sheathu/tlačného zařízení sestává z pojistného drátu, šňůrky, tlačného zařízení a polymerového sheatu pro zajištění proximální kotvy. Kombinace tlačného zařízení a drátů pomáhá při umístění, rozvinutí a odpojení implantátu od sestavy rukojeti. Poskytují mechanismus zajišťující, že implantát je připojený k sestavě rukojeti až do doby vhodné pro odpojení (pomocí uvolňovací pojistky a uvolňovacího tlačítka).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

- Rukojeť usnadňuje rozvinutí, zajištění, odpojení a znovuzachycení implantátu. To se provádí pomocí otočných tlačítek, která umožňují kontrolované pohyby aplikačního katetru, implantátu, sheathu/tlačného zařízení a odpojovacího mechanismu. Před odpojením implantátu od sestavy rukojeti je nutné odstranit uvolňovací pojistku.



Obrázek 1.3: Sestava rukojeti CARILLON

II. Indikace pro použití

Systém CARILLON Mitral Contour System je indikován pro použití u pacientů s funkční mitrální regurgitací.

III. Kontraindikace

Systém CARILLON Mitral Contour System je kontraindikován pro použití:

- u pacientů se stávajícími prostředky v CS/GCV
- u pacientů, kteří prodělali náhradu mitrální chlopně nebo mitrální anuloplastiku s implantovaným prstencem

IV. Požadavky na uživatele

Systém CARILLON Mitral Contour System smějí používat pouze lékaři se zkušeností v technikách cévní katetrizace, kteří byli vyškolení ve správném používání systému CARILLON.

Umístění implantátu by se mělo provádět pouze v zařízeních, kde je možné provést neodkladný chirurgický zákrok.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

V. Varování

- Pokud u pacienta v průběhu zákroku dojde k prodloužené A-V blokádě třetího stupně nebo k asystole, zákrok ukončete.
- Pokud dojde k neúmyslnému složení rozporky distální kotvy přílišným posunem aplikačního katetru vpřed k přetočení distální kotvy, znovu zachyťte a odstraňte celý implantát. Viz krok 5 – znovuzachycení implantátu.
- Jakmile je implantát odpojen od sestavy rukojeti, již ho není možné pomocí sestavy rukojeti znovu zachytit.
- Pokud kdykoli v průběhu zákroku koronární flebogram prokáže klinicky významnou disekci cévy v cílové zóně implantátu, ukončete implantační zákrok a pacienta monitorujte.
- Pokud kdykoli v průběhu zákroku koronární flebogram nebo echokardiogram prokáže klinicky významnou perforaci cévy, implantační zákrok ukončete. Pacienta sledujte z hlediska perikardiálního výpotku a vyhodnoťte potřebu perikardiální drenáže.
- Pokud po znovuzachycení implantátu pozorujete na součásti systému CARILLON Mitral Contour System klinicky významnou obnaženou žilní tkáň, implantační zákrok ukončete. Pacienta sledujte z hlediska perikardiálního výpotku.
- Pokud umístění implantátu způsobí významnou změnu v elektrokardiogramu (EKG), implantát znovu zachyťte a odstraňte.
- Pokud umístění implantátu způsobí významné zmenšení rozměru koronární tepny u klinicky významné tepny, která nereaguje na intrakoronární nitroglycerin, implantát znovu zachyťte a odstraňte. Potvrďte návrat ke vstupním rozměrům tepny.

VI. Rizika

Zákrok se systémem CARILLON Mitral Contour System vyžaduje koronární angiografii a z toho důvodu rizika spojená s tímto zákrokem zahrnují jak rizika spojená s diagnostickou koronární angiografií, tak i rizika spojená se zavedením, permanentním umístěním a znovuzachycením implantátu CARILLON v koronárním žilním systému.

Potenciální rizika spojená se zákrokem se systémem CARILLON Mitral Contour System zahrnují kromě jiného:

- alergickou reakci
- anginu pectoris
- stenózu (ucpání) aorty
- krvácení
- srdeční arytmii
- srdeční tamponádu
- poranění krční tepny
- chronické poškození nervů
- smrt
- obnažení žilní tkáně
- disekci, perforaci nebo rupturu koronární cévy

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

- embolii (vzduchem, tkání, zařízením nebo trombem)
- hematom
- zhoršení hemodynamických parametrů
- frakturu implantátu
- nemožnost trvalého umístění implantátu
- infekci
- zánět
- nedosažení redukce mitrální regurgitace
- ztrátu redukce mitrální regurgitace
- mitrální stenózu
- infarkt myokardu
- ischemii myokardu
- okluzi koronární cévy
- perikardiální výpotek
- pneumotorax
- delší expozici skiaskopickému ozáření
- selhání ledvin
- cévní mozkovou příhodu
- chirurgické odstranění implantátu
- nekrózu tkáně
- penetraci tkáně
- transientní ischemickou ataku
- vasovagální reakci
- erozi cév
- spasmus cév

VII. Upozornění

<u>Všeobecná upozornění</u>

- Všechny součásti systému CARILLON Mitral Contour System uchovávejte v kartónech, ve kterých jsou dodávány, na chladném a suchém místě.
- Před použitím zkontrolujte obal. Součást nepoužívejte, pokud je sáček s odtrhovacím uzávěrem poškozený nebo otevřený, nebo pokud obsah vypadá poškozený.
- **POUZE PRO JEDNORÁZOVÉ POUŽITÍ.** Implantát, aplikační katetr a sestavu rukojeti neresterilizujte ani nepoužívejte opakovaně. Resterilizace nebo čištění může snížit výkon systému CARILLON Mitral Contour System. Opakované použití může vést ke zlomení nebo

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

deformaci implantátu. Opakované použití může také narušit rozvinutí, znovuzachycení nebo pevnost zajištění kotvy. Nesterilizujte v autoklávu.

- Výrobek použijte před datem použitelnosti uvedeným na štítku obalu.
- Při zacházení se systémem CARILLON Mitral Contour System používejte sterilní techniky.

Upozornění specifická pro výběr pacienta

- Pacienti s anamnézou atriální fibrilace musí před zákrokem podstoupit vyšetření TEE (transezofageální echokardiografie), aby se vyloučila sraženina v oušku levé síně, za účelem minimalizace rizika tromboembolie způsobené plikací tkáně.
- Pacienti citliví na nikl, titan nebo nikl titanové slitiny (nitinol) mohou mít reakci na implantát.
- Permanentní umístění implantátu může ovlivnit budoucí kardiologické zákroky, např. perkutánní koronární intervenci nebo umístění stimulačního vodiče skrz koronární sinus při resynchronizační terapii. Před provedením budoucích intervenčních zákroků by měla být zvážena možnost zapouzdření implantátu.
- U pacientů se známým onemocněním převodního systému, obzvláště blokádou levého raménka Tawarova, je třeba před kanylací koronárního sinu zvážit dočasnou transvenózní stimulaci pravé komory.
- U pacientů s dominantní (nebo kodominantní) levou koronární artérií je vyšší pravděpodobnost, že u nich při zákroku dojde k akutní přechodné kompresi koronární artérie.
- U pacientů, kteří mají významnou kalcifikaci mitrálního anulu, může být menší pravděpodobnost redukce mitrální regurgitace.
- Pacienti s nekompaktní kardiomypatií.
- Pacienti s hyperdynamickou žilní kompresí; v případě, kdy se kterákoli část koronárního sinu lumenu žíly v průběhu srdečního cyklu zcela smrští.

Upozornění specifická pro implantační zákrok

- Umístění implantátu by se mělo provádět pouze v zařízeních, kde je možné provést neodkladný chirurgický zákrok.
- Pro zavedení systému CARILLON Mitral Contour System kanylujte pouze pravou vnitřní jugulární žílu.
- Distální konec distální kotvy musí být umístěn minimálně 9 cm od ostia koronárního sinu.
- Dbejte na přesné změření velikosti koronární žíly a výběr vhodného implantátu.
- Systém CARILLON Mitral Contour System neposunujte vpřed, ani nestahujte zpět, pokud se setkáte s odporem. Určete příčinu odporu pomocí skiaskopického vyšetření nebo jiným způsobem.
- Aplikační katetr CMCS vždy posunujte vpřed po katetru s vnějším průměrem o velikosti 6F nebo 7F, jako je např. víceúčelový angiografický (MPA) diagnostický katetr nebo ohebný katetr.

  POZNÁMKA: Vnější průměr katetru o velikost 7F je preferován před velikostí 6F, jelikož minimalizuje luminální přechod mezi diagnostickým katetrem a aplikačním katetrem CMCS.
- Při používání systému CARILLON Mitral Contour System dodržujte standardní intervenční kardiologické antikoagulační protokoly.
- Při posunování vpřed, umisťování, rozvinutí a znovuzachycení implantátu na minimum omezte ohýbání sestavy rukojeti a aplikačního katetru.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

- Implantát neumisťujte v místě, které by mohlo ohrozit neporušenost koronárního arteriálního stentu. Při implantaci pomocí koronární angiografie zkontrolujte ucpání koronárních tepen.
- Před odpojením implantátu od sestavy rukojeti potvrďte, že jsou obě kotvy zajištěné.
- Pokud konečné umístění implantátu není v zamýšlené anatomické oblasti koronárního sinu, pokud se kotvy nezafixují, nebo pokud se tvar drátěných součástí kotvy jeví jako závažně deformovaný, zvažte znovuzachycení a odstranění implantátu.
- Aplikační katetr, sestavu rukojeti a implantát nepoužívejte opakovaně pro další pokus o implantaci.

Upozornění specifická pro pooperační péči

- Používejte vhodná opatření při ošetřování místa vstupu po zákroku a po propuštění z nemocnice, aby se předešlo infekci.

VIII. Postup implantace

VAROVÁNÍ: Pokud u pacienta v průběhu zákroku dojde k prodloužené A-V blokádě třetího stupně nebo k asystole, zákrok ukončete..

1. Příprava zákroku

a. Proveďte vstupní EKG před zákrokem.

b. Kanylujte periferní artérii cévním zaváděcím sheathem pro injekce do koronárních tepen.

c. Kanylujte pravou vnitřní jugulární žílu cévním zaváděcím sheathem velikosti 10F. Pro přístup nepoužívejte jinou žílu.

d. Pacientovi podejte heparin a udržujte dostatečnou heparinizaci po celou dobu zákroku podle standardních intervenčních kardiologických antikoagulačních protokolů pro diagnostické katetrizační procedury.

e. Proveďte vstupní levý a pravý koronární arteriogram s cílem:
   i. zhodnotit onemocnění relevantních artérií
   ii. zaznamenat vstupní rozměry artérií a způsoby krevního proudění
   iii. zaznamenat umístění ostia koronárního sinu při žilní fázi injekce

2. Koronární cévní přístup

a. Připojte otočný hemostatický ventil na tvarovaný diagnostický katetr s vnějším průměrem 6F (2,0 mm) nebo 7F (2,3 mm) (např. MPA-1 nebo MPA-2) a propláchněte katetr heparinizovaným fyziologickým roztokem.

b. Skrz otočný hemostatický ventil a do diagnostického katetru zaveďte vodicí drát s měkkým hrotem o velikosti 0,89 mm (0,035 palce).

c. Rotační hemostatický ventil připojte k rovnému portu aplikačního katetru CMCS s vnějším průměrem (3,2 mm) a propláchněte katetr heparinizovaným fyziologickým roztokem.

d. Sestavu diagnostického katetru/drátu zaveďte skrz otočný hemostatický ventil do aplikačního katetru CMCS a posunujte vpřed.

e. Celou sestavu pro přístup zaveďte skrz žilní zaváděcí sheath velikosti 10F.

f. Kanylujte koronární sinus pomocí teleskopického systému aplikačního katetru CMCS, tvarovaného diagnostického katetru velikosti 6F nebo 7F a vodicího drátu s měkkým

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

hrotem. Jako aniografické vodítko pro kanulaci ostia koronárního sinu použijte žilní fázi předcházejícího angiogramu.

g. Vodicí drát posunujte vpřed skrz koronární sinus (CS) a velkou srdeční žílu (GCV) do přední interventrikulární žíly (AIV).

h. Posunujte diagnostický katetr velikosti vpřed po vodicím drátu do spojení GCV/AIV.

i. Posunujte aplikační katetr CMCS vpřed po diagnostickém katetru do spojení GCV/AIV.

j. Vyjměte diagnostický katetr a vodicí drát z aplikačního katetru CMCS.

k. Potvrďte zpětný tok krve skrz aplikační katetr CMCS označující luminální polohu hrotu katetru. V případě potřeby vytáhněte aplikační katetr, až nastane zpětný tok krve.

l. Alternativní přístupovou metodou ke koronárnímu sinu je založení ohebného katetru 7F (vnější průměr 2,3 mm) (s lumenem vodicího drátu nebo bez něho) skrz otočný hemostatický ventil do aplikačního katetru CMCS. Kanylujte koronární sinus ohebným katetrem velikosti 7F. Posunujte ohebný katetr velikosti 7 F (po vodicím drátu, je-li přítomen) vpřed do spojení GCV/AIV. Posunujte aplikační katetr CMCS vpřed po ohebném katetru velikosti 7F do spojení GCV/AIV. Vyjměte ohebný katetr velikosti 7F z aplikačního katetru CMCS. Potvrďte zpětný tok krve skrz aplikační katetr CMCS, označující luminální polohu hrotu katetru. V případě potřeby aplikační katetr vytáhněte, až nastane zpětný tok krve.

3. Výběr cílového umístění a implantátu

a. Posunujte odstupňovaný značící drát nebo měřící katetr (např. katetr s centimetrovými značkami velikosti 5F s vnějším průměrem 1,7 mm nebo podobné zařízení) skrz otočný hemostatický ventil a ke hrotu aplikačního katetru CMCS pro změření délky a průměru žíly.

b. Proveďte venogram s malým objemem a nízkým tlakem kontrastní látky skrz aplikační katetr CMCS, abyste ověřili, že hrot katetru není umístěn v postranní větvi žíly, nebo že neucpává lumen žíly. V případě potřeby stáhněte aplikační katetr CMCS zpět. Pokud je katetr umístěn ve vhodné poloze, proveďte a zaznamenejte venogram s kontrastní látkou skrz aplikační katet, aby se zakalila žilní anatomie, zaznamenala se poloha spojení GCV/AIV a ostia CS a určila kombinovaná délka CS/GCV. Venogramy je třeba zaznamenat na projekcích dostatečných k vizualizaci geometrie žíly. Zvažte LAO (levá přední šikmá)/kaudální, RAO (pravá přední šikmá)/kaudální a AP (předozadní)/kaudální projekci. Finální arteriogram a následující venogram by měly být v LAO/kaudální (nebo AP (kaudální) pozici tak, aby skiaskopickou obrazovku bylo možné označit pro umístění kotvy, aniž by se pohlo stolem nebo zesilovačem obrazu, dokud nedojde ke kompletnímu odsheatování a zapadnutí systému Carillon Mitral Contour System.

