Système de contour mitral CARILLON® (XE2)

Instructions d'utilisation

CE 0344

Fabricant :
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd NE
Kirkland, WA 98033
États-Unis

Représentant CE :
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretfoton
Evesham
Worcestershire WR 11 7 JJ
Royaume Uni

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Instructions d'utilisation

Système de contour mitral CARILLON® (XE2) de Cardiac Dimensions®, Inc.

I. Description du système

Le système de contour mitral CARILLON® (CMCS™) de Cardiac Dimensions®, Inc est un appareil médical et comprend les éléments suivants :

1) Un implant exclusif destiné au placement permanent dans le sinus coronaire (SC)/la grande veine coronaire (GVC)
2) Un système de pose, de style cathéter, qui consiste en un cathéter de pose CMCS en courbe (diamètre externe de 3,2 mm) et une poignée

L'implant est attaché à la poignée et est transmis par le cathéter de pose CMCS vers la veine coronaire le long de l'aspect postéro-latéral de l'anneau mitral. L'implant est conçu pour remodeler l'anneau mitral afin de réduire la dilatation annulaire et la régurgitation mitrale.

Les composantes spécifiques du système de contour mitral CARILLON sont décrites ci-dessous.

- **Implant**

  L'implant XE2 est fabriqué de nitinol et de titane et en différentes grandeurs avec différentes tailles d'ancrage afin d'accommoder l'anatomie veineuse de chaque individu. L'implant est composé d'un ancrage distal (positionné dans la GVC), d'un ancrage proximal (positionné dans le SC), d'un ruban connecteur (joignant les deux ancrages), d'un tube de sertissage proximal ainsi que d'un tube de sertissage distal. La bosse de verrouillage et la tête de flèche aident à fixer leurs œillets respectifs en position verrouillée (Figure 1.1). L'implant est conçu pour être déployé, tendu et fixé dans la veine coronaire.

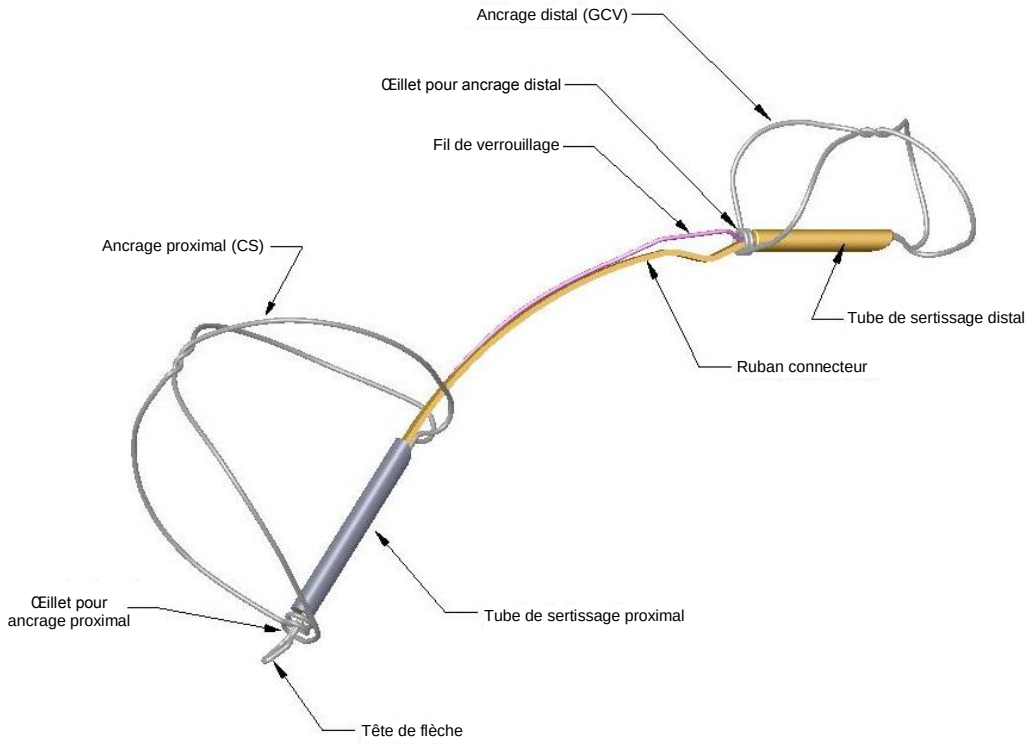

Figure 1.1 : Implant CARILLON XE2 (le dispositif réel est de couleur argent uniforme)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- **Système de pose**

  Cathéter de pose CMCS :

  Le cathéter de pose facilite l'entrée par voie percutanée d'un cathéter de mesure, la fixation de la cartouche, la pose de l'implant, l'engagement du mécanisme de verrouillage de l'ancrage distal et le retrait de l'implant (si nécessaire).

  Le cathéter de pose est composé d'une gaine en tresse métallique de polymère renforcé avec un connecteur Luer en « Y » et supportera une pression d'injection maximale de 1 700 KPa (246 psi). Le bout de cathéter est radioopaque. Le cathéter de pose est courbé à l'extrémité distale et a un diamètre externe de 3,2 mm et une longueur efficace de 70 cm. Le diamètre intérieur est de 2,5 mm et acceptera un fil-guide de 0,89 mm (0,035 po) ou un outil de diagnostic avec un diamètre extérieur 7F (2,3 mm) ou un cathéter béquillable (Figure 1.2)

  Le port droit est utilisé pour l'avancement et le retrait de l'appareil de mesure ainsi que pour l'introduction de l'implant. Le port de côté peut être utilisé pour l'injection d'un produit de contraste radioopaque.

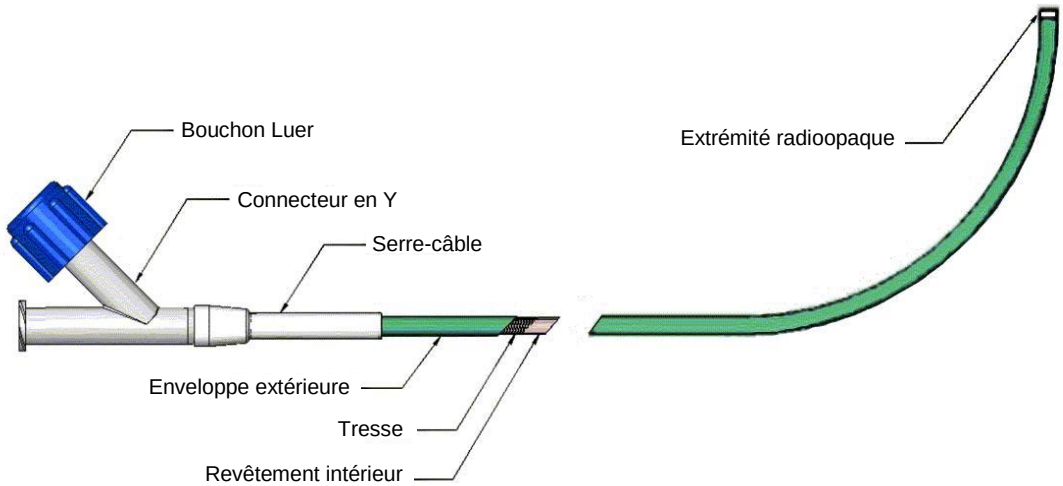

Figure 1.2 : Cathéter de pose CMCS

Poignée :

La poignée est composée d'une cartouche, d'une gaine/poussoir et d'une poignée avec une fenêtre pour la cartouche, des boutons tournants et un déclenchement de sécurité (Figure 1.3). L'extrémité distale de la cartouche (Luer mâle) se connecte au raccord Luer du port droit sur l'extrémité proximale du cathéter de pose.

- Dans son emballage, la cartouche contient l'implant, pliée en position déverrouillée dans la lumière de la cartouche. Elle contient également la portion distale de la gaine/poussoir connectée à l'implant. Durant la pose, l'implant est manuellement poussé depuis la cartouche et ensuite à l'intérieur du cathéter de pose.
  - La gaine/poussoir est composée d'un fil à freiner et d'un fil d'ancrage, d'un poussoir ainsi que d'une gaine polymérique pour verrouiller l'ancrage proximal. La combinaison du poussoir et des fils aident lors du placement, déploiement et découplage de l'implant depuis la poignée. Ils fournissent un mécanisme pour assurer que l'implant est fixé avec la poignée jusqu'au moment approprié pour le découplage (en utilisant le déclenchement de sécurité et bouton de relâche).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- La poignée facilite le déploiement, le verrouillage, le découplage et le retrait de l'implant. Ceci est accompli en tournant les boutons permettant des mouvements contrôlés du cathéter de pose, de l'implant, de la gaine/poussoir et du mécanisme de découplage. Le déclenchement de sécurité doit être retiré avant le découplage de l'implant de la poignée.

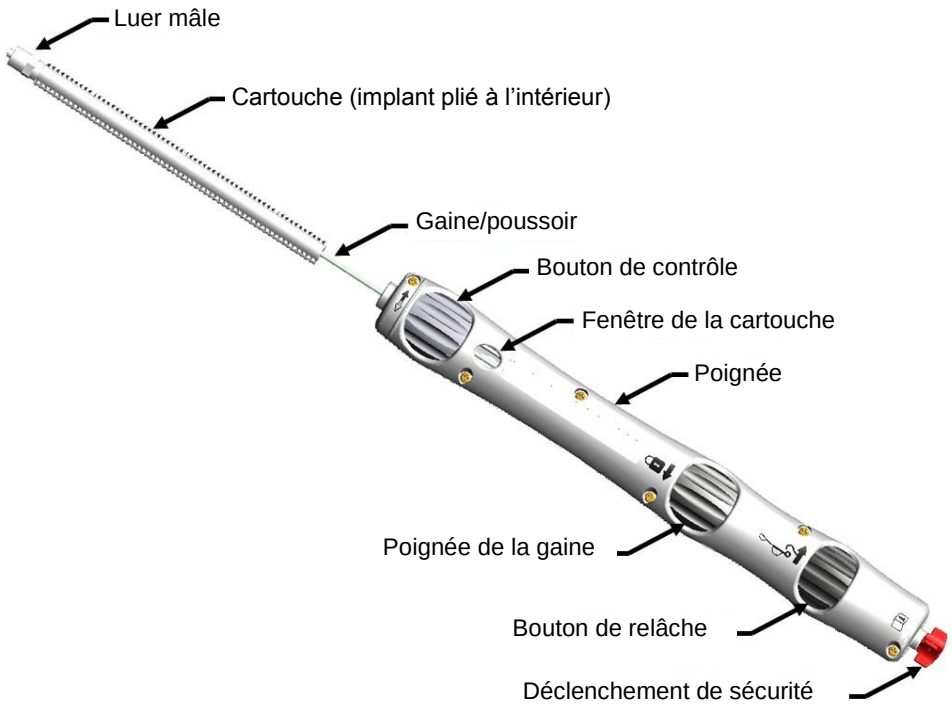

Figure 1.3 : Poignée CARILLON

II. Directives d'utilisation

Le système de contour mitral CARILLON est conçu pour être utilisé chez les patients avec une régurgitation mitrale fonctionnelle.

III. Contre-indications

L'utilisation du système de contour mitral CARILLON est contre-indiquée pour :

- Les patients avec un appareil existant dans le SC/GVC
- Les patients qui ont eu un remplacement de la valve mitrale ou qui ont reçu l'implantation d'un anneau d'annuloplastie mitrale

IV. Exigences d'utilisateur

Le système de contour mitral CARILLON n'est conçu que pour être utilisé par des médecins ayant une expertise dans les techniques de cathétérisme vasculaire et qui ont été formés sur l'utilisation appropriée du système CARILLON.

Le placement de l'implant ne devrait être effectué que dans des établissements où les chirurgies d'urgence peuvent être planifiées rapidement.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

V. Avertissements

- Si le patient éprouve un blocage auriculo-ventriculaire au troisième degré ou une asystolie à tout moment pendant la procédure, mettre fin à la procédure.
- Si les entretoises de l'ancrage distal s'effondrent accidentellement par l'avancement précoce au cours de la pose du cathéter à la torsion DA, reprendre et retirer l'implant complet. Voir l'étape 5 – Reprendre l'implant.
- L'implant ne peut être repris par la poignée s'il est déjà découplé de la poignée.
- Si, à tout moment durant la procédure, une phlébographie coronarienne démontre la preuve d'une dissection veineuse cliniquement significative dans la zone cible de l'implant, mettre fin à la procédure d'implantation et surveiller le patient.
- Si, à tout moment durant la procédure, une phlébographie coronaire ou un échocardiogramme montre des preuves d'une perforation veineuse cliniquement significative, mettre fin à la procédure d'implantation. Surveiller le patient pour un risque d'épanchement péricardique et évaluer la nécessité d'un drainage péricardique.
- Si un tissu veineux dénudé cliniquement significatif est observé sur une composante du système de contour mitral CARILLON après la reprise de l'implant, mettre fin à la procédure. Surveiller le patient pour un risque d'épanchement péricardique.
- Si le placement de l'implant cause un changement significatif sur l'électrocardiogramme (ECG), reprendre et retirer l'implant.
- Si le placement de l'implant cause une diminution importante de la dimension de l'artère coronarienne cliniquement significative, insensible à la nitroglycérine intracoronarienne, reprendre et retirer l'implant. Confirmer un retour à la dimension artérielle de base.

VI. Risques

La procédure du système de contour mitral CARILLON nécessite une coronarographie et, de ce fait, les risques associés avec la procédure pour le système de contour mitral CARILLON comprennent les mêmes risques que ceux associés avec une coronarographie de diagnostic ainsi que les risques associés avec la pose, le placement permanent et la reprise de l'implant CARILLON dans le système veineux coronaire.

