Mitral Contour System® (XE2) de CARILLON®

Instrucciones de Uso

CE 0344

Fabricante:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
Estados Unidos de América

Representante Autorizado en Europa:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR 11 7 JJ
Reino Unido

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

INSTRUCCIONES DE USO

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

I. Descripción del Sistema

El Mitral Contour System® (CMCS™) de Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® es un dispositivo médico que consta de los siguientes componentes:

1) Un implante patentado destinado a su colocación en forma permanente en el seno coronario (SC)/vena coronaria mayor (VCM);

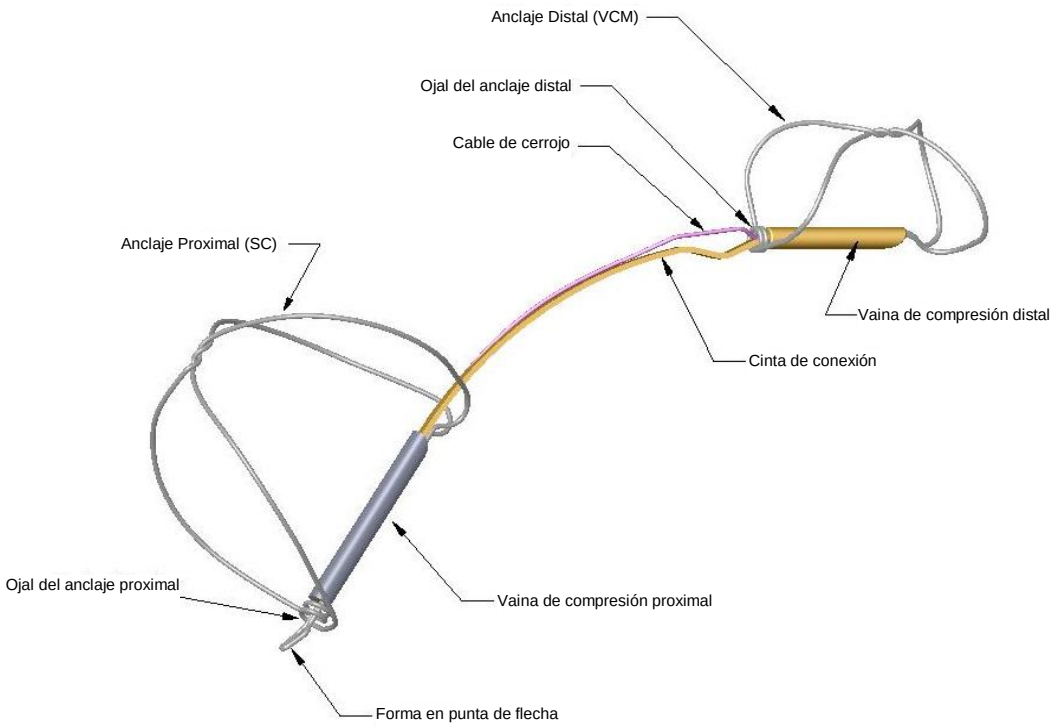
2) Un sistema de entrega basado en el catéter que consta de un catéter de entrega de extremo curvo CMCS (3,2mm de diámetro externo) y un conjunto de mango.

Se conecta el implante al conjunto de mango y se entrega a través del catéter de entrega CMCS hacia la vena coronaria a lo largo del aspecto posterolateral del anillo mitral. El implante está diseñado para volver a darle forma al anillo mitral a fin de de reducir la dilatación anular y la regurgitación mitral.

Los componentes específicos del Mitral Contour System de CARILLON se describen a continuación:

- **Implante**

  El implante XE2 está hecho de nitinol y titanio y se fabrica en diferentes longitudes y con diferentes medidas de anclaje para ajustarlo a cada anatomía venosa en particular. El implante está compuesto de un anclaje distal (ubicado en la VCM), un anclaje proximal (ubicado en el SC), una cinta de conexión (uniendo los anclajes), una vaina de compresión proximal y una vaina de compresión distal. El cable de cerrojo y la forma en punta de flecha ayudan a asegurar sus respectivos ojales en la posición fija (Véase figura 1.1). El implante está diseñado para ser desplegado, tensionado y asegurado en la vena coronaria.



Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Figura 1.1: Ilustración del implante CARILLON XE2 (El dispositivo real es de un color plateado uniforme)

- **Sistema de Entrega**

  Catéter de Entrega CMCS:

  El catéter de entrega facilita el ingreso percutáneo de un catéter de determinación de tamaño, la colocación del cartucho, la entrega del implante, la colocación del mecanismo de fijación del anclaje distal; y la recaptura del implante (de ser necesario).

  El catéter de entrega está compuesto por una funda de polímero reforzada por una malla metálica con un conector «Y» tipo luer; y que soportará una presión máxima de inyección de 1700 KPa (246 psi). La punta del catéter es radiopaca. El catéter de entrega es curvo en su extremo distal y tiene un diámetro externo de 3,2 mm y una longitud efectiva de 70 cm. El diámetro interno es de 2,5 mm y soporta un alambre guía de 0,035" (0,89 mm) o un catéter de punta orientable o de diagnóstico de 7F (2,3 mm) de diámetro externo (Figura 1.2).

  El puerto recto se utiliza para adelantar y extraer un dispositivo de medición e introducir el implante. El puerto lateral puede utilizarse para inyectar un medio de contraste radiopaco.

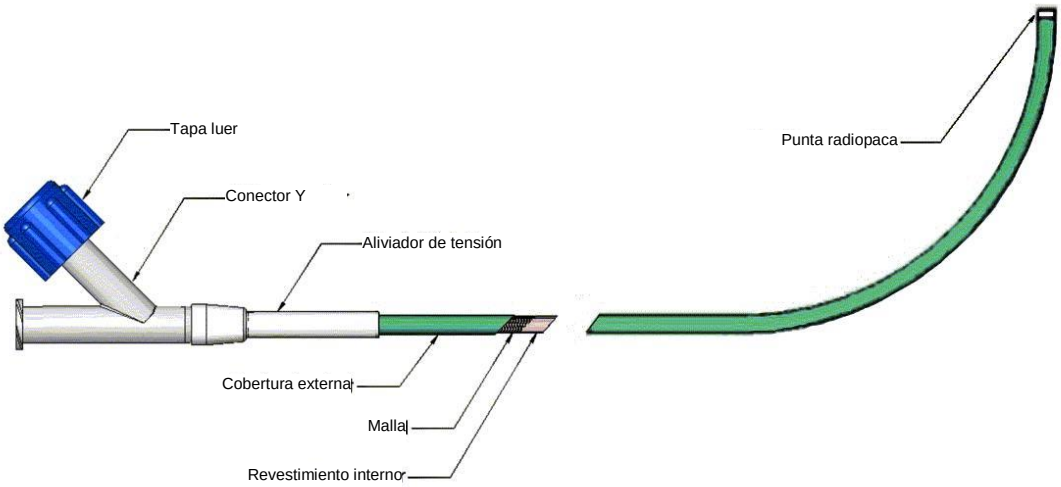


Figura 1.2: Catéter de Entrega CMCS

Conjunto de Mango:

El conjunto de mango está compuesto por un cartucho, conjunto de funda/émbolo y un conjunto con ventana de cartucho, perillas giratorias y una traba de liberación (Figura 1.3). El extremo distal del cartucho (luer macho) conecta las dos conexiones luer del puerto recto al extremo proximal del catéter de entrega.

- En su envoltorio, el catéter contiene el implante, que se encuentra doblado en posición no fija dentro del lumen del cartucho. Además, alberga la porción distal del conjunto de funda/émbolo, que se conecta al implante. Durante la entrega, se empuja manualmente el implante desde el cartucho hacia el catéter de entrega.
  - El conjunto de funda/émbolo está compuesto de un alambre de fijación y un alambre de retención, un émbolo y una funda de polímero para fijar el anclaje proximal. La combinación del émbolo y el alambre ayudan en la ubicación, despliegue y desacople del implante del conjunto de mango. Brindan un mecanismo que garantiza que el implante esté conectado al conjunto de mango hasta el momento

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

apropiado para el desacople (utilizando la traba de liberación y la perilla de liberación).

- El mango facilita el despliegue, la fijación, el desacople y la recaptura del implante. Esto se logra mediante las perillas giratorias que permiten movimientos controlados del catéter de entrega, del implante, de la funda/émbolo y del mecanismo de desacople. Debe retirarse la traba de liberación antes de desacoplar el implante del conjunto de mango.

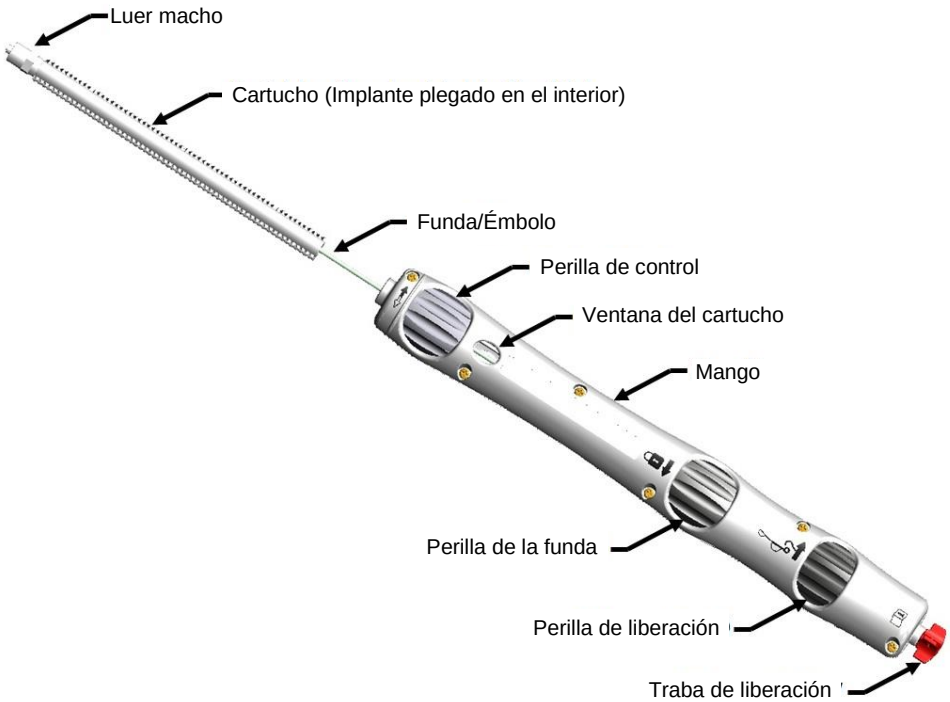


Figura 1.3: Conjunto de Mango CARILLON

II. Indicaciones de Uso

El Mitral Contour System de CARILLON está indicado para su uso en pacientes con regurgitación mitral funcional.

III. Contraindicaciones

El Mitral Contour System de CARILLON está contraindicado para su uso en:

- Pacientes con dispositivos existentes en el SC/VCM.
- Pacientes que han tenido un reemplazo de válvula mitral o un implante de anillo de anuloplastía mitral.

IV. Requerimientos del Usuario

El Mitral Contour System de CARILLON está destinado únicamente al uso por médicos especializados en técnicas de cateterismo vascular y que hayan sido capacitados para el uso correcto del sistema CARILLON.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

La colocación del implante debería realizarse únicamente en instituciones donde pueda prepararse rápidamente una cirugía de emergencia.

V. Advertencias

- Si el paciente sufre de un bloqueo A-V de tercer grado o asistolia en cualquier momento durante el procedimiento, finalizar el procedimiento.
- Si los soportes del anclaje distal se pliegan inadvertidamente al avanzar el catéter de entrega hacia la rosca del AD, recapturar y retirar el implante en su totalidad. Véase Paso 5 - Recaptura del Implante.
- No se puede recapturar el implante con el conjunto de mango luego de que éste haya sido desacoplado del conjunto de mango.
- Si en algún punto durante el procedimiento, una venografía del seno coronario evidencia la disección clínicamente significativa de una vena en la zona destinada al implante, finalizar el procedimiento de implante y monitorear al paciente.
- Si en algún punto durante el procedimiento, una venografía del seno coronario o ecocardiograma evidencia la perforación clínicamente significativa de una vena, finalizar el procedimiento de implante. Monitorear en el paciente la existencia de un derrame pericárdico y evaluar la necesidad de un drenaje pericárdico.
- Si se observa tejido venoso denudado clínicamente significativo en algún componente del Mitral Contour System de CARILLON luego de la recaptura del implante, finalizar el procedimiento de implante. Monitorear en el paciente la existencia de un derrame pericárdico.
- Si la colocación del implante provoca un cambio significativo en el electrocardiograma (ECG), recapturar y extraer el implante.
- Si la colocación del implante provoca una reducción significativa en las dimensiones arteriales coronarias de una arteria clínicamente significativa, que no responde a la nitroglicerina intracoronaria, recapturar y extraer el implante. Confirmar el retorno a las dimensiones arteriales iniciales.

VI. Riesgos

El procedimiento del Mitral Contour System de CARILLON requerirá de una angiografía coronaria y, por lo tanto, los riesgos asociados al procedimiento de Mitral Contour System de CARILLON incluyen aquellos riesgos asociados a la angiografía coronaria de diagnóstico, así como los riesgos asociados a la entrega, colocación permanente y recaptura del implante CARILLON en el sistema venoso coronario.