   Pokud ostium CS není dostatečně vizualizováno venogramem provedeným z GCV, zvažte opakování venogramu s aplikačním katetrem CMCS v CS.

   Alternativně proveďte venogram CS s LAO/kaudální projekcí před kanylací GCV. Po venogramu CS pokračujte s kanylací GCV, jak je popsáno v části 2.

c. Pokud aplikační katetr CMCS musí být posunut vpřed, aby byl blíže ke spojení GCV/AIV, nejprve odstraňte měřící katetr a znovu vložte diagnostický katetr a vodicí drát (nebo ohebný katetr (a vodicí drát, je-li přítomen)) do aplikačního katetru CMCS.

UPOZORNĚNÍ: Aplikační katetr CMCS vždy posunujte vpřed po diagnostickém nebo ohebném katetru 6F nebo 7F.

d. Angiogramy proveďte měřícím katetrem v kaudálních pohledech RAO a LAO umístěným v aplikačním katetru CMCS, abyste určili vztah koronárních artérií k CS/GCV. Odstraňte měřící katetr.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

e. Cílové zóny implantátu se stanoví podle dostupné délky a geometrie žíly, umístění postranních žilních větví, žilních chlopní, žilních zakřivení, dynamické žilní komprese umístění koronárních artérií a umístění koronárních arteriálních stentů.

f. Pro měření průměrů žil v cílových zónách implantátu použijte skiaskopickou projekci a venogram nebo venogramy udávající největší průměry žíly. Vypočítejte průměr 3 rovnoměrně od sebe vzdálených měření průměru pro stanovení průměrného průměru GCV v 1,5cm - 2cm cílové zóně distální kotvy. Pokud venogramy z doprovodných projekcí indikují oválnou žílu, zvažte zprůměrování průměrů žíly z těchto doprovodných projekcí, aby byla vzata v úvahu asymetrická žilní anatomie. Stanovte průměr CS ve třech polohách přes 2cm proximální cílovou zónu kotvy. Označte obrazovku monitoru (obrázek 3.2) pro označení cílových umístění distální a proximální kotvy.

POZNÁMKA: Nepohybujte stolem ani zesilovačem obrazu, dokud nedojde k označení obrazovky monitoru, popř. zajistěte, aby bylo při označení monitoru možné stůl či zesilovač obrazu navrátit do naprosto stejné polohy, ve které se nachází. Zvažte použití anatomických referenčních bodů, které vám pomohou stůl a zesilovač obrazu vrátit do původní polohy, je-li to nutné.

i. Distální kotvu neumisťujte do žilního segmentu s průměrným průměrem nižším než 3,5 mm.

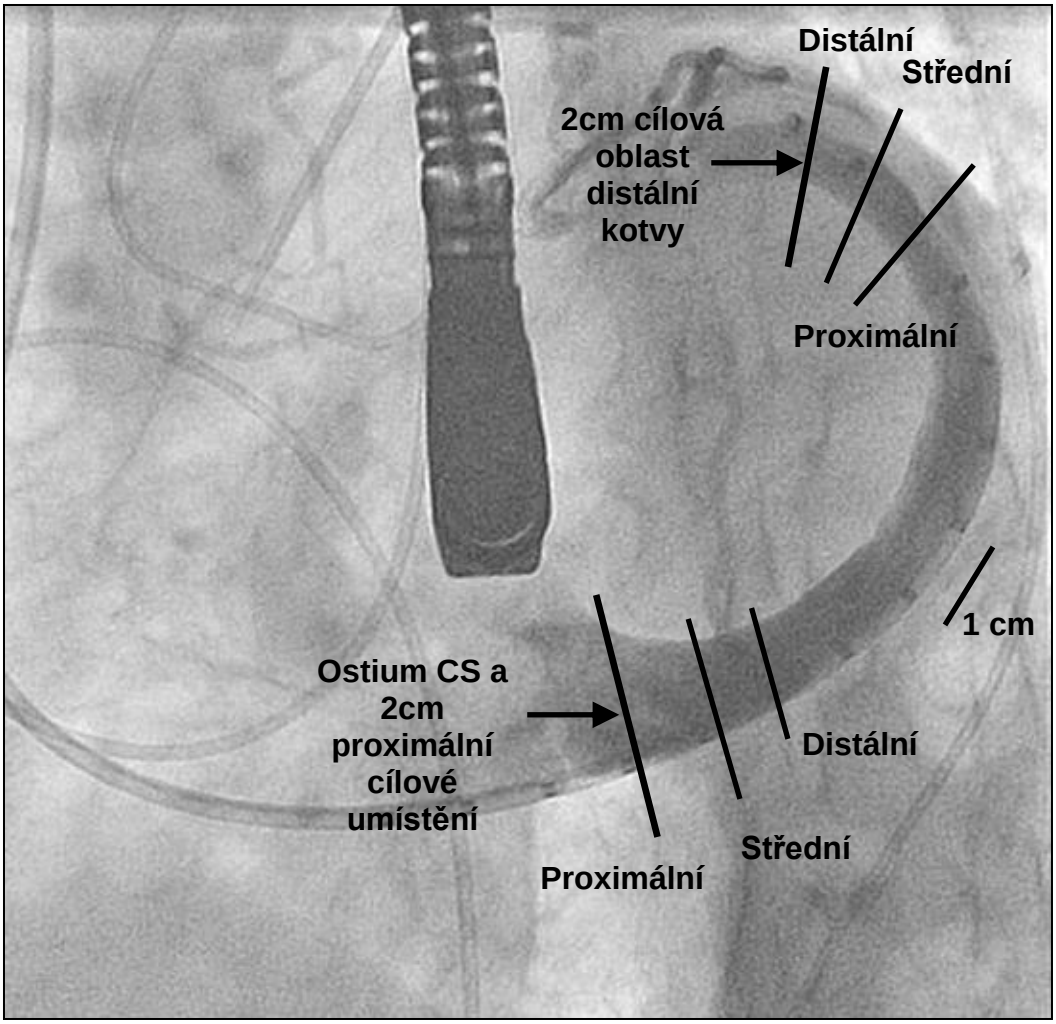
ii. Apex proximální kotvy neumisťujte v místě žíly s průměrem větším než 13,5 mm.

iii. Distální konec distální kotvy musí být umístěn minimálně 9 cm od ostia koronárního sinu.

UPOZORNĚNÍ: Pokud aplikační katetr způsobí lokalizovanou distenzi žíly, neměřte průměr žíly v rozšířeném místě.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

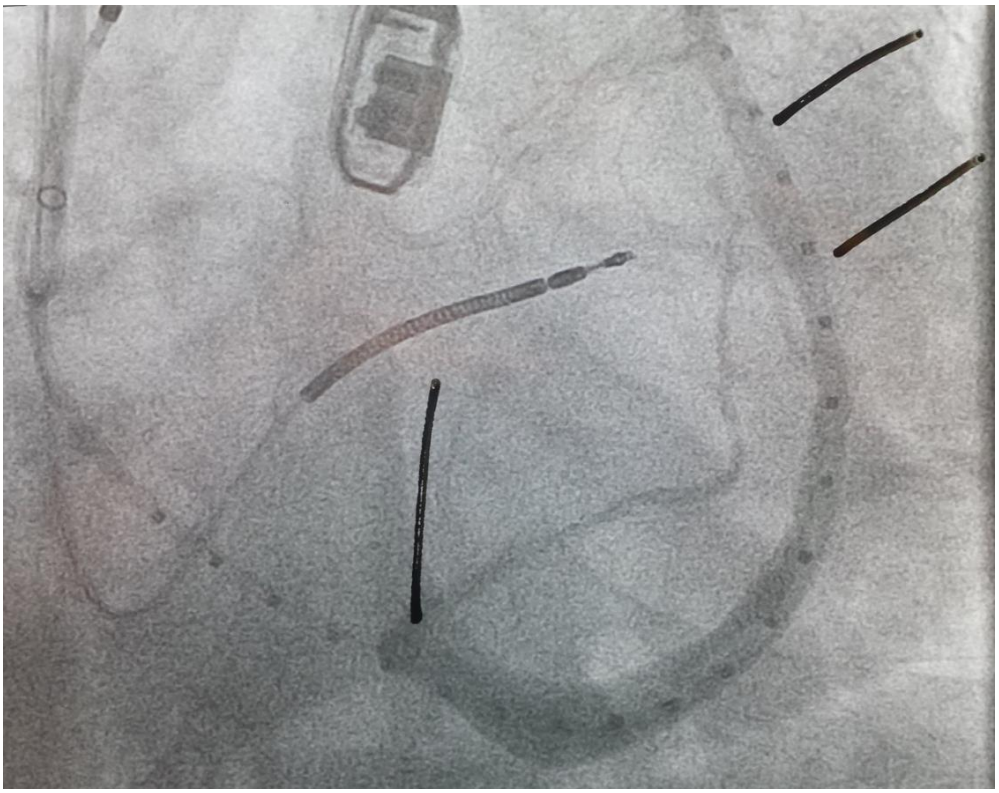
Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obrázek 3.1: Venogram GCV/CS – měření velikosti žíly

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obrázek 3.2: Příklad obrazovky monitoru se značením pro umístění kotvy

g. Podle průměrů žíly a dostupné délky žíly vyberte vhodný implantát. Dostupná délka žíly se určí podle celkové délky žíly (ostium CS až po spojení GCV/AIV), průměrů žíly, geometrie žíly a anatomie relevantních artérií. Dostupná délka žíly může být kratší než celková délka žíly.

Tabulka 3.1 obsahuje doporučení pro určení velikosti kotvy. Doporučení pro výběr délky implantátu jsou následující:

- Pokud je dostupná délka žíly ≤ 12 cm, pro první pokus použijte implantát o délce 60 nebo 70 mm
- Pokud je dostupná délka žíly ≤ 13 cm, pro první pokus použijte implantát o délce 80 mm, pokud se umístění distální kotvy nachází ve vzdálenosti menší než 12 cm od CS ostia (např. abyste se vyhli koronární tepně)
- Pro opakované pokusy o implantaci můžete vybrat jakoukoli délku
- Vezměte prosím na vědomí, že implantáty s distálními kotvami 13 nebo 14 mm jsou dostupné pouze v délkách 70 nebo 80 mm.

Tabulka 3.1: Doporučení pro výběr velikosti kotev CARILLON XE2

Průměrný průměr GCV v cílové oblasti distální kotvy (mm)	Výška distální kotvy (GCV) (mm)	Průměrný průměr CS v cílové oblasti proximální kotvy (mm)	Výška proximální kotvy (CS) (mm)
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12
4,0 – 4,4	8	7,0 – 7,9	14
4,5 – 4,9	9	8,0 – 8,9	16

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

5,0 – 5,6	10	9,0 – 10,9	18
5,7 – 6,3	11	11,0 – 13,5	20
6,4 – 7,2	12		
7,3 – 7,8	13		
7,9 – 8,4	14		

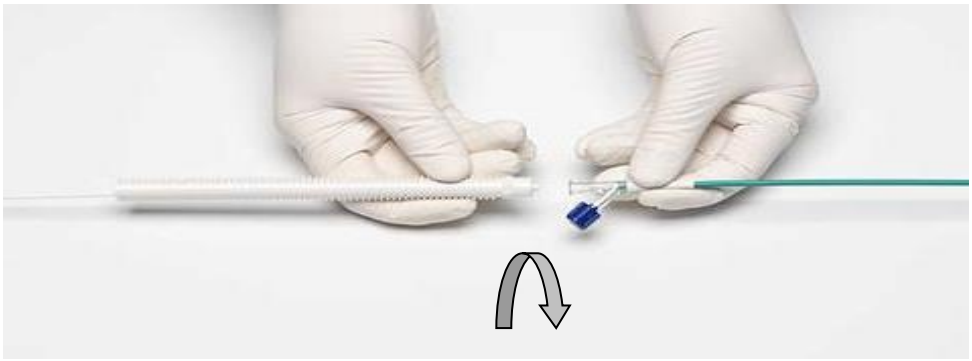
4. Implantace zařízení

a. Opatrně vyjměte sestavu rukojeti a kazetu z balení, aniž by se kazeta vůči sestavě rukojeti pohnula. Dbejte na to, aby implantát zůstal krytý v kazetě a že z kazety není předčasně vysunut. V případě neúmyslného částečného odkrytí implantátu v průběhu procesu je nutné zařízení vyměnit za nové.

b. Po vyjmutí sestavy rukojeti a kazety z balení otočte, otočte zajišťovacím tlačítkem sheathu ve směru hodinových ručiček proti černé zajišťovací šipce (obrázek 4.1) a ubezpečte se, zda je proximální zajišťovací sheath zcela zatáhnut.

Obrázek 4.1: Protiotočení zajišťovacího tlačítka sheathu

c. Vyjměte otočný hemostatický ventil z rovného portu aplikačního katetru CMCS a připojte mužskou spojku luer na distálním konci kazety k aplikačnímu katetru (obrázek 4.2).