Les risques potentiels associés avec la procédure du système de contour mitral CARILLON incluent, mais sans s'y limiter :

- Réaction allergique
- Angine de poitrine
- Rétrécissement aortique
- Hémorragie
- Arythmie du cœur
- Tamponnade cardiaque
- Traumatisme de la carotide
- Lésions nerveuses chroniques
- Mort
- Dénudation du tissu veineux

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- Dissection, perforation ou rupture d'un vaisseau coronaire
- Embolie de l'air, du tissu, un dispositif ou thrombus
- Hématome
- Détérioration hémodynamique
- Fracture de l'implant
- Incapacité à placer l'implant de façon permanente
- Infection
- Inflammation
- Manque de réduction de la régurgitation mitrale
- Perte de réduction de la régurgitation mitrale
- Sténose mitrale
- Infarctus du myocarde
- Ischémie myocardique
- Occlusion d'un vaisseau coronaire
- Un épanchement péricardique
- Pneumothorax
- Une exposition prolongée au rayonnement fluoroscopique
- Insuffisance rénale
- AVC
- Ablation chirurgicale de l'implant
- Nécrose tissulaire
- Pénétration tissulaire
- Accident ischémique transitoire
- Réaction vasovagale
- Érosion vasculaire
- Spasmes vasculaires

VII. Précautions

Précautions générales

- Entreposer toutes les composantes du système de contour mitral CARILLON dans leur emballage dans un endroit frais et sec.
- Inspecter les emballages avant l'utilisation. Ne pas utiliser une composante si son sachet est endommagé ou ouvert ou si les contenus semblent endommagés.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- **À USAGE UNIQUE SEULEMENT.** Ne pas stériliser de nouveau ou réutiliser l'implant, le cathéter de pose ni la poignée. La double stérilisation ou nettoyage peut compromettre le rendement du système de contour mitral CARILLON. La réutilisation peut entraîner la fracture ou la déformation de l'implant. La réutilisation peut aussi compromettre le déploiement, la reprise et la force de verrouillage de l'ancrage. Aucun autoclave.
- Utiliser le produit avant la date « Utiliser avant » affichée sur l'étiquette de l'appareil.
- Utiliser une technique stérile lors de la manipulation du système de contour mitral CARILLON.

Précautions spécifiques à la sélection du patient

- Les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire doivent subir une échographie transoesophagienne avant l'intervention pour écarter tout caillot dans l'appendice auriculaire gauche et limiter le risque de développer une thromboembolie causée par la plicature des tissus.
- Les patients ayant une sensibilité au nickel, titane ou nickel/titane (nitinol) peuvent avoir une réaction à l'implant.
- Le placement permanent de l'implant peut affecter les procédures cardiaques futures telles qu'une intervention coronarienne percutanée ou le placement d'une sonde de stimulation dans le sinus coronaire pour la thérapie de resynchronisation. L'encapsulation de l'implant doit être envisagée avant de procéder aux futures interventions sur le sinus coronaire.
- Les patients ayant une maladie du système de conduction, particulièrement ceux avec un blocage de la branche gauche, devraient être considérés pour un rythme VR transveineux temporaire avant la cathétérisation du sinus coronaire.
- Les patients avec une circulation de l'artère gauche dominante ou codominante peuvent être plus susceptibles de subir une compression aiguë transitoire de l'artère coronaire au cours de la procédure.
- Les patients qui ont d'importantes calcifications annulaires mitrales peuvent être moins susceptibles d'avoir une réduction de la régurgitation mitrale.
- Les patients atteints d'une non-compaction ventriculaire gauche
- Les patients souffrant d'une compression veineuse hyperdynamique : lorsqu'une partie du lumen du sinus coronaire se contracte entièrement au cours du cycle cardiaque.

Précautions spécifiques à la procédure d'implantation

- Le placement de l'implant ne devrait être effectué que dans des établissements où les chirurgies d'urgence peuvent être planifiées rapidement.
- Ne cathétériser que la veine jugulaire interne de droite pour l'introduction du système de contour CARILLON.
- L'extrémité distale de l'ancrage distal doit être placée à au moins 9 cm de l'ostium du SC.
- Prévoir le dimensionnement précis de la veine coronaire et la sélection appropriée de l'implant.
- Ne pas forcer l'avancement ni retirer le système de contour mitral CARILLON lorsque vous ressentez de la résistance. Déterminer la cause de la résistance avec un examen fluoroscopique ou par d'autres moyens.
- Toujours avancer le cathéter de pose CMCS par-dessus un cathéter avec un diamètre extérieur de 6F ou 7F tel qu'un angiocathéter de diagnostic (MPA) ou un cathéter béquillable.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

REMARQUE : un cathéter 7F est préféré à un 6F, car il limite la transition luminale entre le cathéter de diagnostic et le cathéter de pose CMCS.

- Suivre les protocoles de la norme des interventions d'anticoagulation en cardiologie lorsque vous utilisez le système de contour mitral CARILLON.
- Minimiser la flexion de la poignée et du cathéter de pose durant l'avancement, la pose, le déploiement ainsi que durant la reprise.
- Ne pas placer l'implant dans un endroit qui pourrait compromettre l'intégrité de l'endoprothèse vasculaire de l'artère coronaire. Utiliser l'angiographie coronaire afin de vérifier s'il y a obstruction de l'artère coronaire dans le cadre de la procédure d'implantation.
- Confirmer que les deux ancrages sont verrouillés avant le découplage de l'implant depuis la poignée.
- Penser à reprendre et à retirer l'implant si l'emplacement final de l'implant n'est pas dans l'anatomie du sinus coronaire destiné, si les ancrages ne se verrouillent pas ou si la forme des fils d'ancrage de l'implant semble sévèrement déformée.
- Ne pas réutiliser le cathéter de pose, la poignée ou l'implant pour essayer une fois de plus la procédure d'implantation.

Précautions spécifiques aux soins postopératoires

- Utiliser une gestion appropriée des soins postopératoires ainsi qu'après la sortie de l'hôpital afin de prévenir une infection.

VIII. Procédure d'implantation

AVERTISSEMENT :	**Si le patient subit un blocage auriculo-ventriculaire au troisième degré ou une asystolie à tout moment pendant la procédure, arrêter la procédure.**

1. Préparation pour la procédure

a. Effectuer un échocardiogramme de procédure de base.

b. Cathétériser une artère périphérique avec une gaine d'introduction pour les injections dans l'artère coronaire.

c. Cathétériser la veine jugulaire interne de droite avec une gaine d'introduction vasculaire 10F. Ne pas utiliser une veine différente pour l'accès.

d. Administrer l'héparine au patient et maintenir l'héparinisation adéquate tout au long de la procédure conformément aux protocoles d'anticoagulants selon la norme interventionnelle en cardiologie pour les cathétérismes de diagnostic.

e. Effectuer des artériographies de base sur les coronaires de droite et de gauche pour :
   i. Évaluer une maladie artérielle pertinente
   ii. Enregistrer les dimensions artérielles de base ainsi que les motifs d'écoulement
   iii. Noter l'emplacement de l'ostium du SC durant la phase veineuse de l'injection

2. Accès veineux coronarien

a. Fixer une valve hémostatique rotative (VHR) à un cathéter de diagnostic formé d'un diamètre externe de 6F (2,0 mm) ou 7F (2,3 mm) (p. ex. MPA-1 ou MPA-2) et rincer le cathéter avec une solution saline héparinée.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

b. Insérer un fil-guide à pointe souple de 0,89 mm (0,035 po) dans le VHR et à l'intérieur du cathéter de diagnostic.

c. Attacher la valve hémostatique rotative dans le port droit du cathéter de pose au diamètre externe CMCS (3,2 mm) et rincer le cathéter avec une solution saline héparinée.

d. Insérer et avancer l'assemblage de cathéter/fil de diagnostic dans le VHR sur le cathéter de pose CMCS.

e. Insérer l'assemblage d'accès entier dans la gaine introductive veineuse 10F.

f. Cathétériser le sinus coronaire (SC) en utilisant le système télescopique du cathéter de pose CMCS, du cathéter de diagnostic 6F ou 7F formé et du fil-guide à pointe souple. Utiliser la phase veineuse de l'artériographie précédente en tant que guide angiographique pour la canulation de l'ostium du SC.

g. Avancer le fil-guide dans le SC et la GVC à l'intérieur de la veine interventriculaire antérieure (VIA).

h. Avancer le cathéter de diagnostic par-dessus le fil-guide à la jonction GVC/VIA.

i. Avancer le cathéter de pose CMCS par-dessus le cathéter de diagnostic à la jonction GVC/VIA.

j. Retirer le cathéter de diagnostic et le fil-guide depuis le cathéter de pose CMCS.

k. Confirmer le reflux dans le cathéter de pose CMCS, indiquant une position luminale du bout de cathéter. Si nécessaire, retirer le cathéter de pose jusqu'à ce que le reflux se produise.

l. Comme méthode alternative d'accès au sinus coronaire, charger un cathéter béquillable 7F (2,3 mm) de diamètre externe (avec ou sans lumière fil-guide) à travers le VHR dans le cathéter de pose CMCS. Cathétériser le SC avec le cathéter béquillable 7F. Avancer le cathéter béquillable 7F (par-dessus le fil-guide, le cas échéant) à la jonction GVC/VIA. Avancer le cathéter de pose CMCS par-dessus le cathéter béquillable à la jonction GVC/VIA. Retirer le cathéter béquillable 7F depuis le cathéter de pose CMCS. Confirmer le reflux dans le cathéter de pose CMCS, indiquant une position luminale du bout de cathéter. Si nécessaire, retirer le cathéter de pose jusqu'à ce que le reflux se produise.

3. Emplacement cible de l'implant et sélection de l'implant

a. Avancer un fil-marqueur gradué ou un cathéter de mesure (p. ex. 5F [1,7 mm] de diamètre externe du cathéter de mesure en centimètres ou un appareil semblable) à travers le VHR et au bout du cathéter de pose CMCS pour la longueur de la veine et les mesures du diamètre.

b. Effectuer une phlébographie de contraste à bas volume et pression basse dans le cathéter de pose CMCS afin de vérifier que le bout du cathéter n'est pas situé dans une veine à branche latérale ou ne provoque pas l'occlusion de la lumière de la veine. Rétracter le cathéter de pose CMCS, si nécessaire. Si la position du cathéter est appropriée, effectuer et enregistrer une phlébographie de contraste à travers le cathéter de pose pour opacifier l'anatomie veineuse et noter la position de la jonction GVC/VIA, de l'ostium du SC et pour déterminer la longueur combinée du SC/GVC. Les phlébographies devraient être enregistrées dans des projections suffisantes afin de visualiser la géométrie veineuse. Considérer LAO/caudal, RAO/caudal et AP/caudal. La dernière artériographie et phlébographie de suivi doivent être dans la position LAO/caudal (ou AP/caudal) afin de pouvoir marquer l'écran fluoroscopique en vue du placement de l'ancrage sans déplacer la table ou l'amplificateur d'image tant que le système de contour mitral Carillon n'est pas entièrement dégainé et verrouillé.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Si l'ostium du SC est inadéquatement visualisé avec la phlébographie effectuée depuis la GVC, considérer répéter la phlébographie avec le cathéter de pose CMCS dans le SC.

Alternativement, effectuer la phlébographie du SC dans la projection du caudal LAO avant la cathétérisation de la GVC. Après la phlébographie du SC, continuer de cathétériser la GVC tel que décrit dans la section 2.

c. Si le cathéter de pose CMCS doit être avancé afin d'être plus près de la jonction GVC/VIA, retirer le cathéter de mesure et réinsérer le cathéter de diagnostic ainsi que le fil-guide (ou le cathéter béquillable [et le fil-guide, s'il est présent]) dans le cathéter de pose CMCS.

MISE EN GARDE :	**Avancer toujours le cathéter de pose CMCS par-dessus un cathéter de diagnostic ou béquillable 6F ou 7F.**

d. Effectuer une artériographie, dans les vues RAO et LAO caudal, à l'aide du cathéter de mesure positionné sur le cathéter de pose CMCS afin de déterminer la relation des artères coronaires au SC/GVC. Retirer le cathéter de mesure.

e. Les zones ciblées pour l'implant sont déterminées en considérant la longueur de la veine, la géographie de la veine, l'emplacement des branches de côté de la veine, les valves veineuses, la tortuosité veineuse, la compression veineuse dynamique, l'emplacement des artères coronaires ainsi que l'endoprothèse de l'artère coronaire.

f. Utiliser la projection fluoroscopique ainsi qu'un cadre ou des cadres phlébographiques démontrant les diamètres afin de mesurer les diamètres de la veine dans la zone cible pour l'implantation. Calculer la moyenne des mesures de trois diamètres espacés également afin de déterminer le diamètre moyen de la GVC dans l'ancrage distal de 1,5 cm - 2 cm de la zone ciblée. Si les phlébographies des projections complémentaires suggèrent une veine ovale, considérer faire la moyenne des diamètres des veines depuis ses projections complémentaires afin de prendre en compte l'anatomie veineuse asymétrique. Déterminer le diamètre du SC à trois positions sur une zone d'ancrage proximal ciblée de 2 cm. Marquer l'écran du moniteur (Figure 3.2) afin d'indiquer les cibles d'ancrage distal et proximal.

REMARQUE : ne pas déplacer la table ou l'amplificateur d'image une fois que l'écran du moniteur a été marqué ou veiller à ce que la table ou l'amplificateur d'image puisse revenir à la position présente lorsque le moniteur est marqué. Si nécessaire, envisager d'utiliser des repères anatomiques pour aider la remise à la position d'origine de la table et de l'amplificateur d'image.

i. Ne pas placer un ancrage distal dans un segment de la veine avec une moyenne de moins de 3,5 mm.

ii. Ne pas placer un apex d'ancrage proximal à l'emplacement d'une veine avec un diamètre plus grand que 13,5 mm.

iii. L'extrémité distale de l'ancrage distal doit être placée à au moins 9 cm de l'ostium du SC.