Los riesgos potenciales asociados al procedimiento del Mitral Contour System de CARILLON incluyen, sin limitación:

- Reacción alérgica
- Angina de pecho
- Estenosis aórtica
- Hemorragia
- Arritmia cardíaca

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

- Taponamiento cardíaco
- Traumatismo de la arteria carótida
- Daño nervioso crónico
- Muerte
- Denudación del tejido venoso
- Disección, perforación o ruptura de un vaso coronario
- Embolia de aire, tejido, dispositivo o coágulo de sangre.
- Hematoma
- Deterioro hemodinámico
- Fractura del implante
- Incapacidad de colocar el implante en forma permanente
- Infección
- Inflamación
- Ausencia de la reducción de la regurgitación mitral
- Pérdida de la reducción de la regurgitación mitral
- Estenosis mitral
- Infarto de miocardio
- Isquemia de miocardio
- Oclusión de un vaso coronario
- Derrame pericárdico
- Neumotórax
- Exposición prolongada a radiación fluoroscópica
- Insuficiencia renal
- Accidente cerebrovascular
- Extracción quirúrgica del implante
- Necrosis de tejidos
- Penetración en tejidos
- Ataque isquémico transitorio
- Reacción vasovagal
- Erosión de los vasos sanguíneos
- Espasmo de los vasos sanguíneos

VII. Precauciones

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Precauciones Generales

- Almacenar todos los componentes del Mitral Contour System de CARILLON en sus cajas en un lugar fresco y seco.
- Inspeccionar el empaque antes de su uso. No utilizar un componente si su envoltorio está dañado o abierto o si su contenido parece estar dañado.
- **UNICAMENTE PARA UN SÓLO USO.** No vuelva a esterilizar ni reutilice el implante, el catéter de entrega o el conjunto de mango. La re-esterilización o la limpieza puede disminuir el rendimiento del Mitral Contour System de CARILLON. Su reutilización podría causar la fractura o deformación del implante Además, la reutilización podría afectar el despliegue, la recaptura y la fuerza de fijación del anclaje. No esterilice en autoclave.
- Use este producto antes de la fecha indicada en la etiqueta del dispositivo.
- Utilice una técnica estéril al manipular el Mitral Contour System de CARILLON

Precauciones Específicas para la Selección del Paciente

- Los pacientes con antecedentes de fibrilación atrial deberán ser sometidos a una ecografía transesofágica antes del procedimiento para descartar a existencia de un coágulo en el apéndice atrial izquierdo, y así minimizar el riesgo de una tromboembolia causada por el pliegue del tejido.
- Los pacientes con sensibilidad al níquel, al titanio o a la aleación de níquel y titanio (nitinol) podrían presentar una reacción al implante.
- La colocación permanente de un implante puede afectar futuros procedimientos cardíacos tales como una intervención coronaria percutánea o la colocación de un marcapasos a través del seno coronario para una terapia de re-sincronización. Es necesario evaluar el encapsulamiento del implante antes de llevar a cabo futuras intervenciones en el seno coronario.
- Paras aquellos pacientes que sufran una enfermedad del sistema de conducción eléctrica del corazón, particularmente bloqueo de la rama izquierda, deberá considerarse una estimulación transvenosa temporal del VD antes de la canulación del seno coronario.
- Aquellos pacientes con circulación de la arteria coronaria dominante o co-dominante izquierda es probable que experimenten una comprensión transitoria de la arteria coronaria durante el procedimiento.
- Aquellos pacientes con una calcificación anular mitral significativa podrían ser menos propensos a tener una reducción de la regurgitación mitral.
- Pacientes con miocardiopatía espongiforme.
- Pacientes con compresión venosa hiperdinámica, cuando alguna porción del lumen de la vena del seno coronario se contrae completamente durante el ciclo cardíaco.

Precauciones Específicas para el Procedimiento de Implante

- La colocación del implante debería realizarse únicamente en instituciones donde pueda prepararse rápidamente una cirugía cardíaca de emergencia.
- Canular la vena yugular interna únicamente para introducir el Mitral Contour System de CARILLON.
- El extremo distal del anclaje distal debe colocarse al menos a 9 cm del ostium del SC.
- Asegurarse de la medida exacta de la vena coronaria y la elección del implante correcto.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

- No adelantar ni retirar el Mitral Contour System de CARILLON cuando se encuentre resistencia. Determinar la causa de la resistencia mediante un examen fluoroscópico u otros medios.
- Siempre adelantar el catéter de entrega CMCS sobre un catéter de diámetro externo de 6F o 7F, como ser un catéter de diagnóstico angiográfico multipropósito (MPA) o un catéter de punta orientable.

  NOTA: Es preferible el uso de un catéter 7F a un catéter 6F ya que minimiza la transición luminal entre el catéter de diagnóstico y el catéter de entrega CMCS.
- Seguir los protocolos estándares de anticoagulación de cardiología intervencionista al usar el Mitral Contour System de CARILLON.
- Minimizar el doblado del conjunto de mango y el catéter de entrega durante el avance, la entrega, el despliegue y la recaptura del implante.
- No colocar un implante en una ubicación que pudiera comprometer la integridad de un stent de la arteria coronaria. Utilizar una angiografía coronaria para controlar obstrucciones en la arteria coronaria como parte del procedimiento de implantación.
- Confirmar que ambos anclajes estén fijos antes de desacoplar el implante del conjunto de mango.
- Considerar la posibilidad de recapturar y extraer el implante, si la ubicación del implante no se encuentra en la anatomía del seno coronario deseada, si los anclajes no están fijos o si la forma de los alambres de anclaje aparece gravemente deformada.
- No reutilizar un catéter de entrega, un conjunto de mango, o implante para un intento adicional de de proceso de implante.

Precauciones Específicas para el Cuidado Posterior al Procedimiento

- Emplear un procedimiento postoperatorio adecuado de manejo del sitio de acceso y luego del alta hospitalaria para prevenir infecciones.

VIII. Procedimiento de Implante

ADVERTENCIA: Si el paciente sufre de un bloqueo A-V de tercer grado o asistolia en cualquier momento durante el procedimiento, finalizar el procedimiento.

1. Preparación del Procedimiento

a. Realizar un ecocardiograma inicial del procedimiento.

b. Canular la arteria periférica con una funda introductora vascular para inyecciones de la arteria coronaria.

c. Canular la vena yugular derecha interna con una funda introductora vascular de 10F. No utilizar una vena diferente para el acceso.

d. Administrar heparina al paciente y mantener una heparinización adecuada a lo largo de todo el procedimiento de acuerdo a los protocolos estándares de anticoagulación para los cateterismos de diagnóstico en cardiología intervencionista.

e. Realizar arteriografías coronarias iniciales izquierda y derecha para:

   i. Evaluar enfermedades arteriales relevantes

   ii. Registrar las dimensiones arteriales iniciales y los patrones de flujo

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

iii. Registrar la ubicación del ostium del SC durante la fase venosa de la inyección

2. Acceso a la Vena Coronaria

a. Colocar una válvula hemostática giratoria (VHG) a un catéter de diagnóstico preformado de diámetro externo de 6F (2.0 mm) o 7F (2,3 mm), (por ejemplo, MPA-1 o MPA-2), y enjuagar el catéter con solución salina heparinizada.

b. Insertar un alambre guía de punta suave de 0,035” (0,89 mm) por la VHG y hacia el catéter de diagnóstico.

c. Colocar una válvula hemostática giratoria al puerto recto del catéter de entrega de diámetro externo CMCS (3,2 mm), y enjuagar el catéter con solución salina heparinizada.

d. Insertar y adelantar el conjunto de catéter/alambre por la VHG en el catéter de entrega CMCS.

e. Insertar todo el conjunto de acceso a través de la funda introductora venosa de 10F.

f. Canular el seno coronario (SC) usando el sistema telescópico del catéter de entrega CMCS, el catéter de diagnóstico preformado de 6F o 7F y el alambre guía de punta suave. Usar la fase venosa de una arteriografía previa como guía angiográfica para la canulación del ostium del SC.

g. Avanzar con el alambre guía por el SC y la VCM hacia la vena interventricular anterior (VIA).

h. Avanzar con el catéter de diagnóstico por el alambre guía hacia la unión de la VCM/VIA.

i. Avanzar con el catéter de entrega CMCS por el catéter de diagnóstico hacia la unión de la VCM/VIA.

j. Retirar el catéter de diagnóstico y el alambre guía del catéter de entrega CMCS.

k. Confirmar el retorno sanguíneo por el catéter de entrega CMCS, indicando una posición luminal de la punta del catéter. De ser necesario, retirar el catéter de entrega hasta que se produzca el retorno sanguíneo.

l. Como método alternativo de acceso al seno coronario, cargar un catéter de punta orientable de 7F (2,3 mm) de diámetro externo (con o sin lumen de alambre guía) por la VHG hacia el catéter de entrega CMCS. Canular el SC con el catéter de punta orientable de 7F. Avanzar con el catéter de punta orientable de 7F (por el alambre guía, si está presente) hacia la unión de la VCM/VIA. Avanzar con el catéter de entrega CMCS por el catéter de punta orientable de 7F hacia la unión de la VCM/VIA. Retirar el catéter de punta orientable de 7F del catéter de entrega CMCS. Confirmar el retorno sanguíneo por el catéter de entrega CMCS, indicando una posición luminal de la punta del catéter. De ser necesario, retirar el catéter de entrega hasta que se produzca el retorno sanguíneo.

3. Ubicación de Destino del Implante y Selección del Implante

a. Avanzar con un alambre marcador graduado o un catéter de determinación de tamaño (Por ej., un catéter de determinación de tamaño de diámetro externo en centímetros de 5F (1,7 mm) o un dispositivo similar) a través de la VHG y hacia la punta del catéter de entrega CMCS para tomar las medidas del diámetro y longitud de la vena.

b. Realizar una venografía de contraste de baja presión y poco volumen a través del catéter de entrega CMCS para verificar que la punta del catéter no esté ubicada en la rama lateral de una vena u obstruyendo el lumen de la vena. Retraer el catéter de entrega CMCS, si es necesario. Si la posición del catéter es la correcta, realizar y registrar una venografía de contraste a través del catéter de entrega para opacificar la anatomía de la vena marcando la posición de la unión de la VCM/VIA, el ostium del SC, y para

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

determinar la longitud del SC/VCM combinados. Las venografías deben registrarse en proyecciones que permitan visualizar la geometría de la vena. Considerar el caudal/OAI (Oblicuo Anterior Izquierdo), el caudal/OAD (Oblicuo Anterior Derecho) y el caudal/AP (Anteroposterior).La arteriografía final y la venografía de seguimiento deben realizarse en posición caudal/OAI (o caudal/AP), para que pueda marcarse en la pantalla del fluoroscopio la posición del anclaje, sin mover la mesa o el intensificador de imagen hasta que se haya desenfundado y fijado el Carillon Mitral Contour System por completo.

Si con la venografía que se realiza desde la VCM, no se visualiza correctamente el ostium del SC, considerar la repetición de la venografía con el catéter de entrega CMCS en el SC.

Alternativamente, realizar la venografía del SC en la proyección de caudal OAI antes de realizar la canulación de la VCM. Luego de la venografía del SC, continuar canulando la VCM como se describe en la sección 2.

c. Si se necesita adelantar el catéter de entrega CMCS para acercarlo a la unión de la VCM/VIA, retirar primero el catéter de determinación de tamaño y reinsertar el catéter de diagnóstico y el alambre guía (o el catéter punta orientable de, (y alambre guía si está presente)) en el catéter de entrega CMCS.

PRECAUCIÓN: Siempre adelantar el catéter de entrega CMCS sobre un catéter de diagnóstico o de punta orientable de 6F o 7F.

d. Realizar arteriografías en las vistas caudales OAD y OAI, con el catéter de determinación de tamaño ubicado en el catéter de entrega CMCS para determinar la relación entre las arterias coronarias y el SC/VCM. Extraer el catéter de determinación de tamaño.

e. Los zonas destinadas al implante se determinan considerando la longitud de vena disponible, la geometría de la vena, la ubicación de las ramas venosas laterales, las válvulas venosas, la tortuosidad venosa, la compresión venosa dinámica, la ubicación de las arterias coronarias y la ubicación de los stents de la arteria coronaria.

f. Utilizar la proyección fluoroscópica y el cuadro o cuadros de la venografía que muestren los mayores diámetros de las venas para medir los diámetros de las venas en las zonas destinadas al implante. Calcular el promedio de 3 medidas de diámetro igualmente espaciadas para determinar el diámetro promedio de la VCM en el área de 1,5 a 2 cm destinada al anclaje distal. Si venografías de proyecciones complementarias sugieren una vena ovalada, considerar los diámetros promedio de vena de estas proyecciones complementarias para dar cuenta de una anatomía venosa asimétrica. Determinar el diámetro del SC en tres posiciones en el área de 2 cm destinada al anclaje proximal. Marcar la pantalla del monitor (Figura 3.2) para señalar la zona destinada al anclaje distal y el anclaje proximal.

NOTA: No mover la mesa o el intensificador de imagen una vez que se haya marcado en el monitor, o asegúrese de que la mesa y el intensificador de imagen vuelvan a la posición exacta que tenían cuando se marcó en el monitor. Considera la utilización de referencias anatómicas para ayudar a regresar la mesa y el intensificador de imagen a la ubicación original cuando sea necesario.

i. No colocar un anclaje distal en un segmento de vena que tenga un diámetro promedio menor a 3,5 mm.

ii. No colocar un ápice de anclaje distal en un área de la vena que tenga un diámetro mayor a 13,5 mm.

iii. El extremo distal del anclaje distal debe colocarse al menos a 9 cm del ostium del SC.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

PRECAUCIÓN: **Si el catéter de entrega causa una distensión venosa localizada, no medir el diámetro de vena en la ubicación distendida.**