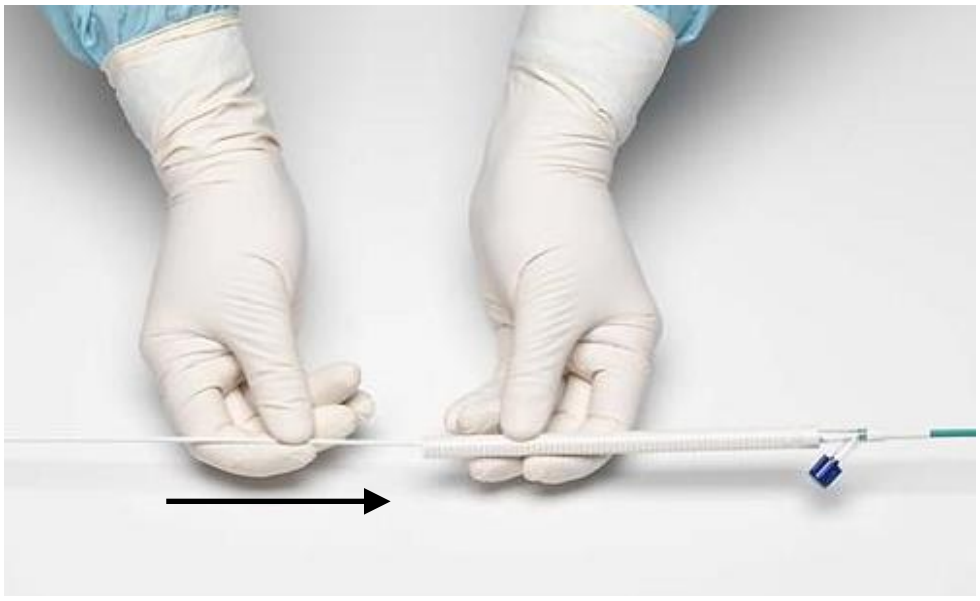


Obrázek 4.2: Připojení kazety k rovnému portu aplikačního katetru

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

d. Implantát posunujte vpřed a ven z kazety do aplikačního katetru ručním posunováním sestavy sheathu/tlačného zařízení vpřed na proximálním konci kazety. Tlačte v malých krocích (o velikosti 1 cm - 2 cm), aby se sestava sheathu/tlačného zařízení nezauzlila (obrázek 4.3). Pokračujte v posunování sestavy sheathu/tlačného zařízení vpřed, až se sestava rukojeti a kazeta setkají.



Obrázek 4.3: Posunování implantátu vpřed do aplikačního katetru

e. Vložte proximální konec kazety do distální objímky rukojeti a otočte ovládacím tlačítkem ve směru černé šipky, aby se kazeta „zachytila“. Při otáčení ovládacího tlačítka a „zachycování“ kazety se ubezpečte, aby aplikační katetr u zaváděcího sheathu zůstal pevně umístěn. Přestaňte otáčet ovládacím tlačítkem, jakmile je proximální konec kazety viditelný v okénku kazety (obrázek 4.4).

Obrázek 4.4: Kazeta je viditelná v okénku kazety v rukojeti

POZOR:	**Zbývající kroky implantace prostředku (f-p) je nutné provádět pod skiaskopickým naváděním.**

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

f. V cílovém umístění v GCV rozviňte distální kotvu otáčením ovládacího tlačítka ve směru černé šipky, až bude distální kotva obnažena. Obvykle je nutné při otáčení ovládacího tlačítka jemně zatáhnout rukojeť a aplikační katetr zpět, aby se distální kotva dostala do cílového umístění. Pokračujte v otáčení ovládacího tlačítka stejným směrem, až bude očko distální kotvy zcela mimo aplikační katetr (obrázek 4.5).

Obrázek 4.5: Otáčení ovládacím tlačítkem při umisťování distální kotvy

g. Zajistěte distální kotvu v cílovém umístění otáčením ovládacího tlačítka ve směru bílé šipky, až aplikační katetr zatlačí očko tak, aby bylo vyrovnané proti distální krimpovací hadičce. Stáhněte zpět aplikační katetr otáčením ovládacího tlačítka ve směru černé šipky pro ověření, že očko distální kotvy zůstane vyrovnané proti distální krimpovací hadičce v zajištěné poloze. V případě potřeby otáčejte ovládacím tlačítkem ve směru bílé šipky a znovu posuňte aplikační katetr vpřed pro další pokus o zajištění.

UPOZORNĚNÍ: Další otáčení ovládacím tlačítkem ve směru bílé šipky po zajištění distální kotvy způsobí znovuzachycení kotvy aplikačním katetrem.

b

VAROVÁNÍ: Pokud dojde k neúmyslnému složení rozporky distální kotvy přílišným posunem aplikačního katetru vpřed k přetočení distální kotvy, znovu zachyťte a odstraňte celý implantát. Viz krok 5 – Znovuzachycení implantátu

h. Podle potřeby proveďte angiogramy pro zhodnocení rozměrů artérie a průtoku v oblasti kolem implantátu. Pokud byly významně ovlivněny rozměry artérie nebo průtok a nelze to řešit napnutím systému, implantát znovu zachyťte a odstraňte (viz krok 5 – Znovuzachycení implantátu).

POZNÁMKA: Zvažte podání intrakoronárního nitroglycerinu pro vyloučení spasmu cévy, kdykoli máte podezření na implantátem způsobené narušení koronárních cév.

i. Stáhněte aplikační katetr zpět k distálnímu konci krimpovací hadičky proximální kotvy otáčením ovládacího tlačítka ve směru černé šipky. Abyste se ubezpečili, že proximální kotva zůstane v aplikačním katetru zasheathována, ovládací tlačítko otočte pouze o cca. 2 cm, je-li na kazetě viditelná délka závitu.

j. Implantát postupně napínejte jemným tahem za sestavu rukojeti a/nebo aplikační katetr velikosti CMCS při současné stabilizaci žilního zaváděcího sheathu. Pomalu pokračujte v napání, dokud krimpovací hadička proximální kotvy nedosáhne cílového umístění

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

(vymezené na obrazovce skiaskopie) proximální kotvy v CS pod skiaskopickým naváděním.

k. Netahejte krimpovací hadičku proximální kotvy do pravé síně. Použijte žilní fázi angiogramu, abyste potvrdili, že proximální kotva zůstává v koronárním sinu. Alternativně vstříkněte kontrastní látku skrz postranní port aplikačního katetru pro zhodnocení polohy krimpovací hadičky proximální kotvy v poměru k anatomii CS. Dbejte zvýšené opatrnosti, aby se těmito manévry nezměnilo napětí v systému.

POZNÁMKA: Před odsheatováním a zavedením proximální kotvy podle potřeby proveďte angiogramy ke zhodnocení relevantních rozměrů artérií a průtoku. Pokud byly významně ovlivněny rozměry artérie nebo průtok a nelze to řešit částečným uvolněním napětí, uvolněte tlak na implantát, aby se obnovily rozměry artérie. Implantát znovu zachyťte a odstraňte. Jsou-li koronární cévy pokryty jakoukoli částí zařízení CARILLON, zvažte provedení angiogramů v alternativní projekci, např. RAO kaudální, pro adekvátní vizualizaci koronárních cév a průtoku. Aby mohla být proximální kotva umístěna na plánované místo, je tento manévr potřeba pečlivě zvážit, stůl a zesilovač obrazu totiž musí být po návratu z RAO kaudální do LAO kaudální pozice navráceny na stejné misto.

POZNÁMKA: Pokud při napínání distální kotva sklouzne, znovu zachyťte a odstraňte implantát (viz krok 5 - Znovuzachycení implantátu).

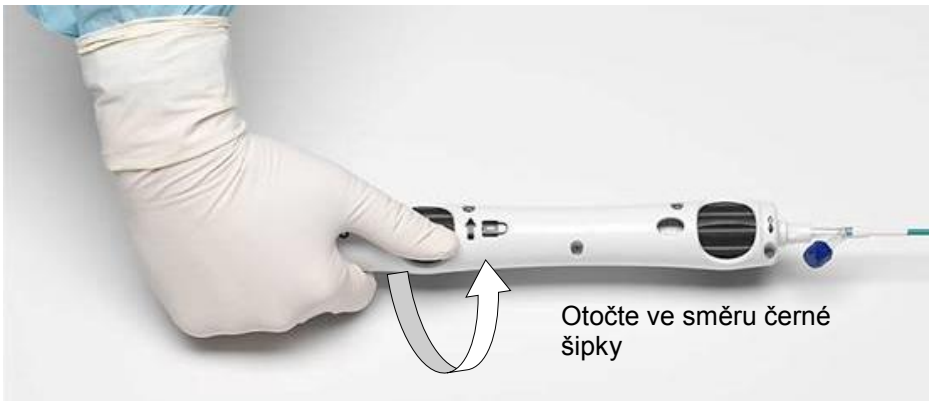
l. Udržujte napětí na sestavě rukojeti a/nebo aplikačním katetru CMCS ve směru černé šipky. Podle potřeby upravte napětí, aby se proximální kotva udržela v cílové poloze. Pokračujte v otáčení ovládacího tlačítka, až otáčení nebude možné (obrázek 4.6).

Obrázek 4.6: Otáčení ovládacím tlačítkem při umisťování proximální kotvy

m. Zajistěte proximální kotvu v cílovém umístění v CS otáčením tlačítka sheathu ve směru zajišťovací šipky, až sheath zatlačí očko proximální kotvy tak, aby bylo vyrovnané proti proximální krimpovací hadičce. Stáhněte sheath zpět otáčením tlačítka sheatu opačným směrem vůči směru zajišťovací šipky. Ověřte, že očko proximální kotvy zůstává proti proximální krimpovací hadičce v zajištěné poloze. Pro lepší vizualizaci a potvrzení zajištění proximální kotvy, zvažte možnost nahlížet proximální kotvu v LAO kraniální projekci. V případě potřeby otáčejte tlačítkem sheathu ve směru zajišťovací šipky, a znovu posuňte sheath vpřed pro další pokus o zajištění (obrázek 4.7).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obrázek 4.7: Otáčení tlačítkem sheathu při zajišťování proximální kotvy

n. Zrušte veškerý vnější tlak na systém jemným posunutím aplikačního katetru vpřed k zaváděcímu sheathu. Ujistěte se, že po uvolnění vnějšího systémového tlaku se implantát nepohnul nebo nezměnil polohu v CS/GCV.

o. Před odpojením implantátu od sestavy rukojeti proveďte všechny níže uvedené kroky:

   i. Zhodnoťte hemodynamické parametry a stabilitu pacienta.

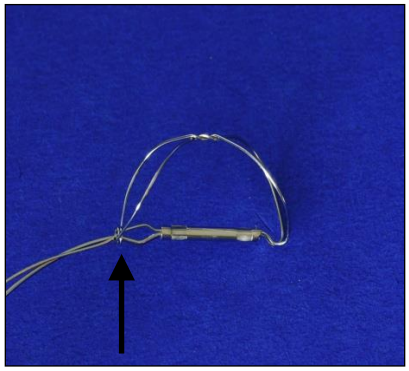
   ii. Proveďte angiogramy pro potvrzení, že nedošlo k žádnému významnému ovlivnění levé a pravé koronární artérie.

VAROVÁNÍ: Pokud umístění implantátu způsobí významnou změnu v elektrokardiogramu (EKG), implantát znovu zachyťte a odstraňte.

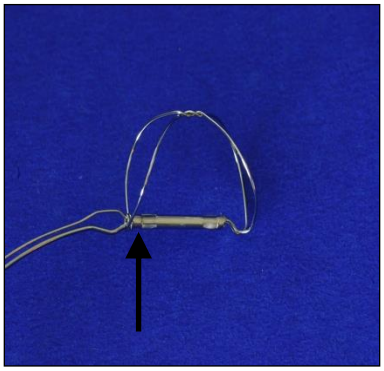
VAROVÁNÍ: Pokud umístění implantátu způsobí významné zemenšení rozměru koronární tepny u klinicky významné tepny, implantát znovu zachyťte a odstraňte. Potvrďte návrat ke vstupním rozměrům tepen.

   iii. Pomocí několika skiaskopických pohledů potvrďte, že obě kotvy jsou zajištěné.

   Na obrázcích 4.8 až 4.11 jsou příklady zajištěných a odjištěných kotev.



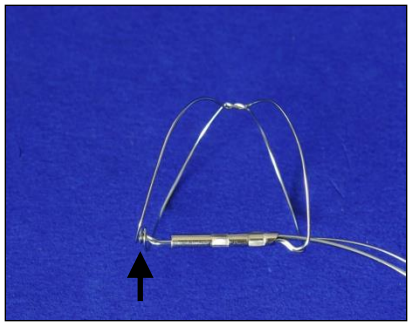
Obr. 4.8: Odjištěná distální kotva



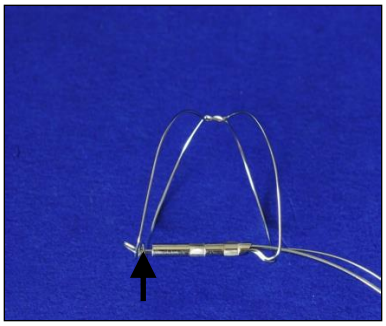
Obr. 4.9: Zajištěná distální kotva

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obr. 4.10: Odjištěná proximální kotva



Obr. 4.11: Zajištěná proximální kotva

iv. Ke kvantifikaci redukce mitrální regurgitace použijte echokardiogram.

VAROVÁNÍ: Po odpojení implantátu od sestavy rukojeti již ho není možné pomocí sestavy rukojeti znovu zachytit.

Pokud konečné umístění implantátu není v zamýšlené anatomické oblasti koronárního sinu, nebo pokud se tvar drátů kotvy jeví jako závažně deformovaný, zvažte znovuzachycení a odstranění implantátu (viz krok 5 – Znovuzachycení implantátu).

p. Pro odpojení implantátu od aplikačního systému otočte červenou uvolňovací pojistku ve směru šipky a vyjměte ji z rukojeti (obrázek 4.12). Poté otáčejte uvolňovacím tlačítkem ve směru šipky pro odpojení, až se implantát zcela oddělí od sestavy rukojeti (obrázek 4.13).

Obrázek 4.12: Otáčení a vyjmutí uvolňovací pojistky

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Obrázek 4.13: Otáčení uvolňovacím tlačítkem pro odpojení implantátu od sestavy rukojeti

q. Vytáhněte sestavu rukojeti a připojený aplikační katetr CMCS ven z žilního zaváděcího sheathu. Po odpojení implantátu systém již neposunujte vpřed.

r. Vyjměte zaváděcí systém.