MISE EN GARDE :	**Si le cathéter de pose cause une distension veineuse localisée, ne pas mesurer le diamètre à l'endroit de la distension.**

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

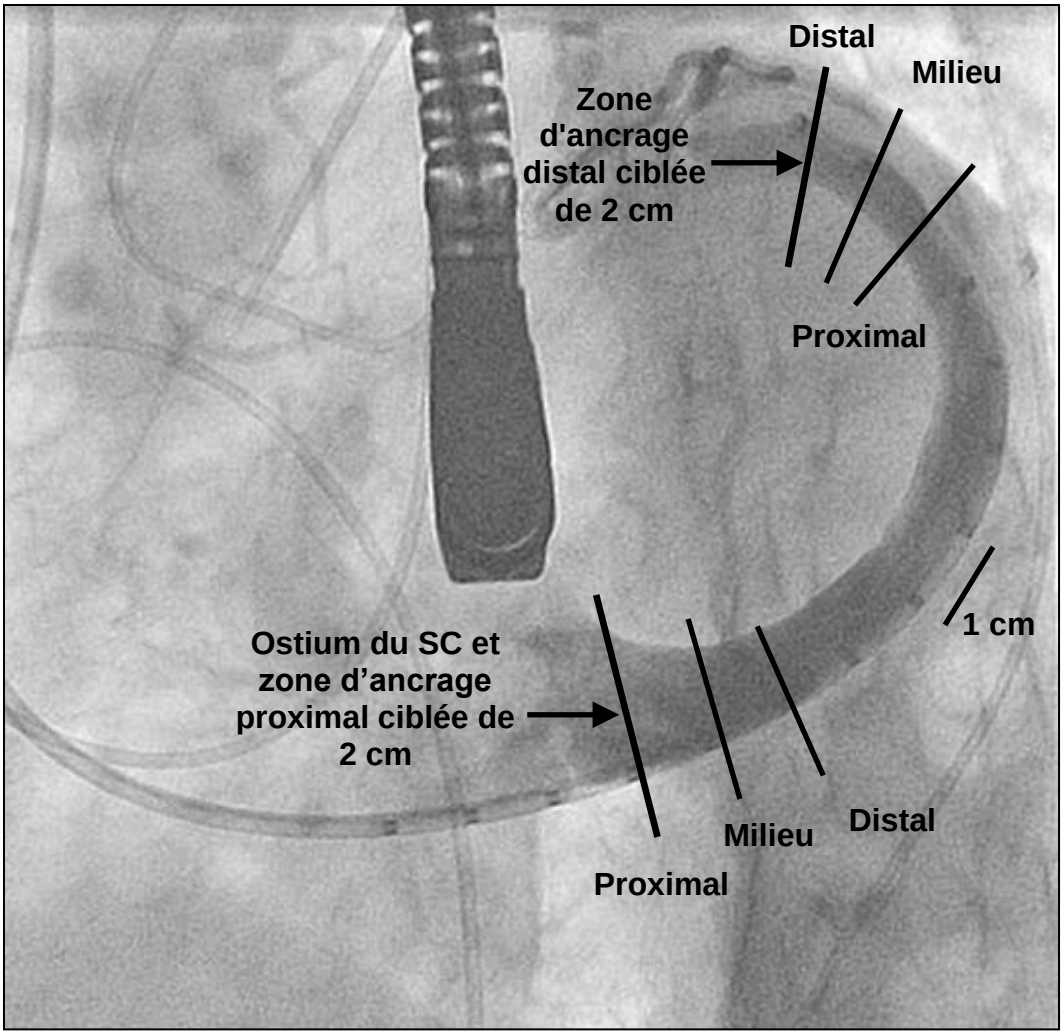

Figure 3.1 : Phlébographie du GVC/SC – Taille de la veine

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

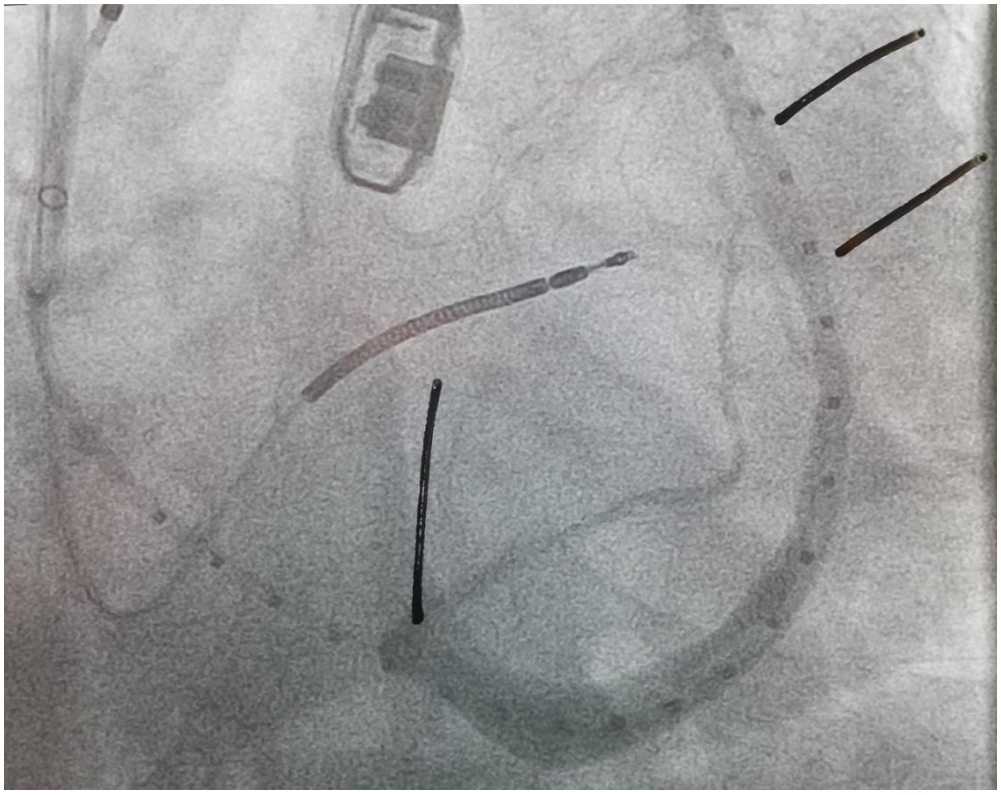

Figure 3.2 : Écran du moniteur marqué pour le placement de l’ancrage

g. Sélectionner un implant approprié selon les diamètres des veines et la longueur de la veine disponible. La longueur de la veine disponible est déterminée par la longueur totale de la veine (ostium du SC à la jonction GVC/VIA), les diamètres de la veine, la géométrie de la veine et l'anatomie artérielle pertinente. La longueur de la veine disponible peut être moindre que la longueur totale de la veine.

   Le tableau 3.1 contient les recommandations des mesures pour l'ancrage. Voici les recommandations pour le choix de la longueur d'un implant :

   - Si la longueur de la veine disponible est de ≤ 12 cm, utiliser un implant de 60 ou 70 mm de longueur pour le premier essai
   - Si la longueur de la veine disponible est de ≥ 13 cm, utiliser un implant de 80 mm de longueur pour le premier essai sauf si le placement de l’ancrage distal est à moins de 12 cm de l’ostium du SC (pour éviter une artère coronaire par exemple)
   - Si des essais additionnels d'implantation sont effectués, l'une ou l'autre peut être choisie
   - Veuillez noter que les implants avec un ancrage distal de 13 ou 14 mm ne sont disponibles que dans les longueurs de 70 ou 80 mm.

Tableau 3.1 : Mesures d'ancrage recommandées pour le CARILLON XE2

Moyenne de diamètre de la GVC dans la zone ciblée d'ancrage distal (mm)	Hauteur de l'ancrage distal (GVC) (mm)	Moyenne de diamètre du SC dans la zone ciblée d'ancrage proximal (mm)	Hauteur de l'ancrage proximal (SC) (mm)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

3,5 à 3,9	7	6,0 à 6,9	12
4,0 à 4,4	8	7,0 à 7,9	14
4,5 à 4,9	9	8,0 à 8,9	16
5,0 à 5,6	10	9,0 à 10,9	18
5,7 à 6,3	11	11,0 à 13,5	20
6,4 à 7,2	12		
7,3 à 7,8	13		
7,9 à 8,4	14		

4. Implantation de l'appareil

a. Retirer soigneusement la poignée et la cartouche du plateau d'emballage et ne laisser pas la cartouche bouger par rapport à la poignée. Veiller à ce que l'implant reste dans la cartouche et ne soit pas sorti prématurément. Si l'implant est partiellement sorti de la gaine par inadvertance lors de la manipulation, l'appareil doit être remplacé par un neuf.

b. Après avoir retiré la poignée et la cartouche de l'emballage, tourner le bouton de verrouillage de la gaine dans le sens horaire, à l'opposé de la flèche de verrouillage noire (Figure 4.1) en veillant à ce que la gaine de verrouillage proximal soit entièrement rétractée.

Figure 4.1 : Tourner en sens opposé le bouton de verrouillage de la gaine

c. Retirer le VHR à partir du port droit du cathéter de pose CMCS et connecter le Luer mâle à l'extrémité distale de la cartouche vers le cathéter de pose (Figure 4.2)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Figure 4.2 : Connecter la cartouche au port droit du cathéter de pose

d. Avancer l'implant à l'extérieur de la cartouche et à l'intérieur du cathéter de pose en avançant manuellement la gaine/poussoir à l'extrémité proximale de la cartouche. Pousser à l'intérieur par petits incréments (incréments de 1 - 2 cm) afin de ne pas plier la gaine/poussoir (Figure 4.3). Continuer l'avancement de la gaine/poussoir jusqu'à ce que la poignée ainsi que la cartouche se rencontrent.

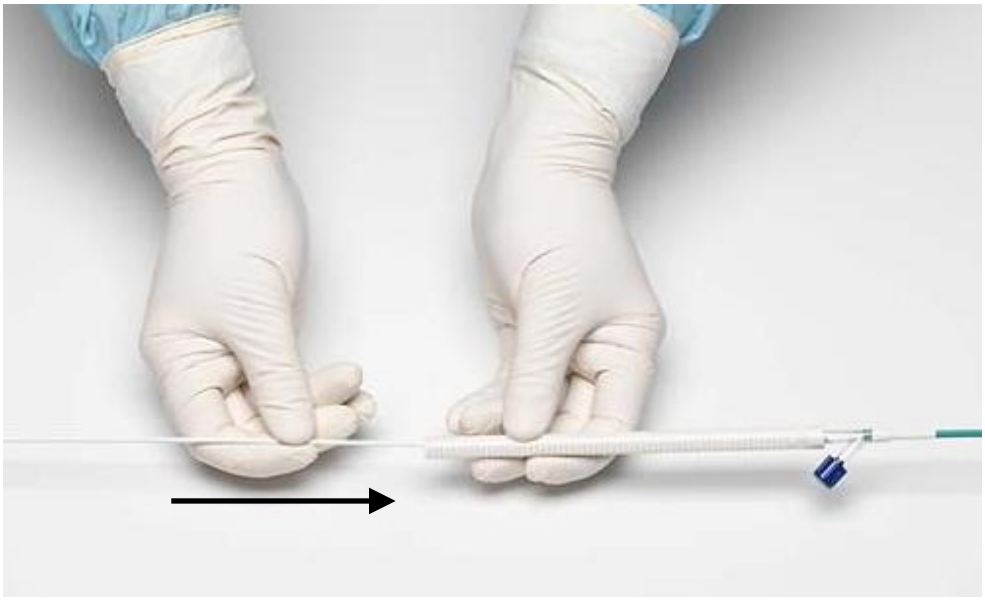

Figure 4.3 : Avancer l'implant dans le cathéter de pose

e. Insérer l'extrémité proximale de la cartouche à l'intérieur de la prise distale de la poignée et tourner le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire afin d'engager la cartouche. Lors de la rotation du bouton de contrôle et de l'engagement de la cartouche, veiller à ce que le cathéter de pose reste dans une position fixe au niveau de la gaine introductrice. Arrêter de tourner le bouton de contrôle lorsque l'extrémité proximale de la cartouche est visible dans la fenêtre de la cartouche (Figure 4.4).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Figure 4.4 : La cartouche est visible dans la fenêtre de la poignée de la cartouche

ATTENTION : Les étapes suivantes d'implantation de l'appareil (f-p) doivent être effectuées sous guidage fluoroscopique.

f. Déployer l'ancrage distal dans l'emplacement ciblé dans la GVC en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire jusqu'à ce que l'ancrage distal soit exposé. Généralement, il faut tirer doucement sur la poignée et le cathéter de pose durant le pivotement du bouton de contrôle afin de poser parfaitement l'ancrage distal de l'emplacement ciblé. Continuer de tourner le bouton de contrôle dans la même direction jusqu'à ce que l'œillet de l'ancrage distal soit complètement à l'extérieur du cathéter de pose (Figure 4.5).

Figure 4.5 : Tourner le bouton de contrôle pour déployer l'ancrage distal

g. Verrouiller l'ancrage distal à l'emplacement ciblé en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche blanche jusqu'à ce que le cathéter de pose pousse le rince-œillet contre le tube à sertir distal. Rétracter le cathéter de pose en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire afin de vérifier que l'œillet de l'ancrage distal reste fixé contre le tube à sertir dans la position verrouillée. Si nécessaire, tourner le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche blanche

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

afin d'avancer le cathéter de pose encore une fois, pour une autre tentative de verrouillage.

MISE EN GARDE : Lorsque l'ancrage distal est verrouillé, le pivotement additionnel du bouton de contrôle dans la direction de la flèche blanche provoquera la reprise de l'ancrage par le cathéter de

AVERTISSEMENT : Si les entretoises de l'ancrage distal s'effondrent accidentellement par l'avancement précoce au cours de la pose du cathéter à la torsion DA, reprendre et retirer l'implant complet. Voir l'étape 5 – Reprendre l'implant.

REMARQUE : Considérer l'administration de nitroglycérine intracoronaire afin d'exclure les spasmes vasculaires s'il y a un doute de compromis coronarien en raison de l'implant.

i. Rétracter le cathéter de pose vers l'extrémité distale du tube à sertir de l'ancrage proximal en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire. Pour s'assurer que l'ancrage proximal reste engainé dans le cathéter de pose, arrêter de tourner le bouton de contrôle lorsqu'environ 2 cm de la longueur de filetage exposée est visible sur la cartouche.

j. Placer une pression graduelle sur l'implant en tirant doucement sur la poignée et le cathéter de pose CMCS tout en stabilisant la gaine introductrice veineuse. Continuer à appliquer une légère pression jusqu'à ce que le tube à sertir de l'ancrage proximal se trouve à l'emplacement d'ancrage proximal ciblé (délimité sur l'écran fluoroscopique) dans le SC tel qu'indiqué par la fluorographie.

k. Ne pas tirer sur le tube à sertir de l'ancrage proximal à l'intérieur de l'atrium de droite. Utiliser la phase veineuse de l'artériographie afin d'aider à confirmer que l'ancrage proximal reste dans le sinus coronaire. Alternativement, injecter un contraste à travers l'orifice latéral du cathéter de pose afin d'évaluer la position du tube de sertissage de l'ancrage proximal par rapport à l'anatomie du SC. Il est important de s'assurer que la pression dans le système ne soit pas altérée lors de ces manœuvres.

REMARQUE : Avant de dégainer et de déployer l'ancrage proximal, effectuer des artériographies au besoin afin d'évaluer les dimensions et le flux artériel. S'il y a un impact significatif sur les dimensions ou le flux artériel non résolu en tirant la tension partiellement du système, relâcher la tension sur l'implant pour restaurer les dimensions artérielles. Reprendre et retirer l'implant. Si les vaisseaux coronaires sont cachés par une partie du dispositif CARILLON, envisager de réaliser des artériographies dans une autre projection, comme RAO caudal, afin de correctement visualiser les vaisseaux coronaires et le flux. Cette manœuvre nécessite une planification précise pour s'assurer que la table et l'amplificateur d'image reviennent au même emplacement lors du passage de la position RAO caudal à la position LAO caudal, afin de pouvoir placer l'ancrage proximal à l'emplacement prévu.