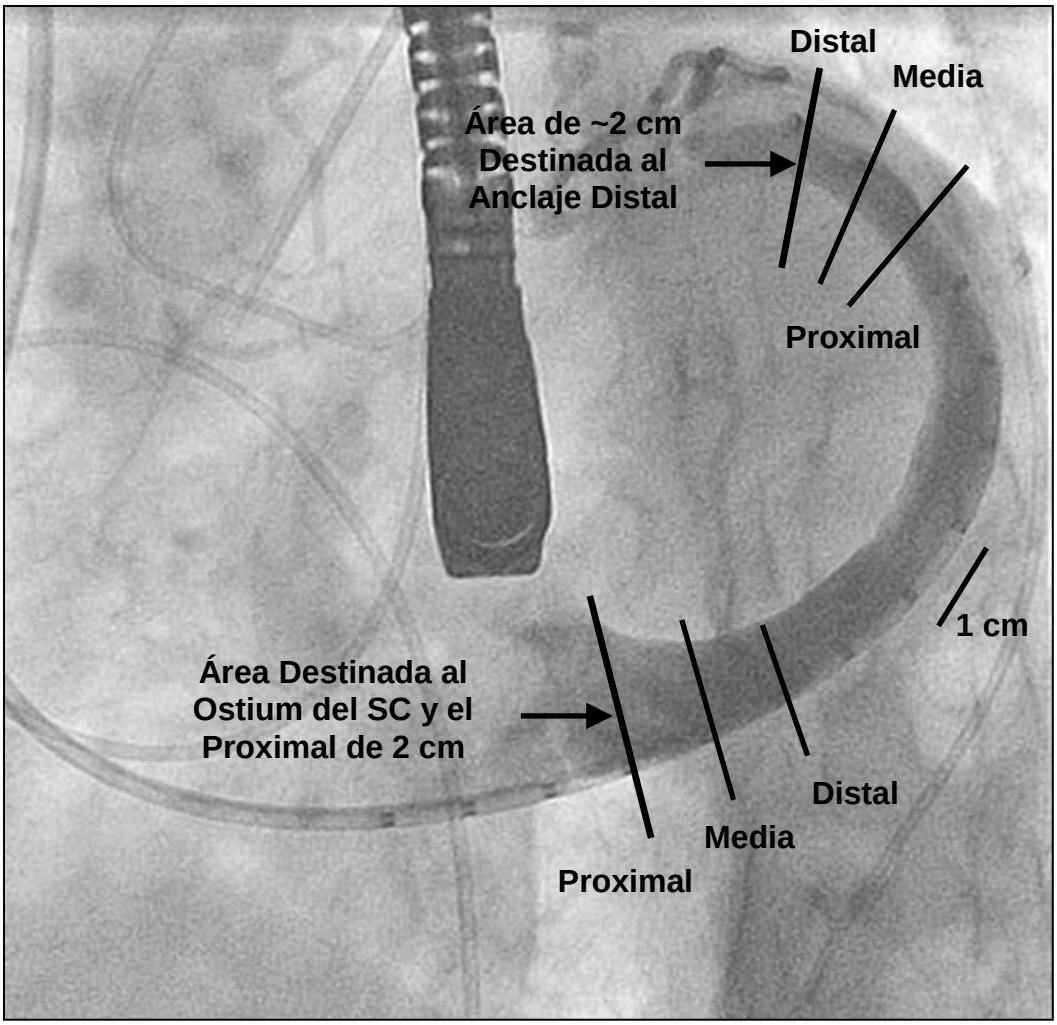


Figura 3.1: Venografía de la VCM/SC - Determinación del Tamaño de la Vena

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

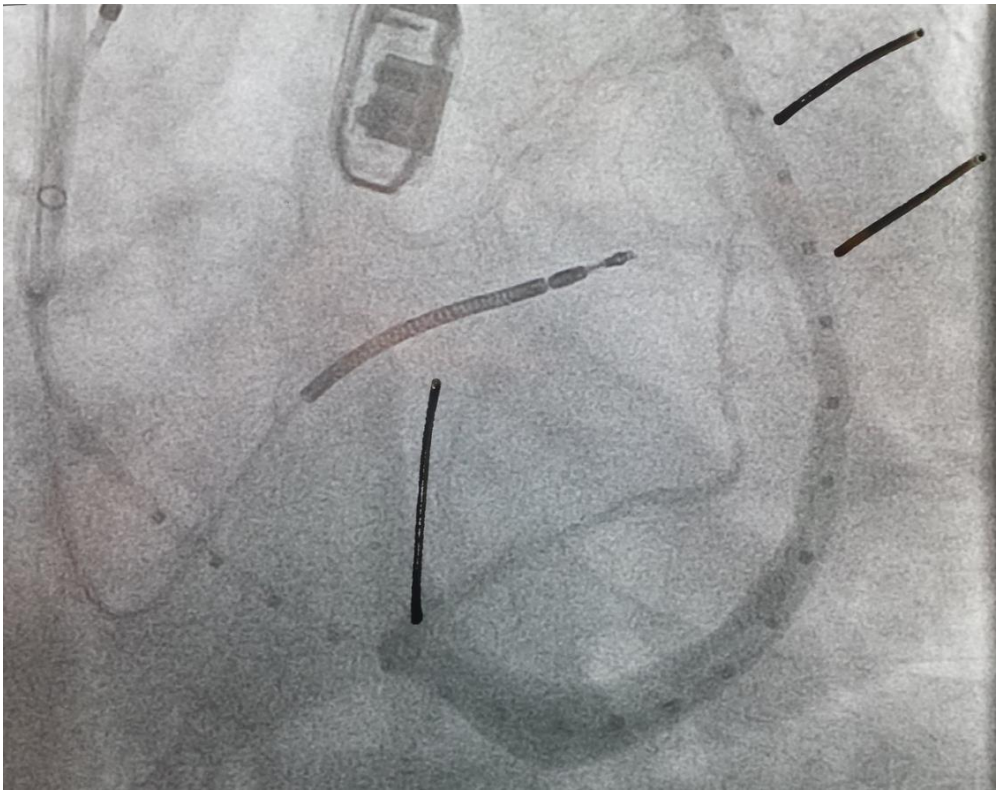


Figura 3.2: Ejemplo de Pantalla de Monitoreo Marcada para la Colocación de un Anclaje

g. Elegir un implante adecuado basándose en los diámetros de vena y en la longitud de vena disponible. La longitud de vena disponible se determina teniendo en cuenta la longitud de vena total (ostium del SC hasta la VCM/VIA), diámetros de las venas, geometría de las venas y anatomía arterial relevante. La longitud de vena disponible podría ser menor que la longitud de vena total.

La tabla 3.1 contiene las recomendaciones para determinar el tamaño del anclaje. Las recomendaciones para la elección de la longitud de un implante son las siguientes:

- Si la longitud de vena disponible es ≤ 12 cm, utilizar un implante de 60 o 70 mm de longitud en el primer intento.
- Si la longitud de vena disponible es ≤ 13 cm, utilizar un implante de 80 mm de longitud en el primer intento, salvo cuando la colocación del anclaje distal se encuentre a menos de 12 cm del ostium del SC (por ejemplo, para evitar una arteria coronaria).
- Si se **r**ealizan intentos adicionales, pueden elegirse ambas longitudes.
- Nótese que los implantes con anclajes distales de 13 o14 mm sólo están disponibles en longitudes de 70 o 80 mm.

Tabla 3.1: Recomendaciones para la Determinación de las Medidas del Anclaje XE2 de CARILLON

Diámetro Promedio de la VCM en el Área Destinada	Altura del Anclaje Distal (VCM) (mm)	Diámetro Promedio del SC en el Área Destinada al Anclaje Proximal (mm).	Altura del Anclaje Proximal (SC) (mm)

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

al Anclaje Distal (mm)			
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12
4,0 – 4,4	8	7,0 – 7,9	14
4,5 – 4,9	9	8,0 – 8,9	16
5,0 – 5,6	10	9,0 – 10,9	18
5,7 – 6,3	11	11,0 – 13,5	20
6,4 – 7,2	12		
7,3 – 7,8	13		
7,9 – 8,4	14		

4. Implantación del Dispositivo

a. Extraer con cuidado el conjunto de mango y el cartucho de la bandeja de embalaje impidiendo que el cartucho se mueva con respecto al mango. Asegúrese de que el implante permanezca enfundado en el cartucho y que no avance hacia fuera del cartucho antes de tiempo. Si, inadvertidamente, el implante se desenfunda parcialmente durante su manipulación, el mismo debe ser reemplazado por un nuevo dispositivo

b. Luego de extraer el conjunto de mango y el cartucho del embalaje, rotar la perilla de fijación de la funda en sentido horario, en dirección opuesta a la flecha negra de fijación (Figura 4.1) asegurándose así de que la funda de fijación proximal esté completamente retraída..

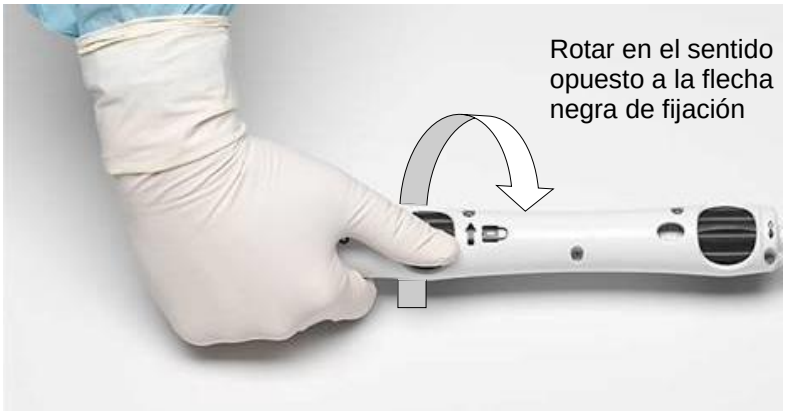


Figura 4.1: Rotar en sentido opuesto la perilla de la funda de fijación

c. Extraer la VHG del puerto recto del catéter de entrega CMCS y conectar el luer macho del extremo distal del cartucho al catéter de entrega (Figura 4.2).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

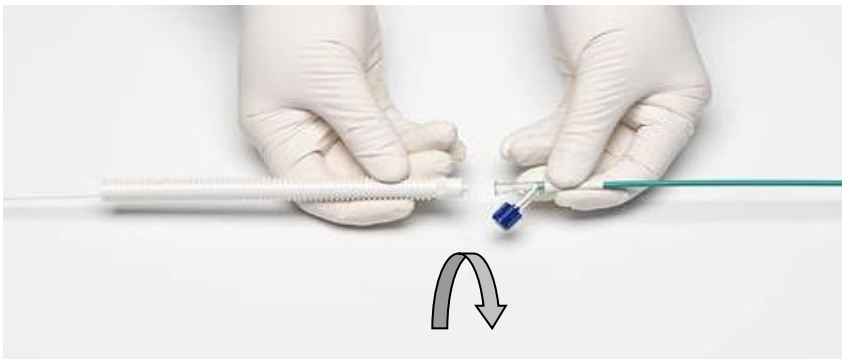


Figura 4.2: Conectar el Cartucho al Puerto Recto del Catéter de Entrega.

d. Adelantar el implante hacia afuera del cartucho y hacia adentro del catéter de entrega adelantando manualmente el conjunto de funda/émbolo del extremo proximal del cartucho. Presionar realizando pequeños incrementos (incrementos de 1cm a 2 cm) para que no se pliegue el conjunto de funda/émbolo (Figura 4.3). Continuar adelantando el conjunto de funda/émbolo hasta que se unan el mango y el cartucho.

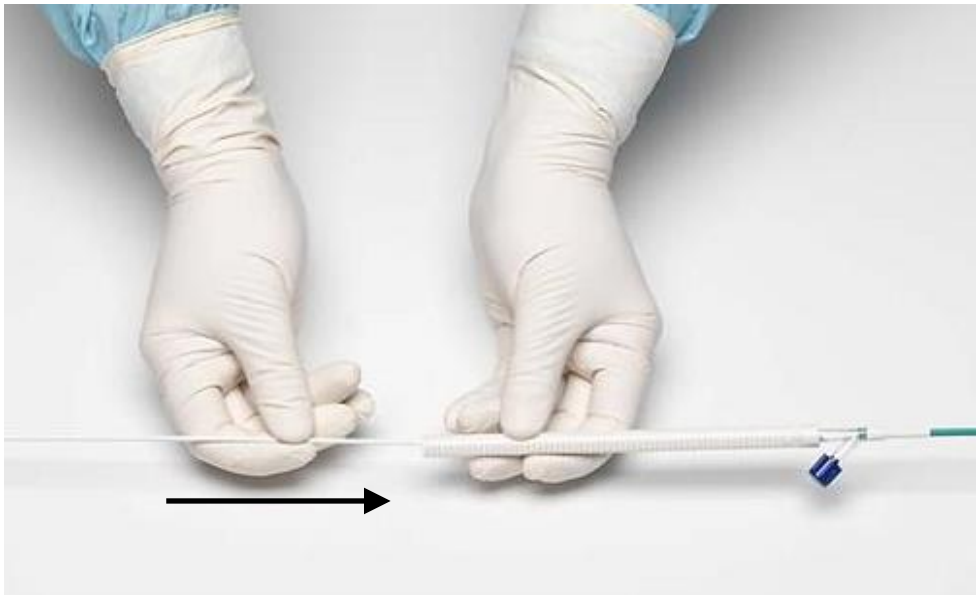


Figura 4.3: Adelantando el Implante hacia el Catéter de Entrega

e. Insertar el extremo proximal del cartucho en el enchufe distal del mango y rotar la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra para sujetar el cartucho. Asegurarse de que el catéter de entrega permanezca fijo dentro de la funda introductora mientras se rota la perilla de control y se sujeta el cartucho. Dejar de rotar la perilla de control cuando sea visible el extremo proximal del cartucho en la ventana de cartucho (Figura 4.4).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

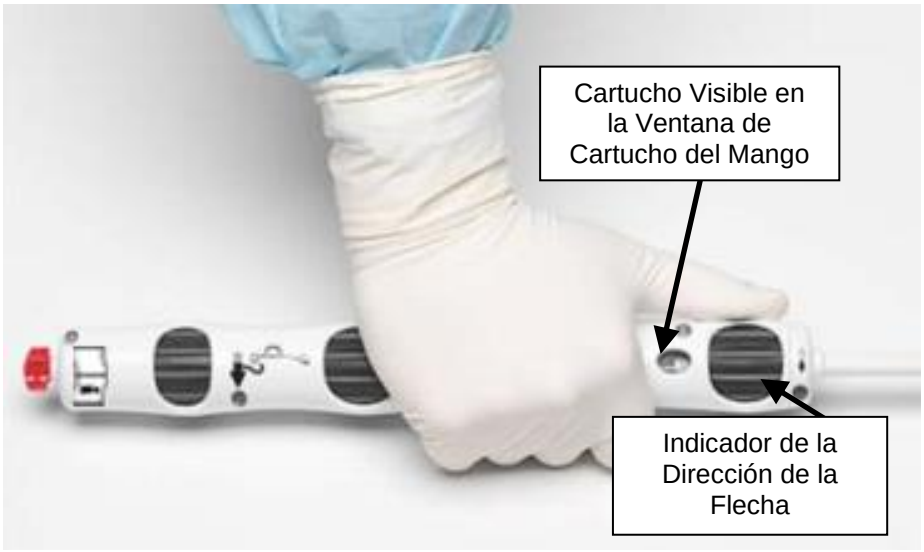


Figura 4.4: El Cartucho está Visible en la Ventana de Cartucho del Mango

ATENCIÓN: Los pasos restantes para la Implantación del Dispositivo (f-p) deben realizarse con guía fluoroscópica.

f. Desplegar el anclaje distal en la ubicación determinada en la VCM rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra hasta que quede expuesto el anclaje distal. Normalmente, es necesario retirar hacia atrás suavemente el mango y el catéter de entrega durante la rotación de la perilla de control para entregar con precisión el anclaje distal en la ubicación determinada. Continuar girando la perilla de control en la misma dirección hasta que el ojal haya salido completamente del catéter de entrega (Figura 4.5).

Figura 4.5: Rotación de la Perilla de Control para Desplegar el Anclaje Distal

g. Fijar el anclaje distal en la ubicación determinada rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha blanca hasta que el catéter de entrega empuje el ojal hasta que esté al ras de la vaina de compresión distal. Retraer el catéter de entrega rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra para verificar que el ojal del anclaje distal permanece al ras de la vaina de compresión distal en la posición fija. De ser necesario, girar la perilla de control en la dirección de la flecha blanca para adelantar el catéter de entrega nuevamente a fin de realizar otro intento de fijación.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

PRECAUCIÓN: Una vez que el anclaje distal está fijo, la rotación adicional de la perilla de control en la dirección de la flecha blanca hará que el catéter de entrega comience a recapturar el anclaje.

ADVERTENCIA: Si los soportes del anclaje distal se pliegan inadvertidamente al avanzar el catéter de entrega hacia la rosca del AD, recapturar y retirar el implante en su totalidad. Véase Paso 5 - Recaptura del Implante

h. Realizar arteriografías, si es necesario, para evaluar las dimensiones arteriales y el flujo en la región que rodea el implante. Si existe un impacto significativo en las dimensiones arteriales o en el flujo que no se resuelve sacando tensión del sistema, recapturar y retirar el implante (Véase paso 5 - Recaptura del Implante).