5. Znovuzachycení implantátu

Pokud to vyžadují klinické okolnosti, implantát může být znovu zachycen a odstraněn z koronární žíly **před** odpojením od sestavy rukojeti. Znovu zachyťte a odstraňte implantát, pokud výkon, vzhled nebo konečné umístění implantátu jsou neuspokojivé.

a. Pokud byla rozvinuta proximální kotva, otáčejte tlačítkem sheathu ve směru zajišťovací šipky, až bude sheath pevně proti krimpovací hadičce proximální kotvy. Neutahujte nadměrně. Poté pokračujte krokem (b). Pokud proximální kotva ještě nebyla rozvinuta, přejděte přímo ke kroku (d).

b. Otáčejte ovládacím tlačítkem ve směru bílé šipky a posunujte aplikační katetr velikosti 9 F vpřed po drátech proximální kotvy (obrázek 5.1).

c. Poté stáhněte katetr asi 1 cm zpět otáčením ovládacího tlačítka ve směru černé šipky,čímž se hrot drátů proximální kotvy dostane za hrot aplikačního katetru. Tento postup je prováděn za účelem „normalizace“ nebo odstranění jakéhokoli převrácení hrotu aplikačního katetru před zachycením distální kotvy.

d. Pro znovuzachycení distální kotvy otáčejte ovládacím tlačítkem ve směru bílé šipky, aby se aplikační katetr CMCS posunul vpřed nad zbytek implantátu. Při zpětném zachycování zabraňte nadměrnému pnutí systému tak, že ručně posunete aplikační katetr a zaváděcí sheath vpřed při současném otáčení ovládacím tlačítkem. Pnutí systému můžete sledovat podle umístění krimpovací hadičky proximální kotvy ve vztahu k anatomii srdce.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Obrázek 5.1: Otáčení kontrolního tlačítka při znovuzachycení implantátu

POZNÁMKA: Pokud během pokusu o znovuzachycení kotvy narazíte na významný odpor, stáhněte katetr přibližně 2 cm zpět od kotvy otáčením ovládacího tlačítka ve směru černé šipky. Zatlačte na sestavu rukojeti nebo aplikační katetr CMCS, aby se vyrovnal úhel mezi aplikačním katetrem a kotvou. Poté otáčejte ovládacím tlačítkem ve směru bílé šipky, abyste aplikační katetr posunuli vpřed a zahájili znovuzachycení kotvy. Jakmile se kotva začne skládat, uvolněte extra tlak na systém ručním posunem aplikačního katetru vpřed u zaváděcího sheathu. Poté pokračujte v otáčení ovládacího tlačítka, abyste znovuzachycení dokončili.

e. Jakmile bude celý implantát v aplikačním katetru CMCS, odpojte kazetu od aplikačního katetru a stabilizujte aplikační katetr. Zatáhněte za sestavu rukojeti, abyste zcela vytáhli implantát ven z aplikačního katetru, použitý aplikační katetr ponechejte v koronární žíle a udržujte koronární žilní přístup. Pro zhodnocení žilní disekce lze provést venogram. Alternativně, jakmile bude celý implantát uvnitř aplikačního katetru, vytáhněte sestavu rukojeti a aplikační katetr společně skrz žilní zaváděcí sheath.

VAROVÁNÍ: Pokud flebogram po znovuzachycení prokáže klinicky významnou žilní disekci nebo perforaci, nepokoušejte se o umístění dalšího implantátu.

VAROVÁNÍ: Pokud po znovuzachycení implantátu pozorujete na součásti systému CARILLON Mitral Contour System klinicky významnou obnaženou žilní tkáň, implantační zákrok ukončete. Pacienta sledujte z hlediska perikardiálního výpotku.

f. Pokud je plánován další implantační zákrok, opakujte implantační zákrok s novým aplikačním katetrem, sestavou rukojeti a implantátem. Součásti systému CARILLON Mitral Contour System jsou pouze k jednorázovému použití. Pokud byl aplikační katetr ponechán v koronární žíle po znovuzachycení, použijte vodicí drát s měkkým hrotem vhodné délky (např. 0,89 mm (0,035 palce)) k odstranění použitého katetru a po diagnostickém katetru zaveďte nový aplikační katetr CMCS pro další pokus. Opakujte proces implantace počínaje částí VIII. 3.

IX. Následné kontrolní procedury

Po implantaci se doporučují níže uvedená hodnocení pacientů:

- Rentgen hrudníku nebo filmová skiaskopie pro zhodnocení správné polohy a neporušeno sti implantátu

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

- Echokardiogram pro zhodnocení funkce levé komory (LV) a mitrální regurgitace
- Elektrokardiogram (EKG) pro zhodnocení potenciálního infarktu myokardu
- Anamnéza pacienta pro zhodnocení příznaků ischemie

X. Kompatibilita s vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI): Podmíněně bezpečný při MRI

Neklinické testy prokázaly, že implantát CARILLON XE2 je podmíněně bezpečný při MRI podle terminologie specifikované v mezinárodní normě ASTM International Standard F2503. Může být bezpečně snímán za následujících podmínek:

- Statické magnetické pole 3,0 tesla
- Pole s prostorovým gradientem 720 gaussů/cm
- Maximální specifická míra absorpce přepočtená na celé tělo (SAR) o hodnotě 2,9 W/kg za 15 minut snímkování

V neklinických testech došlo u implantátu CARILLON XE2 ke zvýšení teploty o maximálně 2,3°C při maximálním absorbovaném výkonu přepočteném na celé tělo (SAR) 2,9 W/kg, jak bylo stanoveno kalorimetrií při 15minutovém skenování MRI při 3,0 tesla na systému MRI 3,0 tesla/128 MHz, Excite, HDX, software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI.

Kvalita MRI snímku může být negativně ovlivněna, pokud je oblast zájmu totožná s polohou implantátu CARILLON XE2 nebo v její blízkosti. Proto může být nutné vzhledem k přítomnosti tohoto zařízení optimalizovat parametry MRI snímkování. Artefakty ve formě mezer signálu byly:

pulsová sekvence	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Rozsah výpadku signálu	1 951 mm^2	384 mm^2	2 279 mm^2	644 mm^2
Orientace roviny	Paralelní	Kolmá	Paralelní	Kolmá

X. Sterilizace

Implantát, sestava rukojeti a aplikační katetr se dodávají sterilní a nepyrogenní. Implantát je založen v kazetě a připojen k sestavě rukojeti. Aplikační katetr je balený samostatně. Všechny součásti systému jsou sterilizovány ethylenoxidem a jsou POUZE PRO JEDNORÁZOVÉ POUŽITÍ – NERESTERILIZUJTE. Nepoužívejte, je-li obal otevřený nebo poškozený.

XI. Podmínky skladování

Všechny součásti systému CARILLON Mitral Contour System uchovávejte v kartónech, ve kterých jsou dodávány, na chladném a suchém místě.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

XII. Informace o klinických studiích

6. Přehled klinických studií

Součástí klinického zhodnocení je souhrn výsledků klinického testování systému CARILLON Mitral Contour.

Výsledky studie AMADEUS, ve které byla použita dřívější iterace systému CARILLON Mitral Contour, byly vydány v publikaci s názvem Circulation.[1]

[1] Schofer J, Siminiak T, Haude M, a kol. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device European Union study. Circulation. 2009;120:326-333.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Klinická data této části zahrnují informace získané z klinických testů proveditelnosti s názvem TITAN a TITAN II.

Tabulka 6.1: Shrnutí klinických testů TITAN a TITAN II

Název studie a data zápisu	Typ studie	Název zařízení	Hlavní kritéria pro přijetí a vyloučení	Cílové ukazatele	Počet lokalit a pacientů
TITAN [2] 2008 - 2009	Proveditelnost. Výhledová, nerandomizovaná, dvouramenná Následné sledování: výchozí bod, 1, 6, 12 měsíců a ročně po dobu 5 let	CARILLON XE2	**Přijetí:** • dilatovaná ischemická/neischemická kardiomyopatie • střední až vážná funkční mitrální regurgitace (2+ - 4+) • LVEF < 40% • NYHA třída II - IV • věk 18 - 80 • stabilní lék proti zástavě srdce **Vyloučení:** • hospitalizace v průběhu poslední tří měsíců z důvodu: ○ infarktu myokardu, operace koronárního bypassu, nestabilní anginy pectoris • hospitalizace v průběhu posledních 30 dnů z důvodu koronární angioplastiky • pacienti, u kterých se očekává, že v průběhu jednoho roku podstoupí operaci srdce	**Primární:** Hlavní nežádoucí účinky (MAE) v průběhu 30 dnů. MAE značí: • smrt • infarkt myokardu • srdeční perforaci vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok • embolizace zařízení • výskyt operace nebo perkutánní koronární intervence spojené se zařízením **Hlavní sekundární:** • úmrtnost v průběhu 5 let • kvantitativní MR • měření funkce levé komory • funkční třída NYHA • 6 minutová chůze pěšky • kvalita života (KCCQ)	7 lokalit 53 pacientů se záměrem léčby 36 pacientů s implantátem (pozorováni 5 let) 17 pacientů bez implantátu (pozorováni pouze 1 rok)

[2] Siminiak, T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG. Léčba funkční mitrální regurgitace perkutánní anuloplastikou: výsledky testu TITAN, Eur J Heart Fail. 2012 Srpen; 14(8): 931-8.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Název studie a data zápisu	Typ studie	Název zařízení	Hlavní kritéria pro přijetí a vyloučení	Cílové ukazatele	Počet lokalit a pacientů
TITAN II 2011 - 2013	Proveditelnost. Prospektivní, jednoramenná potvrzující Následné sledování: Výchozí bod, 1, 6 a 12 měsíců	CARILLON mXE2	Stejné jako v případě studie TITAN	**Primární:** Míra výskytu hlavních nežádoucích účinků v průběhu 30 dnů. MAE značí: • smrt • infarkt myokardu • srdeční perforaci vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok • embolizaci zařízení • výskyt operace nebo perkutánní koronární intervence spojené se zařízením **Hlavní sekundární:** • úmrtnost v průběhu 5 let • kvantitativní MR • měření funkce levé komory • funkční třída NYHA • 6 minutová chůze pěšky	5 lokalit 36 pacientů se záměrem léčby 30 pacientů s implantátem (pozorováni pouze 1 rok) 6 pacientů bez implantátu (pozorování pouze 30 dnů)

7. Klinický test TITAN

Výsledky klinického testu TITAN byly zveřejněny v časopise **European Journal of Heart Failure**.**Error! Bookmark not defined.**

Vývoj klinického testu TITAN

Hlavním cíle klinického testu TITAN bylo vyhodnotit bezpečnost rozvinutí a implantace systému CARILLON Mitra Contour u pacientů s funkční mitrální regurgitací (FMR). Mezi druhotné cíle patřilo vyhodnocení bezpečnosti z dlouhodobého hlediska a zhodnocení hemodynamických a klinických změn. Hemodynamické změny byly charakterizovány echokardiografií. Klinická účinnost byla zhodnocena dle změn v klasifikaci NYHA, tolerancí cvičení a dle kvality života.

Nezávislý dohled

Protokol, informovaný souhlas a ostatní dokumentace studie byly schváleny příslušným úřadem EU a etickými komisemi.

Do studie byl rovněž zapojen Výbor pro sledování údajů o bezpečnosti (DSMB). Výbor DSMB ověřil údaje o bezpečnosti ve vztahu ke stanoveným kritériím, v kontextu shromážděných údajů o bezpečnosti a ve vztahu k trvání platnosti studie. Výbor DSMB rovněž přezkoumal míru výskytu hlavních nežádoucích účinků a zhodnotil pokrok studie v

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

případě výskytu neočekávaného nežádoucího účinku. Kdyby z údajů o bezpečnosti vyplynulo, že studie způsobuje účastníkům jakoukoli újmu, výbor DSMB měl právo a zodpovědnost studii přerušit.

Statistická analýza

Údaje shromážděné v této studii byly zdokumentovány s použitím souhrnných tabulek a výčtů údajů jednotlivých pacientů. Testování statistické významnosti je ohlášeno na příslušných místech a poskytuje srovnání mezi kohorty s implantátem a bez. Výpočty byly provedeny s použitím softwaru SAS, verze 9.1.

Konkrétní použité statistické testování je u příslušných tabulek a grafů uvedeno ve formě poznámek pod čarou. Veškeré statistické testování bylo založeno na dvoustranné hladině významnosti alfa = 0,05. Chybějící údaje nebyly nahrazovány.

Výsledky klinické studie TITAN

Dispozice pacientů

Vývojový diagram dispozic všech pacientů, kteří splnili konečná kritéria pro účast na testu, jsou uvedena níže.

Definice:

Populace se záměrem léčby (ITT): Plně kvalifikované osoby, u kterých došlo k pokusu o implantaci zařízení CARILLON.

Úspěšná populace s implantáty: Osoby s trvalou implantací, pozorováni pět let.

Populace bez implantátu: Osoby zařazené do studie, u kterých došlo k pokusu o implantaci, ale které trvalý implantát neobdržely.

LTFU: Nelze nadále sledovat

Implantát CARILLON měl být zaveden celkem 53 plně kvalifikovaným pacientům, mezi něž se počítá také populace se záměrem léčby.

Systém CARILLON Mitral Contour byl implantován celkem třiceti šesti (36) pacientům („pacienti s implantátem“) s úspěšností 68 %.

Z těchto 36 pacientů s implantátem:

- bylo u dvaceti šesti (26) pacientů k dosažení dostatečné redukce mitrální regurgitace, která vyústila v trvalé umístění zařízení CARILLON, bez jakéhokoli narušení koronární tepny zapotřebí pouze jednoho pokusu.
- u deseti (10) pacientů bylo pro splnění požadavků trvalého umístění zapotřebí více než jednoho pokusu.

Sedmnáct (17) pacientů nesplnilo kritéria pro úspěšnou implantaci (nebyla prokázána redukce MR a/nebo narušení koronární tepny) a trvalý implantát neobdrželo („pacienti bez implantátu“).