REMARQUE : Si l'ancrage distal glisse durant la tension, reprendre et retirer l'implant (voir l'étape 5 – Reprise de l'implant).

l. Tout en maintenant la pression sur la poignée et le cathéter de pose CMCS, déployer l'ancrage proximal à l'endroit ciblé dans le SC en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire. Ajuster la pression au besoin afin de maintenir l'ancrage proximal à l'emplacement ciblé. Continuer de tourner le bouton de contrôle jusqu'à ce que le pivotement arrête (Figure 4.6).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Figure 4.6 : Tourner le bouton de contrôle afin de déployer l'ancrage proximal

m. Verrouiller l'ancrage proximal à l'emplacement ciblé du SC en tournant le bouton de la gaine dans la direction indiquée par la flèche de verrouillage jusqu'à ce que la gaine pousse l'ancrage proximal contre le tube de sertissage proximal. Rétracter la gaine en pivotant le bouton de la gaine dans la direction inverse, à l'opposé de la flèche de verrouillage. Vérifier que l'ancrage proximal de l'œillet reste contre le tube de sertissage proximal dans la position de verrouillage. Pour mieux visualiser et confirmer le verrouillage de l'ancrage proximal, envisager de voir l'ancrage proximal dans une projection crânienne LAO Si nécessaire, tourner le bouton de la gaine dans la direction de la flèche de verrouillage afin d'avancer la gaine encore, pour une autre tentative de verrouillage (Figure 4.7).

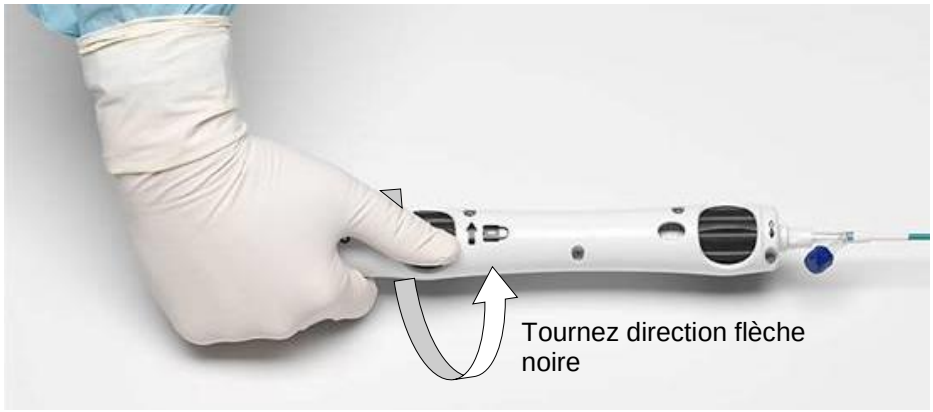

Figure 4.7 : Tourner le bouton de la gaine afin de verrouiller l'ancrage proximal

n. Retirer toute tension externe sur le système en avançant doucement le cathéter de pose dans la gaine d'introduction. Lorsqu'une tension externe excessive sur le système est éliminée, vérifier que l'implant ne se déplace pas vers ou dans le SG / la GVC.

o. Avant de découpler l'implant de la poignée, effectuer les étapes suivantes :

i. Évaluer l'hémodynamique et la stabilité du patient

AVERTISSEMENT :	**Si le placement de l'implant cause un changement significatif sur l'électrocardiogramme (ECG), reprendre et retirer l'implant.**
AVERTISSEMENT :	**Si le placement de l'implant cause une diminution importante de la dimension de l'artère coronarienne de façon cliniquement significative, reprendre et retirer l'implant. Confirmer un retour à la dimension artérielle de base.**

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

iii. Confirmer que les ancrages sont fixés en place à l'aide de plusieurs examens fluoroscopiques.

Des exemples d'ancrages verrouillés ou non verrouillés sont illustrés dans les figures 4.8 à 4.11.

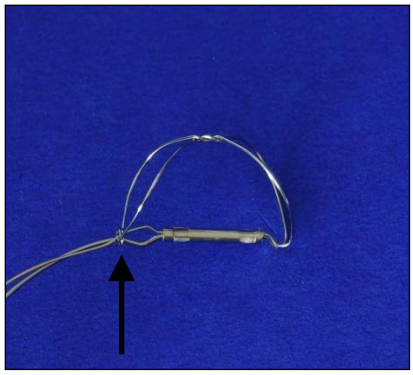

Figure 4.8 : Ancrage distal non verrouillé

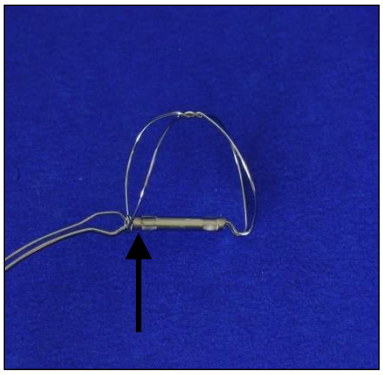

Figure 4.9 : Ancrage distal verrouillé

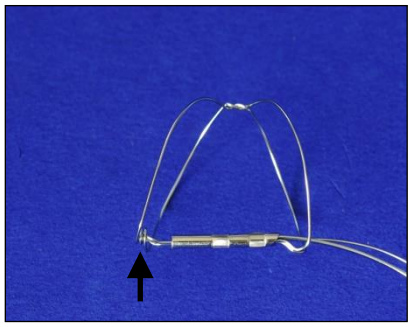

Figure 4.10 : Ancrage proximal non verrouillé

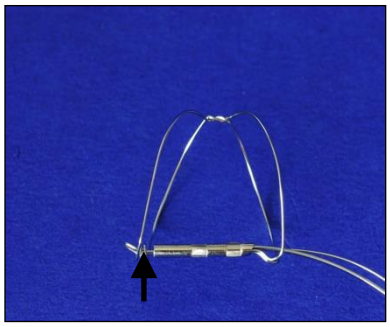

Figure 4.11 : Ancrage proximal verrouillé

iv. Effectuer un échocardiogramme pour quantifier la réduction RM.

AVERTISSEMENT : L'implant ne peut être repris par la poignée s'il est déjà découplé de la poignée.

Penser à reprendre et à retirer l'implant si l'emplacement final de l'implant n'est pas dans l'anatomie du sinus coronaire destiné ou si la forme des fils d'ancrage de l'implant semble sévèrement déformée (voir l'étape 5 – Reprendre l'implant).

p. Pour découpler l'implant du système de pose, tourner le bouton de déclenchement de sécurité rouge en direction de la flèche et retirer la sécurité de la poignée (Figure 4.12). Puis, tourner le bouton de relâche dans la direction indiquée par la flèche de découplage jusqu'à ce que l'implant soit complètement séparé de la poignée (Figure 4.13).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Figure 4.12 : Tourner et retirer le déclenchement de sécurité

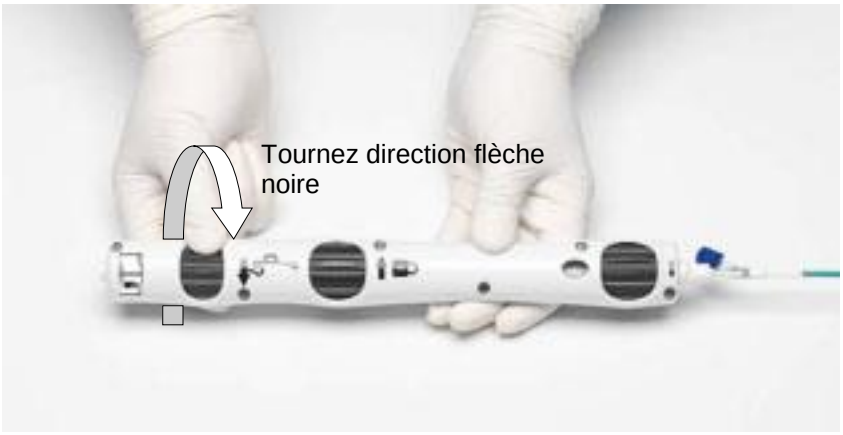

Figure 4.13 : Tourner le bouton de relâche pour découpler l'implant de la poignée

q. Retirer la poignée et le cathéter de pose CMCS de la gaine introductrice veineuse. Ne pas avancer le système lorsque l'implant a été découplé.

r. Retirer le système de pose.

5. Reprise de l'implant

Si les circonstances cliniques l'exigent, l'implant peut être retiré de la veine coronaire **avant** son découplage de la poignée. Reprendre et retirer l'implant si le rendement, l'apparence ou l'emplacement final de l'implant n'est pas satisfaisant.

a. Si l'ancrage proximal est déployé, tourner le bouton de la gaine dans la direction indiquée par la flèche de verrouillage jusqu'à ce que la gaine soit fixée contre le tube de sertissage proximal. Ne pas serrer trop fort. Puis, passer à (b). Si l'ancrage proximal n'a pas été déployé, passer directement à l'étape (d).

b. Tourner le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche blanche pour avancer le cathéter de pose CMCS sur les fils d'ancrage proximal (Figure 5.1).

c. Ensuite, retirer le cathéter d'environ 1 cm en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire, ce qui expose le bout des formes de fil de l'ancrage proximal au-delà du bout du cathéter de pose. Il s'agit ici de « normaliser » ou d'éliminer toute inversion du bout du cathéter de pose avant de prendre l'ancrage distal.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

d. Pour reprendre l'ancrage distal, tourner le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche blanche pour avancer le cathéter de pose CMCS sur tout l'implant. Éviter la pression excessive sur le système pendant la reprise en avançant manuellement le cathéter de pose au niveau de la gaine introductrice tout en tournant le bouton de contrôle. Il est possible de surveiller la pression sur le système par l'emplacement du tube de sertissage proximal.

Figure 5.1 : Tourner le bouton de contrôle afin de reprendre l'implant

REMARQUE : Si une résistance importante se produit durant la tentative de reprise de l'ancrage, retirer le cathéter d'environ 2 cm de l'ancrage en tournant le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche noire. Mettre de la pression sur la poignée ou sur le cathéter de pose CMCS pour redresser l'angle entre le cathéter de pose et l'ancrage. Tourner ensuite le bouton de contrôle dans la direction indiquée par la flèche blanche pour avancer le cathéter de pose et pour lancer la reprise de l'ancrage. Lorsque l'ancrage commence à s'effondrer, relâcher la pression supplémentaire sur le système en avançant manuellement le cathéter de pose au niveau de la gaine introductrice. Continuer ensuite à tourner le bouton de contrôle pour terminer la reprise.

e. Lorsque l'implant se trouve dans le cathéter de pose CMCS, débrancher la cartouche du cathéter de pose et stabiliser celui-ci. Tirer sur la poignée pour retirer l'implant complètement du cathéter de pose, laissant l'ancien cathéter de pose dans la veine coronaire et maintenant un accès. Une phlébographie peut être effectuée pour déceler une dissection veineuse. Alternativement, lorsque l'implant complet est dans le cathéter de pose, retirer la poignée et le cathéter de pose par la gaine introductrice veineuse.

AVERTISSEMENT : Si une phlébographie démontre une dissection veineuse importante ou une perforation suivant la reprise, ne pas tenter de placer un autre implant.

AVERTISSEMENT : Si un tissu veineux dénudé cliniquement significatif est observé sur une composante du système de contour mitral CARILLON après la reprise, ne pas placer un autre implant. Surveiller le patient pour un risque d'épanchement péricardique.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

f. Si une autre procédure est planifiée, répéter la procédure avec un nouveau cathéter de pose, une nouvelle poignée et un nouvel implant. Les composantes du système de contour mitral CARILLON ne doivent être utilisées qu'une seule fois. Si le cathéter de pose est demeuré dans la veine après la reprise, utiliser un fil-guide de longueur appropriée (p. ex., un fil-guide à pointe souple de 0,89 mm [0,035 po]) pour retirer le cathéter usagé et installer un nouveau cathéter de pose CMCS sur un cathéter de diagnostic à la prochaine tentative. Répéter la procédure d'implantation à partir de la section VIII, 3.

IX. Procédures de suivi

Les évaluations suivantes après la pose de l'implant sont recommandées :

- Une radiographie pulmonaire ou une radiocinématographie pour évaluer la position et l'intégrité de l'implant
- Un échocardiogramme pour évaluer la fonction du ventricule gauche (LV) ainsi que la régurgitation mitrale
- Un électrocardiogramme (ECG) pour évaluer la possibilité d'un éventuel infarctus du myocarde
- Les antécédents du patient pour évaluer la possibilité d'une ischémie

X. Compatibilité avec l'Imagerie par résonnance magnétique (IRM) : RM Conditionnelle

Les essais en milieu non clinique ont démontré que l'implant CARILLON XE2 est RM Conditionnelle selon la terminologie indiquée au standard F2503 de l'ASTM International. Il peut recevoir une IRM sous les conditions suivantes :

- Un champ magnétique statique de 3,0 Tesla
- Un champ magnétique spatial de 720 Gauss/cm
- Une moyenne du taux d'absorption spécifique maximal de 2,9 W/kg pour 15 minutes de balayage sur le corps complet

En essais non cliniques, l'implant CARILLON XE2 a reflété une hausse de la température de moins de, ou d'égale à, 2,3 °C au taux d'absorption spécifique maximal pour le corps complet de 2,9 W/kg, selon une évaluation calorimétrique de 15 minutes de balayage RM sur un système RM de 3,0 Tesla (3,0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, logiciel de 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).

La qualité de l'image RM peut être compromise si la région balayée est la même, ou très près, de la position de l'implant CARILLON XE2. Une optimisation des paramètres de l'imagerie par résonnance magnétique peut être nécessaire dans ces conditions. Les artefacts ont été mis sous absence de signal comme suit :

Séquence d'impulsions	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Taille d'absence de signal	1 951 mm^2	384 mm^2	2 279 mm^2	644 mm^2
Plan d'orientation	Parallèle	Perpendiculaire	Parallèle	Perpendiculaire

X. Stérilisation

L'implant, la poignée ainsi que le cathéter de pose sont fournis stériles et apyrogènes L'implant est chargé dans la cartouche et attaché à la poignée. Le cathéter de pose est emballé séparément. Toutes les composantes du système sont stérilisées avec de l'oxyde d'éthylène et ne sont que pour un USAGE UNIQUE SEULEMENT – NE PAS STÉRILISER DE NOUVEAU. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

XI. Conditions d'entreposage

Entreposer toutes les composantes du système de contour mitral CARILLON dans leur emballage dans un endroit frais et sec.

Ne pas utiliser après la date d'expiration.

XII. Informations relatives aux études cliniques

6. Présentation des études cliniques

Cette évaluation clinique comprend un résumé des résultats des essais cliniques prospectifs du système de contour mitral CARILLON.

Les résultats de l'étude AMADEUS ayant utilisé une ancienne version du système de contour mitral CARILLON ont été publiés dans Circulation.[1]

Les données cliniques présentées dans cette section comprennent des informations tirées des études cliniques de faisabilité TITAN et TITAN II.