NOTA: Considerar la administración de nitroglicerina intracoronaria para descartar un espasmo de los vasos cuando se sospecha que hay un compromiso coronario debido al implante.

i. Retraer el catéter de entrega hacia el extremo distal de la vaina de compresión del anclaje proximal rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra. Para asegurarse de que el anclaje proximal permanezca enfundado en el catéter de entrega, simplemente rotar la perilla de control hasta que se pueda ver en el cartucho ~2 cm de longitud de rosca expuesta.

j. Tensionar gradualmente el implante jalando suavemente del conjunto de mango y/o el catéter de entrega CMCS a la vez que se estabiliza la funda introductora venosa. Continuar tensionando lentamente hasta que la vaina de compresión del anclaje proximal alcance la ubicación de destino del anclaje proximal (demarcada en la pantalla fluoroscópica) en el SC guiándose por la fluoroscopía.

k. No jalar la vaina de compresión del anclaje proximal hacia la aurícula derecha. Utilice la fase venosa de la arteriografía para ayudar a confirmar que el anclaje proximal permanece en el seno coronario. Alternativamente, inyecte contraste a través del puerto lateral del catéter de entrega para evaluar la posición de la vaina de compresión del anclaje proximal en relación a la anatomía del SC. Se debe prestar especial atención para asegurarse de que la tensión del sistema no se altere durante estas maniobras.

NOTA: Antes de desenfundar y desplegar el anclaje proximal, realizar arteriografías, si es necesario, para evaluar las dimensiones arteriales y el flujo relevantes. Si existe un impacto significativo en las dimensiones arteriales o en el flujo, que no se alivia liberando parcialmente tensión, entonces liberar la tensión del implante para restablecer las dimensiones arteriales. Recapturar y extraer el implante. Si los vasos del sistema coronario se ven obscurecidos por alguna porción del dispositivo CARILLON, considerar la realización de la arteriografía en una proyección alternativa, como por ejemplo caudal OAD, para visualizar adecuadamente los vasos coronarios y el flujo. Esta maniobra requiere de una cuidadosa planificación para asegurarse de que la mesa y el intensificador de imagen sean ubicados nuevamente en la misma posición cuando se vuelva de la posición caudal OAD a la posición OAI, para permitir que el anclaje proximal sea colocado en la ubicación deseada.

NOTA: Si el anclaje distal se desliza cuando se lo está tensionando, recapturar y extraer el implante (Véase Paso 5 - Recaptura del Implante).

l. A la vez que se mantiene la tensión en el conjunto de mango y/o el catéter de entrega CMCS, desplegar el anclaje proximal en el SC rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra. Ajustar la tensión según sea necesario para

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

mantener el anclaje proximal en la posición de destino. Continuar girando la perilla de control hasta que no se pueda seguir girando la perilla (Figura 4.6).

Figura 4.6: Rotación de la Perilla de Control para Desplegar el Anclaje Proximal

m. Fijar el anclaje proximal en la ubicación determinada del SC rotando la perilla de la funda en la dirección indicada por la flecha de fijación hasta que la funda empuje el ojal del anclaje proximal hasta que esté al ras de la vaina de compresión proximal. Retraer la funda girando la perilla de la funda en la dirección opuesta a la flecha de fijación. Verificar que el ojal del anclaje proximal permanezca contra la vaina de compresión proximal en la posición fija. Para visualizar mejor y confirmar el bloqueo del anclaje proximal, considerar la visualización del anclaje proximal en una proyección craneal OAI. De ser necesario, girar la perilla de la funda en la dirección de la flecha de fijación para adelantar la funda nuevamente a fin de realizar otro intento de fijación (Figura 4.7).

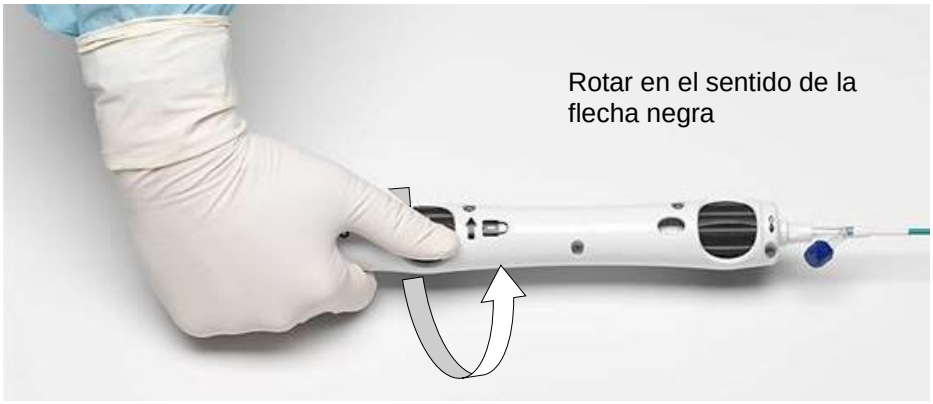


Figura 4.7: Rotación de la Perilla de la Funda para Fijar el Anclaje Proximal

n. Quitar toda tensión externa del sistema adelantando suavemente el catéter de entrega en la funda introductora. Confirmar que cuando se disminuye la tensión externa del sistema excesiva, el implante no migra ni cambia de posición en el SC/VCM.

o. Antes de desacoplar el implante del conjunto de mango, realizar cada uno de los siguientes pasos:

   i. Evaluar la hemodinámica y la estabilidad del paciente.

   ii. Realizar arteriografías para confirmar que no se produjo un impacto significativo en las arterias coronarias derecha e izquierda.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

ADVERTENCIA: Si la colocación del implante provoca un cambio significativo en el electrocardiograma (ECG), recapturar y extraer el implante.

ADVERTENCIA: Si la colocación del implante provoca una reducción significativa en las dimensiones arteriales coronarias de una arteria clínicamente significativa, recapturar y extraer el implante. Confirmar el retorno a las dimensiones arteriales iniciales.

iii. Confirmar que ambos anclajes estén fijos utilizando vistas fluoroscópicas múltiples.

Ejemplos de anclajes fijos y no fijos se muestran en las figuras 4.8 a 4.11.

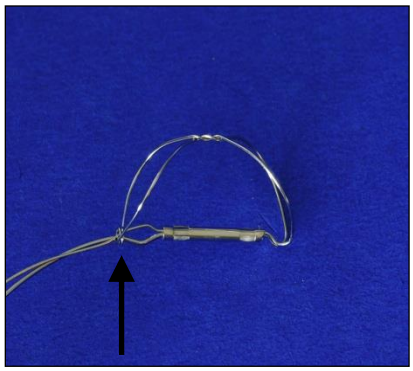


Figura 4.8: Anclaje Distal no Fijo

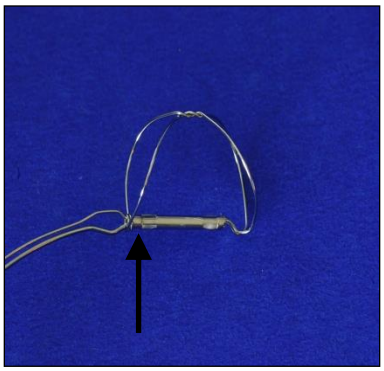


Figura 4.9: Anclaje Distal Fijo

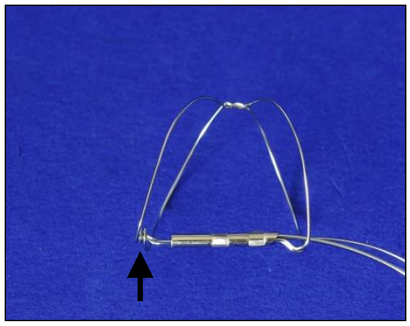


Figura 4.10: Anclaje Proximal no Fijo

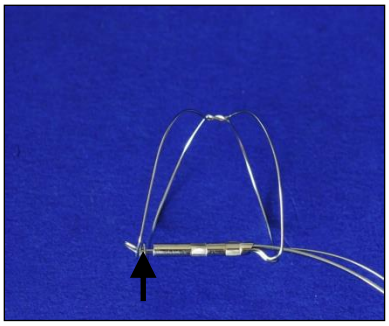


Figura 4.11: Anclaje Proximal Fijo

iv. Utilizar un ecocardiograma para cuantificar la reducción de la RM.

ADVERTENCIA: No se puede recapturar el implante con el conjunto de mango luego de que éste haya sido desacoplado del conjunto

Considerar la posibilidad de recapturar y extracción del implante si la ubicación del implante no se encuentra en la anatomía del seno coronario deseada, o si la forma de los alambres de anclaje aparece gravemente deformada (Véase Paso 5 - Recaptura del Implante).

p. Para desacoplar el implante del sistema de entrega, girar la traba de liberación roja en la dirección de la flecha y extraer la traba del mango (Figura 4.12). Luego girar la perilla de

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

liberación en la dirección que indica la flecha de desacople hasta que el implante esté completamente separado del conjunto de mango (Figure 4.13).

Figura 4.12: Rotación y Extracción de la Traba de Liberación

Figura 4.13: Rotación de la Traba de Liberación para Desacoplar el Implante del Conjunto de Mango.

q. Retirar el conjunto de mango y el catéter de entrega CMCS conectado, de la funda introductora venosa. No adelantar el sistema luego de haber desacoplado el implante.

r. Extraer el sistema de entrega.

5. Recaptura del Implante

Si las circunstancias clínicas lo garantizan, puede recapturarse y extraerse el implante del la vena coronaria **antes** del desacople del conjunto de mango. Recapturar y extraer el implante si el desempeño del implante, su aspecto o su ubicación final no son satisfactorios.

a. Si el anclaje proximal ha sido desplegado, rotar la perilla de la funda en la dirección indicada por la flecha de fijación hasta que la funda esté firmemente contra la vaina de compresión del anclaje proximal. No ajustar en exceso. Luego proceder a (b). Si el anclaje proximal no ha sido desplegado, proceda directamente a (d).

b. Girar la perilla de control en la dirección indicada por la flecha blanca para adelantar el catéter de entrega CMCS sobre los alambres del anclaje proximal (Figura 5.1).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

c. Luego, retraer el catéter aproximadamente 1 cm rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra, dejando expuesta la punta de los alambres del anclaje proximal hasta más allá de la punta del catéter de entrega. Esto se realiza para "normalizar" o eliminar la inversión de la punta del catéter de entrega antes de capturar el anclaje distal.

d. Para recapturar el anclaje distal, girar la perilla de control en la dirección indicada por la flecha blanca para adelantar el catéter de entrega CMCS sobre los restos del implante. Evitar el exceso de tensión en el sistema durante la recaptura adelantando manualmente el catéter de entrega en la funda introductora a la vez que se rota la perilla de control. Se puede monitorear la tensión en el sistema mediante la ubicación de la vaina de compresión del anclaje proximal en relación a la anatomía cardíaca.

Figura 5.1: Rotación de la Perilla de Control para Recapturar el Implante

NOTA: Si se encuentra una resistencia significativa al intentar recapturar un anclaje, retraer el catéter aproximadamente 2 cm del anclaje rotando la perilla de control en la dirección indicada por la flecha negra. Hacer tensión sobre el conjunto de mango o el catéter de entrega CMCS para enderezar el ángulo entre el catéter de entrega y el anclaje. Luego, girar la perilla de control en la dirección indicada por la flecha blanca para adelantar el catéter de entrega para iniciar la recaptura del anclaje. Una vez que el anclaje comience a contraerse, quitar la tensión extra del sistema adelantando manualmente el catéter de entrega en la funda introductora. Luego continuar girando de la perilla de control para completar la recaptura.

e. Una vez que todo el implante esté dentro del catéter de entrega CMCS, desconectar el cartucho del catéter de entrega y estabilizar el catéter de entrega. Jalar del conjunto de mango para extraer el implante completamente del Catéter de Entrega, dejando así el catéter de entrega usado en la vena coronaria y manteniendo el acceso a la vena coronaria. Se puede realizar una venografía para evaluar la existencia de una disección venosa. Alternativamente, una vez que todo el implante esté dentro del catéter de entrega, retirar el conjunto de mango y el catéter de entrega juntos por la funda introductora venosa.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

ADVERTENCIA: Si una venografía evidencia la disección o perforación clínicamente significativa de una vena luego de la recaptura, no intentar colocar un nuevo implante.

ADVERTENCIA: Si se observa tejido venoso denudado clínicamente significativo en algún componente del Mitral Contour System de CARILLON luego de la recaptura, no intentar colocar un nuevo implante. Monitorear en el paciente la existencia de un derrame pericárdico.

f. Si se planea realizar un nuevo procedimiento de implante, repetir el procedimiento de implante con un nuevo catéter de entrega, conjunto de mango e implante. Los componentes específicos del Mitral Contour System de CARILLON son para un solo uso. Si se dejó el catéter de entrega en la vena coronaria luego de la recaptura, utilizar un alambre guía de longitud variable adecuado (por ej., un alambre guía de punta suave de 0,035" (0,89 mm)) para extraer el catéter usado y colocar un nuevo catéter de entrega CMCS sobre el catéter de diagnóstico para el siguiente intento de realizar el procedimiento. Repetir el procedimiento de implante a partir de la Sección VIII, 3.

IX. Procedimientos de Seguimiento

Se recomienda realizar las siguientes evaluaciones en el paciente luego del implante:

- Radiografía de tórax o cinefluoroscopía para evaluar la ubicación correcta e integridad del implante.
- Ecocardiograma para evaluar la función del ventrículo derecho (VD) y la regurgitación mitral.
- Electrocardiograma (ECG) para evaluar un posible infarto de miocardio.
- La historia clínica del paciente para evaluar síntomas de isquemia.

X. Compatibilidad con la Resonancia Magnética (RM): RM Condicional

Pruebas extra-hospitalarias han demostrado que el implante XE2 de CARILLON es RM Condicional de acuerdo a la terminología especificada en la Norma F2503 de ASTM Internacional. Se puede escanear sin riesgos bajo las siguientes condiciones:

- Campo magnético estático de 3,0 Tesla.
- Campo magnético de gradiente espacial de 720 Gauss/cm.
- Tasa de absorción específica promediado en toda la masa corporal (SAR) de 2,9 W/kg por 15 minutos de escaneo

En pruebas extra-hospitalarias, el implante XE2 de CARILLON produjo un incremento de la temperatura menor o igual a 2,3ºC a una tasa máxima de absorción en toda la masa corporal (SAR) de 2,9 W/kg, cuando se evaluó mediante calorimetría durante 15 minutos de escaneo en un sistema de RM 3,0 Tesla (3.0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, Software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

La calidad de la imagen de la RM podría disminuir si el área de interés se encuentra exactamente en el mismo lugar o relativamente cerca de la ubicación del implante XE2 de CARILLON. Por lo tanto, podría necesitarse optimizar los parámetros de imagen de la RM para compensar la presencia de este dispositivo. Las distorsiones se presentaban en forma de alteraciones de la señal como las siguientes:

Secuencia de Pulsos	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Tamaño de Alteración de la Señal	1.951 mm^2	384 mm^2	2.279 mm^2	644 mm^2
Orientación en el plano	Paralela	Perpendicular	Paralela	Perpendicular

X. Esterilización

El implante, el conjunto de mango y el catéter de entrega se suministran esterilizados y apirogénicos. El implante está cargado en el cartucho y conectado al conjunto de mango. El catéter de entrega se encuentra en un envoltorio individual. Todos los componentes del sistema están esterilizados con óxido de etileno y son para UN SOLO USO ÚNICAMENTE - NO RE-ESTERILIZAR. No usar si el envoltorio está abierto o dañado.