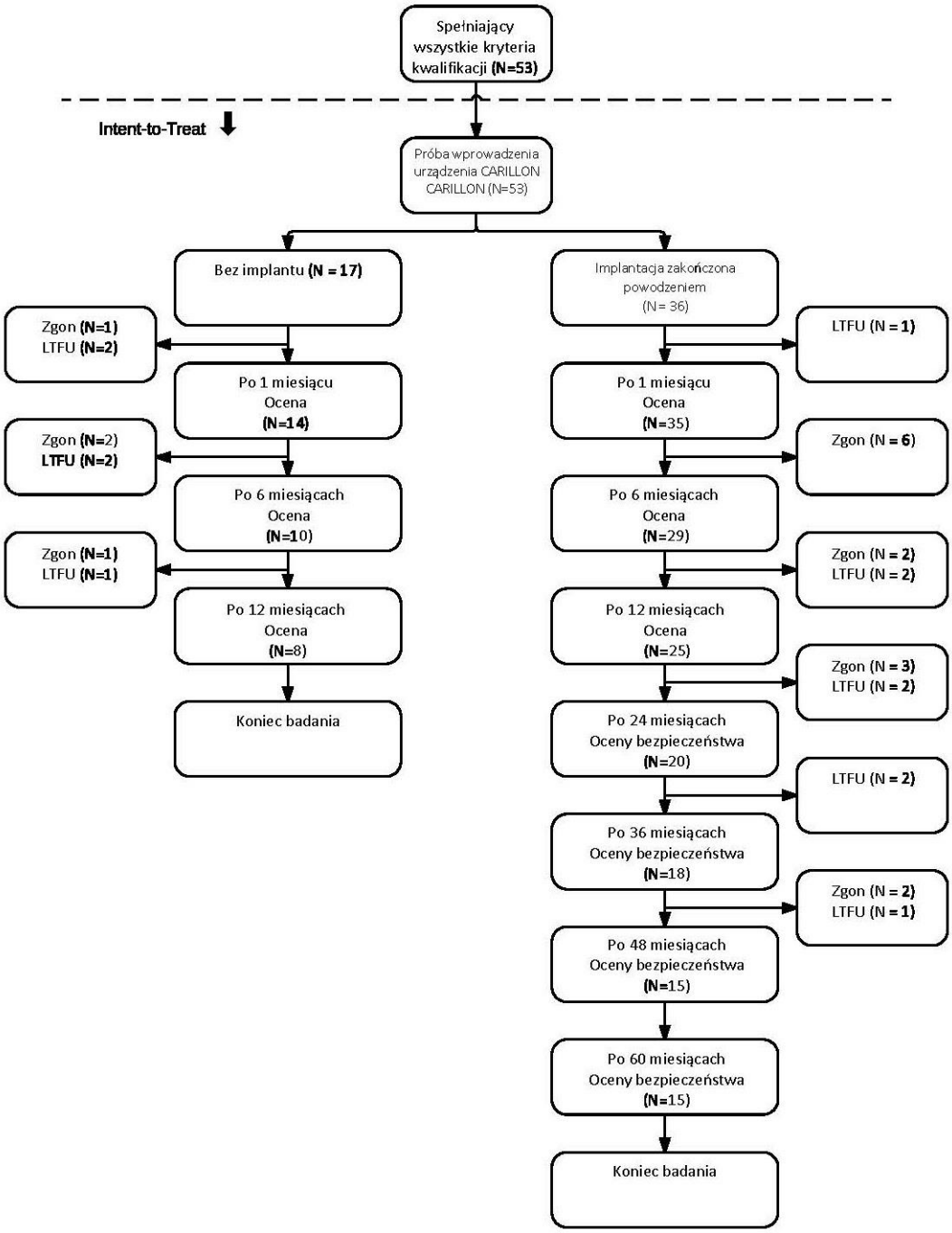
Ze 17 pacientů bez implantátu:

- devět (9) neobdrželo trvalý implantát z důvodu uvedeného v protokolu - nedostatečná periprocedurální MR redukce - vymezeného jako jedno nebo více stupňová redukce v MR alespoň u jednoho MR parametru vyplývajícího z echokardiografie (vena contracta, množství natrávené potravy (regurgitantu), účinná plocha regurgitačního ústí nebo plocha jetu MR/levá síňová plocha) v době procedury.
- sedmi (7) pacientům zařízení nebylo implantováno z důvodu narušení koronární tepny.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

- jeden (1) pacient nevyhověl z důvodu nedostatečné MR redukce a narušení koronární tepny.



Obrázek 7.1: Dispozice pacientů klinického testu TITAN

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Demografie pacientů

Klíčové demografie pacientů jak s implantáty, tak bez implantátů jsou shrnuty v tabulce 7.1.

Tabulka 7.1: Klíčové demografické charakteristiky

Charakteristika pacienta	Pacienti s implantáty (počet = 36)	Pacienti bez implantátu (počet = 17)	hodnota P*
Věk, průměr (SD), rok	62 (13)	63 (13)	0,95
Pohlaví, počet (%), muž			
Muž	27 (75)	14 (82)	0,73
Klasifikace NYHA, % (n)			0,55
Třída I	0 % (0/35)	0 % (0/17)	
Třída II	0,0 % (0/36)	5,9 % (1/17)	
Třída III	94,4 % (34/36)	94,1 % (16/17)	
Třída IV	5,6 % (2/36)	0,0 % (0/17)	
6ti minutová chůze, průměr (SD), m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Anamnéza, počet (%)			
Cukrovka	6 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0,30
Angína pectoris	16 (44,4 %)	9 (52,9 %)	0,77
Ischemická choroba srdeční	22 (61,1 %)	12 (70,6 %)	0,56
Koronární bypass	12/22 (54,5 %)	4/12 (33,3 %)	0,30
Počet selhání srdce v posledních 12 měsících, průměr (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Echo parametr, průměr (SD)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Průměr mitrálního anulu, cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
LVEF, průměr (SD) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Pořadové měření průměrného skóre Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu, dichotomní měření bylo zhodnoceno s použitím Fisherova testu a kontinuální měření s použitím t-testu nebo Wilcoxonova dvouvýběrového testu.

Většina pacientů byla mužského pohlaví, III. NYHA třídy, u nichž šestiminutová chůze odpovídala středně závaznému selhání srdce. Mezi zmíněnými dvěma kohortami neexistovaly žádné statistické rozdíly v komorbiditě. U pacientů s implantáty a bez implantátů nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v parametrech echokardiografie.

Charakteristiky zařízení CARILLON a procedury

Celková úspěšnost zařízení, implantátu a procedury jsou uvedeny v tabulce 7.2.

Úspěšnost implantátu byla definována jako:

- úspěšná trvalá implantace vyšetřovacího zařízení CARILLON. Úspěšnost implantátu byla dále kategorizována do případů vyžadujících pouze jeden pokus a případů vyžadujících více než jeden pokus.

Celková úspěšnost implantace byla 68 %, přičemž 36 z 53 pacientů obdrželo trvalý implantát. Je nutné podotknout, že v 9 ze 17 případů, kdy zařízení CARILLON nebylo implantováno a muselo být odstraněno, se jednalo o důvod uvedený v protokolu, konkrétně o situaci, kdy v MR nebylo dosaženo jednostupňové redukce. V pouhých 8 případech nebyl implantát implantován z důvodu narušení koronární tepny.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

U 72 % případů (26/36) zavedených implantátu bylo dosaženo redukce MR a implantování na první pokus. Ve zbývajících 10 případech se zařízení podařilo úspěšně získat zpět (buďto z důvodu nedostatku redukce MR nebo narušení koronární tepny) a následný pokus(y) měl za následek uspokojivé MR výsledky umožňující trvalou implantaci.

Tabulka 7.2: Úspěšnost zařízení a procedury

Charakteristiky pacienta	Populace se záměrem léčby (počet = 53)
Úspěšnost implantace	67,9 % (36/53)
Na první pokus	72,2 % (26/36)
Vyžadující >1 pokus	27,8 % (10/36)

Bezpečnost – Hlavní nežádoucí účinky

Mezi hlavní nežádoucí účinky se řadí především bezpečnost systému CARILLON Mitral Contour. Tyto nežádoucí účinky byly označeny jako hlavní nežádoucí účinky (MAE). Bezpečnost byla hodnocena jako 30denní míra (nebo den propuštění z nemocnice, cokoli z těchto dvou možností bylo delší) hlavních nežádoucích účinků s následujícími smíšenými koncovými ukazateli:

- Smrt
- Infarkt myokardu
- Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok
- Embolizace zařízení
- Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením (např. infekce/septikemie související se zařízením)

30denní míra hlavních nežádoucích účinků populace se záměrem léčby je uvedena v tabulce 7.3.

Tabulka 7.3: Hlavní výsledky bezpečnosti po 30 dnech - populace se záměrem léčby

Primární koncový ukazatel bezpečnosti po dobu 30 dnů sledování (popř. propuštění z nemocnice)	Populace se záměrem léčby (počet = 53)	Kaplan Meierův výskyt účinků	Kaplan Meier 95 % CI
Hlavní nežádoucí účinky	**1,9% (1/53)**	**98,1 %**	**[87,4 %, 99,7 %]**
Smrt	1,9 % (1/53)		
Infarkt myokardu	0 % (0/53)		
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/53)		
Embolizace zařízení	0 % (0/53)		
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/53)		

* Mezi pacienty se záměrem léčby se řadí všichni pacienti, kteří se zúčastnili studie a u nichž došlo k pokusu o implantaci zařízení CARILLON.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Za 30 dnů činila míra výskytu hlavních nežádoucích účinků u populace se záměrem léčby 1,9 % (1/53). Zmíněná míra odpovídá jednomu úmrtí pacienta s ejekční frakcí levé srdeční komory (LVEF) 32,5 % a stupněm MR 4+, který před neúspěšnou implantací zařízení CARILLON ze dne 24. dubna 2008 prožil tranzientní asystolii v průběhu vstupu do koronárního sinu. Pacientovi selhaly ledviny a zemřel v důsledku selhání několika orgánů 2. května 2008. Tento hlavní nežádoucí účinek byl prošetřen výborem DSMB a vyhodnocen jako ne-srdeční operační úmrtí související s procedurou.

V tabulce 7.4 jsou zobrazeny hlavní bezpečnostní výsledky (30denní míra hlavních nežádoucích účinků) rozdělené mezi skupinami s implantátem a bez implantátu. Z výsledků vyplývá, že po 30 dnech se míra hlavních nežádoucích účinků u populace s implantátem rovnala 0 % (0/36).

Tabulka 7.4: Hlavní bezpečnostní výsledky po 30 dnech – srovnání pacientů s implantátem a bez implantátu

Primární koncový ukazatel bezpečnosti po dobu 30 dnů sledování (popř. propuštění z nemocnice)*	Pacienti s úspěšně zavedeným implantátem (počet = 36)				Populace bez implantátu (počet = 17)				hodnota P***
	Podíl				Podíl				
	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem	95 % CI**	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem	95 % CI**	
Hlavní nežádoucí účinky	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	5,9 % (1/17)	5,9 % (1/17)	[0,1 %, 28,7 %]	0,3208
Smrt	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	5,9 % (1/17)	5,9 % (1/17)	[0,1 %, 28,7 %]	0,3208
Infarkt myokardu	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	
Embolizace zařízení	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7%]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5%]	
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	

* Údaje uvedené v tabulce se týkají všech pacientů s úspěšně zavedeným implantátem a 30denním pozorováním (definováno jako pacienti s alespoň 24denním pozorováním) nebo pacientů s úspěšně zavedeným implantátem, u kterých se v průběhu 30 dnů po proceduře nebo před propuštěním z nemocnice dostavil hlavní nežádoucí účinek.
** Pro celkový počet pacientů s úspěšně zavedeným implantátem i u pacientů s neúspěšně zavedeným implantátem bylo spočítáno 95% CI.
*** Srovnání pacientů s implantátem a bez implantátu. Pro porovnání celkového podílu pacientů, u nichž se v průběhu 30 dnů dostavil hlavní nežádoucí účinek, byla spočtena P hodnota Fisherova testu.

U pacientů s implantátem činila 12měsíční (365 + 30 dnů) míra hlavních nežádoucích účinků 27,8 % (10/36), z toho osm (8) úmrtí a dva (2) infarkty myokardu bez ST elevace (tabulka 7.5). U pacientů bez implantátu činila 12měsíční míra hlavních nežádoucích účinků 23,5 % (4/17) a zahrnovala 4 úmrtí. Mezi zmíněnými dvěma populacemi pacientů neexistoval žádný statisticky významný rozdíl ani v celkové míře hlavních nežádoucích účinků, ani v míře úmrtnosti.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Tabulka 7.5: Dlouhodobé výsledky bezpečnosti – srovnání pacientů s implantátem a bez implantátu po 1 roce

Hlavní nežádoucí účinky v průběhu 365 dnů sledování (nebo po propuštění z nemocnice)*	Pacienti s úspěšně zavedeným implantátem (počet = 36) ---------- Podíl				Populace bez implantátu (počet = 17) ---------- Podíl				hodnota P***
	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem	95 % CI**	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem	95 % CI**	
Hlavní nežádoucí účinky	0 % (0/36)	2,8 % (1/36)	27,8 % (10/36)	[14,2 %, 45,2 %]	0 % (0/17)	5,9 % (1/17)	23,5 % (4/17)	[6,8 %, 49,9 %]	1,0000
Smrt	0 % (0/36)	2,8 % (1/36)	22,2 % (8/36)	[10,1 %, 39,2 %]	0 % (0/17)	5,9 % (1/17)	23,5 % (4/17)	[6,8 %, 49,9 %]	1,0000
Infarkt myokardu	0 % (0/36)	0 % (0/36)	5,6 % (2/36)	[0,7 %, 18,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0% (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	
Embolizace zařízení	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	

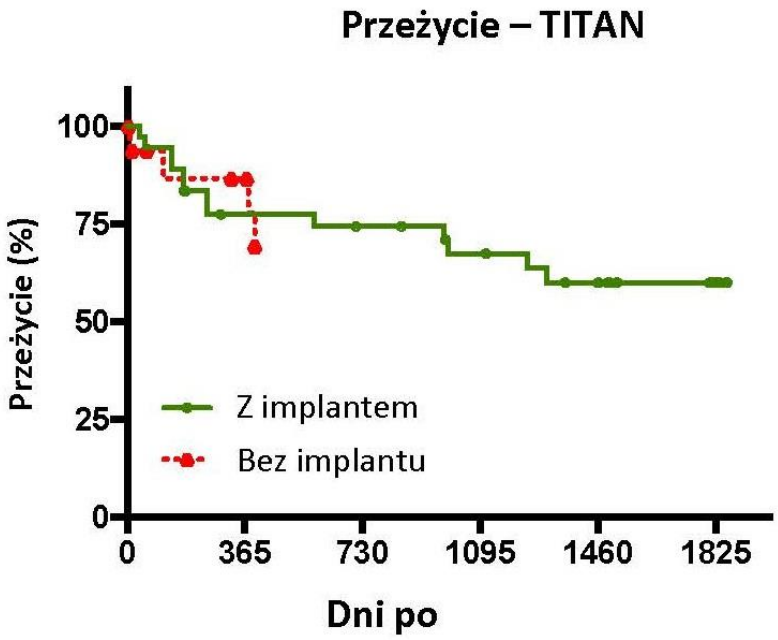
* Údaje obsažené v tabulce se týkají všech pacientů, kteří byli sledováni po dobu 365 dnů od procedury, nebo pacientů, u kterých se v průběhu 365±30 dnů od procedury dostavil hlavní nežádoucí účinek.
** Pro celkový počet pacientů s úspěšně zavedeným implantátem i u pacientů s neúspěšně zavedeným implantátem bylo spočítáno 95% CI.
*** Srovnání pacientů s implantátem a bez implantátu. Pro porovnání celkového podílu pacientů, kteří v průběhu 365±30 dnů utrpěli hlavní nežádoucí účinek, byla vypočtena p hodnota Fisherova testu.