Tableau 6.1 : Résumé des essais cliniques TITAN et TITAN II

Nom de l'étude et dates de recrutement	Type d'étude	Nom du dispositif	Principaux critères d'inclusion et d'exclusion	Paramètres	Nombre de sites et patients
TITAN [2] 2008 - 2009	Faisabilité. Prospective, non randomisée, à deux bras Suivi : visite initiale, 1 mois, 6 mois, 12 mois et une fois par an pendant 5 ans	CARILLON XE2	**Inclusion** : • cardiomyopathie ischémique ou non ischémique • régurgitation mitrale fonctionnelle modérée à sévère (2+ à 4+) • FEVG < 40 % • NYHA de classe II à IV • âge entre 18 et 80 ans • traitement contre l'insuffisance cardiaque stable **Exclusion** : • hospitalisation au cours des trois derniers mois pour : ○ infarctus du myocarde, PACG, angine instable • hospitalisation au cours des 30 derniers jours pour angioplastie coronaire • patients devant subir une chirurgie cardiaque d'ici un an	**Principaux** : taux d'événements indésirables graves (EIG) sur 30 jours. EIG : • décès • infarctus du myocarde • perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter • embolisation du dispositif • opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil **Secondaires majeurs** : • mortalité sur 5 ans • RM quantitative	7 sites 53 patients en intention de traiter 36 patients ayant reçu un implant (suivis pendant 5 ans) 17 patients n'ayant pas reçu d'implant (suivis pendant 1 an seulement)

[1] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device European Union study. Circulation. 2009 ; 120:326-333.
[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. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. Eur J Heart Fail. Août 2012 ; 14(8): 931-8.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Nom de l'étude et dates de recrutement	Type d'étude	Nom du dispositif	Principaux critères d'inclusion et d'exclusion	Paramètres	Nombre de sites et patients
				• mesures de la fonction du ventricule gauche • classe fonctionnelle NYHA • distance de marche sur 6 minutes • qualité de vie (KCCQ)	
TITAN II 2011 - 2013	Faisabilité. Prospective, à un bras, confirmatoire Suivi : visite initiale, 1 mois, 6 mois et 12 mois	CARILLON mXE2	Identiques à TITAN	**Principaux** : taux d'événements indésirables graves (EIG) sur 30 jours. EIG : • décès • infarctus du myocarde • perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter • embolisation du dispositif • opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil **Secondaires majeurs** : • mortalité sur 5 ans • RM quantitative • mesures de la fonction du ventricule gauche • classe fonctionnelle NYHA • distance de marche sur 6 minutes	5 sites 36 patients en intention de traiter 30 patients ayant reçu un implant (suivis pendant 1 an seulement) 6 patients n'ayant pas reçu d'implant (suivis pendant 30 jours seulement)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

7. Essai clinique TITAN

Les résultats de l'essai TITAN ont été publiés dans la revue **European Journal of Heart Failure**.[Error! Bookmark not defined.]

Développement de l'essai clinique TITAN

L'objectif principal de l'essai TITAN était d'évaluer l'innocuité du déploiement et de l'implantation du système de contour mitral CARILLON chez les patients atteints de RMF. Parmi les objectifs secondaires, il s'agissait notamment d'évaluer l'innocuité à long terme, ainsi que les changements hémodynamiques et cliniques. Les changements hémodynamiques ont été caractérisés par une échocardiographie. L'efficacité clinique a été évaluée par l'évolution de la classification NYHA, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie.

Contrôle indépendant

Le protocole, le formulaire de consentement éclairé et les autres documents de l'étude ont été approuvés par l'autorité compétente de l'État membre de l'Union européenne et les comités d'éthique respectifs.
Cette étude a été réalisée sous le contrôle d'un comité de surveillance et de suivi (DSMB). Le DSMB a examiné les données d'innocuité par rapport aux critères établis et dans le contexte des données d'innocuité accumulées, ainsi que le maintien de validité de l'étude. Le DSMB a également examiné les taux d'événements indésirables et évalué l'avancée de l'étude lors de l'apparition d'événements indésirables inattendus. Si les données d'innocuité semblaient indiquer que l'étude était nuisible, le DSMB avait le droit et la responsabilité d'arrêter l'essai.

Analyse statistique

Les données collectées au cours de cette étude ont été documentées à travers des tableaux de synthèse et des listes de données de patient. Les tests de signification statistique font l'objet d'un compte rendu le cas échéant et fournissent une comparaison entre les cohortes ayant reçu un implant et celles n'en ayant pas reçu. Les calculs ont été réalisés avec SAS version 9.1.

Les tests statistiques utilisés sont détaillés en pied de page des tableaux et graphiques correspondants. Tous les tests statistiques ont été réalisés sur la base d'un test bilatéral alpha = niveau de signification de 0,05. Il n'y a eu aucune imputation pour les données manquantes.

Résultats de l'essai clinique TITAN

Répartition des patients

L'organigramme de répartition des patients pour l'ensemble des patients ayant satisfait aux derniers critères d'éligibilité est illustré ci-dessous.

Définitions :

Population en intention de traiter (ITT) : sujets pleinement qualifiés chez qui la pose d'un implant CARILLON a été tentée.

Population implantée avec succès : sujets définitivement implantés et faisant l'objet d'un suivi de cinq ans.

Population non implantée : sujets recrutés et chez qui la pose d'un implant CARILLON a été tentée, mais pour lesquels l'implant a dû être retiré.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

LTFU : sujets perdus de vue

Au total, 53 patients étaient pleinement qualifiés pour subir la pose d'un implant CARILLON et forment la population en intention de traiter (« patients ITT »).

Trente-six (36) patients ont été implantés avec succès avec le système de contour mitral CARILLON (« patients implantés »), ce qui donne un taux de réussite de 68 %.

Sur les 36 patients implantés :

- Vingt-six (26) patients n'ont eu besoin que d'une tentative d'implantation pour connaître une réduction suffisante de la RM sans altération des artères coronaires, permettant la pose définitive du dispositif CARILLON.
- Dix (10) patients ont eu besoin de plusieurs tentatives pour satisfaire aux conditions d'une pose définitive.

Dix-sept (17) patients n'ont pas répondu aux critères d'une implantation réussie (aucune réduction de la RM et/ou altération des artères coronaires) et n'ont pas reçu un implant permanent (« patients non implantés »).

Sur les 17 patients non implantés :

- Neuf (9) patients n'ont pas reçu un implant permanent pour une raison indiquée dans le protocole : une réduction périopératoire de la RM insuffisante. Celle-ci est définie comme étant une réduction sur un ou plusieurs niveaux de RM pour au moins un paramètre de RM par échographie (vena contracta, volume régurgité, aire de l'orifice régurgitant effectif ou aire de jet de RM / aire de l'auriculaire gauche) lors de l'intervention.
- Sept (7) patients n'ont pas reçu d'implant en raison de l'altération des artères coronaires.
- Un (1) patient a connu une absence de réduction de la RM et une altération des artères coronaires, empêchant toute pose définitive du dispositif.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

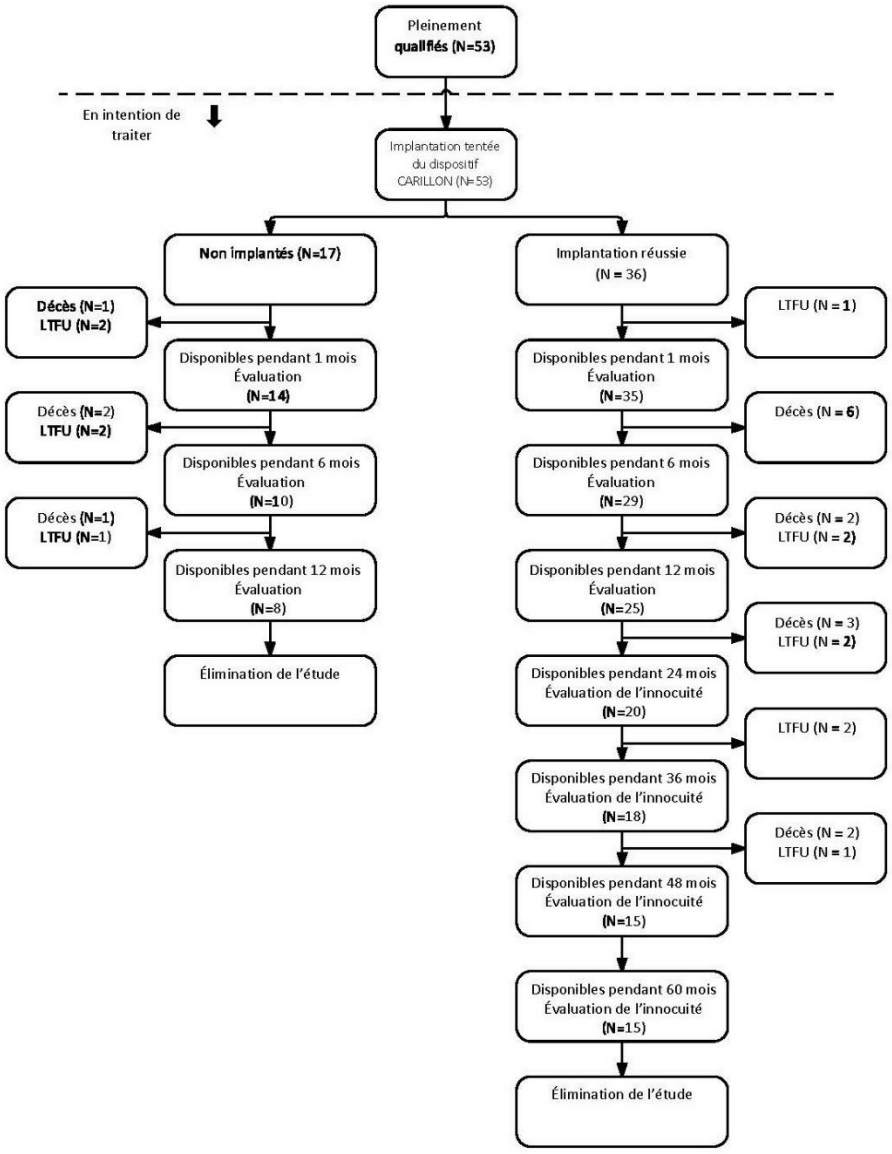

Figure 7.1 : Répartition des patients de l'essai TITAN

Données démographiques des patients

Les principales données démographiques des patients implantés et non implantés sont résumées dans le Tableau 7.1.

Tableau 7.1 : Principales données démographiques

Caractéristique du patient	Patients implantés (N=36)	Patients non implantés (N=17)	Valeur p*
Âge, moyenne (écart-type), en années	62 (13)	63 (13)	0,95

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Sexe, n (%), masculin			
Masculin	27 (75)	14 (82)	0,73
Classification NYHA, en % (n)			0,55
Classe I	0 % (0/35)	0 % (0/17)	
Classe II	0,0 % (0/36)	5,9 % (1/17)	
Classe III	94,4 % (34/36)	94,1 % (16/17)	
Classe IV	5,6 % (2/36)	0,0 % (0/17)	
Distance de marche sur 6 minutes, moyenne (écart-type), en m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Antécédents médicaux, n (%)			
Antécédents de diabète	6 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0,30
Antécédents d'angine	16 (44,4 %)	9 (52,9 %)	0,77
Antécédents de coronaropathie	22 (61,1 %)	12 (70,6 %)	0,56
Antécédents de PACG	12/22 (54,5 %)	4/12 (33,3 %)	0,30
Nombre d'admissions pour HF au cours des 12 derniers mois, moyenne (écart-type)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Paramètre étudié à l'écho, moyenne (écart-type)			
DTDVG, en cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Diamètre de l'anneau mitral, en cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
FEVG, moyenne (écart-type) en %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Les mesures ordinales ont été évaluées avec la moyenne des scores en rangée du test de Cochran-Mantel- Haenszel (CMH), tandis que les mesures dichotomiques ont été déterminées avec le test de Fisher et que les mesures continues l'ont été avec le test de Student ou le test de la somme des rangs de Wilcoxon.

La majorité des patients étaient de sexe masculin, relevaient de la classe NYHA III et affichaient une distance de marche sur six minutes caractéristique d'une insuffisance cardiaque modérée. Il n'y avait aucune différence statistique entre les deux cohortes de patients pour ce qui est des comorbidités. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients implantés et les patients non-implantés pour ce qui est des paramètres étudiés à l'échographie.

Caractéristiques concernant le dispositif CARILLON et l'intervention

La réussite du dispositif, de l'implantation et de l'intervention est indiquée dans le Tableau 7.2.

La réussite de l'implantation a été définie comme suit :

- Implantation définitive réussie du dispositif de contrôle CARILLON. Elle a été divisée en deux catégories : les patients n'ayant eu besoin que d'une tentative et ceux ayant eu besoin de plusieurs tentatives.

La réussite globale de l'implantation a été de 68 %, étant donné que 36 patients sur 53 ont reçu un implant permanent. Cependant, il faut noter que, sur les 17 patients pour lesquels un dispositif CARILLON n'a pas été implanté, 9 d'entre eux n'ont pas reçu l'implant pour une raison du protocole qui exige le retrait du dispositif si la RM n'a pas été réduite d'un niveau. Le retrait de l'implant en raison de l'altération des artères coronaires n'a concerné que 8 patients.

Chez 72 % des patients implantés (26/36), le dispositif a réussi à réduire la RM et a été implanté avec succès dès la première tentative. Chez les 10 patients restants, le dispositif a pu être

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

récupéré de façon appropriée (pour cause de non-réduction de la RM ou d'altération des artères coronaires) et la ou les tentatives suivantes ont donné un résultat de RM satisfaisant permettant un implant permanent.

Tableau 7.2 : Taux de réussite du dispositif et de l'intervention

Caractéristiques du patient	Population en intention de traiter (N=53)
Réussite de l'implantation	67,9 % (36/53)
Dès la première tentative	72,2 % (26/36)
Après plusieurs tentatives	27,8 % (10/36)

Innocuité – Événements indésirables graves

Les principaux événements indésirables identifiés concernent l'innocuité du système de contour mitral CARILLON. Ces événements indésirables ont été qualifiés d'événements indésirables graves (EIG). L'innocuité a été évaluée par le taux d'EIG au 30e jour (ou à la date de sortie de l'hôpital, selon la période la plus longue), les EIG désignant les événements suivants :

- Décès
- Infarctus du myocarde
- Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter
- Embolisation du dispositif
- Opération chirurgicale ou intervention coronarienne percutanée liée au dispositif (infection ou septicémie liée au dispositif par ex.)

Le taux d'EIG sur 30 jours de la population ITT est indiqué dans le Tableau 7.3.