XI. Condiciones de Almacenamiento

Almacenar todos los componentes del Mitral Contour System de CARILLON en sus cajas originales en un lugar fresco y seco.

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

XII. Información del estudio clínico

6. Descripción del estudio clínico

Esta Evaluación Clínica incluye un resumen de los resultados de los ensayos clínicos prospectivos del Mitral Contour System de CARILLON.

Los resultados del estudio AMADEUS que utilizan una iteración anterior del Mitral Contour System de CARRILLON han sido publicados en Circulation.[1]

Los datos clínicos en esta sección incluyen información obtenida a partir de los ensayos clíncos de viabilidad TITAN y TITAN II.

Tabla 6.1: Resumen de los ensayos clínicos TITAN y TITAN II

Nombre del estudio y fechas de sesiones	Tipo de estudio	Nombre del dispositivo	Principales criterios de inclusión y exclusión	Criterios de valoración	Nº de sitios y pacientes

[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. [Anuloplastía mitral percutánea para la regurgitación mitral: Resultados del estudio realizado en la Unión Europea del dispositivo de anuloplastía mitral de CARILLON] Circulation. 2009;120:326-333.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Nombre del estudio y fechas de sesiones	Tipo de estudio	Nombre del dispositivo	Principales criterios de inclusión y exclusión	Criterios de valoración	Nº de sitios y pacientes
TITAN [2] 2008 - 2009	Viabilidad. Prospectivo, no aleatorio, dos grupos paralelos Seguimiento: Valor inicial, 1, 6, 12 meses y anualmente durante 5 años	CARILLON XE2	**Inclusión:** • miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica • regurgitación mitral funcional moderada a severa (2+ - 4+) • FEVI < 40% • NYHA Clase II - IV • edades 18-80 • medicación para insuficiencia cardiaca estable **Exclusión:** • hospitalización durante los últimos tres meses debido a: ○ infarto del miocardio, cirugía IDAC (CABG, siglas en inglés), angina inestable • hospitalización durante los 30 días anteriores a una angioplastia coronaria • pacientes que se espera necesiten una cirugía cardiaca dentro de un año	**Primarios:** Tasa de acontecimientos adversos graves (AAG) en 30 días. Los AAG se definen como: • muerte • infarto de miocardio • perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter • embolización del dispositivo • incidencia de cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo **Derivados:** • mortalidad en 5 años • RM cuantitativa • medidas del funcionamiento del ventrículo izquierdo • clase funcional de la NYHA • prueba de marcha de 6 minutos • calidad de vida (KCCQ)	7 sitios 53 pacientes con intención de tratar 36 pacientes con implante (con seguimiento durante 5 años) 17 pacientes sin implante (con seguimiento durante 1 año)

[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. [Tratamiento de regurgitación mitral funcional por anuloplastía percutánea: Resultados del ensayo TITAN.] Eur J Heart Fail. Agosto de 2012; 14(8): 931-8.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Nombre del estudio y fechas de sesiones	Tipo de estudio	Nombre del dispositivo	Principales criterios de inclusión y exclusión	Criterios de valoración	Nº de sitios y pacientes
TITAN II 2011 - 2013	Viabilidad. Prospectivo, confirmativo de un solo grupo Seguimiento: Valor inicial, 1, 6 y 12 meses	CARILLON mXE2	Igual que el TITAN	**Primarios:** Tasa de acontecimientos adversos graves (AAG) en 30 días. Los AAG se definen como: • muerte • infarto de miocardio • perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter • embolización del dispositivo • incidencia de cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo **Derivados:** • mortalidad en 5 años • RM cuantitativa • medidas del funcionamiento del ventrículo izquierdo • clase funcional de la NYHA • prueba de marcha de 6 minutos	5 sitios 36 pacientes con implante y con intención de tratar 30 pacientes con implante (con seguimiento durante 1 año solamente) 6 pacientes sin implante (con seguimiento durante 30 días únicamente)

7. Ensayo clínico TITAN

Los resultados del ensayo TITAN han sido publicados en el **European Journal of Heart Failure**[2]

Desarrollo del ensayo clínico TITAN

El objetivo principal del ensayo TITAN era evaluar la seguridad de desplegar e implantar el Mitral Contour System de CARILLON en pacientes con regurgitación mitral (FMR). Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad a largo plazo, así como una evaluación de los cambios hemodinámicos y clínicos. Las alteraciones hemodinámicas se caracterizaron por ecocardiografía. La eficacia clínica se evaluó a través de los cambios en la clasificación de la NYHA, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

Supervisión independiente

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

El protocolo, formulario de consentimiento informado y demás documentación del estudio fueron aprobados por la autoridad correspondiente del Estado miembro de la Comunidad Europea y los respectivos comités de ética. Este estudio incluyó una junta independiente de vigilancia de datos y seguridad (DSMB, por su sigla en inglés). La DSMB revisó los datos de seguridad y los comparó con los criterios establecidos, así como en el contexto de los datos de seguridad acumulados y la continuidad de la validez del estudio. La DSMB también examinó las tasas de acontecimientos adversos y evalúa el progreso del estudio cuando se producen acontecimientos adversos inesperados. Si existía dentro de los datos de seguridad algo que parecía demostrar que se producía un daño, la DSMB tenía tanto el derecho como la responsabilidad de detener el estudio.

Análisis estadístico

La información recopilada en este estudio se documentó utilizando cuadros resúmenes de datos y listados de pacientes. Se presentaron pruebas de significación estadística cuando así procedía y estas muestran una comparación entre los grupos con implante y sin implante. Los cálculos se realizaron utilizando SAS versión 9.1.

La prueba estadística específica utilizada se detalla en las notas al pie de las tablas y los gráficos pertinentes. Todas las pruebas estadísticas se basan en un nivel de importancia bilateral alfa equivalente a un 0,05. No se imputó ninguna falta de datos.

Resultados del ensayo clínico TITAN

Disposición del paciente

A continuación se muestra el diagrama de flujo de la disposición para todos los pacientes que cumplieron con los criterios de admisión final.

Definiciones:

Población con intención de tratar (ITT): Sujetos calificados en los que se intentó la implantación del dispositivo CARILLON.

Población de implantación exitosa: Los sujetos con implante de forma permanente, con seguimiento de cinco años.

Población sin implante: Los sujetos que se inscribieron en el estudio y en los que se intentó la implantación del dispositivo CARILLON, pero que no recibieron un implante permanente.

Seguimiento a largo plazo: Pacientes que abandonan el seguimiento

Un total de 53 pacientes cumplían con todos los requisitos para someterse a un procedimiento de implante CARILLON y componen la población con intención de tratamiento (“pacientes ITT”).

Treinta y seis (36) pacientes recibieron exitosamente el implante Mitral Contour System de CARILLON (“pacientes con implante”) lo que constituye tasa de éxito del implante de 68%.

De los 36 pacientes con implante:

- Veintiséis (26) de los pacientes necesitaron un solo intento para obtener una reducción suficiente de la RM sin afectar la arteria coronaria, que redunda en la colocación permanente del dispositivo CARILLON.
- Diez (10) pacientes necesitaron más de un intento para poder cumplir con los requisitos para una colocación permanente.

Diecisiete (17) pacientes no cumplieron con los criterios para un implante con éxito (no se produjo una reducción de la RM o afectó las arterias coronarias) y no recibieron un implante permanente (“pacientes sin implante”).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

De los 17 pacientes sin implante:

- Nueve (9) pacientes no recibieron un implante permanente debido a una razón determinada en el protocolo (reducción insuficiente de la RM durante el procedimiento) definida como una reducción de uno o más grados de la RM en al menos un parámetro derivado del eco de la RM (vena contracta, volumen regurgitante, área del orificio regurgitante efectivo o el área de chorro/ área atrial izquierda) en el momento del procedimiento.
- Siete (7) pacientes no recibieron un dispositivo debido a afectación de la arteria coronaria.
- Un (1) paciente tenía tanto una reducción de la RM y afectación de la arteria coronaria que imposibilitó la colocación del dispositivo permanente.

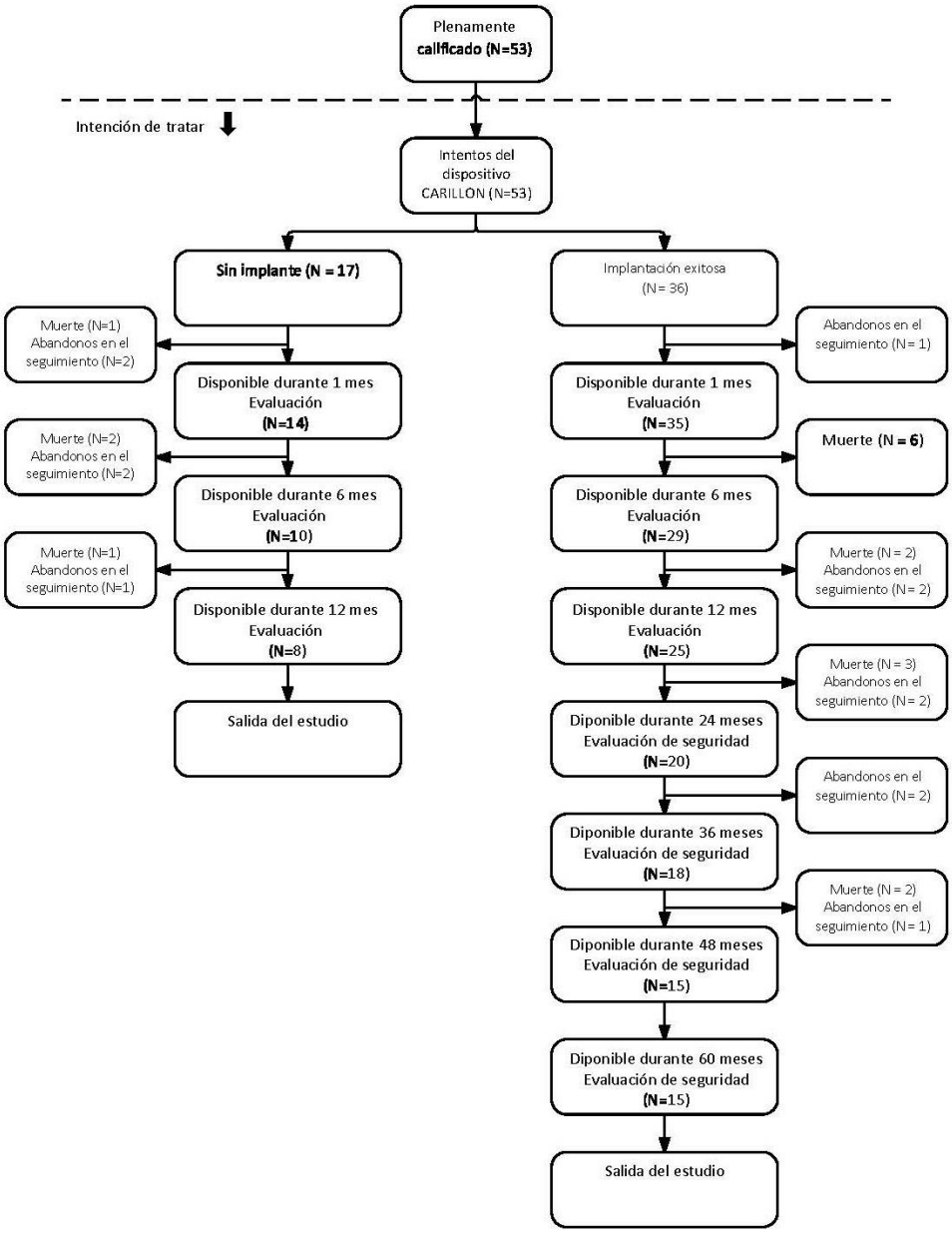


Figura 7.1: Distribución de pacientes del ensayo TITAN

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Información demográfica de los pacientes

La información demográfica clave de los pacientes, tanto para aquellos con implante y sin implante, se resume en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1: Características demográficas determinadas

Características del paciente	Pacientes con implante (N=36)	Pacientes sin implante (N = 17)	Valor p*
Edad, promedio (DE), año	62 (13)	63 (13)	0,95
Sexo, n (%), masculino			
Masculino	27 (75)	14 (82)	0,73
Clasificación de la NYHA, % (n)			0,55
Clase I	0% (0/35)	0% (0/17)	
Clase II	0,0% (0/36)	5,9% (1/17)	
Clase III	94,4% (34/36)	94,1% (16/17)	
Clase IV	5,6% (2/36)	0,0% (0/17)	
prueba de marcha de 6 minutos, media (DE), m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Historial médico, n (%)			
Historial de diabetes	6 (16,7%)	5 (29,4%)	0,30
Historial de angina	16 (44,4)	9 (52,9%)	0,77
Historial de arteriopatía coronaria	22 (61,1)	12 (70,6)	0,56
Historial de IDAC	12/22 (54,5%)	4/12 (33,3%)	0,30
Número de adminsiones por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses, promedio (DE)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Parámetro eco, promedio (DE)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Diámetro del anillo mitral, cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
FEVI, promedio (DE) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Las medidas ordinales se evaluaron mediante la prueba de puntuación media de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), las medidas dicotómicas se evaluaron utilizando el test exacto de Fisher y las medidas continuas mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, clase III de la NYHA, cuya prueba de marcha de seis minutos era coherente con insuficiencia cardiaca moderada. No existió diferencia estadística en las comorbilidades entre los dos grupos de pacientes. No hubo diferencias estadísticamente considerables en los parámetros del eco entre los pacientes con implante y sin implante.

Características del procedimiento y dispositivo CARILLON

El éxito general del dispositivo, del implante y del procedimiento se muestran en la Tabla 7.2.

El **éxito del dispositivo** se define como:

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

- Un implante permanente exitoso del dispositivo CARILLON de investigación y se clasificó además entre casos en los que fue necesario únicamente un intento y casos en los que fue necesario más de un intento.