U pacientů s implantátem došlo po roce pouze k 5 dalším úmrtím.

- Dvě (2) z těchto úmrtí byly zjištěny po provedení 2ročního prošetření a tři (3) po provedení 3ročního prošetření.
- Příčina smrti tří (3) z těchto úmrtí nesouvisela s implantovaným zařízením. Příčina smrti zbývajících dvou (2) úmrtí nebyla rodinnými členy pacienta i přes několik žádostí sdělena.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obrázek 7.2: Křivka přežití klinického testu TITAN

Kromě úmrtnosti nedošlo k žádným dalším dlouhodobým hlavním nežádoucím účinkům. S ukončením studie nebyl zjištěn výskyt žádných pozdních infarktů myokardu.

Na konci 5letého prošetření studie bylo z 36 pacientů s implantátem:

- 15 pacientů živých
- 13 pacientů zemřelo
- 8 pacientů nebylo možné dále vysledovat (1 @1M, 2 @12M, 2 @18M, 2 @36M a 1 @48M)

Integrita zařízení

Klinický test TITAN začal s náborem pacientů v únoru 2009 a k poslednímu prošetření došlo v únoru 2014.

Problémy s integritou zařízení (zlomené drátky) CARILLON XE2 zaznamenala společnosti Cardiac Dimensions v klinickém testu TITAN jen u malé míry pacientů. Přerušené drátky jsou možným rizikem, které je jasně popsané v protokolu testu TITAN, v návodu k požití a v informovaném souhlasu pacienta.

Ztráta integrity zařízení nebyla spojena s žádným nežádoucím účinkem a zařízení CARILLON jsou nadále implantovány u 5 z 9 pacientů, jejichž zařízení se průběhu 5letého sledování zlomilo, přičemž v souvislosti se porušením zařízení nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Údaje o účinnosti

Tato zpráva o výsledku rozboru uvádí údaje o účinnosti u všech pacientů (pacienti s implantátem i bez implantátu) zaznamenané v době 12 měsíců od procedury.

Účinky zařízení CARILLON na hodnocení MR

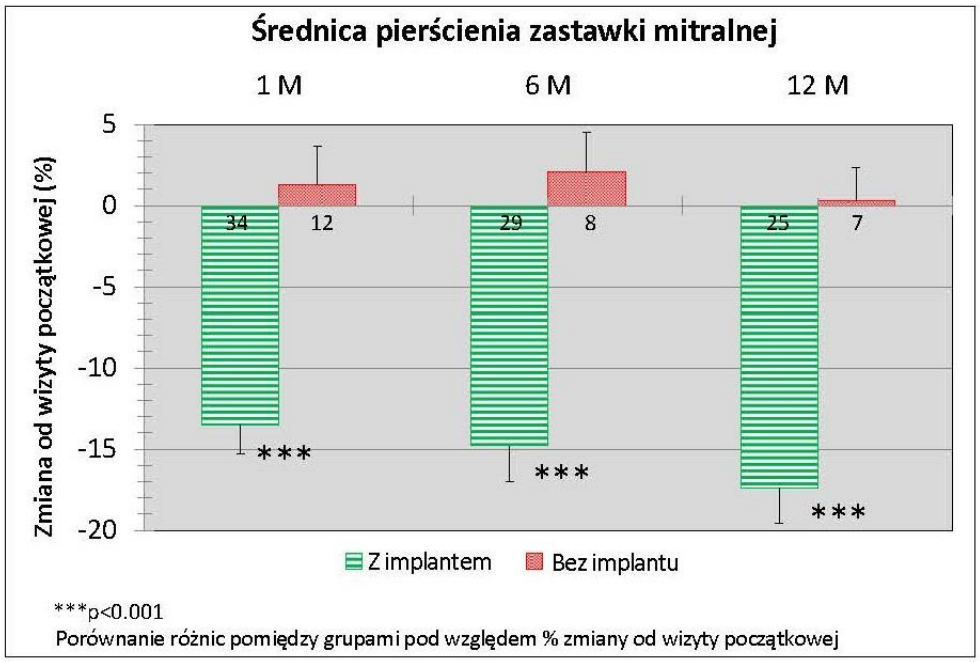
U skupiny pacientů s implantátem došlo v průběhu 1 měsíce k výraznému zmenšení anulárního průměru (měřeno v anteroseptálně-posterolaterální rovině), a to o 13,5 % od

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

výchozího bodu. Dané zmenšení anulárního průměru přetrvalo i v průběhu prošetření po 6 a 12 měsících.

U skupiny pacientů bez implantátu naopak v průběhu prošetření po 12 měsících nebyla zjištěna žádná změna nebo mírný nárůst anulárního průměru. Rozdíl ve změně anulárních průměru mezi skupinami byl v průběhu všech následných vyšetření pacientů výrazně statisticky odlišný (P < 0,001).

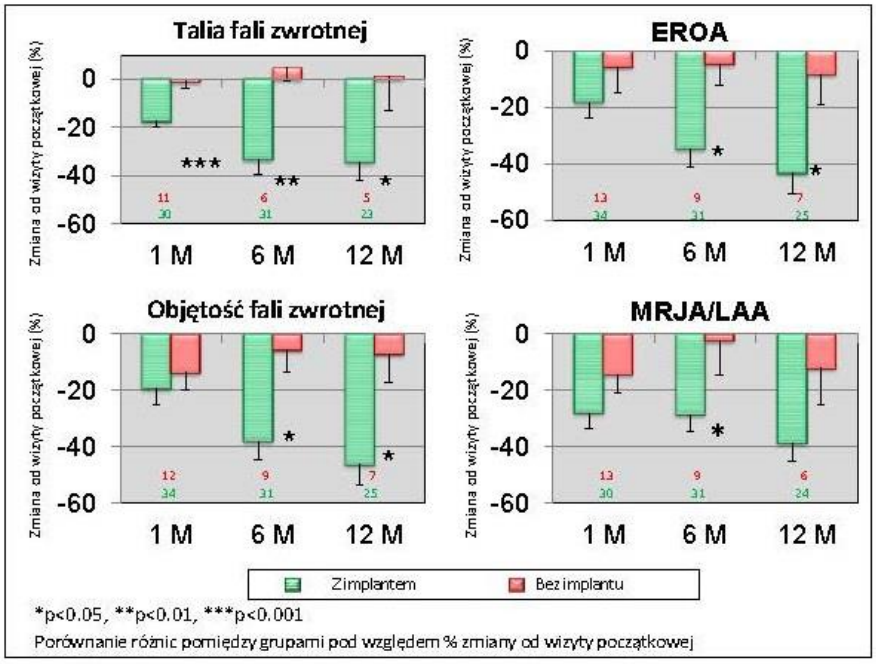


Obrázek 7.3: Mitrální anulární průměr – pacienti s implantátem vs. pacienti bez implantátu

Ze všech čtyř klíčových echokardiografických indexů MR - plochy regurgitačního ústí (EROA), vena contracta, regurgitačního objemu (RV) a regurgitační frakce (RF) - za 1 měsíc od procedury vyplynulo zmenšení od výchozího bodu pohybující se v rozmezí od -17 % až -28 %. Hodnota těchto změn všech parametrů klesala i nadále po 12 měsících (zmenšení o -34 % až -46 %). U skupiny pacientů bez implantátu naopak došlo k nárůstu všech parametrů MR.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



Obrázek 7.4: Parametry mitrální regurgitace - pacienti s implantátem vs. pacienti bez implantátu

Celkový stupeň MR se u 81 % pacientů s implantátem, jejichž výchozí stupeň MR byl 3+ nebo 4+, od výchozího bodu snížil za 1 měsíc na pouhých 45 % a za 12 měsíců na pouhých 20 %. Po 12 měsících se většina pacientů (80 %) nacházela na stupni MR 2+ nebo lepším. Důležité je zmínit, že 12 % (3/25) z pacientů s implantátem po 12 měsících nevykazovalo žádné nebo pouze stopové množství MR (stupeň MR 0).

U žádného z pacientů s implantátem nebyla v průběhu následných vyšetření zjištěna jakákoli známka systolického anteriorního pohybu nebo mitrální stenózy.

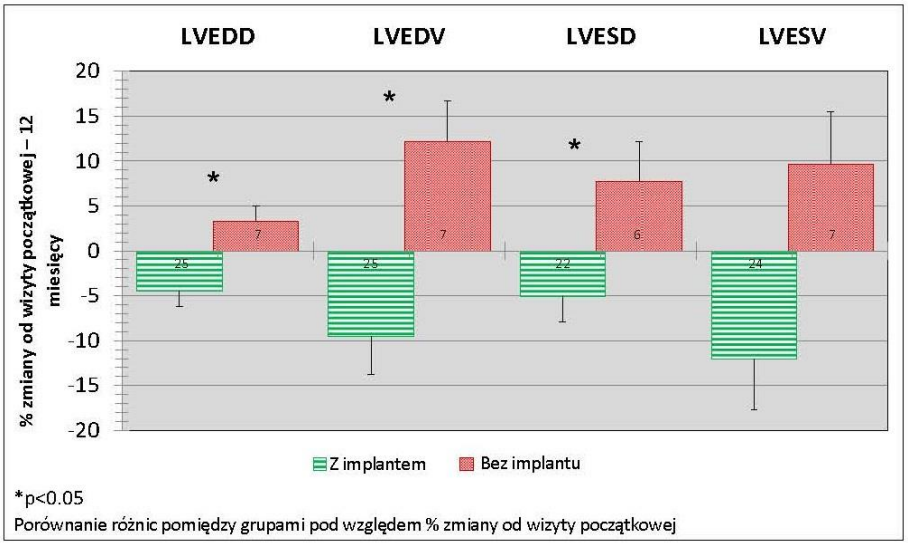
Účinky zařízení CARILLON na hemodynamické vyšetření

U skupiny pacientů s implantátem došlo v porovnání s výchozím bodem ke snížení průměrného ventrikulárního enddiastolického a endsystolického objemu. K největšímu poklesu došlo po 12 měsících, a to o -9,5 % a -12,1 % v uvedeném pořadí. To se odrazilo v nárůstech ejekční frakce levé komory o 18,7 % za 12 měsíců. Tyto změny naznačují reverzní remodelaci levé komory jako odpověď na redukci mitrální regurgitace.

U skupiny pacientů bez implantátu bylo v ostrém kontrastu po 12 měsících prokázáno další zvetšení jak levého ventrikulárního enddiastolického, tak endsystolického objemu o 12,2 % a 9,6 % příznačného pro selhání srdce.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL



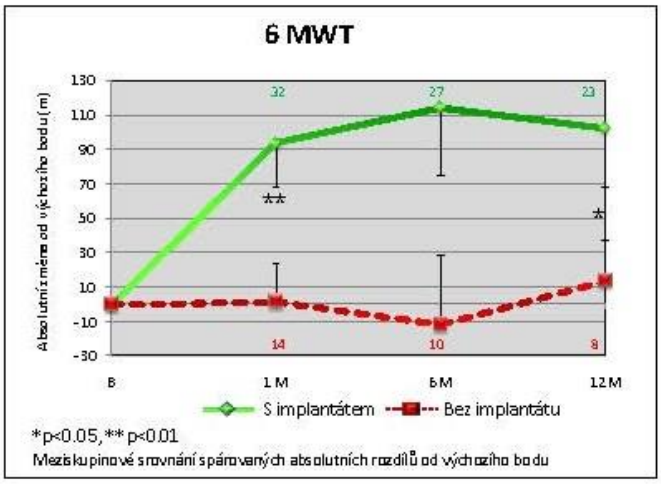
Obrázek 7.5: Rozměry levé komory – pacienti s implantátem vs. pacienti bez implantátu

Účinky zařízení CARILLON na funkční hodnocení

Účinky systému CARRILON Mitral Countour na zlepšení funkčnosti jsou popsány změnami třídy NYHA, tolerancí cvičení, měřeným testem šestiminutové chůze (6MWT) a kvalitou života (QOL) změřenou hodnocením KCCQ.

6MWT

Výsledky testu šestiminutové chůze u pacientů s implantátem prokázaly zlepšení ve všech časových ohledech. Střední absolutní nárůst ušlé vzdálenosti byl v porovnání s výchozím bodem po jednom měsíci o 34,5 % větší (93,7 metrů), po 6 měsících o 40,1 % (114,6 metrů) a po 12 měsících o 36,7 % (102,5 metrů).



Obrázek 7.6: Vzdálenost 6 minutové chůze – pacienti s implantátem vs. pacienti bez implantátu

U pacientů bez implantátu byla v porovnání s výchozím bodem po jednom měsíci střední absolutní změna po jednom měsíci pouhých 3,2 % (1,8 metrů), po 6 měsících došlo ke zkrácení

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

ušlé vzdálenosti o 5,4 % (11,5 metrů) a po 12 měsících k nárůstu o 1,4 % (13,9 metrů), z čehož u skupiny pacientů bez implantátu nevyplynulo žádné zlepšení schopnosti cvičení.

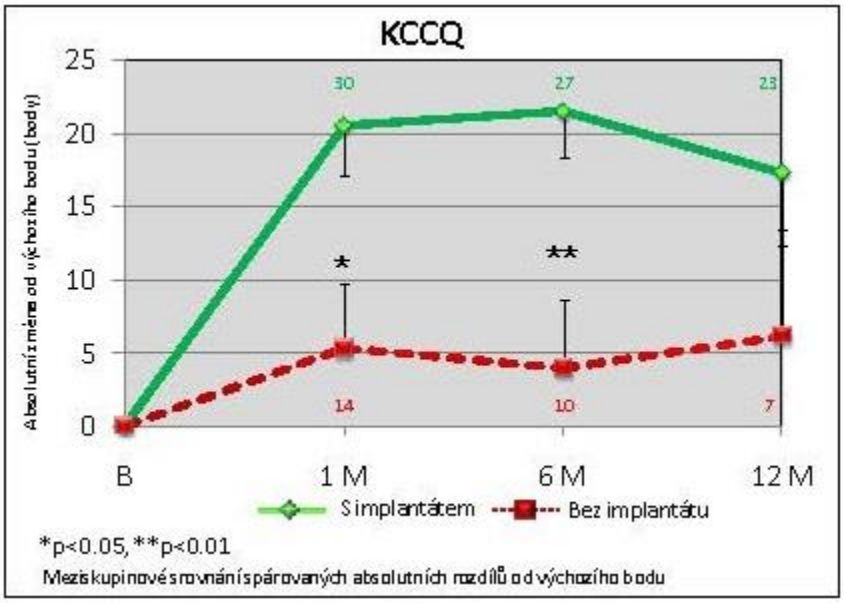
NYHA

U třídy NYHA u pacientů s implantátem došlo oproti výchozímu bodu ke zlepšení, 84,4 % pacientů po 1 měsíci vykázalo pozitivní posun alespoň a jednu třídu NYHA; daný posun alespoň a jednu třídu NYHA byl zachován rovněž po 6 a 12 měsících, a to u 75,9 % a 76 % pacientů v uvedeném pořadí.

Skupina pacientů bez implantátu naopak vykázala zlepšení o jednu třídu NYHA u pouhých 15,4 % pacientů po 1 měsíci, u pouhých 40 % pacientů po 6 měsících a 62,5 % pacientů po 12 měsících. Zlepšení po 12 měsících je pravděpodobně způsobeno malým počtem hodnotitelných údajů.

KCCQ

Údaje o kvalitě života těchto pacientů vykázaly průměrné 20bodové zlepšení 109 % po 1 měsíci, které se udrželo i po 6 (21,5 bodů, 73% zlepšení) a 12 měsících (17,3 bodů, 62% zlepšení). U skupiny pacientů bez implantátu byla zjištěna pouhá 5bodová změna po 1 měsíci a žádné další změny po 6 (4bodová změna) ani 12 měsících (6bodová změna).



Obrázek 7.7: Výsledek hodnocení kvality života – pacienti s implantátem vs. pacienti bez implantátu

8. Klinický test TITAN II

Klinický test TITAN II byl zahájen jako podpůrná studie ke zhodnocení upraveného zařízení CARILLON. Konkrétně měl stanovit, zda upravené zařízení vyřešilo nebo minimalizovalo míru integrity zařízení, zatímco by si i nadále zachovalo zlepšení v oblasti regurgitace mitrální chlopně, kde by vedlo k dalším zlepšením funkčnosti, a v oblasti levé ventrikulární hemodynamiky, které byly pozorovány v testu TITAN.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Vývoj klinického testu TITAN II

Stejně jako tomu bylo u klinického testu TITAN, hlavním cílem testu TITAN II bylo zhodnotit bezpečnost rozvinutí a implantace zařízení CARILLON do koronárního sinu/velké žíly srdeční u pacientů s funkční mitrální regurgitací (FMR). Mezi druhotné cíle patřilo vyhodnocení bezpečnosti zařízení z dlouhodobého hlediska a zhodnocení účinku zařízení na hemodynamické funkce a pacienta celkově.

Dohled na bezpečnost studie

Do studie byl zapojen Výbor pro sledování údajů o bezpečnosti (DSMB). Výbor DSMB ověřil údaje o bezpečnosti ve vztahu ke stanoveným kritériím v kontextu jiných doposud shromážděných údajů o bezpečnosti a ve vztahu k trvání platnosti studie. Výbor DSMB rovněž zhodnotil míru nežádoucích účinků a pokrok studie při výskytu neočekávaných nežádoucích účinků.

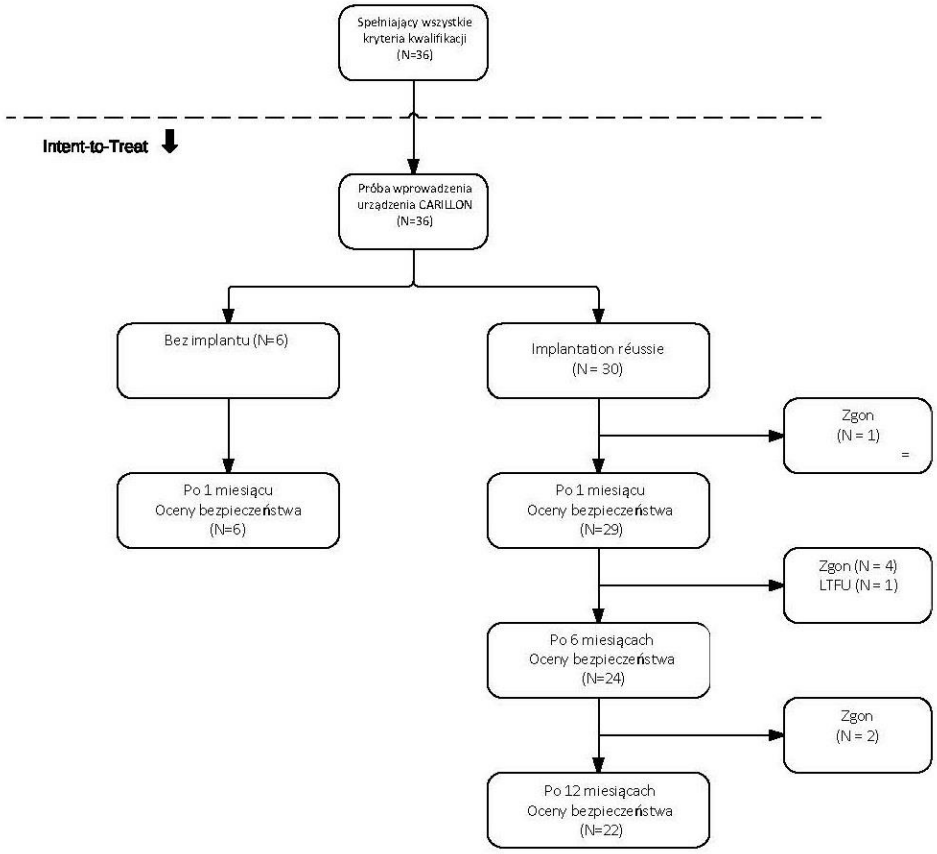
Statistická analýza

Údaje shromážděné v této studii byly zdokumentovány s použitím souhrnných tabulek a výčtů údajů jednotlivých pacientů. V příslušných případech je zaznamenáno testování statistické významnosti. Chybějící údaje nebyly nahrazovány.

Výsledky klinické studie TITAN II

Dispozice pacientů

Vývojový diagram dispozic všech pacientů, kteří byli do klinického testu TITAN II přijati, jsou uvedeny na obrázku 8.1 níže.



Obrázek 8.1: Dispozice pacientů testu TITAN II

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Populaci pacientů se záměrem léčby tvořilo celkem 36 pacientů. Z tohoto počtu byl systém CARILLON Mitral Contour úspěšně implantován 30 pacientům („pacienti s implantátem“) s 83% úspěšností implantace. Z celkového počtu neobdrželo trvalý implantát 6 pacientů („pacienti bez implantátu“). Pacienti bez implantátu byli i po propuštění nadále sledováni a před vyřazením ze studie u nich byly hodnoceny nežádoucí účinky po dobu 30 dnů. Pacienti s implantátem byli i proceduře sledování po dobu 12 měsíců, což je doba vymezená protokolem.

Z těchto 30 pacientů s implantátem:

- bylo u dvaceti dvou (22) pacientů k dosažení dostatečné redukce mitrální regurgitace, která vyústila v trvalé umístění zařízení CARILLON, bez jakéhokoli narušení koronární tepny zapotřebí pouze jednoho pokusu.
- u sedmi (7) pacientů bylo pro splnění požadavků trvalého umístění implantátu zapotřebí dvou pokusů.
- u jednoho (1) z pacientů bylo pro splnění požadavků trvalého umístění implantátu zapotřebí třech pokusů.

Ze 6 pacientů bez implantátu:

- u třech (3) pacientů proběhl pokus o zavedení implantátu, zařízení jim však nebylo implantováno z důvodu narušení koronární tepny.

ze zbývajících tří (3) pacientů proběhly u dvou (2) dva pokusy a zavedení implantátu a u jednoho pacienta tři pokusy o zavedení implantátu. Všem zmíněným pacientům nebylo zařízení implantováno z důvodu narušení koronární tepny.

Demografie pacientů

Klíčové demografie pacientů jak s implantáty, tak bez implantátů jsou shrnuty v tabulce 8.1.

Tabulka 8.1: Klíčové demografické charakteristiky

Charakteristika pacienta	Pacienti s implantáty (počet = 30)	Pacienti bez implantátu (počet = 6)
Věk, průměr a SD, roky	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Pohlaví, počet (%), muž		
Muž	70,0 % (21/30)	50,0 % (3/6)
Klasifikace NYHA, % (n)		
Třída I	0 % (0/30)	0 % (0/6)
Třída II	3,3 % (1/30)	16,7 % (1/6)
Třída III	90,0 % (27/30)	83,3 % (5/6)
Třída IV	6,7 % (2/30)	0,0 % (0/6)
6ti minutová chůze, průměr a SD, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Anamnéza, počet (%)		
Cukrovka	30,0 % (9/30)	33,3 % (2/6)
Vysoký tlak	70,0 % (21/30)	66,7 % (4/6)
Ischemická choroba srdeční	60,0 % (18/30)	33,3 % (2/6)
Koronární bypass	38,9 % (7/18)	0,0 % (0/2)
Ischemická kardiomyopatie	60,0 % (18/30)	50,0 % (3/6)
Počet selhání srdce v posledních 12 měsících, průměr	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

(SD)		

Většina pacientů byla mužského pohlaví, III. NYHA třídy, u nichž šestiminutová chůze odpovídala středně závaznému selhání srdce.

Charakteristiky zařízení CARILLON a procedury

Celková úspěšnost zařízení, implantátu a procedury jsou uvedeny v tabulce 8.2.

Úspěšnost implantátu byla definována jako**:**

- úspěšná trvalá implantace vyšetřovacího zařízení CARILLON. Úspěšnost implantátu byla dále byla kategorizována do případů vyžadujících pouze jeden pokus a případů vyžadujících více než jeden pokus.

Celková úspěšnost implantace byla 83%, přičemž 30 z 36 pacientů obdrželo trvalý implantát. U 73 % případů (22/30) zavedených implantátu bylo dosaženo redukce MR a implantování na první pokus. Ve zbývajících 8 případech se zařízení podařilo úspěšně získat zpět (z důvodu narušení koronární tepny) a následný pokus(y) měl za následek uspokojivé MR výsledky umožňující trvalou implantaci.

Tabulka 8.2: Úspěšnost zařízení a procedury

Charakteristiky pacienta	**Populace se záměrem léčby (počet = 36)**
Úspěšnost implantace	83,3 % (30/36)
Na první pokus	73,3 % (22/30)
Vyžadující >1 pokus	26,7 % (8/30)

Na zmíněných 36 pacientech, kteří implantační proceduru podstoupili, bylo provedeno celkem 47 pokusů o implantaci. U osmi (8) pacientů (27 %) z celkové populace 30 pacientů byl zapotřebí více než jeden pokus. Co se týče populace pacientů bez implantátu, více než jeden pokus o zavedení implantátu byl zapotřebí u dvou (2) z 6 pacientů (33 %).

Bezpečnost – Hlavní nežádoucí účinky

Mezi hlavní nežádoucí účinky se řadí především bezpečnost systému CARILLON Mitral Contour. Tyto nežádoucí účinky byly označeny jako hlavní nežádoucí účinky (MAE). Bezpečnost byla hodnocena jako 30denní míra (nebo den propuštění z nemocnice, cokoli z těchto dvou možností bylo delší) hlavních nežádoucích účinků s následujícími smíšenými koncovými ukazateli:

- Smrt
- Infarkt myokardu
- Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok
- Embolizace zařízení
- Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením (např. infekce/septikemie související se zařízením).

30 denní míra hlavních nežádoucích účinků populace se záměrem léčby je uvedena v tabulce 8.3.

Tabulka 8.3: Hlavní výsledky bezpečnosti po 30 dnech – populace se záměrem léčby

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Primární koncový ukazatel bezpečnosti: < 30 dnů po proceduře (nebo po propuštění z nemocnice)	Populace se záměrem léčby (počet = 36)
Hlavní nežádoucí účinky	**2,8 % (1/36)**
Smrt	2,8 % (1/36)
Infarkt myokardu	0 % (0/26)
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/36)
Embolizace zařízení	0 % (0/36)
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/36)

* Mezi pacienty se záměrem léčby se řadí všichni pacienti, kteří se zúčastnili studie a u nichž došlo k pokusu a implantaci zařízení CARILLON (jak pacienti s implantátem, tak bez implantátu).

Za 30 dnů činila míra výskytu hlavních nežádoucích účinků u populace se záměrem léčby 2,8 % (1/36). Zmíněná míra odpovídá jednomu úmrtí pacienta (pacient 802-001), přičemž anamnéza daného pacienta zahrnovala kardiomyopatii, II. třídu NYHA, atriální fibrilaci, implantabilní kardioverter-defiblirátor, koronární bypass, infarkt myokardu, kouření a hyperlimidémii. K úspěšnému zavedení zařízení CARILLON došlo 28. března 2012. Pacient zemřel 14. dubna 2012 na následek začínající infekce/zánětu GIT, který v kombinaci se stávajícím vážným selháním srdce pacienta, dřívějším narušením funkce ledvin a slabou srdeční rezervou způsobil multisystémovou srdeční dekompenzaci vedoucí ke smrti pacienta. Tento nežádoucí účinek nebyl vyhodnocen jako související s procedurou ani se zařízením.

V tabulce 8.4 jsou zobrazeny hlavní výsledky bezpečnosti (30denní míra hlavních nežádoucích účinků) rozdělené mezi skupinami s implantátem a bez implantátu. Z výsledků vyplývá, že po 30 dnech se míra hlavních nežádoucích účinků u populace s implantátem rovnala 3,3 % (1/30). U populace bez implantátu nebyly v průběhu 30 dnů zjištěny žádné hlavní nežádoucí účinky. Procedura CARILLON se tudíž může pochlubit velmi dobrým profilem bezpečnosti.

Tabulka 8.4: Hlavní výsledky bezpečnosti po 30 dnech – srovnání pacientů s implantátem a bez implantátu

Primární koncový ukazatel bezpečnosti: < 30 dnů po proceduře (nebo po propuštění z nemocnice)	Pacienti s úspěšně zavedeným implantátem (počet = 30)			Populace bez implantátu* (N = 6)		
	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem
Hlavní nežádoucí účinky	**0 % (0/30)**	**0 % (0/30)**	**5,9 % (1/30)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**
Smrt	0 % (0/30)	0 % (0/30)	5,9 % (1/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
MI	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Embolizace zařízení	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

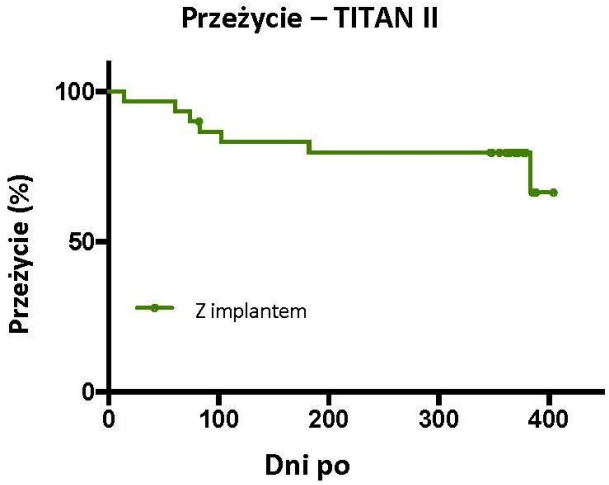
Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Celková míra hlavních nežádoucích účinků (veškeré hlavní nežádoucí účinky této zprávy) u pacientů s implantátem je uvedena v tabulce 8.5. Míra hlavních dlouhodobých nežádoucích účinků činila u pacientů s implantátem 23,3 % (7/30 pacientů). Všechny tyto nežádoucí účinky vyústily ve smrt pacienta, nicméně ani jeden z účinků dle rozhodnutí nesouvisel s procedurou ani zařízením.

Tabulka 8.5: Dlouhodobé bezpečnostní výsledky – pacienti s implantátem

Celkem hlavních nežádoucích účinků*	Populace s implantátem (počet = 30)		
	Podíl		
	Související se zařízením	Související s procedurou	Celkem
Hlavní nežádoucí účinky	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Smrt	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
MI	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Srdeční perforace vyžadující zákrok katetrem nebo chirurgický zákrok	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Embolizace zařízení	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Výskyt chirurgického nebo perkutánního koronárního zákroku souvisejícího se zařízením	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

* Zahrnuje všechny pacienty s implantátem, které v průběhu konečné uzávěrky údajů pro tuto studii 23. září 2014 postihl hlavní nežádoucí účinek.



Obrázek 8.2: Křivka přežití klinického testu TITAN II

Integrita zařízení

U dvaceti devíti (29) ze 30 pacientů studie Titan II s úspěšně zavedeným systémem CARILLON Mitral Contour nedošlo v průběhu období sledování po proceduře k prasknutí kotvy drátku. V průběhu 3měsíčního sledování po proceduře došlo k jednomu prasknutí kotvy implantátu, k němuž s největší pravděpodobností došlo v důsledku opětovného rozvinutí po vyjmutí implantátu, což je v rozporu s návodem k použití a lékařskou průpravou.

Účinky zařízení CARILLON na hodnocení MR

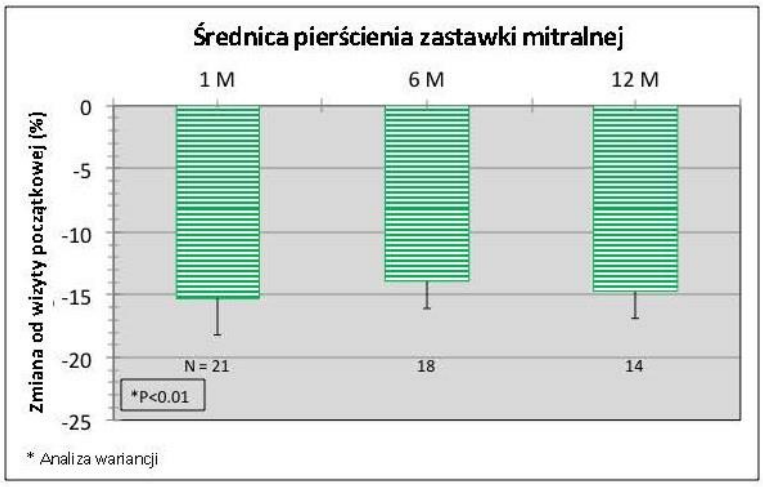
Účinky systému CARILLON Mitra Contour na parametry MR odvozené z echokardiografie (hodnoceny ve výchozím bodě, po 1, 6 a 12 měsících od procedury) pacientů s implantátem jsou uvedeny níže.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Mitrální anulární průměr

Mitrální anulární průměr (měřený v anterospetálně-posterolaterální rovině) se v průběhu jednoho měsíce zmenšil o 15,3 % od výchozího bodu. Zmenšení anulárního průměru přetrvalo také po 6 a 12 měsících. Tato změna mitrálního anulárního průměru je obdobná změně zjištěné v předchozí studii TITAN.



Obrázek 8.3: Mitrální anulární průměr - změna od výchozího bodu

Parametry MR

Celkový stupeň MR u skupiny pacientů s implantátem se od výchozího bodu zlepšil natolik, že celkový počet 64 % pacientů, kteří byli ve výchozím bodě na stupni +3 nebo +4, se za jeden měsíc snížil na 42 % a po 12 měsících na pouhých 25 %.

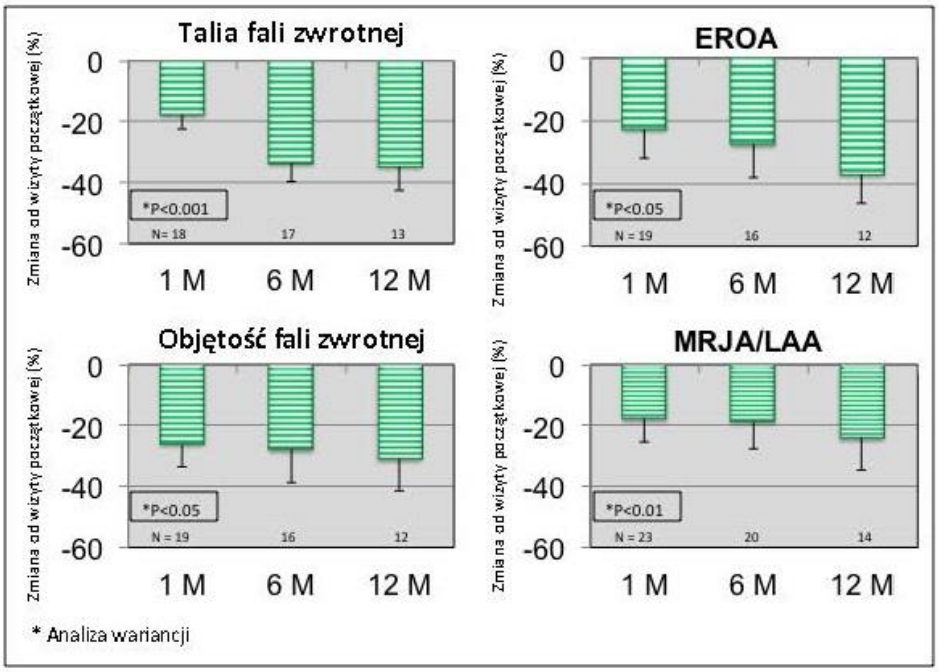
Po dvanácti měsících se většina pacientů (75 %) nachází na stupni MR 2+ nebo lepším (nižším). Důležité je zmínit rovněž, že 13 % z pacientů po 12 měsících nevykazovalo žádné nebo pouze stopové množství MR (stupeň MR 0).

Ze čtyř klíčových echokardiografických indexů MR - vena contracta, plochy regurgitačního ústí (EROA), regurgitačního objemu (RV) a plochy jetu MR/levé síňové plochy (MRJA/LAA) - za 1 měsíc vyplynulo zmenšení od výchozího bodu pohybující se v rozmezí od -17 % až -25 %.

Tyto změny u všech parametrů klesaly i nadále po 12 měsících (zmenšení o -24 % až -37 %).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

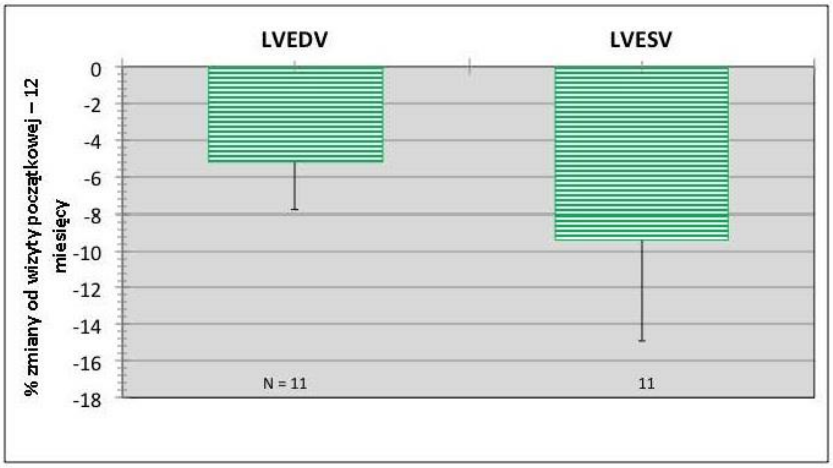


Obrázek 8.4: Kvantitativní parametry mitrální regurgitace – změna od výchozího bodu

U žádného z pacientů s implantátem nebyla v průběhu následných vyšetření zjištěna žádná známka systolického anteriorního pohybu nebo mitrální stenózy.

Účinky zařízení CARILLON na hemodynamické vyšetření

V porovnání s výchozím bodem došlo ke snížení průměrného levého ventrikulárního enddiastolického (LVEDV) a endsystolického objemu. K největšímu poklesu o -5,2 % a -9,4 % došlo po 12 měsících. To se odrazilo v nárůstech ejekční frakce levé komory o 18,7 % za 12 měsíců. I když tyto změny nejsou statisticky významné, naznačují reverzní remodelaci levé komory jako odpověď na redukci mitrální regurgitace.



Obrázek 8.5: Objemové parametry levé komory – změna od výchozího bodu

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Účinky zařízení CARILLON na funkční hodnocení

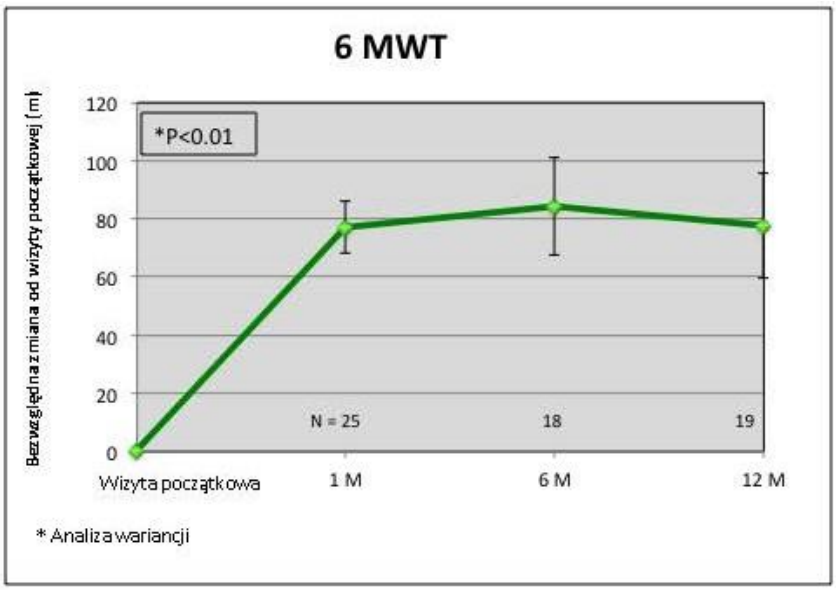
Účinky systému CARILLON Mitral Contour na zlepšení třídy NYHA a toleranci cvičení měřené testem šestiminutové chůze jsou uvedeny níže.

NYHA

U třídy NYHA došlo oproti výchozímu bodu k následujícímu zlepšení, 79,3 % pacientů po 1 měsíci vykázalo pozitivní posun alespoň o jednu třídu NYHA; posun alespoň a jednu třídu NYHA byl zachován rovněž po 6 a 12 měsících, a to u 83,3 % a 77,3 % pacientů v uvedeném pořadí.

6MWT

Test šestiminutové chůze prokázal po 1 měsíci od procedury okamžité zlepšení, které trvalo i po 12 měsících od výchozího bodu. Střední absolutní nárůst ušlé vzdálenosti byl v porovnání s výchozím bodem po jednom měsíci o 28,4% větší (77,3 metrů), po 6 měsících o 27,2% (84,3 metrů) a po 12 měsících o 26,4% (77,6 metrů).



Obrázek 8.6: Vzdálenost ušlá po 6 minutách chůze – změna od výchozího bodu

XIII. Definice

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

Symboly použité na sestavě rukojeti a jejich definice jsou uvedeny níže:

Symbol	Definice
	Pozor, viz návod k použití
	Symbol ovládání
	Symbol zajištění
	Symbol uvolnění

Symboly použité na štítku výrobku a jejich definice jsou uvedeny níže:

Symbol	Definice
	Nepoužívejte opakovaně – pouze pro jednorázové použití
	Nepoužívejte, je-li obal poškozený
	Datum použitelnosti
	Metoda sterilizace - ethylenoxid
	Číslo šarže
	Číslo v katalogu (číslo modelu)
http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Přečtěte si pokyny pro používání tohoto webu
	Výrobce
	Podmíněně bezpečný při MRI

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL

XIV. Výrobce

Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. N.E.
Kirkland, Washington, 98033, U.S.A.
Telefon: +1 425-605-5900
Fax: +1 425-605-5901

Patent- http://www.cardiacdimensions.com/company/IP.html

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Control Copy
DCO 16-2284
8/30/2016
ORIGINAL