Tableau 7.3 : Principaux résultats sur l'innocuité au 30e jour – Population en intention de traiter

Paramètre d'innocuité principal au 30e jour du suivi (ou à la date de sortie de l'hôpital)	Population en intention de traiter (N=53)	Taux d'événement de Kaplan Meier	Intervalle de confiance 95 % de Kaplan Meier
Événements indésirables graves	**1,9 % (1/53)**	**98,1 %**	**[87,4 %, 99,7 %]**
Décès	1,9 % (1/53)		
Infarctus du myocarde	0 % (0/53)		
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	0 % (0/53)		
Embolisation du dispositif	0 % (0/53)		
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	0 % (0/53)		

* Les patients ITT désignent tous les sujets qui ont été recrutés et chez qui une implantation CARILLON a été tentée.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Au 30e jour, le taux d'EIG était de 1,9 % (1/53) pour la population ITT. Un décès s'est produit chez un patient présentant une FEVG de 32,5 % et un niveau RM supérieur à 4 et qui a manifesté une asystolie transitoire lors de l'accès au SC avant un placement non réussi du dispositif CARILLON le 24 avril 2008. Le patient a développé une insuffisance rénale et est décédé à la suite d'une le 2 mai 2008. Cet EIG a fait l'objet d'une enquête par le DSMB et a été qualifié de mortalité opérative non cardiaque liée à l'intervention.

Le Tableau 7.4 présente les principaux résultats sur l'innocuité (taux d'EIG sur 30 jours) pour les patients implantés et les patients non implantés. Les résultats montrent qu'au 30e jour, le taux d'EIG était de 0 % (0/36) pour la population implantée.

Tableau 7.4 : Principaux résultats sur l'innocuité au 30e jour – Comparaison entre les patients implantés et les patients non implantés

Paramètre d'innocuité principal au 30e jour du suivi (ou à la date de sortie de l'hôpital)*	Sujets implantés avec succès (N=36)				Population non implantée (N=17)				Valeur P***
	Proportion				Proportion				
	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total	IC 95 %**	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total	IC 95 %**	
Événements indésirables graves	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
Décès	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
Infarctus du myocarde	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 %]	
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	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 %]	
Embolisation du dispositif	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 %]	
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	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 %]	

*Les données présentées dans le tableau concernent tous les sujets implantés avec succès et ayant fait l'objet d'un suivi de 30 jours (définis comme étant les sujets avec au moins 24 jours de suivi) ou ceux implantés avec succès qui ont connu un EIG sous 30 jours après l'intervention ou avant la sortie.
** Un IC 95 % a été établi pour tous les groupes des sujets implantés avec succès et pour la population non implantée.
*** Comparaison entre la population implantée et la population non implantée. La valeur p du test de Fisher a été établie pour comparer tous les groupes de sujets ayant connu un EIG sous 30 jours.

Chez les patients implantés, le taux d'EIG sur 12 mois (365 + 30 jours) était de 27,8 % (10/36) et correspondait à huit (8) décès et deux (2) IM sans sus-décalage du segment ST (Tableau 7.5). Chez les patients non implantés, le taux d'EIG sur 12 mois était de 23,5 % (4/17) et correspondait à quatre décès. Au niveau du taux d'EIG global ou du taux de mortalité global, il n'y avait aucune différente statistiquement significative entre les deux populations de patients.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Tableau 7.5 : Résultats sur l'innocuité à long terme – Comparaison entre les patients implantés et les patients non implantés après 1 an

EIG au 365e jour du suivi (ou date de sortie de l'hôpital)*	Sujets implantés avec succès (N=36) Proportion				Population non implantée (N=17) Proportion				Valeur P***
	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total	IC 95 %**	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total	IC 95 %**	
Événements indésirables graves	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
Décès	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
Infarctus du myocarde	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 %]	
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	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 %]	
Embolisation du dispositif	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 %]	
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	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 %]	

*Les données présentées dans le tableau se rapportent à tous les sujets ayant fait l'objet d'un suivi de 365 jours ou ayant connu un EIG sous 365 ± 30 jours après l'intervention.
** Un IC 95 % a été établi pour tous les groupes des sujets implantés avec succès et pour la population non implantée.
*** Comparaison entre la population implantée et la population non implantée. La valeur p du test de Fisher a été établie pour comparer tous les groupes de sujets ayant connu un EIG sous 365 ± 30 jours.

Au-delà de la période de suivi d'un an pour la population implantée, seulement cinq autres décès sont survenus.

- Il y a eu deux (2) décès après le suivi de 2 ans et trois (3) décès après le suivi de 3 ans.
- Il a été établi que trois (3) de ces décès n'étaient pas liés au dispositif. Pour les deux (2) autres, la cause du décès n'a pas été divulguée par la famille du patient malgré les nombreuses demandes.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

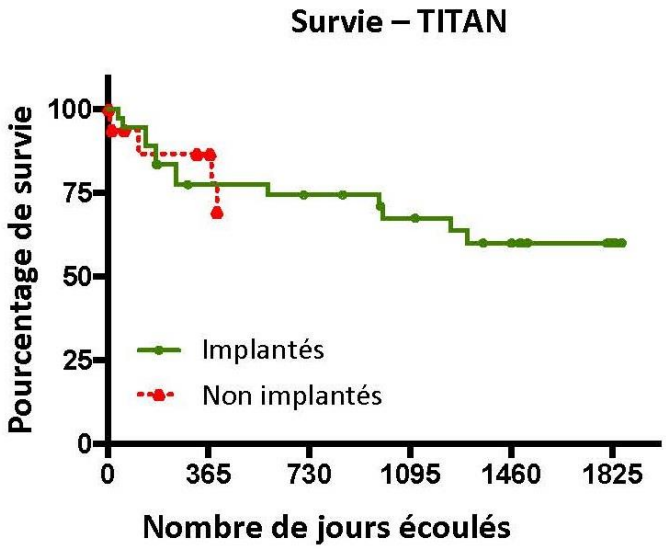

Figure 7.2 : Courbe de survie TITAN

En dehors de la mortalité, aucun autre événement indésirable grave à long terme ne s'est manifesté. Aucun infarctus du myocarde n'a notamment été constaté jusqu'à la fin du suivi de l'étude.

À l'issue du suivi d'étude de 5 ans, sur les 36 patients implantés initiaux :

- 15 patients étaient toujours en vie
- 13 patients étaient décédés
- 8 patients ont été perdus de vue (1 à 1 mois, 2 à 12 mois, 2 à 18 mois, 2 à 36 mois et 1 à 48 mois)

Intégrité du dispositif

Pour l'essai TITAN, le recrutement des patients s'est terminé en février 2009 tandis que la collecte des données de suivi s'est achevée en février 2014.

Cardiac Dimensions a constaté une intégrité défaillante du dispositif (fils cassés) chez un faible pourcentage de patients implantés avec le dispositif CARILLON XE2 lors de l'essai TITAN. Les fils cassés représentent un risque potentiel clairement documenté dans le protocole TITAN, les instructions d'utilisation et le formulaire de consentement éclairé du patient.

La perte d'intégrité du dispositif n'a été associée à aucun événement indésirable grave et le dispositif CARILLON est resté implanté chez 5 des 9 patients ayant connu des fractures au cours du suivi de 5 ans sans qu'aucun événement indésirable lié aux fractures n'ait été constaté. Données sur l'efficacité

Ce rapport d'analyse présente des données sur l'efficacité pour tous les patients (implantés et non implantés) à travers les évaluations de suivi sur 12 mois.

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations de la RM

Chez le groupe implanté, le diamètre de l'anneau mitral (mesuré sur le plan antéroseptal-postérolatéral) a considérablement diminué sur 1 mois, ce qui représentait une diminution de

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

13,5 % par rapport à la valeur initiale. Le diamètre de l'anneau a continué à rétrécir au cours des 6 et 12 mois de suivi.

En revanche, le groupe non implanté n'a connu aucun changement voire une légère augmentation du diamètre de l'anneau au cours des 12 mois de suivi. Concernant les variations du diamètre de l'anneau, il y avait une grande différence statistique (P < 0,001) à toutes les étapes du suivi.

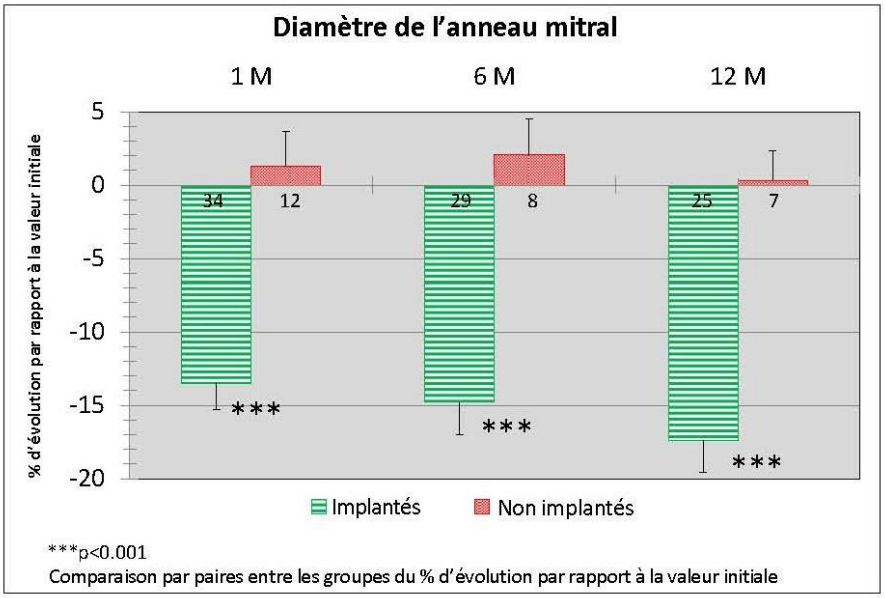

Figure 7.3 : Diamètre de l'anneau mitral – Patients implantés vs patients non implantés

Sur 1 mois, les quatre indices échocardiographiques clés de la RM (aire de l'orifice régurgitant effectif (EROA), vena contracta, volume régurgité (VR) et fraction régurgitée (FR)) ont tous affiché une diminution de -17 % à -28 % par rapport à la valeur initiale. Sur 12 mois, cette diminution s'est poursuivie pour l'ensemble de ces paramètres (de -34 % à -46 %). En revanche, le groupe non implanté a affiché une augmentation de tous ces paramètres de RM.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

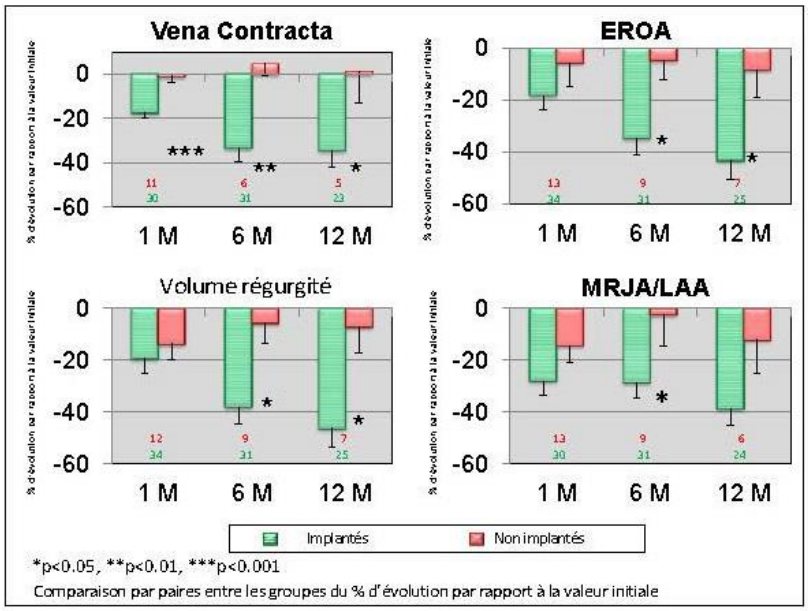

Figure 7.4 : Paramètres de régurgitation mitrale – Patients implantés vs patients non implantés

Chez les patients implantés, le niveau RM global s'est amélioré par rapport à la valeur initiale. Dans 81 % des cas, le niveau RM était de 3+ ou 4+ à la visite initiale et il est passé à 45 % seulement après 1 mois puis à 20 % seulement après 12 mois. À 12 mois, la majorité des patients (80 %) ont désormais un niveau RM 2+ voire meilleur. 12 % (3/25) des patients implantés ont notamment présenté zéro trace ou d'infimes traces de RM (niveau RM 0) à 12 mois.

Aucun signe de mouvement systolique antérieur ou de sténose mitrale ne s'est manifesté chez les patients implantés à chaque étape du suivi.

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations hémodynamiques

Chez les patients implantés, les valeurs moyennes du volume télésystolique et du volume télédiastolique du ventricule gauche ont diminué par rapport aux valeurs initiales, la baisse la plus importante ayant eu lieu à 12 mois (-9,5 % et -12,1 % respectivement). Cela s'est traduit par une augmentation de 18,7 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche à 12 mois. Ces variations semblent indiquer un remodelage inverse du ventricule gauche en réaction à la baisse de la régurgitation mitrale.

En revanche, les patients non implantés ont affiché une hausse accrue du volume télésystolique et du volume télédiastolique du ventricule gauche à 12 mois (12,2 % et 9,6 % respectivement), caractéristique de la progression de l'insuffisance cardiaque.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

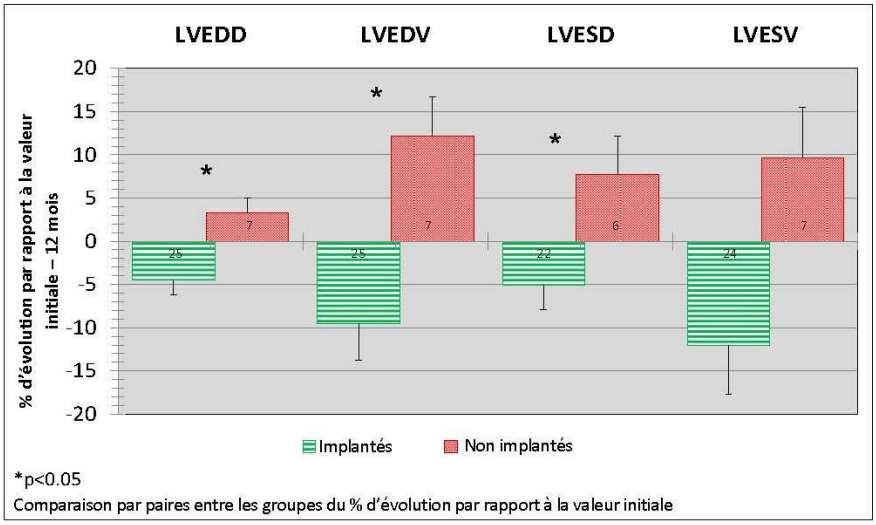

Figure 7.5 : Dimensions du ventricule gauche – Patients implantés vs patients non implantés

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations fonctionnelles

Les effets du système de contour mitral CARILLON sur l'amélioration de la performance fonctionnelle sont décrits par l'évolution de la classe NYHA, de la tolérance à l'effort mesurée par le test de marche sur six minutes (6MWT) et de la qualité de vie (QOL) mesurée par le KCCQ.