El éxito general del implante fue de un 68%, con 36 de 53 pacientes que recibieron un implante permanente. Sin embargo, es preciso señalar que en 9 de los 17 casos en que el dispositivo CARILLON no se implantó ello se debió a una justificación determinada en el protocolo para retirar el dispositivo, específicamente, si no se lograba una reducción de un grado en la RM. Solo en 8 casos se realizó la recaptura del implante y el mismo no fue colocado debido a una afectación de la arteria coronaria.

En 72% de los casos en que se realizó el implante (26/36), el dispositivo pudo reducir la RM y se colocó en el primer intento. En los 10 casos restantes, el dispositivo se pudo recapturar adecuadamente (ya sea debido a una falta de reducción de la RM o por afectación de la arteria coronaria) y uno o varios intentos subsiguientes generaron un resultado satisfactorio de la RM, lo que permitió un implante permanente.

Tabla 7.2: Tasa de éxito del procedimiento y dispositivo CARILLON

Características del paciente	Población con intención de tratar (N=53)
Éxito del implante	67,9% (36/53)
En el primer intento	72,2% (26/36)
Con más de un intento	27,8% (10/36)

Seguridad: Acontecimientos adversos graves

Se identificaron acontecimientos adversos clave específicamente relacionados a la seguridad del Mitral Contour System de CARILLON. Estos acontecimientos adversos se denominaron como acontecimientos adversos graves (AAG). La seguridad se valoró conforme a la tasa de AAG al día 30 (o la fecha de alta hospitalaria, si esta fecha era posterior) definidas como el criterio de valoración compuesto de:

- Muerte
- Infarto de miocardio
- Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter
- Embolización del dispositivo
- La incidencia de cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo (por ejemplo, infección o septicemia relacionada al dispositivo)

La tasa de AAG de 30 días para la población ITT se enumera en la Tabla 7.3.

Tabla 7.3: Resultados principales de seguridad a 30 días en población con intención de tratar

Criterio de valoración principal de seguridad durante 30 días de seguimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)	Población con intención de tratar (N=53)	Tasa de acontecimientos Kaplan Meier	95% IC Kaplan Meier
Acontecimientos adversos graves	**1,9% (1/53)**	**98,1%**	**[87,4%, 99,7%]**
Muerte	1,9% (1/53)		

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Criterio de valoración principal de seguridad durante 30 días de seguimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)	Población con intención de tratar (N=53)	Tasa de acontecimientos Kaplan Meier	95% IC Kaplan Meier
Infarto de miocardio	0% (0/53)		
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	0% (0/53)		
Embolización del dispositivo	0% (0/53)		
Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	0% (0/53)		

* Los pacientes ITT incluyen todos los sujetos que participaron en el estudio y en los que se intentó la implantación del dispositivo CARILLON.

A los 30 días, la tasa de AAG era de 1,9% (1/53) en la población ITT. Se compuso de una muerte en un paciente con un FEVI de 32,5% y un grado 4+ de RM que experimentó una asístole transitoria durante el acceso al seno coronario previo a una colocación sin éxito del dispositivo CARILLON el 24 de abril de 2008. El paciente desarrolló insuficiencia renal y murió como consecuencia de una insuficiencia orgánica múltiple, el 2 de mayo de 2008. Este acontecimiento AAG fue revisado por la DSMB y se indicó como una mortalidad quirúrgica no cardiaca relacionada con el procedimiento.

La Tabla 7.4 muestra los principales resultados de seguridad (tasa de AAG a los 30 días) separados entre los grupos con implante y sin implante. Los resultados muestran que a los 30 días, la tasa de AAG en la población con implante era del 0% (0/36).

Tabla 7.4: Principales resultados de seguridad a los 30 días: Comparación entre los pacientes con implante y sin implante

Criterio de valoración principal de seguridad durante 30 días de seguimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)*	Sujetos con colocación exitosa del implante (N=36) Proporción				Población sin implante (N=17) Proporción				Valor p***
	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total	95% IC**	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total	95% IC**	
Acontecimientos adversos 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
Muerte	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
Infarto de miocardio	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%]	
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	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%]	
Embolización del dispositivo	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%]	
Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	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%]	

* La información datos presentada en la tabla incluye a todos los sujetos con colocación exitosa del implante y con 30 días de seguimiento (que se les define como sujetos con al

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

menos 24 días de seguimiento) o sujetos con colocación exitosa del implante, que experimentaron AAG 30 días después del procedimiento o antes de dárseles de alta.
** El IC de 95% se calculó para la totalidad de los sujetos con colocación exitosa del implante y la población sin implante.
*** Comparación entre los pacientes con implante vs. pacientes sin implante. Se calculó el valor p del test Fisher para comparar los porcentajes totales de sujetos que experimentaron AAG durante los 30 días.

La tasa de AAG en 12 meses (365 + 30 días) para los pacientes con implante fue del 27,8% (10/36), compuesto por ocho (8) muertes y dos (2) infartos de miocardio sin elevación del segmento ST (Tabla 7.5). La tasa de AAG en 12 meses para los pacientes sin implante fue de 23,5% (4/17), compuesto por cuatro muertes. No hubo una diferencia estadísticamente considerable en la tasa general de AAG o en la tasa de mortalidad entre las dos poblaciones de pacientes.

Tabla 7.5: Resultados de seguridad a largo plazo: Comparación al año entre los pacientes con implante y sin implante

AAG durante 365 días de seguimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)	Sujetos con colocación exitosa del implante (N=36) Proporción				Población sin implante (N=17) Proporción				Valor p***
	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total	95% IC**	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total	95% IC**	
Acontecimientos adversos 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
Muerte	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
Infarto de miocardio	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%]	
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	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%]	
Embolización del dispositivo	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%]	
Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	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%]	

* Los datos presentados en la tabla incluyen a todos los sujetos con 365 días de seguimiento o los sujetos que experimentaron AAG entre 365±30 días después del procedimiento.
** El IC de 95% se calculó para la totalidad de los sujetos con colocación exitosa del implante y la población sin implante.
*** Comparación entre los pacientes con implante vs. pacientes sin implante. Se calculó el valor p del test Fisher para comparar los porcentajes totales de sujetos que experimentaron AAG durante los 365±30 días.

Después del seguimiento de un año en la población con implante, solo se han producido cinco muertes adicionales.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

- Dos (2) de estas muertes ocurrieron después de haber finalizado el seguimiento de 2 años y tres (3) muertes después de haber finalizado el seguimiento de 3 años.
- Tres (3) de estas se declararon como muertes no relacionadas con el dispositivo. En las dos (2) restantes, la causa de la muerte no fue divulgada por los familiares del paciente, a pesar de las múltiples solicitudes.

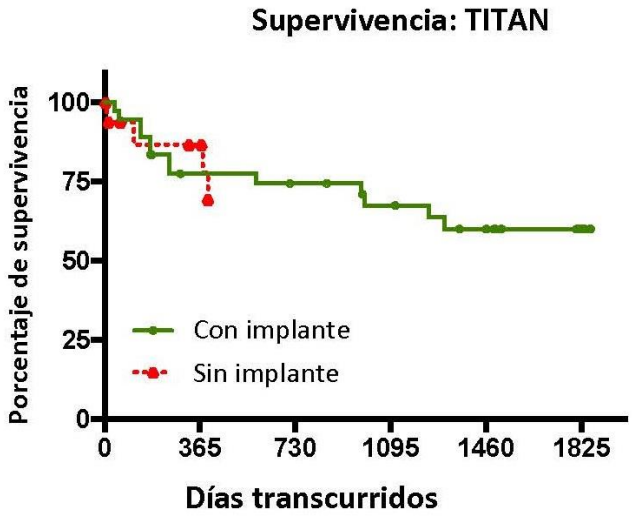


Figura 7.2: Curva de supervivencia TITAN

Aparte de la mortalidad, no hubo otros acontecimientos adversos graves a largo plazo y, en particular, no se observaron infartos de miocardio hasta el final del seguimiento del estudio.

Al final de los 5 años seguimiento del estudio, de los 36 pacientes originales con implante:

- 15 pacientes seguían con vida
- 13 pacientes habían muerto
- 8 pacientes abandonaron el seguimiento (1 al mes, 2 a los 12 meses, 2 a los 18 meses, 2 a los 36 meses y 1 a los 48 meses)

Integridad del dispositivo

La inscripción de pacientes para el ensayo TITAN finalizó en febrero de 2009 y la recopilación de datos de seguimiento en febrero de 2014.

Cardiac Dimensions observó incidencia de problemas en la integridad del dispositivo (rotura en el alambre) en un pequeño porcentaje de pacientes a quienes se implantó el dispositivo CARILLON XE2 en el ensayo TITAN. La rotura de alambres es un posible riesgo que ha sido documentado claramente en el protocolo TITAN, las instrucciones de uso y el consentimiento informado del paciente.

La pérdida de integridad del dispositivo no ha sido asociada con algún acontecimiento clínico adverso y los dispositivos CARILLON siguen estando implantados en 5 de los 9 pacientes con fracturas en el seguimiento de 5 años sin que haya ocurrido ningún acontecimiento adverso relacionado con la fractura. Datos de eficacia

Este informe presenta el análisis de los datos de eficacia en todos los pacientes (con y sin implante) durante las evaluaciones de seguimiento de 12 meses.

Effectos del dispositivo CARILLON y evaluaciones de la RM

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

En el grupo con implante, el diámetro del anillo mitral (medido en el plano anteroseptal-posterolateral) disminuyó notablemente en un mes, mostrando una disminución de 13,5% del valor inicial. Esta disminución en el diámetro anular se mantuvo durante los 6 y 12 meses de seguimiento.

En cambio, el grupo sin implante no mostró ningún cambio o mostró un ligero aumento en el diámetro anular durante los 12 meses de seguimiento. La diferencia en los cambios de diámetro anulares entre los grupos fue estadísticamente diferente (p <0,001) en todos los puntos temporales durante el seguimiento.

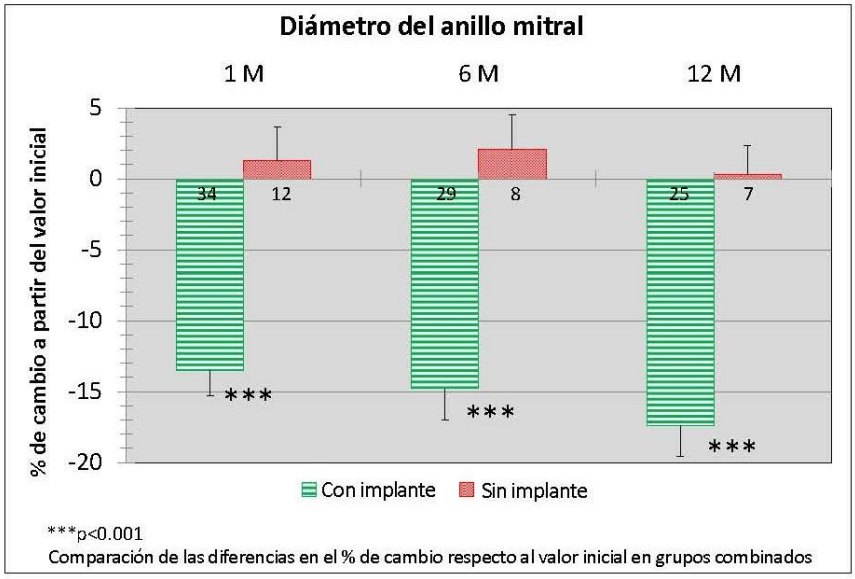


Figura 7.3: Diámetro del anillo mitral: pacientes con implante vs. sin implante

Los cuatro índices ecocardiográficos clave de la RM (área del orificio regurgitante efectivo (ORE), vena contracta, volumen regurgitante (VR) y fracción regurgitante (FR)), en su totalidad, mostraron una disminución del valor inicial durante 1 mes, oscilando entre -17% y -28%. Estos cambios se redujeron aún más para todos estos parámetros a los 12 meses (oscilando entre -34% a -46% de disminución). En marcado contraste, el grupo sin implante mostró aumentos en todos los parámetros de la RM.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

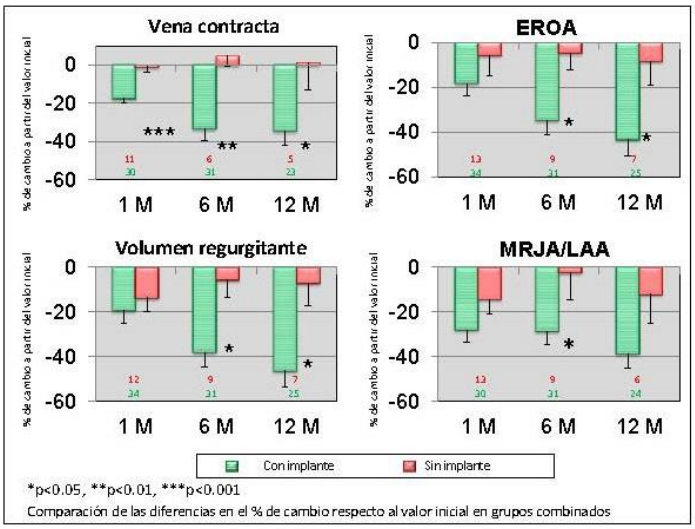


Figura 7.4: Parámetros de regurgitación mitral: pacientes con implante vs. sin implante

La clasificación general de la RM en el grupo con implante mejoró a partir del valor inicial, de modo que al inicio del estudio el 81% de los pacientes presentaban una RM grado 3+ o 4+, en 1 mes esta cifra disminuyó a 45% y los 12 meses a tan solo 20%. A los 12 meses, la mayoría de los pacientes (80%), ahora estaban en la clasificación 2+ o mejor. Cabe destacar que el 12% (3/25) de los pacientes mostró a los 12 meses que no tenía o mostraba solo pequeñas cantidades de RM (grado 0 de RM).

No hubo indicación de movimiento anterior sistólico o de estenosis mitral en ninguno de los pacientes con implante en cualquiera de los intervalos de tiempo de seguimiento.

Efectos del dispositivo CARILLON en las evaluaciones hemodinámicas

En el grupo con implante, los volúmenes finales diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo disminuyeron a partir del valor inicial, y las mayores reducciones ocurrieron a los 12 meses, con -9,5% y -12,1%, respectivamente. Esto se reflejó en un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 18,7% a los 12 meses. Estos cambios sugieren un remodelado inverso del ventrículo izquierdo en respuesta a la reducción de la regurgitación mitral.

En marcado contraste, el grupo sin implante mostró un mayor aumento en los volúmenes finales diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo a los 12 meses, en 12,2% y 9,5%, respectivamente, lo que caracteriza una progresión de falla cardíaca.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

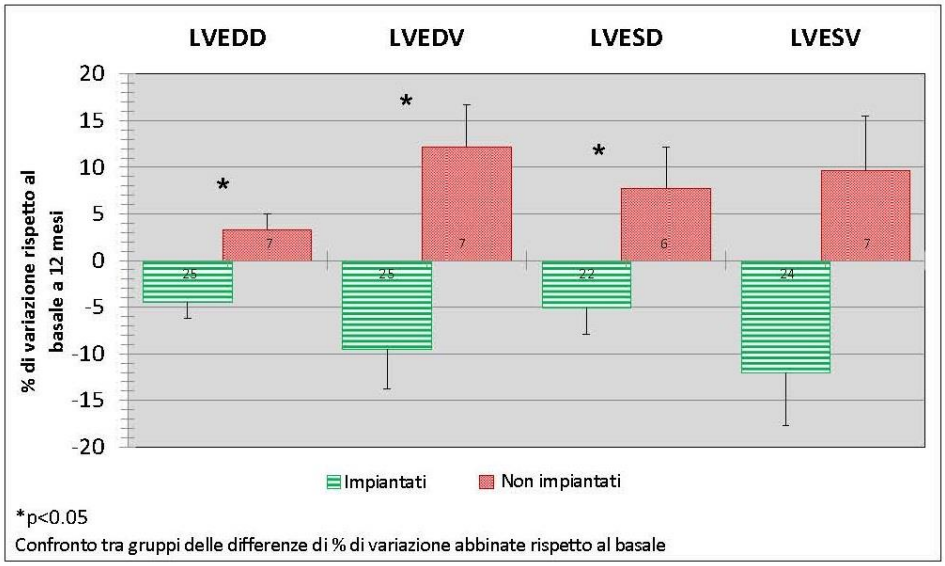


Figura 7.5: Dimensiones del ventrículo izquierdo: pacientes con implante vs. sin implante

Efectos del dispositivo CARILLON en las evaluaciones funcionales

Los efectos del Mitral Contour System de CARILLON con respecto a la mejora en el desempeño funcional se describen a partir de los cambios en la clase de la NYHA, la tolerancia al ejercicio medidas conforme a la prueba de marcha de seis minutos (PM6M) y la calidad de vida (CDV), evaluados de conformidad con la evaluación KCCQ.

PM6M

En el grupo con implante, la PM6M mostró un aumento considerable en todos los puntos de tiempo. El aumento absoluto promedio en la distancia caminada luego de 1, 6 y 12 meses en comparación el valor inicial fue de 93,7 metros (34,5% de aumento), 114,6 metros (40,1% de aumento) y 102,5 metros (36,7%), respectivamente.

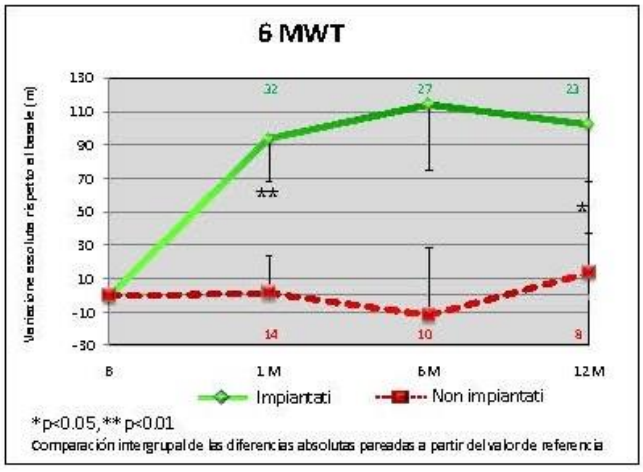


Figura 7.6: Prueba de marcha de 6 minutos: pacientes con implante vs. sin implante

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

En marcado contraste, el grupo sin implante mostró un cambio absoluto promedio en comparación con el valor inicial de solo 1,8 metros (3,2% de aumento) en 1 mes, una disminución en la distancia caminada de 11,5 metros (5,4%) a los 6 meses y un aumento de 13,9 metros (1,4%) a los 12 meses, lo que indica que no ha ocurrido una mejora en la capacidad de ejercicio para el grupo sin implantes.

NYHA

El grupo con implante mostró una mejoría a partir del valor inicial según la escala de la NYHA, de modo que en un mes el 84,4% de los pacientes mostraron una mejoría, escalando al menos, una clase funcional en la clasificación de la NYHA; esta mejora se mantuvo a los 6 y 12 meses, cuando el 75,9 y el 76%, respectivamente, continuaban teniendo una mejora de una clase funcional de la escala NYHA.

En cambio, el grupo sin implante mostró que solo el 15,4% de los pacientes había escalado una clase en la clasificación de la NYHA en un mes, solo el 40% mejoró a los 6 meses y 62,5% a los 12 meses. El porcentaje de mejora observado a los 12 meses es probablemente un reflejo de bajos indicadores medibles.

KCCQ

Los datos KCCQ, un reflejo de la calidad de vida de estos pacientes, mostraron 20 puntos en promedio en un 109% de mejora en un mes, lo que se mantuvo a los 6 (21,5 puntos, 73% de mejora) y 12 meses (17,3 puntos, 62% de mejora). En cambio, el grupo sin implante mostró solo un cambio de 5 puntos en un mes, sin ningún cambio adicional a los 6 (cambio de 4 puntos) y 12 meses (cambio de 6 puntos).

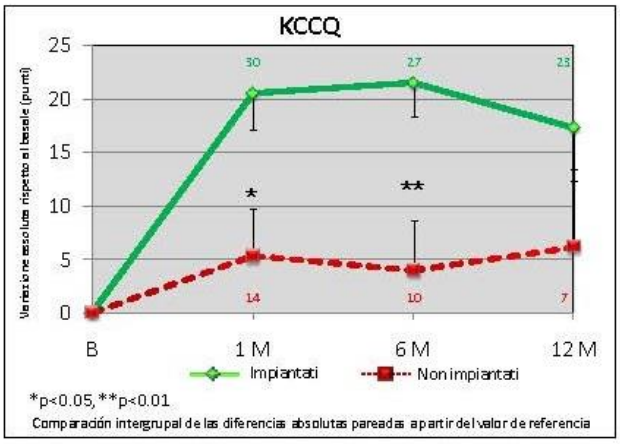


Figura 7.7: Calificación KCCQ (evaluación de la calidad de vida): pacientes con implante vs. sin implante

8. Ensayo clínico TITAN II

El ensayo TITAN II se inició como un estudio de confirmación para evaluar el dispositivo de CARILLON modificado. Concretamente, para determinar si el dispositivo modificado podía resolver o minimizar la tasa asociada con la pérdida de la integridad del dispositivo, mientras se mantenían las mejoras en la regurgitación de la válvula mitral, suponiendo mejoras concomitantes en el rendimiento funcional y la hemodinámica del ventrículo izquierdo, tal como se ve en el ensayo TITAN.

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Desarrollo del ensayo clínico TITAN II

Así como con el ensayo TITAL, el objetivo principal del ensayo TITAN II fue evaluar la seguridad de desplegar e implantar el dispositivo CARILLON en el seno coronario o vena coronaria mayor en pacientes con regurgitación mitral funcional. Los objetivos secundarios buscaban determinar la seguridad del dispositivo a largo plazo y el efecto del dispositivo en la hemodinámica y la funcionalidad del paciente.

Supervisión de la seguridad del estudio

Este estudio incluyó una junta independiente de vigilancia de datos y seguridad (DSMB, por su sigla en inglés). La DSMB revisó los datos de seguridad y los comparó con los criterios establecidos, así como en el contexto de otros datos de seguridad acumulados hasta la fecha y la continuidad de la validez del estudio. La DSMB también examinó las tasas de acontecimientos adversos y evaluó el progreso del estudio cuando se produjeron acontecimientos adversos inesperados.

Análisis estadístico

La información recopilada en este estudio se documentó utilizando cuadros resúmenes de datos y listados de pacientes. Se presentaron pruebas de significación estadística cuando así procedía hacerlo. No se imputó ninguna falta de datos.

Resultados del ensayo clínico TITAN II

Disposición del paciente

En la Figura 8.1, a continuación, se muestra el diagrama de flujo de la disposición para todos los pacientes que participaron en el ensayo TITAN II.

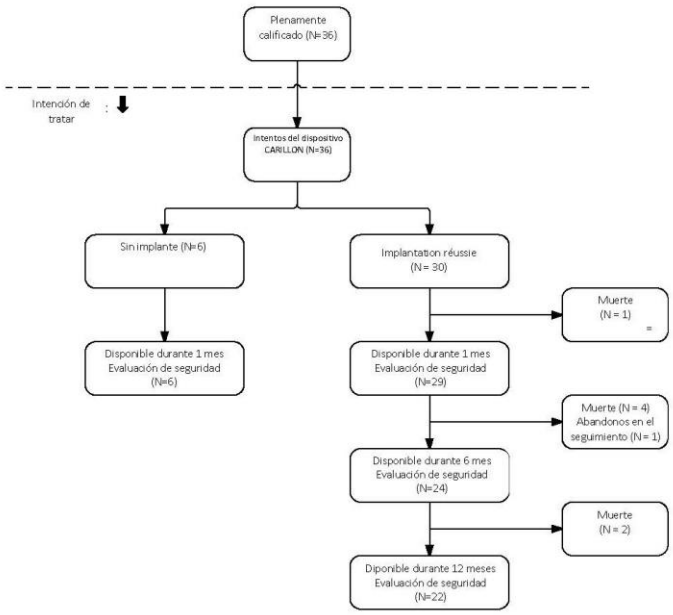


Figura 8.1: Disposición del paciente en TITAN II

Un total de 36 pacientes formaron la población con intención de tratar (“pacientes ITT”). De estos, 30 pacientes recibieron exitosamente el implante Mitral Contour System de CARILLON (“pacientes con implante”) lo que constituye tasa de éxito del implante de 83% y 6 pacientes no recibieron un implante permanente (“pacientes sin implante”). Se dio seguimiento a los

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

pacientes sin implante hasta la fecha de alta hospitalaria y se les evaluó durante 30 días antes de que salieran del estudio para comprobar acontecimientos adversos. Los pacientes con implante recibieron seguimiento durante la duración establecida en el protocolo establecida en 12 meses.

De los 30 pacientes con implante:

- Veintiséis (22) de los pacientes necesitaron un solo intento para obtener una reducción suficiente de la RM sin afectar la arteria coronaria, que redunda en la colocación permanente del dispositivo CARILLON.
- Siete (7) pacientes necesitaron más de dos intentos para poder cumplir con los requisitos para una colocación permanente.
- Uno (1) de los paciente necesitó más de tres intentos para poder cumplir con los requisitos para una colocación permanente.

De los 6 pacientes sin implante:

- Tres (3) pacientes se sometieron a un intento de implante pero no recibieron un dispositivo debido a afectación de la arteria coronaria.

De los tres (3) pacientes restantes, dos (2) de los pacientes tuvieron dos intentos de implante y uno de ellos se sometió a tres intentos. Todos estos pacientes no recibieron un dispositivo debido a afectación de la arteria coronaria.

Información demográfica de los pacientes

La información demográfica clave de los pacientes, tanto para aquellos con implante y sin implante, se resume en la Tabla 8.1.

Tabla 8.1: Características demográficas determinadas

Características del paciente	Pacientes con implante (N=30)	Pacientes sin implante (N=6)
Edad, promedio y DE, año	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Sexo, n (%), masculino		
Masculino	70,0% (21/30)	50,0% (3/6)
Clasificación de la NYHA, % (n)		
Clase I	0% (0/30)	0% (0/6)
Clase II	3,3% (1/30)	16,7% (1/6)
Clase III	90,0% (27/30)	83,3% (5/6)
Clase IV	6,7% (2/30)	0,0% (0/6)
prueba de marcha de 6 minutos, promedio y DE, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Historial médico, n (%)		
Historial de diabetes	30,0% (9/30)	33,3% (2/6)
Historial de hipertensión	70,0% (21/30)	66,7% (4/6)
Historial de arteriopatía coronaria	60,0% (18/30)	33,3% (2/6)
Historial de IDAC	38,9% (7/18)	0,0% (0/2)
Miocardiopatía isquémica	60,0% (18/30)	50,0% (3/6)
Número de adminsiones por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses, promedio	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

(DE)		

La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, clase III de la NYHA, cuya prueba de marcha de seis minutos era coherente con la de un paciente que sufría de insuficiencia cardiaca moderada.

Características del procedimiento y dispositivo CARILLON

El éxito general del dispositivo, del implante y del procedimiento se muestran en la Tabla 8.2.

El **éxito del dispositivo** se define como:

- Un implante permanente exitoso del dispositivo de investigación y se clasificó además entre casos en los que fue necesario únicamente un intento y casos en los que fue necesario más de un intento.

El éxito general del implante fue de un 83%, con 30 de 36 pacientes que recibieron un implante permanente. En 73% de estos casos (22/30), el dispositivo pudo reducir la RM y se colocó en el primer intento. En los restantes 8 casos, el dispositivo se pudo recapturar adecuadamente (debido a una afectación de la arteria coronaria) y un o vario sintentos subsiguientes generaron un resultado satisfactorio de la RM, lo que permitió un implante permanente.

Tabla 8.2: Tasa de éxito del procedimiento y dispositivo CARILLON

Características del paciente	Población con intención de tratar (N=36)
Éxito del implante	83,3% (30/36)
En el primer intento	73,3% (22/30)
Con más de un intento	26,7% (8/30)

Se realizaron 47 intentos de despliegue del dispositivo en total en los 36 pacientes que se sometieron al procedimiento de implante. En la población con implante, ocho (8) de los 30 pacientes (27%) requirieron más de un intento. En la población sin implante, dos (2) de los 6 pacientes (33%) requirieron más de un intento.

Seguridad: Acontecimientos adversos graves

Se identificaron acontecimientos adversos clave específicamente relacionados a la seguridad del Mitral Contour System de CARILLON. Estos acontecimientos adversos se denominaron como acontecimientos adversos graves (AAG). La seguridad se valoró conforme a la tasa de AAG al día 30 (o la fecha de alta hospitalaria, si esta fecha era posterior) definidas como el criterio de valoración compuesto de:

- Muerte
- Infarto de miocardio
- Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter
- Embolización del dispositivo
- La incidencia de cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo (por ejemplo, infección o septicemia relacionada al dispositivo).

La tasa de AAG de 30 días para la población ITT se enumera en la Tabla 8.3.

Tabla 8.3: Resultados principales de seguridad: población con intención de tratar

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Criterio de valoración principal de seguridad: <30 días después del procedimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)	Población con intención de tratar (N=36)
Acontecimientos adversos graves	**2,8% (1/36)**
Muerte	2,8% (1/36)
Infarto de miocardio	0% (0/26)
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	0% (0/36)
Embolización del dispositivo	0% (0/36)
Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	0% (0/36)

* Los pacientes ITT incluyen todos los sujetos que participaron en el estudio y en los que se intentó la implantación del dispositivo CARILLON (pacientes con y sin implante).

A los 30 días, la tasa de AAG era de 2,8% (1/36) en la población ITT. Se trató de una muerte (paciente 802-001) en un paciente con un historial de cardiomiopatía isquémica, clase III de la NYHA, fibrilación auricular, implante de DAI, IDAC, infarto de miocardio, tabaquismo e hiperlipidemia. La colocación exitosa del dispositivo CARILLON tuvo lugar el 28 de marzo de 2012. El paciente falleció el 14 de abril de 2012 como consecuencia de una infección/inflamación gastrointestinal inicial que, en combinación con la insuficiencia cardíaca grave ya existente del paciente (habiendo afectado previamente la función renal y una débil reserva cardiaca), provocó una descompensación cardíaca multisistema que, en última instancia, causó la muerte del paciente. El acontecimiento adverso fue declarado como ajeno al procedimiento o al dispositivo.

La Tabla 8.4 muestra los principales resultados de seguridad (tasa de AAG a los 30 días) separados entre los grupos con implante y sin implante. Los resultados muestran que a los 30 días, la tasa de AAG en la población con implante era del 3.3% (1/30). No ocurrieron otros AAG en la población sin implante durante los 30 días de seguimiento. Por ende, el procedimiento CARILLON cuenta con un perfil de seguridad muy bueno, en general.

Tabla 8.4: Principales resultados de seguridad: Comparación al año entre los pacientes con implante y sin implante

Criterio de valoración principal de seguridad: <30 días después del procedimiento (o a la fecha de alta hospitalaria)	Sujetos con colocación exitosa del implante (N=30)			Población sin implante* (N=6)		
	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total	Relacionada al implante	Relacionada al procedimiento	Total
Acontecimientos adversos graves	**0% (0/30)**	**0% (0/30)**	**5,9% (1/30)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**
Muerte	0% (0/30)	0% (0/30)	5,9% (1/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Infarto de miocardio (IM)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Embolización del dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

En la tabla 8.5 se muestra la tasa total de AAG (todos los AAG durante el bloqueo de datos de este informe) para los pacientes con implante. La tasa de AAG a largo plazo en pacientes con implante fue de 23,3% (7/30 pacientes). Todos estos acontecimientos dieron lugar a muertes, sin embargo, no se declaró que ninguno de estos AAG se haya relacionado con el procedimiento o el dispositivo.

Tabla 8.5: Resultados de seguridad a largo plazo: Pacientes con implante

Total de AAG*	**Población con implante (N=30)** ---------- **Proporción**		
	Relacionada al implante	**Relacionada al procedimiento**	**Total**
Acontecimientos adversos graves	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
Muerte	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
Infarto de miocardio (IM)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Perforación cardiaca que requiere de intervención quirúrgica o con catéter	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Embolización del dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Cirugía o intervención coronaria percutánea relacionada con el dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)

* Incluye a todos los sujetos con implante que experimentaron AAG para el bloque de datos finales de este estudio, el 23 de septiembre de 2014.

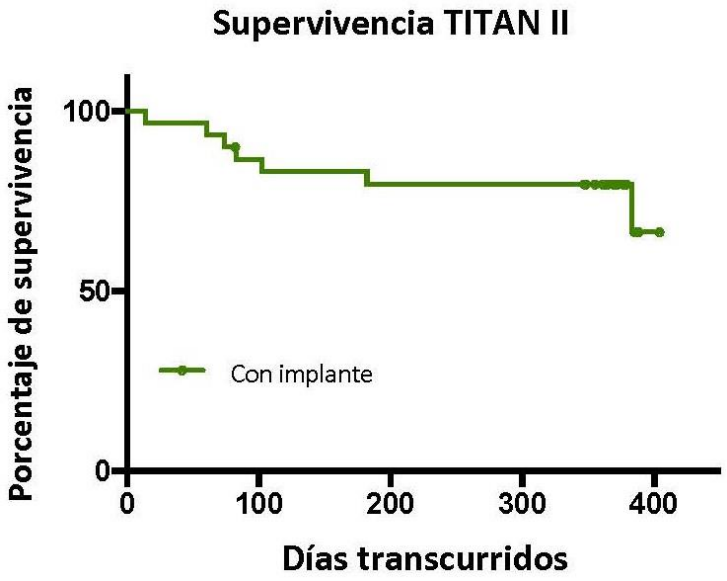


Figura 8.2: Curva de supervivencia TITAN II

Integridad del dispositivo

En veintinueve (29) de los 30 pacientes a quienes se les colocó exitosamente el implante Mitral Contour System de CARILLON en el ensayo Titan II no se observó fractura del alambre durante el seguimiento. Se observó una fractura en el anclaje del implante a los 3 meses de

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

seguimiento que se debió probablemente a daños causados por desplegar nuevamente el implante después de la recaptura del mismo, lo cual es incompatible con las instrucciones de uso y la capacitación del médico.

Efectos del dispositivo CARILLON en las evaluaciones de la RM

A continuación se presentan los efectos del Mitral Contour System de CARILLON en los parámetros de la RM derivados del ecocardiografía (evaluados conforme al nivel inicial, a 1 mes, a los 6 y 12 meses de seguimiento) para el grupo con implante.

Diámetro del anillo mitral

El diámetro del anillo mitral (medido en el plano anteroseptal-posterolateral) disminuyó notablemente en un mes, mostrando una disminución de 15,3% del valor inicial. Esta disminución en el diámetro anular se mantuvo durante los 6 y 12 meses de seguimiento. Este cambio en el diámetro del anillo mitral es similar a la encontrada en el estudio TITAN anterior.

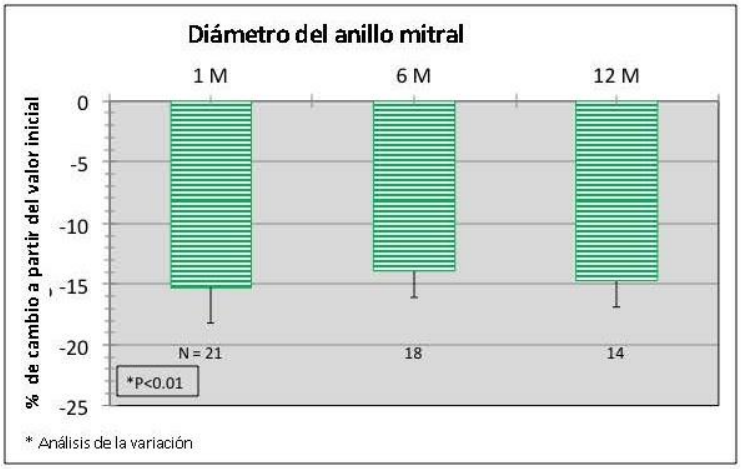


Figura 8.3: Diámetro del anillo mitral: cambio a partir del valor inicial

Parámetros de la RM

La clasificación general de la RM en el grupo con implante mejoró a partir del valor inicial, de modo que al inicio del estudio el 64% de los pacientes presentaban una RM grado 3+ o 4+, en 1 mes esta cifra disminuyó a 42% y los 12 meses a tan solo 25%.

A los 12 meses, la mayoría de los pacientes (75%), ahora estaban en la clasificación 2+ o mejor (menor). Cabe destacar que el 13% (2/16) de los pacientes mostró a los 12 meses que no tenía o mostraba solo pequeñas cantidades de RM (grado 0 de RM).

Los cuatro índices ecocardiográficos clave de la RM (vena contracta, el área del orificio regurgitante efectivo (ORE), volumen regurgitante (VR) y área de chorro de RM/área atrial izquierda), en su totalidad, mostraron una disminución del valor inicial durante 1 mes, oscilando entre -17% y -25%.

Estos cambios se redujeron aún más para todos estos parámetros a los 12 meses (oscilando entre -24% a -37% de disminución).

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

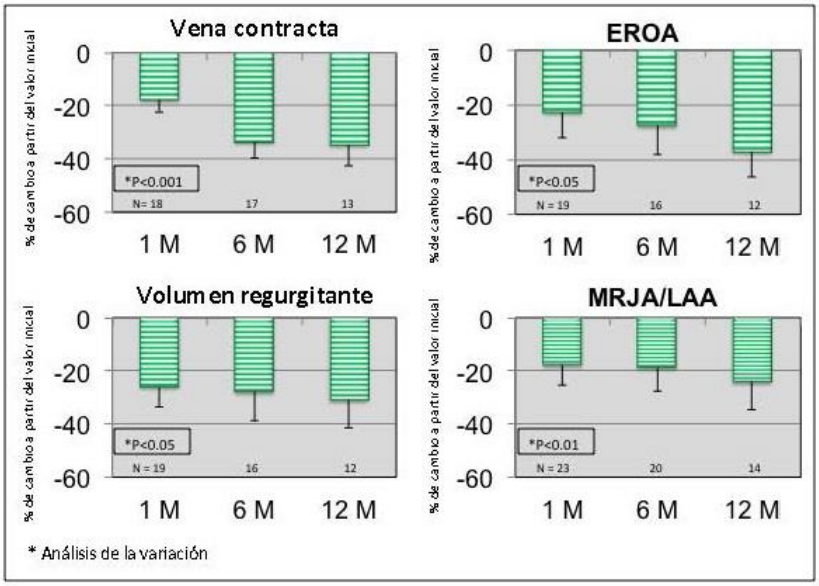


Figura 8.4: Parámetros de la regurgitación mitral cuantitativa: cambio a partir del valor inicial

No hubo indicación de movimiento anterior sistólico o de estenosis mitral en ninguno de los pacientes con implante en cualquiera de los intervalos de tiempo de seguimiento.

Efectos del dispositivo CARILLON en las evaluaciones hemodinámicas

Los volúmenes finales diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo disminuyeron a partir del valor inicial, y las mayores reducciones ocurrieron a los 12 meses, con -5,2% y -9,4%, respectivamente. Esto se reflejó en un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 18,7% a los 12 meses. Aunque no es estadísticamente significativo, estos cambios sugieren un remodelado inverso del ventrículo izquierdo en respuesta a la reducción de la regurgitación mitral.

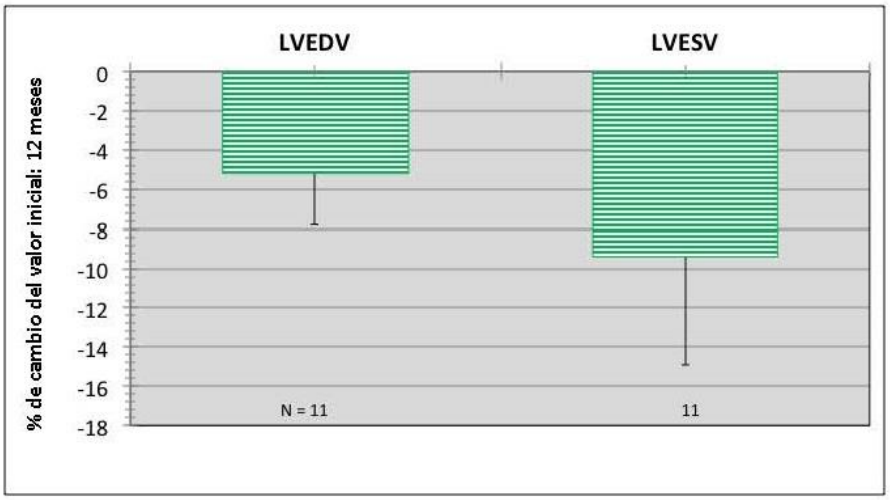


Figura 8.5: Parámetros volumétricos del ventrículo izquierdo: cambio a partir del valor inicial

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Efectos del dispositivo CARILLON en las evaluaciones funcionales

A continuación se muestran los efectos del Mitral Contour System de CARILLON con respecto al ascenso en la escala de la NYHA y tolerancia al ejercicio según las mediciones de la PM6M.

NYHA

Se mostró una mejoría a partir del valor inicial según la escala de la NYHA, de modo que en un mes el 79,3% de los pacientes mostraron una mejoría, escalando al menos, una clase funcional en la clasificación de la NYHA; esta mejora se mantuvo a los 6 y 12 meses, cuando el 83,3 y el 77.3%, respectivamente, continuaban teniendo una mejora de una clase funcional de la escala NYHA.

PM6M

La PM6M mostró un aumento inmediato a 1 mes de la cirugía y se mantuvo a través de los 12 meses de seguimiento. El aumento absoluto promedio en la distancia caminada luego de 1, 6 y 12 meses en comparación el valor inicial fue de 77,3 metros (28,4% de aumento), 84,3 metros (27,2% de aumento) y 77,6 metros (26,4%), respectivamente.

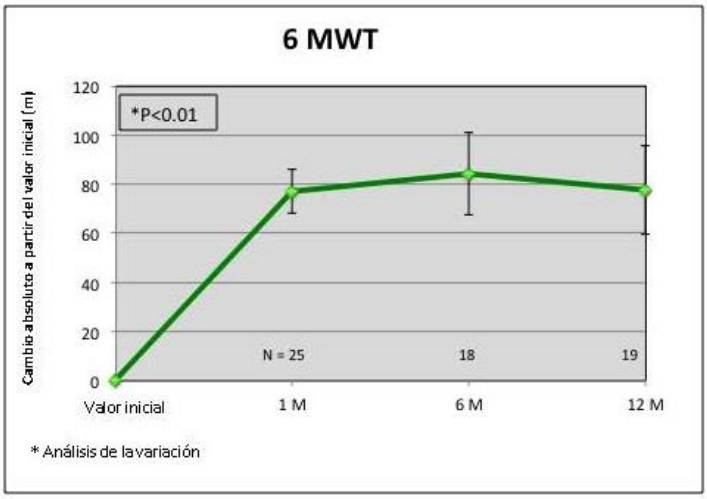


Figura 8.6: Prueba de marcha de 6 minutos: cambio a partir del valor inicial

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

XIII. Definiciones

A continuación se enumeran los símbolos utilizados en el conjunto de mango y sus definiciones:

Símbolo	Definición
	Precaución, véase instrucciones de uso
	Símbolo de control
	Símbolo de fijación
	Símbolo de liberación

A continuación se enumeran los símbolos utilizados en la etiqueta del producto y sus definiciones:

Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Símbolo	Definición
	No reutilizar - Un solo uso
	No usar si el envoltorio está dañado
	Utilizar antes de
	Método de esterilización utilizando óxido de etileno
	Número de Lote
	Número de Catálogo (Modelo)
http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Consultar las Instrucciones de uso en este sitio web
	Fabricante
	RM Condicional

XIV. Fabricante

Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. N.E.
Kirkland, Washington, 98033, Estados Unidos de América.
Teléfono: +1 425-605-5900
Fax: +1 425-605-5901

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

 Derechos de autor © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos los derechos reservados.

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