6MWT

Chez les patients implantés, le 6MWT a révélé une augmentation sensible à chaque étape du suivi. Par rapport à la valeur initiale, la distance de marche a augmenté (en valeur absolue moyenne) de 93,7 mètres (+ 34,5 %) à 1 mois, de 114,6 mètres (+ 40,1 %) à 6 mois et de 102,5 mètres (+ 36,7 %) à 12 mois.

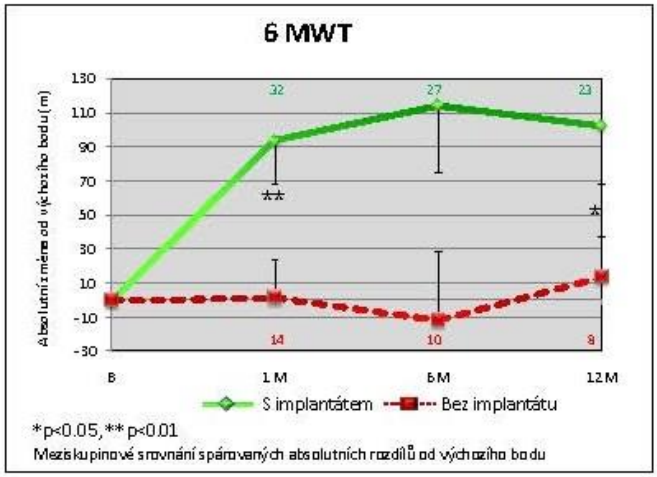

Figure 7.6 : Distance de marche sur 6 minutes – Patients implantés vs patients non implantés

En revanche, par rapport à la valeur initiale, la distance de marche des patients non implantés a augmenté (en valeur absolue moyenne) de seulement 1,8 mètre (3,2 %) à 1 mois, a diminué (en

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

valeur absolue moyenne) de 11,5 mètres (5,4 %) à 6 mois et a augmenté (en valeur absolue moyenne) de 13,9 mètres (1,4 %) à 12 mois, montrant ainsi que la tolérance à l'effort n'a pas été améliorée chez ce groupe de patients.

NYHA

Chez les patients implantés, la classification NYHA s'est améliorée par rapport à la valeur initiale de telle sorte qu'à 1 mois, 84,4 % des patients ont affiché une amélioration d'au moins une classe NYHA. Cette amélioration s'est maintenue à 6 mois et 12 mois où 75,9 % et 76 % des patients, respectivement, ont continué à voir leur classification NYHA être améliorée d'une classe.

En revanche, chez les patients non implantés, seuls 15,4 % d'entre eux ont connu une amélioration d'une classe NYHA à 1 mois, puis 40 % à 6 mois et 62,5 % à 12 mois. Le pourcentage de patients ayant connu une amélioration à 12 mois reflète probablement le faible nombre de patients évaluables.

KCCQ

Les données KCCQ, qui reflètent la qualité de vie, révélaient chez ces patients une amélioration moyenne de 20 points (109 %) à 1 mois, qui s'est poursuivie à 6 mois (+ 21,5 points, + 73 %) et à 12 mois (+ 17,3 points, + 62 %). En revanche, les patients non implantés n'ont affiché qu'une variation de 5 points à 1 mois, de 4 points à 6 mois et de 6 points à 12 mois.

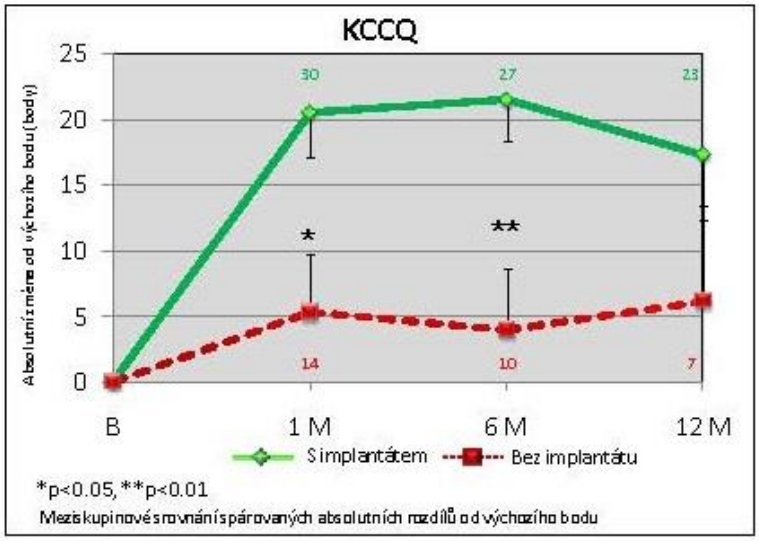

Figure 7.7 : Score KCCQ (évaluation de la qualité de vie) – Patients implantés vs patients non implantés

8. Essai clinique TITAN II

L'essai TITAN II a été initié en tant qu'étude confirmatoire pour évaluer le dispositif CARILLON modifié. Il s'agissait notamment de déterminer si le dispositif modifié résolvait ou minimisait le taux associé à la perte d'intégrité du dispositif tout en préservant l'amélioration de la régurgitation mitrale qui entraîne une amélioration concomitante de la performance fonctionnelle et de l'hémodynamique du ventricule gauche, comme en témoigne l'essai TITAN.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Développement de l'essai clinique TITAN II

Comme pour l'essai TITAN, l'objectif principal de l'essai TITAN II était d'évaluer l'innocuité du déploiement et de l'implantation du dispositif CARILLON dans le sinus coronaire / la grande veine coronaire chez les patients atteints de régurgitation mitrale fonctionnelle. Les objectifs secondaires consistaient à déterminer la sécurité à long terme du dispositif, et son effet sur l'hémodynamique et la fonction du patient.

Contrôle de la sécurité de l'étude

Cette étude a été réalisée sous le contrôle d'un comité de surveillance et de suivi (DSMB). Le DSMB a examiné les données d'innocuité par rapport aux critères établis et dans le contexte des autres données d'innocuité accumulées, ainsi que le maintien de validité de l'étude. Le DSMB a également examiné les taux d'événements indésirables et évalué l'avancée de l'étude lors de l'apparition d'événements indésirables inattendus.

Analyse statistique

Les données collectées au cours de cette étude ont été documentées à travers des tableaux de synthèse et des listes de données de patient. Les tests de signification statistique font l'objet d'un compte rendu le cas échéant. Il n'y a eu aucune imputation pour les données manquantes.

Résultats de l'essai clinique TITAN II

Répartition des patients

L'organigramme de répartition des patients pour l'ensemble des patients recrutés pour l'essai TITAN II est illustré à la Figure 8.1.

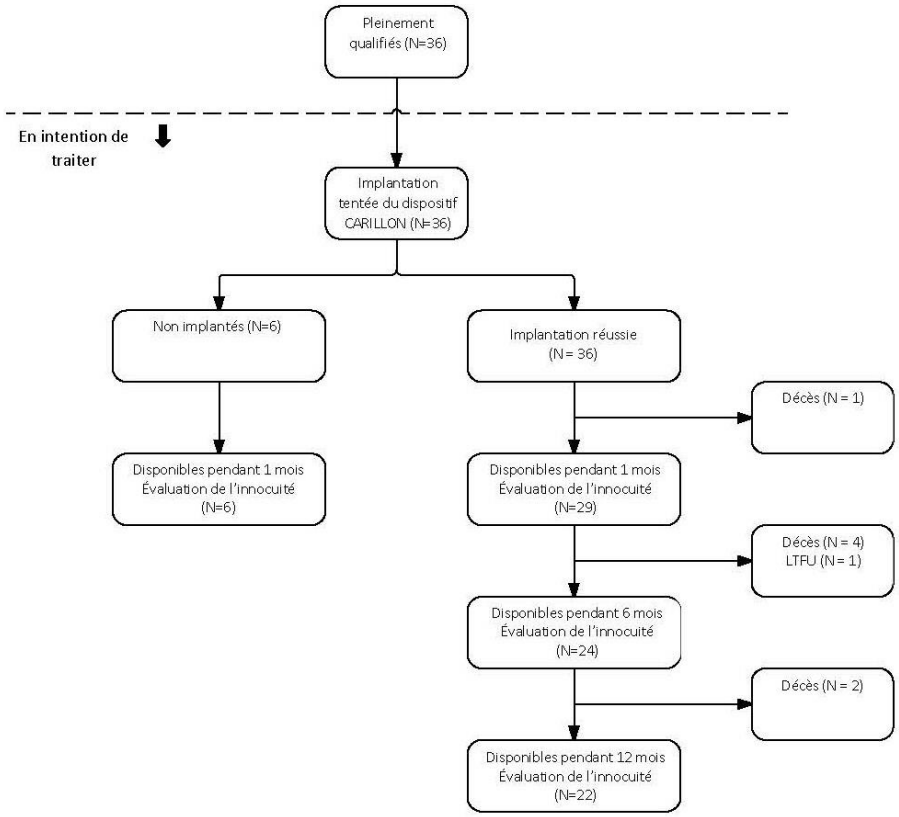

Figure 8.1 : Répartition des patients de l'essai TITAN II

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Au total, 36 patients formaient la population en intention de traiter (« patients ITT »). Parmi eux, 30 patients ont été implantés avec succès avec le système de contour mitral CARILLON (« patients implantés »), ce qui donne un taux de réussite de 83 %, et 6 patients n'ont pas reçu un implant définitif (« patients non implantés »). Les patients non implantés ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à leur sortie de l'hôpital et ont été examinés pour vérifier s'ils ont connu des effets indésirables sur 30 jours avant d'être retirés de l'étude. Les patients implantés ont été suivis pendant 12 mois, comme le stipule le protocole.

Sur les 30 patients implantés :

- Vingt-deux (22) patients n'ont eu besoin que d'une tentative d'implantation pour connaître une réduction suffisante de la RM sans altération des artères coronaires, permettant la pose définitive du dispositif CARILLON.
- Sept (7) patients ont eu besoin de deux tentatives d'implantation pour satisfaire aux conditions d'une pose définitive.
- Un (1) patient a eu besoin de trois tentatives d'implantation pour satisfaire aux conditions d'une pose définitive.

Sur les 6 patients non implantés :

- Trois (3) patients ont subi une tentative d'implantation, mais n'ont pas reçu d'implant en raison de l'altération des artères coronaires.

Sur les trois (3) patients restants, deux (2) ont subi deux tentatives d'implantation et un (1) a subi trois tentatives d'implantation. Tous ces patients n'ont pas reçu d'implant en raison de l'altération des artères coronaires.

Données démographiques des patients

Les principales données démographiques des patients implantés et non implantés sont résumées dans le Tableau 8.1.

Tableau 8.1 : Principales données démographiques

Caractéristique du patient	Patients implantés (N=30)	Patients non implantés (N=6)
Âge, moyenne et écart-type, en années	70,3 ± 8,7	72,0 ± 7,6
Sexe, n (%), masculin		
Masculin	70,0 % (21/30)	50,0 % (3/6)
Classification NYHA, en % (n)		
Classe I	0 % (0/30)	0 % (0/6)
Classe II	3,3 % (1/30)	16,7 % (1/6)
Classe III	90,0 % (27/30)	83,3 % (5/6)
Classe IV	6,7 % (2/30)	0,0 % (0/6)
Distance de marche sur 6 minutes, moyenne et écart-type, en m	294,07 ± 82,59 (29)	258,33 ± 108,38 (6)
Antécédents médicaux, n (%)		
Antécédents de diabète	30,0 % (9/30)	33,3 % (2/6)
Antécédents d'hypertension	70,0 % (21/30)	66,7 % (4/6)
Antécédents de	60,0 % (18/30)	33,3 % (2/6)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

coronaropathie		
Antécédents de PACG	38,9 % (7/18)	0,0 % (0/2)
Cardiomyopathie ischémique	60,0 % (18/30)	50,0 % (3/6)
Nombre d'admissions pour HF au cours des 12 derniers mois, moyenne (écart-type)	1,48 ± 1,19 (27)	1,75 ± 1,7 (4)

La majorité des patients étaient de sexe masculin, relevaient de la classe NYHA III et affichaient une distance de marche sur six minutes caractéristique d'une insuffisance cardiaque modérée.

Caractéristiques concernant le dispositif CARILLON et l'intervention

La réussite du dispositif, de l'implantation et de l'intervention est indiquée dans le Tableau 8.2.

La réussite de l'implantation a été définie comme suit :

- Implantation définitive réussie du dispositif de contrôle CARILLON. Elle a été divisée en deux catégories : les patients n'ayant eu besoin que d'une tentative et ceux ayant eu besoin de plusieurs tentatives.

La réussite globale de l'implantation a été de 83 %, étant donné que 30 patients sur 36 ont reçu un implant permanent. Dans 73 % des cas (22/30), le dispositif a réussi à réduire la RM et a été implanté avec succès dès la première tentative. Chez les 8 patients restants, le dispositif a pu être récupéré de façon appropriée (pour cause d'altération des artères coronaires) et la ou les tentatives suivantes ont donné un résultat de RM satisfaisant permettant un implant permanent.

Tableau 8.2 : Taux de réussite du dispositif et de l'intervention

Caractéristiques du patient	Population en intention de traiter (N=36)
Réussite de l'implantation	83,3 % (30/36)
Dès la première tentative	73,3 % (22/30)
Après plusieurs tentatives	26,7 % (8/30)

Au total, 47 tentatives de déploiement du dispositif ont été réalisées sur les 36 patients qui ont subi l'implantation. Chez les sujets implantés, huit (8) des 30 patients (27 %) ont eu besoin de plusieurs tentatives de déploiement. Chez les sujets non implantés, deux (2) des 6 patients (33 %) ont eu besoin de plusieurs tentatives de déploiement.

Innocuité – Événements indésirables graves

Les principaux événements indésirables identifiés concernent l'innocuité du système de contour mitral CARILLON. Ces événements indésirables ont été qualifiés d'événements indésirables graves (EIG). L'innocuité a été évaluée par le taux d'EIG au 30e jour (ou à la date de sortie de l'hôpital, selon la période la plus longue), les EIG désignant les événements suivants :

- Décès
- Infarctus du myocarde
- Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter
- Embolisation du dispositif
- Opération chirurgicale ou intervention coronarienne percutanée liée au dispositif (infection ou septicémie liée au dispositif par ex.)

Le taux d'EIG sur 30 jours de la population ITT est indiqué dans le Tableau 8.3.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Tableau 8.3 : Principaux résultats sur l'innocuité – Population en intention de traiter

Paramètre d'innocuité principal : < 30 jours après l'intervention (ou à la date de sortie de l'hôpital)	Population en intention de traiter (N=36)
Événements indésirables graves	**2,8 % (1/36)**
Décès	2,8 % (1/36)
Infarctus du myocarde	0 % (0/26)
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	0 % (0/36)
Embolisation du dispositif	0 % (0/36)
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	0 % (0/36)

* Les patients ITT désignent tous les sujets qui ont été recrutés et chez qui une implantation CARILLON a été tentée (patients non implantés et implantés).

Au 30e jour, le taux d'EIG était de 2,8 % (1/36) pour la population ITT. Un décès (patient 802-001) s'est produit chez un patient avec des antécédents de cardiomyopathie ischémique, de classe NYHA III, de fibrillation auriculaire, d'implantation de DAI, de PACG, d'infarctus du myocarde, de tabagisme et d'hyperlipidémie. Le dispositif CARILLON a été posé avec succès le 28 mars 2012. Le patient est décédé le 14 avril 2012 à la suite d'une inflammation/infection GI initiale qui, combinée à l'insuffisance cardiaque sévère, à la fonction rénale préalablement altérée et à la faible réserve cardiaque du patient, a entraîné une décompensation cardiaque multisystémique, puis le décès. Il a été établi que l'événement indésirable n'était pas lié à l'intervention ou au dispositif.

Le Tableau 8.4 présente les principaux résultats sur l'innocuité (taux d'EIG sur 30 jours) pour les patients implantés et les patients non implantés. Les résultats montrent qu'au 30e jour, le taux d'EIG était de 3,3 % (1/30) pour la population implantée. Chez les patients non implantés, aucun EIG n'a été relevé tout au long du suivi de 30 jours. Par conséquent, l'intervention CARILLON présente dans l'ensemble un très bon profil d'innocuité.

Tableau 8.4 : Principaux résultats sur l'innocuité – Comparaison entre les patients implantés et les patients non implantés

Paramètre d'innocuité principal : < 30 jours après l'intervention (ou à la date de sortie de l'hôpital)	Sujets implantés avec succès (N=30)			Population non implantée* (N=6)		
	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total	En lien avec le dispositif	En lien avec l'intervention	Total
Événements indésirables graves	**0 % (0/30)**	**0 % (0/30)**	**5,9 % (1/30)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**
Décès	0 % (0/30)	0 % (0/30)	5,9 % (1/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
IM	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Embolisation du dispositif	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Le taux d'EIG global (tous les EIG avant le verrouillage des données pour ce rapport) des patients implantés est indiqué dans le Tableau 8.5. Le taux d'EIG à long terme des patients implantés était de 23,3 % (7 patients sur 30). Tous ces événements ont entraîné le décès du patient. Cependant, il a été établi qu'aucun de ces EIG n'était lié à l'intervention ou au dispositif.

Tableau 8.5 : Résultats sur l'innocuité à long terme – Patients implantés

Totalité des EIG*	**Population implantée (N=30)** ---------- **Proportion**		
	En lien avec le dispositif	**En lien avec l'intervention**	**Total**
Événements indésirables graves	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Décès	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
IM	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Perforation cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale ou impliquant la pose d'un cathéter	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Embolisation du dispositif	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Opération chirurgicale ou intervention coronaire percutanée liée à l'appareil	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

*Cela inclut tous les sujets implantés ayant connu un EIG avant le dernier verrouillage des données pour cette étude, soit le 23 septembre 2014.

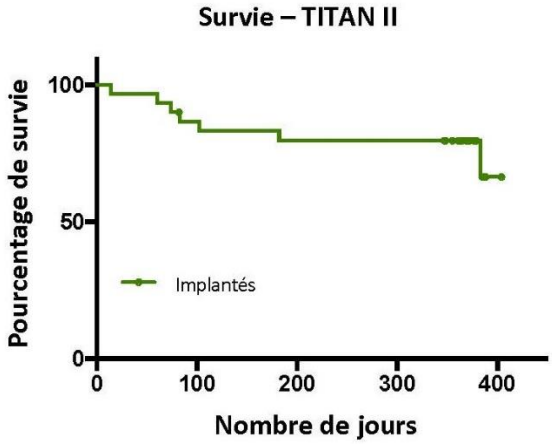

Figure 8.2 : Courbe de survie TITAN II

Intégrité du dispositif

Vingt-neuf (29) des 30 patients implantés avec succès avec le système de contour mitral CARILLON dans le cadre de l'essai Titan II n'ont présenté aucune fracture des fils d'ancrage lors du suivi. Une fracture d'ancrage d'implant a été observée lors du suivi de 3 mois et était

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

très probablement due aux dommages causés par le redéploiement de l'implant après sa recapture, ce qui est contraire aux instructions d'utilisation et à la formation médicale.

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations de la RM

Les effets du système de contour mitral CARILLON sur les paramètres de RM étudiés à l'échographie (évalués à la visite initiale, à 1 mois, à 6 mois et à 12 mois) chez les patients implantés sont présentés ci-dessous.

Diamètre de l'anneau mitral

Le diamètre de l'anneau mitral (mesuré sur le plan antéroseptal-postérolatéral) a considérablement diminué sur 1 mois, ce qui représentait une diminution de 15,3 % par rapport à la valeur initiale. Le diamètre de l'anneau a continué à rétrécir au cours des 6 et 12 mois de suivi. Cette variation du diamètre de l'anneau mitral est semblable à celle constatée dans l'étude TITAN précédente.

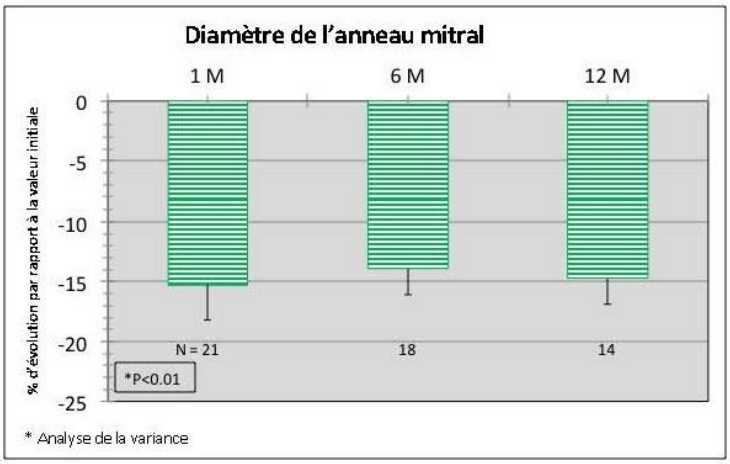

Figure 8.3 : Diamètre de l'anneau mitral - Évolution par rapport à la valeur initiale

Paramètres de RM

Chez les patients implantés, le niveau RM global s'est amélioré par rapport à la valeur initiale. Dans 64 % des cas, le niveau RM était de 3+ ou 4+ à la visite initiale et il est passé à 42 % après 1 mois puis à 25 % seulement après 12 mois.

À 12 mois, la majorité des patients (75 %) ont désormais un niveau RM 2+ voire meilleur (niveau inférieur). 13 % (2/16) des patients ont notamment présenté zéro trace ou d'infimes traces de RM (niveau RM 0) à 12 mois.

Sur 1 mois, les quatre indices échocardiographiques clés de la RM (vena contracta, aire de l'orifice régurgitant effectif (EROA), volume régurgité (VR) et aire de jet de RM / aire de l'auriculaire gauche (AJRM / AAG)) ont tous affiché une diminution de -17 % à -25 % par rapport aux valeurs initiales.

Sur 12 mois, cette diminution s'est poursuivie pour l'ensemble de ces paramètres (de -24 % à -37 %).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

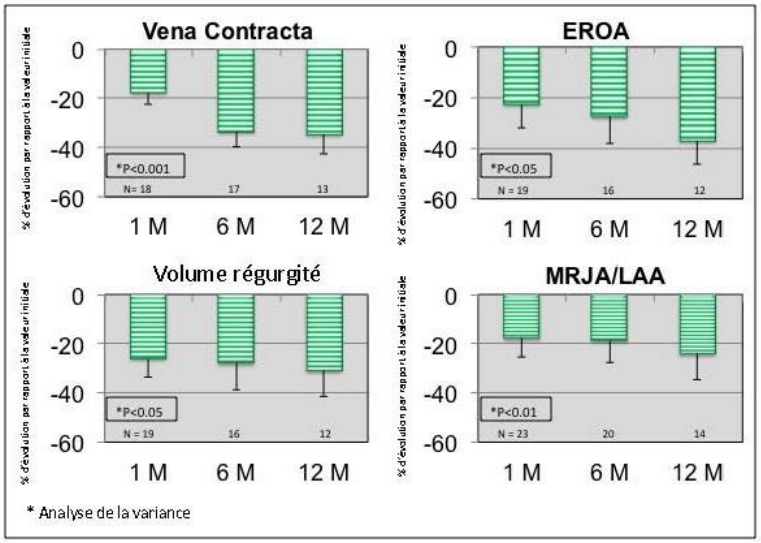

Figure 8.4 : Paramètres quantitatifs de la régurgitation mitrale – Évolution par rapport aux valeurs initiales

Aucun signe de mouvement systolique antérieur ou de sténose mitrale ne s'est manifesté chez les patients implantés à chaque étape du suivi.

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations hémodynamiques

Les valeurs moyennes du volume télésystolique (VTsVG) et du volume télédiastolique (VTdVG) du ventricule gauche ont diminué par rapport aux valeurs initiales, la baisse la plus importante ayant eu lieu à 12 mois (-5,2 % et -9,4 % respectivement). Cela s'est traduit par une augmentation de 18,7 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche à 12 mois. Bien qu'elles ne soient pas statistiquement significatives, ces variations semblent indiquer un remodelage inverse du ventricule gauche en réaction à la baisse de la régurgitation mitrale.

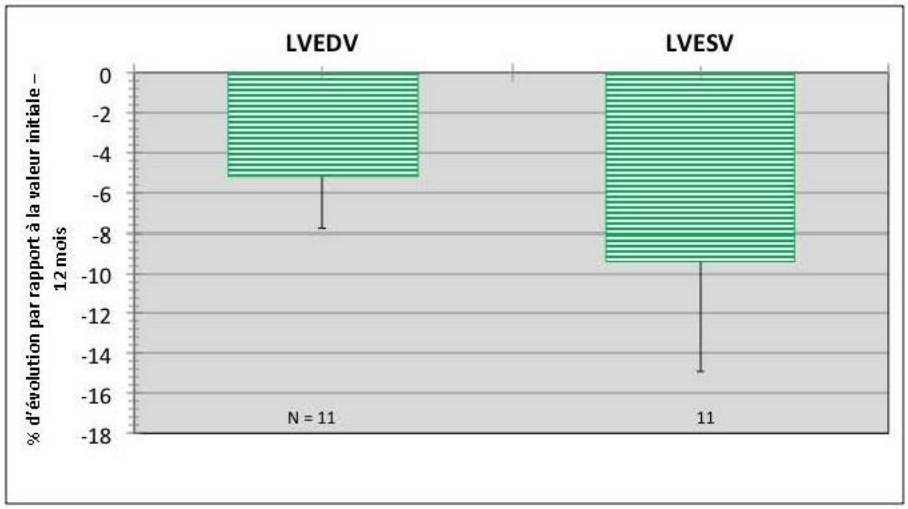

Figure 8.5 : Paramètres volumétriques du ventricule gauche – Évolution par rapport aux valeurs initiales

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Effets du dispositif CARILLON sur les évaluations fonctionnelles

Les effets du système de contour mitral CARILLON sur l'amélioration de la classe NYHA et de la tolérance à l'effort mesurée par le 6MWT sont présentés ci-dessous.

NYHA

La classification NYHA s'est améliorée par rapport à la valeur initiale de telle sorte qu'à 1 mois, 79,3 % des patients ont affiché une amélioration d'au moins une classe NYHA. Cette amélioration s'est maintenue à 6 mois et 12 mois où 83,3 % et 77,3 % des patients, respectivement, ont continué à voir leur classification NYHA être améliorée d'une classe.

6MWT

Le 6MWT a révélé une augmentation immédiate à 1 mois après l'intervention et cette augmentation s'est poursuivie tout au long du suivi de 12 mois. Par rapport à la valeur initiale, la distance de marche a augmenté (en valeur absolue moyenne) de 77,3 mètres (+ 28,4 %) à 1 mois, de 84,3 mètres (+ 27,2 %) à 6 mois et de 77,6 mètres (+ 26,4 %) à 12 mois.

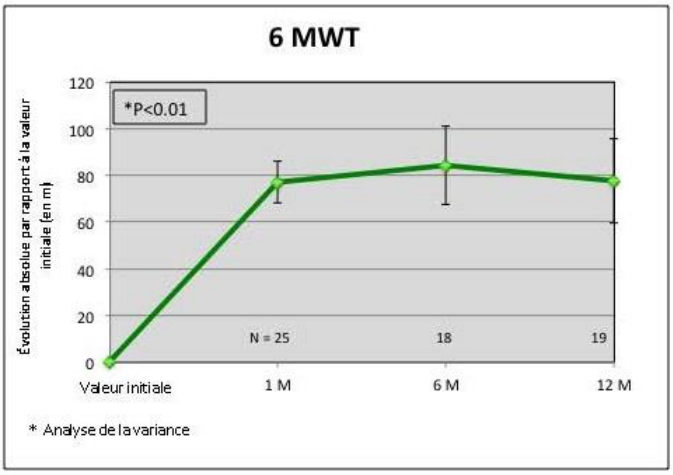

Figure 8.6 : Distance de marche sur 6 minutes – Évolution par rapport à la valeur initiale

XIII. Définitions

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Les symboles utilisés sur la poignée et leur définition sont indiqués ci-dessous :

Symbole	Définition
	Attention, se reporter aux instructions d'utilisation
	Symbole de commande
	Symbole de verrouillage
	Symbole de libération

Les symboles utilisés sur les étiquettes du produit et leur définition sont indiqués ci-dessous :

Symbole	Définition
	Ne pas réutiliser : à usage unique
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Date limite d'utilisation
	Méthode de stérilisation utilisant de l'oxyde d'éthylène
	Numéro de lot
	Référence catalogue (numéro de modèle)
http://www.cardiacdimensions.com /PhysicianResources/IFU	Consulter les instructions d'utilisation figurant sur ce site web.
	Fabricant
	Compatibilité IRM conditionnelle

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

XIV. Fabricant

Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. N.E.
Kirkland, Washington, 98033, États-Unis
Téléphone : +1 425-605-5900
Fax : +1 425-605-5901

Brevet : http://www.cardiacdimensions.com/company/IP.html

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Tous droits réservés

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL