CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Bruksanvisning

CE
0344

Produsent:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
USA

EU-representant:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR11 7 JJ
Storbritannia

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt.

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

BRUKSANVISNING

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

I. Beskrivelse av systemet

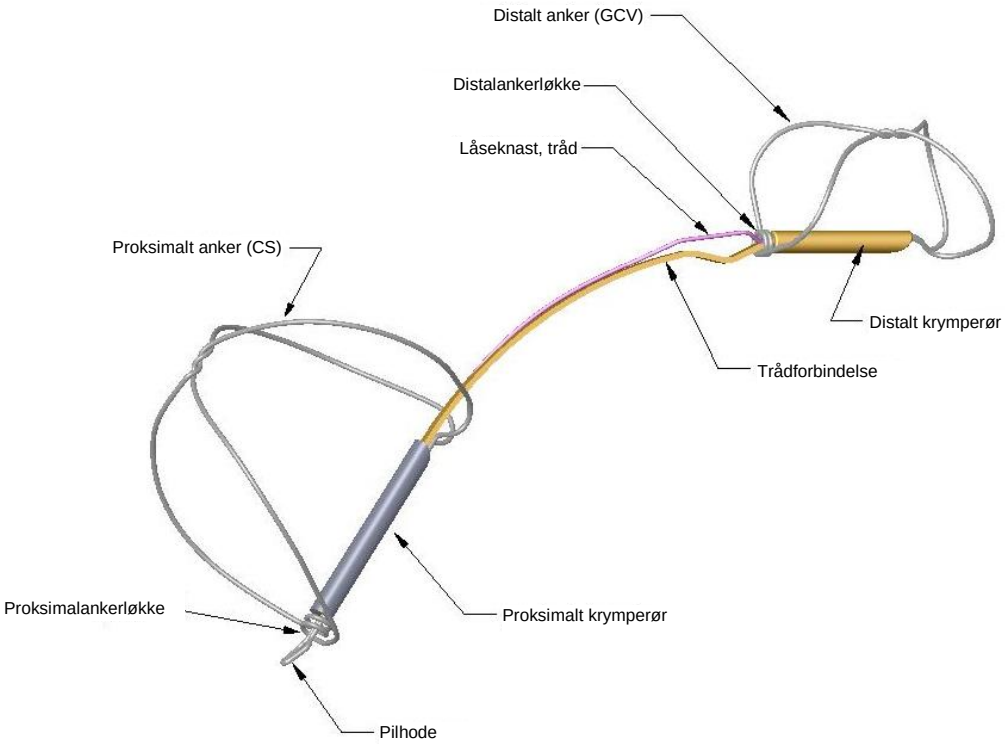
Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) er et medisinsk utstyr og består av følgende komponenter:

1) Et rettighetsbeskyttet implantat ment for permanent plassering i sinus coronarius (CS)/den store hjertevenen (GCV)
2) Et kateterbasert leveringssystem som består av et krummet CMCS-leveringskateter (3,20 mm ytre diameter) og et håndtak

Implantatet festes til håndtaket og leveres gjennom CMCS-leveringskateteret til hjertevenen langs det posterolaterale aspektet av mitralannulus. Implantatet er utformet for å omforme mitralannulus for å redusere annullusutvidelse og mitraltilbakestrømming.

Komponentene til CARILLON Mitral Contour System beskrives som følger.

- **Implantat**
  XE2-implantatet er laget av nitinol og titan og produseres i forskjellige lengder og med forskjellige ankerstørrelser for å kunne tilpasses individuell veneanatomi. Implantatet består av et distalt anker (plassert i GCV), proksimalt anker (plassert i CS), trådforbindelse (som kobler sammen ankerene), proksimalt krymperør og distalt krymperør. Låseknasten og pilhodet hjelper til å feste de respektive løkkene i låst posisjon (fig. 1.1). Implantatet er utformet for å settes inn, strammes opp og festes i hjertevenen.



Figur 1.1: CARILLON XE2-implantat – illustrasjon (faktisk enhet er sølvfarget)

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

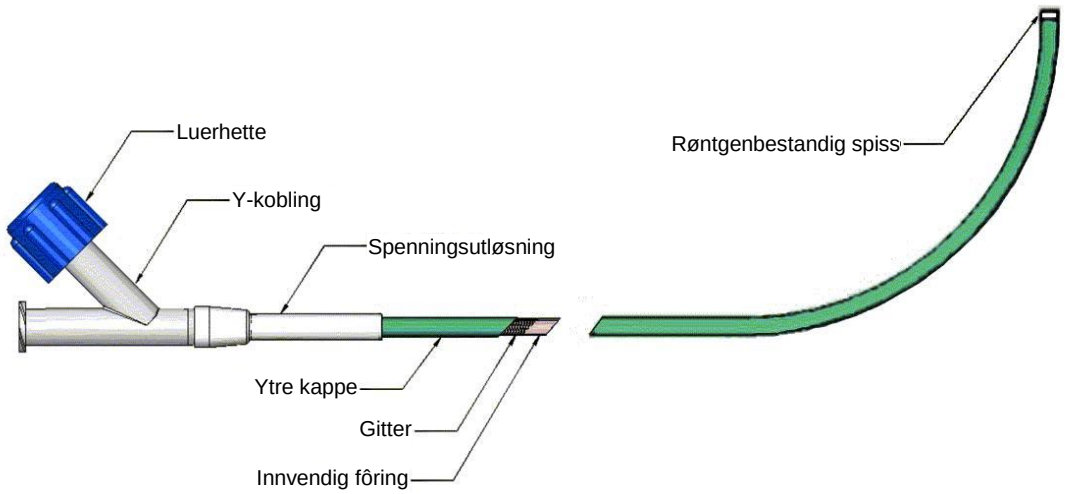
- **Leveringssystem**

  CMCS-Leveringskateter:

  Leveringskateteret letter perkutan inngang for et størrelsekateter, feste av patronen, levering av implantatet, tilkobling av låsemekanismen for det distale ankeret og gjenopphenting av implantatet (hvis nødvendig).

  Leveringskateteret består av en metallgitterforsterket polymerhylse med en "Y"-luerkontakt og tåler et maksimalt innsettingstrykk på 1700 KPa (246 psi). Kateterspissen er røntgenbestandig. Leveringskatetret er krummet i den distale enden og har en (3,20 mm) ytre diameter og 70 cm effektiv lengde. Den innvendige diameteren er 2,5 mm har plass til en 0,89 mm (0,035 tommer) ledetråd eller et 7F (2,3 mm) ytre diameter diagnostisk eller avbøybart kateter (fig. 1.2).

  Den rette porten brukes for fremføring og fjerning av en måleenhet og innføring av implantatet. Sideporten kan brukes til injeksjon av røntgenkontrastmiddel.



Figur 1.2: CMCS-leveringskateter

  Håndtak:

  Håndtaket består av en patron, en hylse/skyvemontasje og en håndtakmontasje med et patronvindu, rotasjonsknotter og utløsningssikring (fig. 1.3). Den distale enden av patronen (han-luer) kobles til luerstykket på den rette porten på den proksimale enden av leveringskateteret.

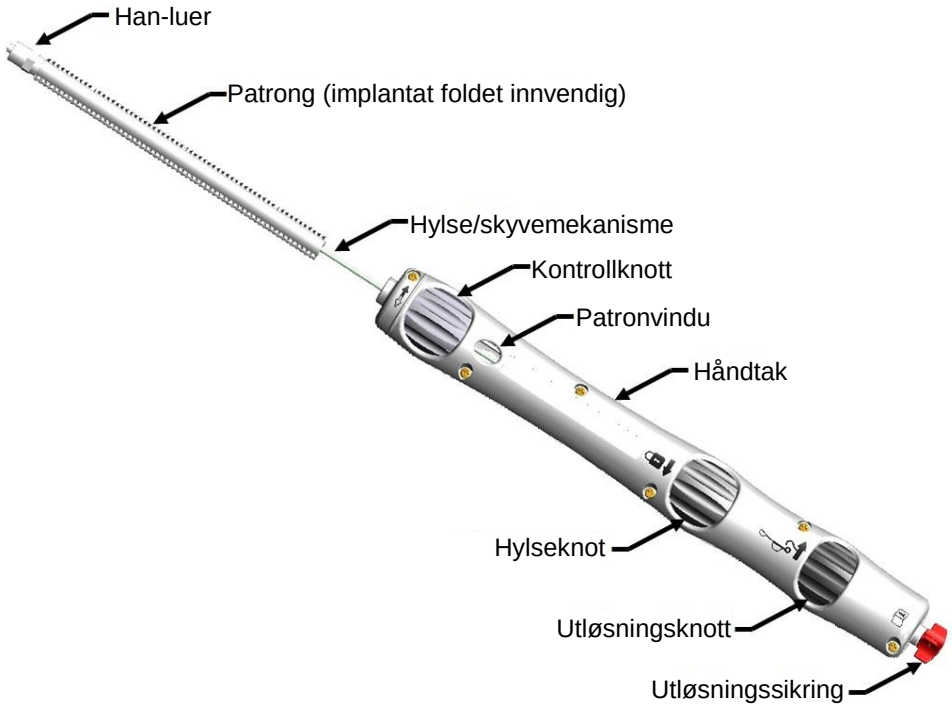
  - Patronen i pakken inneholder implantatet, som er pakket i ulåst posisjon inni patronlumenen. Den inneholder også den distale delen av hylsen/skyvemontasjen, som er koblet til implantatet. Under levering skyves implantatet manuelt fra patronen inn i leveringskateteret.
    - Hylsen/skyvemontasjen består av en låsetråd og en strekktråd, en skyffel og en polymerhylse for låsing av det proksimale ankeret. Kombinasjonen av skyffelen og trådene letter posisjoneringen, utplasseringen og frakoplingen av implantatet fra

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

håndtaket. De gir en mekanisme for å sikre at implantatet er koblet til håndtaket inntil riktig tid for frakopling (ved bruk av utløsningssikrings- og utløsningsknotten).

- Håndtaket letter utplassering, låsing, frakopling og gjenopphenting av implantatet. Dette oppnås ved bruk av rotasjonsknotter som gjør mulig kontrollerte bevegelser av leveringskateteret, implantatet, hylsen/skyvedelen og frakoplingsmekanismen. Utløsningssikringen må fjernes før frakopling av implantatet fra håndtaket.



Figur 1.3: CARILLON-håndtakmontasje

II. Indikasjoner for bruk

CARILLON Mitral Contour System er indikert for bruk hos pasienter med funksjonell mitraltilbakestrømming.

III. Kontraindikasjoner

CARILLON Mitral Contour System er kontraindikert for bruk hos:

- pasienter med eksisterende enheter i CS/GCV
- pasienter som har fått skiftet ut mitralklaffen eller har et mitralannulusplastikkringimplantat

IV. Brukerkrav

CARILLON Mitral Contour System er kun ment for bruk av leger som har ekspertise i vaskulærkateteriseringsteknikker og som har fått opplæring i riktig bruk av CARILLON-systemet.

Implantatplassering bør kun utføres ved institusjoner hvor det enkelt kan foretas nødsinngrep.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

V. Advarsler

- Hvis pasienten gjennomgår forlenget tredjegrads A-V-blokkering eller asystoli på noe tidspunkt under prosedyren, må prosedyren avbrytes.
- Hvis avstiverne for det distale ankeret utilsiktet kollapser på grunn av for rask fremføring av leveringskateteret til DA-tvisten, hent opp igjen og fjern hele implantatet. Se trinn 5 - Gjenopphenting av implantat.
- Så snart det er koblet fra, kan implantatet ikke gjenopphentes med håndtaket.
- Hvis et koronarvenogram på noe tidspunkt i løpet av prosedyren viser tegn på klinisk signifikant venedisseksjon i målsonen for implantatet, avbryt implantasjonsprosedyren og overvåk pasienten.
- Hvis et koronarvenogram eller ekkokardiogram på noe tidspunkt i prosedyren viser tegn på klinisk signifikant veneperforering, avbryt implantasjonsprosedyren. Overvåk pasienten for perikardiell utstrømming og vurder behovet for perikardiell drenering.
- Hvis det observeres klinisk signifikant denudert venevev på en komponent i CARILLON Mitral Contour System etterfølgende gjenopphenting av implantatet, avbryt implantasjonsprosedyren. Overvåk pasienten for perikardiell utstrømming.
- Hvis plasseringen av implantatet forårsaker signifikante endringer i elektrokardiogrammet (EKG), gjenopphent og fjern implantatet.
- Hvis plassering av implantatet forårsaker en signifikant reduksjon i kransarteriedimensjonene til en klinisk signifikant arterie, ikke-responsiv på intrakoronar nitroglyserin, gjenopphent og fjern implantatet. Bekreft retur til basislinje arteriedimensjoner.

VI. Risikoer

CARILLON Mitral Contour System-prosedyren krever koronarangiografi og risikoene forbundet med CARILLON Mitral Contour System-prosedyren inkluderer, som sådan, de samme risikoene som er forbundet med diagnostisk koronarangiografi, så vel som risikoene forbundet med levering, permanent plassering og gjenopphenting av CARILLON-implantatet i koronarvenesystemet.

De potensielle risikoene forbundet med CARILLON Mitral Contour System-prosedyren inkluderer men er ikke begrenset til:

- allergisk reaksjon
- angina pectoris
- aortastenose
- blødning
- hjertearytmi
- hjertetamponade
- halsarterietraume
- kronisk nerveskade
- død
- denudering av venevev
- disskesjon, perforering eller ruptur i kransarteriekar

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

- luft-, vevs-, utstyrs- eller tromboembolisme
- hematom
- hemodynamisk forverring
- implantatfraktur
- plassering av implantatet blir umulig
- infeksjon
- inflammasjon
- mislykket reduksjon av mitraltilbakestrømming
- tap av reduksjon i mitraltilbakestrømming
- mitralstenose
- myokardie-infarkt
- myokardie-iskemi
- okklusjon av kransarteriekar
- perikardiell utstrømming
- pneumotoraks
- forlenget eksponering for fluoroskopisk stråling
- nyresvikt
- slag
- kirurgisk fjerning av implantatet
- vevsnekrose
- vevsgjennomtrenging
- forbigående iskemisk anfall
- vasovagalreaksjon
- karerosjon
- karkramper

VII. Forholdsregler

Generelle forholdsregler

- Oppbevar alle CARILLON Mitral Contour System-komponentene i forpakningene på et tørt og kjølig sted.
- Inspiser pakningen før bruk. Ikke bruk en komponent hvis peel-posen er skadet eller åpnet eller hvis innholdet er skadet.
- **Kun TIL ENGANGSBRUK.** Ikke resteriliser eller bruk implantatet, leveringskateteret eller håndtaket om igjen. Resterilisering eller rengjøring kan svekke ytelsen til CARILLON Mitral Contour System. Gjenbruk kan medføre implantatfraktur eller -deformasjon. Gjenbruk kan også skade utplassering, gjenopphenting og styrken i ankerlåsen. Ikke autoklaver.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

- Bruk produktet før "Bruk innen"-datoen som er vist på utstyrsmerkingen.
- Bruk steril teknikk ved håndtering av CARILLON Mitral Contour System.

Forholdsregler som spesielt angår pasientvalg

- Pasienter med atrieflimmerhistorie må gjennomgå et trans-øsofagt ekko før prosedyren, for å utelukke vedhengslevring på venstre forkammer for å minimere risikoen for trombo-embolisme forårsaket av vevsfoldingen.
- Pasienter med nikkel-, titan eller nikkel/titan (nitinol)-sensitivitet kan reagere på implantatet.
- Permanent plassering av implantatet kan påvirke fremtidige hjerteprosedyrer, slik som perkutant hjerteinngrep eller plassering av en pacemakertråd gjennom sinus coronarius for resynkroniseringsterapi. Innkapsling av implantatet bør vurderes før det utføres fremtidige coronarius-inngrep.
- Pasienter med kjent ledningssystemsykdom, særlig venstre grenblokk, bør vurderes for midlertidig transvene-RV-pacemaker før kanyleinnføring i sinus coronarius.
- Pasienter med en venstre dominerende eller fellesdominerende kransarteriesirkulasjon er mer tilbøyelige til å oppleve akutt forbigående kransarteriekompresjon under prosedyren.
- Der er mindre sannsynlig at pasienter som har betydelig forkalkning i mitral-annulus, vil oppnå mitral-tilbakstrømmingsreduksjon.
- Pasienter med ikke-kompakterende kardiomyopati
- Pasienter med hyperdynamisk venekomprimering; når en del av venelumenen i sinus coronarius trekker seg helt sammen i hjertesyklusen.

Forholdsregler spesifikke for implantasjonsprosedyren

- Implantatplassering bør kun utføres ved institusjoner hvor det enkelt kan foretas nødsinngrep i hjertet.
- Kanylen skal kun føres inn i den høyre halsvenen for innføring av CARILLON Mitral Contour System.
- Den distale enden på det distale ankeret må plasseres minst 9 cm fra CS ostium.
- Påse nøyaktig størrelsestilpasning av hjertevarme og passende implantatvalg.
- Ikke før frem eller trekk tilbake CARILLON Mitral Contour System når det kjennes motstand. Fastslå årsaken til motstanden ved fluoroskopisk undersøkelse eller på annen måte.
- Før alltid frem CMCS-leveringskateteret over et 6F eller 7F ytre diameter kateter, slik som et universal angiografisk (MPA) diagnostisk kateter eller et avbøybart kateter.

  MERK: Et 7F-kateter er å foretrekke fremfor et 6F, da det minimerer lumenovergangen mellom det diagnostiske kateteret og CMCS-leveringskateteret.
- Følg standard intervenerende kardiologiantikoaguleringsprotokoller ved bruk av CARILLON Mitral Contour System.
- Minimer bøyning av håndtaket og leveringskateteret under fremføring, levering, utplassering og gjenopphenting av implantatet.
- Ikke plassert et implantat på et sted som kan skade integriteten til en kransarteriestent. Bruk koronarangiografi som en del av implantasjonsprosedyren, for å sjekke om det finnes kransarterieobstruksjon.
- Bekreft at begge ankerene er låste før frakopling av implantatet fra håndtaket.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

- Vurder gjenopphenting eller fjerning av implantatet hvis den endelige plasseringen av implantatet ikke er i den intenderte sinus coronarius, hvis ankerene ikke låses eller hvis trådene på implantatankeret er alvorlig deformerte.
- Ikke bruk et leveringskateter, håndtak eller implantat om igjen i nye forsøk på å foreta en implantasjon.

Forholdsregler spesifikke for post-operativ pleie

- For å hindre infeksjon, bruk korrekte pleieprosedyrer på inngrepsstedet etter prosedyren og etter utskriving fra sykehuset.

VIII. Implantasjonsprosedyre

ADVARSEL: Hvis pasienten opplever forlenget tredjegrads A-V-blokkering eller asystoli på noe som helst tidspunkt i prosedyren, avbryt prosedyren.

1. Forberedelse til prosedyren

a. Utfør et basislinje-ekkokardiogram for prosedyren.

b. Kanyler en perifer arterie med en vaskulær innføringshylse for kransarterieinjeksjoner.

c. Kanyler den høyre halsvenen med en 10F innføringshylse. Ikke bruk en annen åre for tilgang.

d. Administrer heparin til pasienten og opprettholde tilstrekkelig heparinisering gjennom hele prosedyren i henhold til standard hjerteinngrepsantikoaguleringsprotokoller for diagnostiske kateteriseringsprosedyrer.

e. Gjennomfør basislinje venstre og høyre koronararteriogrammer, for:
   i. å evaluere relevant arteriesykdom
   ii. å registrere basislinje arteriedimensjoner og strømningsmønstre
   iii. å registrere CS ostium-plassering under venefasen av injeksjonen

2. Åretilgang til hjertet

a. Fest en roterende hemostaseventil (RHV) på et 6F (2,0 mm) eller 7F (2,3 mm) ytre diameter diagnostisk kateter (f.eks. MPA-1 eller MPA-2) og skyll kateteret med heparinisert saltvann.

b. Før inn en 0,89 mm (0,035 tommer) mykspissledetråd gjennom RHV og inn i diagnostikkateteret.

c. Fest en roterende hemostaseventil på den rette porten på CMCS (3,20 mm) ytre diameter leveringskateteret og skyll kateteret med heparinisert saltvann.

d. Før inn og frem diagnostikkateteret/trådmontasjen gjennom RHV på CMCS-leveringskateteret.

e. Før inn hele tilgangsmontasjen gjennom 10F-åreinnføringshylsen.

f. Kanyler sinus coronarius (CS) ved bruk av teleskopsystemet på CMCS-leveringskateteret, 6F- eller 7F-formet diagnostisk kateter og mykspissledetråden. Bruk venefasen i et tidligere arteriogram som en angiografisk veiledning for kanyleinnføring i CS ostium.

g. Før ledetråden frem gjennom CS og GCV, inn i den bakre interventrikulære åren (AIV).

h. Før diagnostikkateteret over ledetråden til GCV/AIV-forbindelsen.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

i. Før CMCS-leveringskateteret over diagnostikkateteret til GCV/AIV-forbindelsen.

j. Fjern diagnostikkateteret og ledetråden fra 9F-leveringskateteret.

k. Bekreft tilbakeblødning gjennom CMCS-leveringskateteret, indikert ved en lumenposisjon på kateterspissen. Hvis nødvendig, trekk ut leveringskateteret inntil tilbakeblødning finner sted.

l. Som et alternativ til sinus coronarius-tilgangsmetoden, last et avbøybart 7F (2,3 mm) utvendig diameter kateter (med eller uten ledetrådlumen) gjennom RHV inn i CMCS-leveringskateteret. Kanyler CS med det 7F-avbøybare kateteret. Før det avbøybare 7F-kateteret (over ledetråden, hvis tilstede) til GCV/AIV-forbindelsen. Før CMCS-leveringskateteret over det avbøybare 7F-kateteret til GCV/AIV-forbindelsen. Fjern det avbøybare 7F-kateteret fra CMCS-leveringskateteret. Bekreft tilbakeblødning gjennom CMCS-leveringskateteret, indikert ved en lumenposisjon på kateterspissen. Hvis nødvendig, trekk ut leveringskateteret inntil tilbakeblødning finner sted.

3. Identifisering av plasseringssted og implantatvalg

a. Før frem en gradert markeringstråd eller et størrelsesvalgkateter (f.eks. et 5F (1,7 mm) ytre diameter størrelsesvalgkateter eller lignende utstyr) gjennom RHV og til spissen av CMCS-leveringskateteret for måling av årelengden og diameteren.

b. Utfør et lite volum, lavtrykks kontrastvenogram gjennom CMCS-leveringskateteret for å bekreft at kateterspissen ikke befinner seg i en åresidegren eller dekker til årelumenen. Trekk om nødvendig tilbake CMCS-leveringskateteret. Hvis kateterposisjonen er tilfredsstillende, utfør og registrer et kontrastvenogram gjennom leveringskateteret for å gjøre veneanatomien opak, mens posisjonen til GCS/AIV-forbindelsen merkes av, CS ostium og fastslå den samlede lengden av CS/GCV. Venogrammer må tas opp i projeksjoner som tilfredsstillende viser venegeometrien. Vurder bruk av LAO/hale, RAO/hale og AP/hale. Det endelige angiogrammet og etterfølgende venogram bør være i LAO-hale (eller AP-hale)-posisjon, slik at fluoroskjermen kan merkes for posisjonering av anker uten å flytte bordet eller bildeforsterkeren før Carillon Mitral Countour-systemet er fullstendig trukket ut av hylsen og låst.

   Hvis CS ostium ikke visualiseres tilstrekkelig med venogrammet utført fra GCV, vurder å gjenta venogrammet med CMCS-leveringskateteret i CS.

   Alternativt kan CS-venogrammet i LAO-haleprojeksjonen utføres før kanylering av GCV. Etter CS-venogrammet, fortsetter kanyleringen av GCV som beskrevet i avsnitt 2.

c. Hvis CMCS-leveringskateteret må føres frem for å komme nærmere GCV/AIV-forbindelsen, fjern først størrelsesvalgkateteret og sett inn igjen diagnostikkateteret og ledetråden (eller avbøybart kateter (og ledetråd, hvis tilstede)) i CMCS-leveringskateteret.

FORSIKTIG: Før alltid frem CMCS-leveringskateterer over et 6F eller 7F-diagnostisk eller -avbøybart kateter.

d. Utfør arteriogrammer, i RAO- og LAO-halevisninger med størrelsesvalgkateteret plassert i CMCS-leveringskateteret for å fastslå forholdet mellom kransarteriene og CS/GCV. Fjern størrelsesvalgkateteret.

e. Målsonene for implantatet bestemmes ved å vurdere tilgjengelig årelengde, åregeometri, posisjonene til årenes sidegrener, veneklaffer, venebukter, dynamisk venekompresjon, posisjonene til kransarteriene og plasseringen av kransarteriestenter.

f. Bruk den fluoroskopiske projeksjonen og den/de venogramrammen eller -rammene som gir største årediametre for å måle årediametrene i målsonene for implantatet. Beregn gjennomsnittet av 3 diametermålinger med samme avstand, for å fastslå gjennomsnittlig

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

GCV-diameter i 1,5 cm – 2 cm-målsonen for distalankeret. Hvis venogrammene fra supplerende projeksjoner antyder en ovalisert åre, vurder å beregne gjennomsnittlig årediameter fra disse supplerende projeksjonene for å ta hensyn til asymmetri i åreanatomien. Fastslå CS-diameter ved tre posisjoner over en 2 cm proksimal målsone for ankeret.. Merk av monitorskjermen (fig. 3.2) for å indikere målene for det distale og det proksimale ankeret.

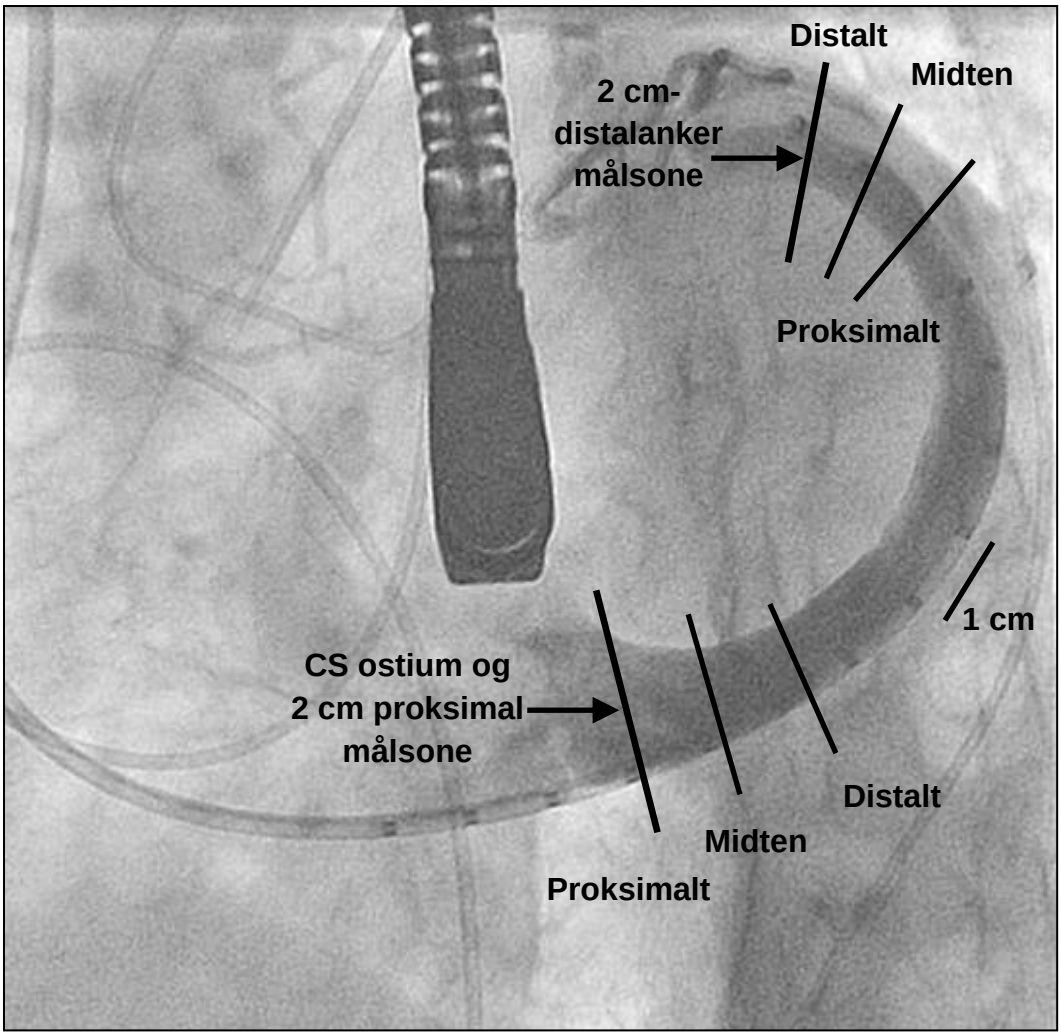
MERK: Ikke flytt bordet eller bildeforsterkeren så snart monitorskjermen er merket, eller påse at bordet og bildeforsterken kan returneres til den nøyaktige posisjonen som da monitoren ble merket. Vurder å bruke anatomiske landemerker som hjelp til å returnere bordet og bildeforsterkeren til den opprinnelige plasseringen, ved behov.

i. Ikke plasser et distalt anker i et åresegment med en gjennomsnittsdiameter på mindre enn 3,5 mm.

ii. Ikke plasser en proksimal ankerspiss ved en åreposisjon med en diameter som er større enn 13,5 mm.

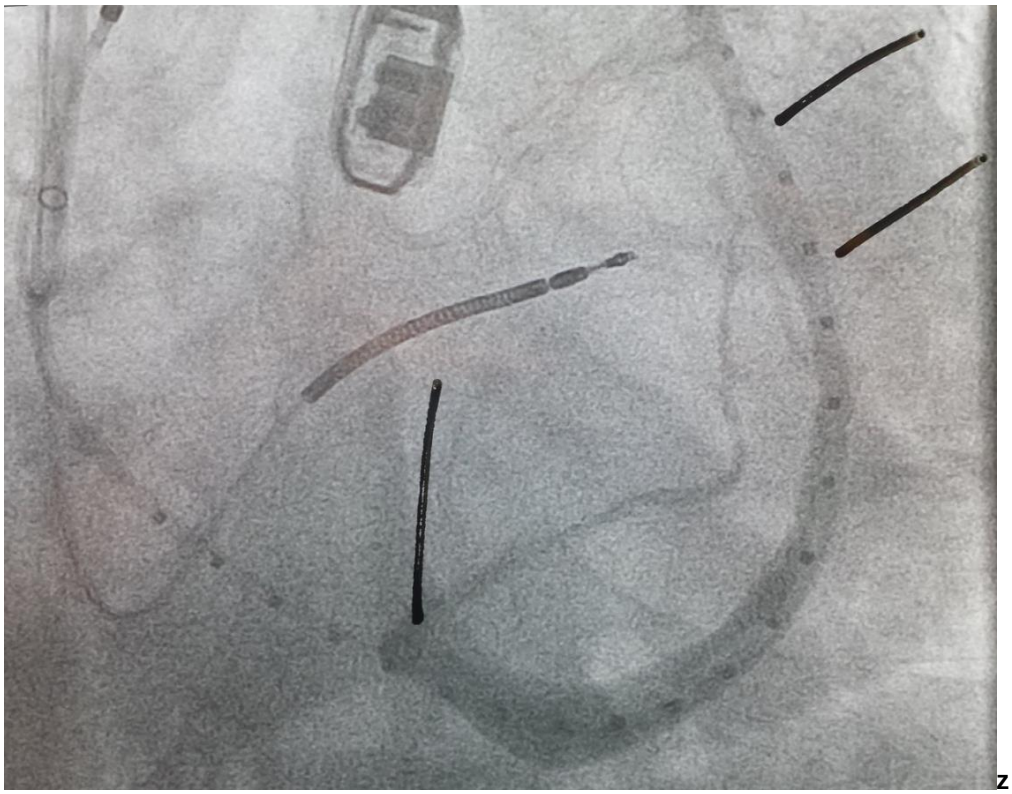
iii. Den distale enden på det distale ankeret må plasseres minst 9 cm fra CS ostium.

FORSIKTIG: Hvis leveringskateteret forårsaker lokal venedistensjon, ikke mål venediameteren ved stedet for distensjonen.



Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 3.2: GCV/CS-venogram – Bestemme årestørrelse

g. Velg et passende implantat basert på årediametrene og tilgjengelig årelengde. Tilgjengelig årelengde bestemmes av samlet årelengde (CS ostium til GCV/AIV-forbindelsen), årediametere, åregeometri og relevant arterianatomi. Tilgjengelig årelengde kan være mindre enn samlet årelengde.

Tabell 3.1 inneholder anbefalingene for ankerstørrelse. Anbefalingene for valg av implantatlengde er som følger:

- Hvis tilgjengelig årelengde er ≤ 12 cm, bruk et 60 eller 70 mm langt implantat for første forsøk
- Hvis tilgjengelig årelengde er ≤ 13 cm, bruk et 80 mm langt implantat for første forsøk, med mindre plasseringen av det distale ankeret er mindre enn 12 cm fra CS ostium (f.eks. for å unngå hjertepulsåren)
- Hvis det gjøres ytterligere implantasjonsforsøk, velg den lengden som passer
- Merk at implantatene med 13 eller 14 mm distalankre kun er tilgjengelig i 70 eller 80 mm lengde.

Tabell 3.1: CARILLON XE2 - anbefalte ankerstørrelser

Gjennomsnittlig GCV-diameter i målsonen for distalanker (mm)	Distalanker (GCV)-høyde (mm)	Gjennomsnittlig CS-diameter i målsonen for proksimalanker (mm)	Proksimalanker (CS)-høyde (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

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

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

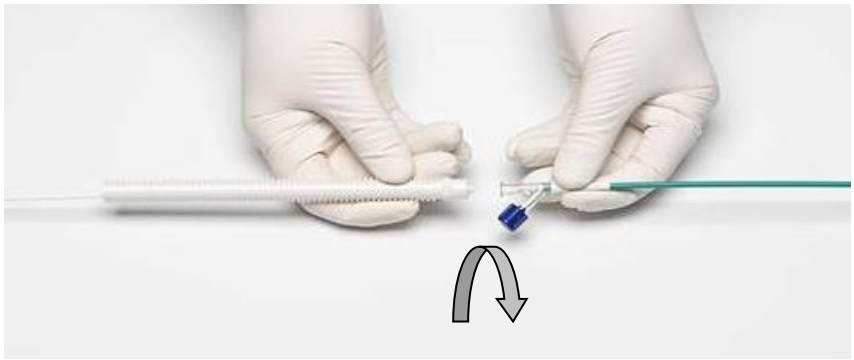
4. Implantasjon av utstyret

a. Fjern forsiktig håndtaket og patronen fra pakningen og ikke la patronen flytte seg relativt til håndtaket. Påse at implantatet blir værende inni patronhylsen og at det ikke føres ut av patronen for tidlig. Hvis implantatet ved et uhell føres delvis ut av hylsen under håndtering, må enheten skiftes ut med en ny enhet.

b. Etter at håndtaket og patronen er tatt ut av pakken, skal låseknotten på hylsen roteres i retning med klokken, motsatt den svarte låsepilen (figur 4.1), slik at den proksimale låsehylsen er helt trukket tilbake.

Figur 4.1 Motsatt rotasjon av hylsens låseknast

c. Fjern RHV fra den rette porten på CMCS-leveringskateteret og koble han-lueren til den distale enden av patronen på leveringskateteret (fig. 4.2).

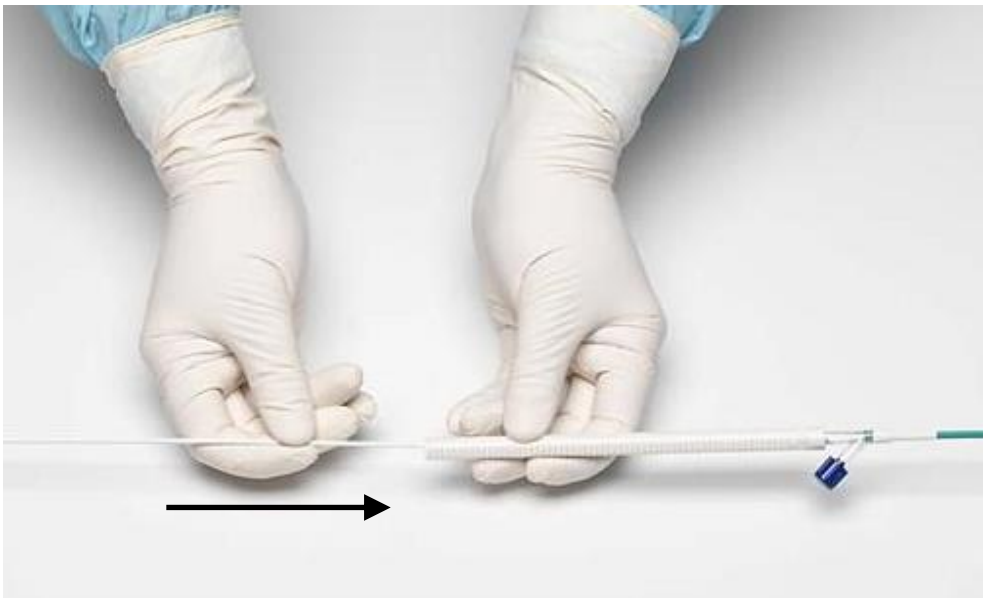


Figur 4.2: Tilkobling av patronen til den rette porten på leveringskateteret

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

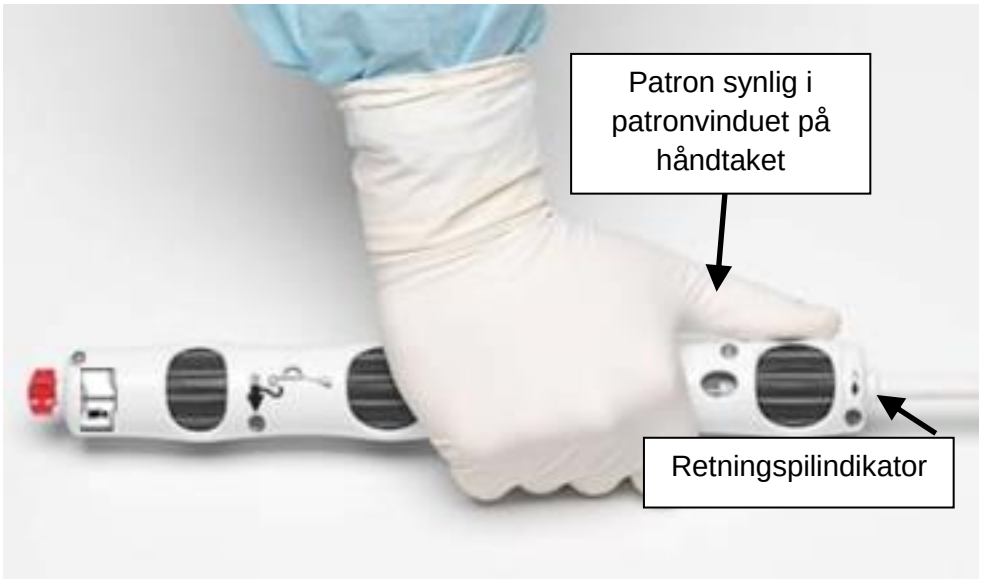
Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

d. Før implantatet frem og ut av patronen og inn i leveringskateteret ved manuelt å skyve frem hylsen/skyvemontasjen ved den proksimale enden av patronen. Skyv frem i små trinn (1 cm – 2 cm om gangen) slik at hylsen/skyvemontasjen ikke får knekk (fig. 4.3). Fortsett å føre frem hylsen/skyvemontasjen, inntil håndtaket og patronen festes til hverandre.



Figur 4.3: Føre implantatet inn i leveringskateteret

e. Før den proksimale enden av patronen inn i den distale sokkelen på håndtaket og roter kontrollknotten i retningen som indikert av den svarte pilen, for å feste patronen. Påse at leveringskateteret blir værende i en fast posisjon i innføringshylsen mens kontrollknotten roteres og kobles til patronen. Stopp rotasjonen av kontrollknotten så snart den proksimale enden av patronen er synlig i patronvinduet (fig. 4.3).



Figur 4.4: Patronen er synlig i patronvinduet på håndtaket

VÆR OPPMERKSOM: De gjenværende implantasjonstrinnene (f-p) må gjennomføres under fluoroskopisk veiledning.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

f. Utplasser det distale ankeret i målsonen i GCV ved å rotere kontrollknotten i retningen som vist av den svarte pilen, inntil det distale ankeret eksponeres. Det er vanligvis nødvendig forsiktig å trekke tilbake på håndtaket og leveringskateterer under rotasjonen av kontrollknotten, for å levere det distale ankeret nøyaktig til målstedet. Fortsett å rotere kontrollknotten i samme retning inntil løkken på det distale ankeret er fullstendig ute av leveringskateteret (fig. 4.5).

Figur 4.5: Roter kontrollknotten for å utplassere det distale ankeret

g. Lås det distale ankeret på målstedet ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den hvite pilen, inntil leveringskateteret er skjøvet tett mot det distale krymperøret. Trekk tilbake leveringskateteret ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den svarte pilen, for å bekrefte at distalankerløkken i låst posisjon blir værende tett mot det distale krymperøret. Hvis nødvendig, roter kontrollknotten i retningen til den hvite pilen for å føre frem igjen leveringskateteret for et nytt låseforsøk.

FORSIKTIG: Så snart det distale ankeret er låst, vil ytterligere rotasjon av kontrollknotten medføre at leveringskateteret begynner å hente opp igjen ankeret.

ADVARSEL: Hvis de distale ankeravstivningen utilsiktet kollapser ved for lang fremføring av leveringskateteret til DA-tvisten, hent opp igjen og fjern hele implantatet. Se trinn 5 – Gjenopphenting av implantatet

h. Utfør arteriogrammer, etter behov, for å vurdere arteriedimensjoner og strømning i regionen rundt implantatet. Hvis det påvises betydelig innvirkning på arteriedimensjoner eller strømning, som ikke løses ved å trekke opp spenning i systemet, hent opp igjen og fjern implantatet (se trinn 5 - Gjenopphenting av implantat).

MERK: Vurder administrering av intrakoronal nitroglyserin for å utelukke årekramper ved enhver mistanke om at implantatet er farlig for hjertet.

i. Trekk leveringskateteret tilbake til den distale enden av det proksimale ankerets krymperør ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den svarte pilen. For å sikre at det proksimale ankeret blir værende hylset i leveringskateteret, må kontrollknotten kun roteres inntil ~2 cm av eksponert trådlengde er synlig på patronen.

j. Foreta en gradvis oppstramming av implantatet ved forsiktig å trekke i håndtaket og/eller CMCS-leveringskateteret mens åreinnføringshylsen holdes stabil. Fortsett med sakte

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

oppstramming til krympehylsen for det proksimale ankeret er ved målposisjonen for det proksimale ankeret (merket av på fluoroskjermen) i CS under fluoroskopisk veiledning.

k. Ikke trekk det proksimale ankerkrymperøret inn i høyre atrium. Bruke venefasen i arteriogrammet for å hjelpe til å bekrefte at det proksimale ankeret blir værende på plass i sinus coronarius. Alternativt, injiser kontrastvæske gjennom sideporten på leveringskateteret for å vurdere posisjonen til det proksimale ankerkrymperøret relativt til CS-anatomien. Det er viktig å være svært oppmerksom, slik at spenningen i systemet ikke endres under disse manøvrene.

   MERK: Før det proksimale ankeret føres ut av hylsen og plasseres, utføres det arteriogrammer etter behov for å vurdere relevante arteriedimensjoner og strømning. Hvis det forekommer betydelig innvirkning på arteriedimensjonene eller strømningen, som ikke avhjelpes ved delvis å løse spenningen, løs spenningen på implantatet for å gjenopprette arteriedimensjonene. Hent opp igjen og fjern implantatet. Hvis årer til hjertet er tildekket av noen del av CARILLON-enheten, vurder å utføre arteriogrammer i en alternativ projeksjon, slik som RAO-hale, for skikkelig visualisering av årene til hjertet og strømningen. Denne manøveren krever nøye planlegging for å sikre at plasseringen av bordet og bildeforsterkeren returneres til samme posisjon, fra RAO-halen til LAO-haleposisjonen, slik at det proksimale ankeret plasseres på intendert sted.

   MERK: Hvis det distale ankeret glipper under oppspenning, hent opp igjen og fjern implantatet (se trinn 5 - Gjenopphenting av implantat).

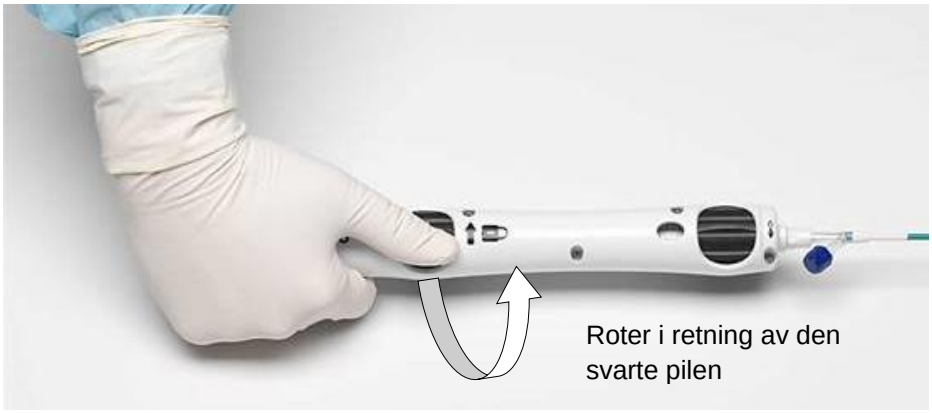
l. Sett ut det proksimale ankeret ved målposisjonen i CS ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den svarte pilen, mens spenningen på håndtaket og/eller CMCS-leveringskateteret opprettholdes. Juster spenningen etter behov for å holde det proksimale ankeret i målposisjon. Fortsett å rotere kontrollknotten inntil flere rotasjoner ikke er mulig (fig. 4.6).

Figur 4.6: Rotasjon av kontrollknotten for å utplassere det proksimale ankeret

m. Lås det proksimale ankeret ved CS-målstedet ved å rotere hylseknotten i retningen vist av låsepilen, inntil hylsen skyver den proksimale ankerløkken tett mot det proksimale krymperøret. Trekk hylsen tilbake ved å rotere hylseknotten i motsatt retning, motsatt låsepilen. Bekreft at den proksimale ankerløkken blir værende mot det proksimale krymperøret i låst posisjon. For bedre visualisering og bekrefting av låsing av det proksimale ankeret, vurder å vise det proksimale ankeret i en LAO-kranieprojeksjon. Hvis nødvendig, roter hylseknotten i retningen til den svarte pilen for å føre frem igjen hylsen for et nytt låseforsøk (fig. 4.7).

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 4.7: Rotasjon av hylseknotten for å låse det proksimale ankeret

n. Fjern eventuell overspenning i systemet ved forsiktig å føre frem leveringskateteret ved innføringshylsen. Bekreft at implantatet ikke migrerer eller endrer posisjon i CS/GCV når overspenning i systemet frigis.

o. Før frakopling av implantatet fra håndtaket, gjennomfør hvert av de følgende trinnene:

i. Vurder hemodynamikken og pasientens stabilitet.

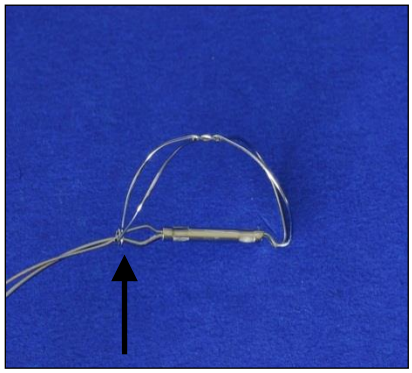
ii. Utfør arteriogrammer for å bekrefte at det ikke finnes signifikant innvirkning på venstre og høyre kransarterier.

ADVARSEL: Hvis plasseringen av implantatet forårsaker en signifikant endring i elektrokardiogrammet (EKG), gjenopphent og fjern implantatet.

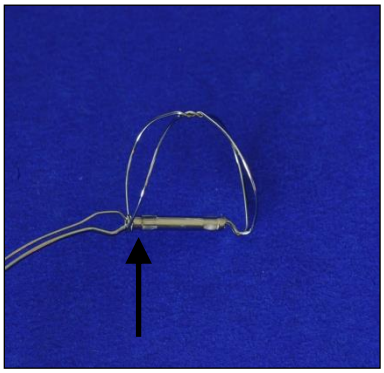
ADVARSEL: Hvis plassering av implantatet forårsaker en signifikant reduksjon i kransarteriedimensjonene til en klinisk signifikant arterie, gjenopphent og fjern implantatet. Bekreft retur til baselinje arteriedimensjoner.

iii. Bekreft at begge ankerne er låst ved bruk av flere fluoroskopiske visninger.

Eksempler på låste og ulåste ankere vises i fig. 4.8 til og med 4.11.



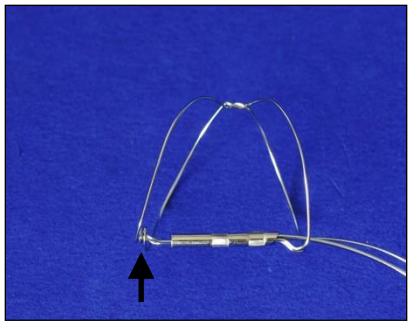
Figur 4.8: Ulåst distalt anker



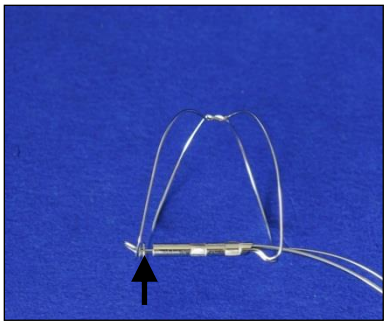
Figur 4.9: Låst distalt anker

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 4.10: Ulåst proksimalt anker



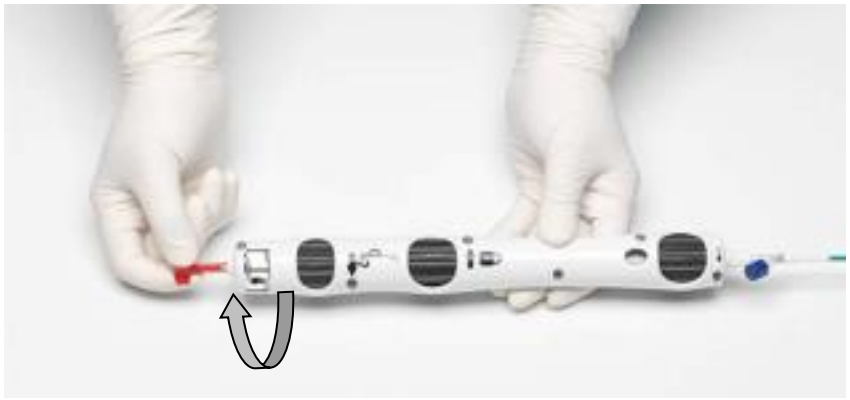
Figur 4.11: Låst proksimalt anker

iv. Bruk et ekkokardiogram for å kvantifisere MR-reduksjon.

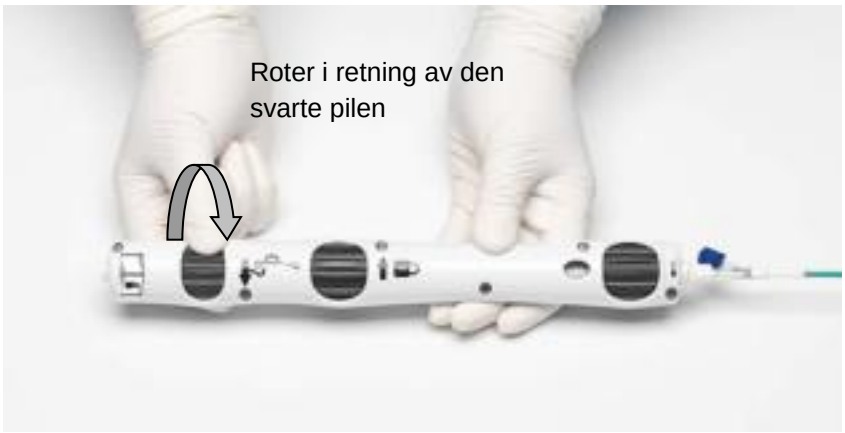
ADVARSEL: Så snart det er koblet fra, kan implantatet ikke gjenopphentes med håndtaket.

Vurder gjenopphenting eller fjerning av implantatet, hvis den endelige plasseringen av implantatet ikke er i den intenderte sinus coronarius eller hvis trådene på implantatankeret er alvorlig deformerte (se trinn 5 - Gjenopphenting av implantatet).

p. For å koble implantatet fra leveringssystemet, drei den røde utløsningssikringen i pilens retning og fjern sikringen fra håndtaket (fig. 4.12). Drei deretter frakoplingsknotten i retningen vist av frakoplingspilen, inntil implantatet er fullstendig adskilt fra håndtakmontasjen (fig. 4.13).



Figur 4.12: Rotasjon og fjerning av frakoplingssikringen



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

Figur 4.13: Roter frakoplingsknotten for å koble implantatet fra håndtaksmontasjen

q. Trekk tilbake håndtaket og tilkoblet CMCS-leveringskateter, ut av åreinnføringshylsen. Ikke før systemet fremover så snart implantatet har blitt frakoblet.

r. Fjern leveringssystemet.

5. Gjenopphenting av implantat

Hvis kliniske forhold begrunner det, kan implantatet hentes opp igjen og fjernes fra hjerteåren **før** frakopling fra håndtakmontasjen. Hent opp igjen og fjern implantatet hvis implantatytelsen, utseende eller endelig posisjon til implantatet ikke er tilfredsstillende.

a. Hvis det proksimale ankeret er satt ut, roter hylseknotten i retningen vist på låsepilen inntil hylsen sitter tett mot det proksimale ankerets krymperør. Ikke overstram. Gå deretter videre til (b). Hvis det proksimale ankeret ikke har blitt satt ut, gå direkte til (d).

b. Roter kontrollknotten i retningen vist av den hvite pilen, for å føre CMCS-leveringskateteret frem over de proksimale ankertrådene (fig. 5.1).

c. Trekk deretter kateteret omtrent 1 cm tilbake ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den svarte pilen, slik at tuppen av trådene på det proksimale ankeret vises utenfor spissen av ledekateteret. Dette gjøres for å "normalisere" eller fjerne eventuelle inverteringer av spissen av leveringskateteret før opphenting av det distale ankeret.

d. For å hente opp igjen det distale ankeret, roter kontrollknotten i retningen vist av den hvite pilen for å føre CMCS-leveringskateteret over den gjenværende delen av implantatet. Unngå for kraftig spenning i systemet under gjenopphenting ved manuelt å føre frem leveringskateteret ved innføringshylsen, mens kontrollknotten roteres. Spenning i systemet kan overvåkes ved posisjonen til det proksimale anker-krymperøret med hensyn til hjertets anatomi.

Figur 5.1: Rotasjon av kontrollknotten for å hente opp igjen implantatet

MERK: Hvis det kjennes betydelig motstand ved forsøk på å hente opp igjen et anker, trekk kateteret omtrent 2 cm tilbake fra ankeret ved å rotere kontrollknotten i retningen vist av den svarte pilen. Bruk spenning på håndtaksmontasjen eller CMCS-leveringskateteret for å rette ut vinkelen mellom leveringskateteret og ankeret. Roter deretter kontrollknotten i retningen vist av den hvite pilen for å føre frem leveringskateteret for å begynne gjenopphenting av ankeret. Så snart ankeret begynner å falle sammen, slakk den ekstra spenningen i systemet ved manuelt å føre frem

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

leveringskateteret ved innføringshylsen. Fortsett deretter å rotere kontrollknotten for å fullføre gjenopphentingen.

e. Så snart hele implantatet er inni CMCS-leveringskateteret, koble patronen fra leveringskateteret og stabiliser leveringskateteret. Trekk på håndtakmontasjen for å trekke implantatet fullstendig ut av leveringskateteret, slik at det brukte leveringskateteret blir sittende i hjerteåren og bevarer venetilgang til hjertet. Det kan utføres et venogram for å vurdere om det foreligger en venedisseksjon. Alternativt kan håndtakmontasjen og leveringskateteret trekkes tilbake samtidig gjennom veneinnføringshylsen, så snart hele implantatet er inni leveringskateteret.

ADVARSEL: Hvis et venogram viser tegn på en klinisk signifikant venedisseksjon eller perforering etter en ruptur, ikke prøv å sette inn et nytt implantat.

ADVARSEL: Hvis det observeres klinisk signifikant denudert årevev på en komponent i CARILLON Mitral Contour System etterfølgende gjenopphenting av implantatet, avbryt implantasjonsprosedyren.

f. Hvis det planlegges en ny implantasjonsprosedyre, gjenta implantasjonsprosedyren med et nytt leveringskateter, håndtak og implantat. Komponentene i CARILLON Mitral Contour System er kun til engangsbruk. Hvis leveringskateteret ble værende igjen i hjerteåren etter gjenopphenting, skift ut med en passende lang ledetråd (f.eks. en 0,89 mm (0,035 tommer) mykspiss ledetråd) for å fjerne det brukte kateteret, og før et nytt CMCS-leveringskateter over et diagnostisk kateter for neste prosedyreforsøk. Gjenta implantasjonsprosedyren ved å begynne ved avsnitt VIII, 3.

IX. Oppfølgningsprosedyrer

Følgende pasientvurderinger anbefales etter implantasjonsinngrepet:

- Røntgen av brystet eller cinefluoroskopi for å vurdere riktig posisjon og integritet for implantatet
- Ekkokardiogram for å vurdere venstre ventrikkel (LV)-funksjon og mitraltilbakestrømming
- Elektrokardiogram (EKG) for å vurdere mulig myokardie-infarkt
- Pasienthistorie for å vurdere symptomer på iskemi

X. Magnetisk resonansavbildning (MR)-kompatibilitet: betinget

Ikke-klinisk testing har vist at CARILLON XE2-implantatet er betinget MR-kompatibelt i henhold til terminologien angitt i ASTM Internasjonal standard F2503. Det kan sikkert skannes under følgende betingelser:

- Statisk magnetfelt på 3,0 Tesla
- Spatialt graderingsfelt på 720 Gauss/cm
- Maksimal helkropps gjennomsnittlig absorbsjonsrate (SAR) på 2,9 W/kg for 15 minutters skanning

I ikke-klinisk testing produserte CARILLON XE2-implantatet en temperaturøkning på mindre enn eller lik med 2,3 °C ved en maksimal helkropps absorbsjonsrate (SAR) på 2,9 W/kg, som fastsatt av kalorimetri for 15 minutter MR-skanning i et 3,0 Tesla (3,0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, programvare 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI)-MR-system.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

MR-avbildningskvaliteten kan skades hvis området av interesse er i nøyaktig det samme området eller relativt nær posisjonen til CARILLON XE2-implantatet. Optimering av MR-avbildningsparametere for å kompensere for tilstedeværelsen av denne enheten kan derfor være nødvendig. Artefakter var i form av singaltomrom, som følger:

Pulssekvens	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Størrelse på signaltomhet	1951 mm^2	384 mm^2	2279 mm^2	644 mm^2
Planretning	Parallell	Rettvinklet	Parallell	Rettvinklet

XI. Sterilisering

Implantatet, håndtakmontasjen og leveringskateteret leveres sterile og ikke-brannfarlige. Implantatet er lastet i patronen og festet til håndtakmontasjen. Leveringskateteret er pakket separat. Alle systemkomponentene er sterilisert med etylenoksid og er KUN TIL ENGANGSBRUK—IKKE RESTERILISER. Ikke bruk hvis pakningen er åpnet eller skadet.

XII. Informasjon fra kliniske studier

6. Oversikt over kliniske studier

Denne kliniske vurderingen omfatter et sammendrag av resultatene i prospektive kliniske studier av CARILLON Mitral Contour-systemet.

Resultater fra AMADEUS-studien som bruker en tidligere gjentakelse av CARILLON Mitral Contour-systemet har vært publisert i Circulation.[1]

Kliniske data i denne seksjonen inkluderer informasjon innhentet fra de kliniske forstudiene TITAN og TITAN II.

Tabell 6.1: Sammendrag av de kliniske studiene TITAN og TITAN II

Studienavn og påmeldingsdato	Studietype	Enhetens navn	Hovedkriterier for inkludering og ekskludering	Endepunkter	Ant. steder og pasienter
TITAN [2] 2008 - 2009	Gjennomførbarhet. Prospektiv, ikke-randomisert, dobbeltarm Oppfølging: Baselinje, 1, 6, 12 måneder og årlig gjennom 5 år	CARILLON XE2	**Inkludering**: • dilatert iskemisk / ikke-iskemisk kardiomyopati • moderat til alvorlig funksjonell mitral-tilbakestrømming (2+ – 4+) • LVEF <40 % • NYHA klasse II – IV • alder 18–80 • stabil HF-medisinering **Ekskludering**: • sykehusinnleggelse de siste tre månedene for: ○ hjerteinfarkt, CABG-kirurgi, ustabil angina • sykehusinnleggelse innenfor de siste 30	**Primær**: Rate for svært alvorlig bivirkning (MAE, Major Adverse Event) gjennom 30 dager. MAE definert som: • død • hjerteinfarkt • perforering av hjertet som krever kateterbasert eller kirurgisk intervensjon • utstyrs-embolisering • forekomst av kirurgi eller perkutan koronar-	7 steder 53 pasienter med intensjon om behandling 36 implanterte pasienter (fulgt gjennom 5 år) 17 ikke-implanterte

[1] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device European Union study. Circulation. 2009; 120: 326-333.
[2] Siminiak, T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. Eur J Heart Fail. 2012 Aug; 14(8): 931-8.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Studienavn og påmeldingsdato	Studietype	Enhetens navn	Hovedkriterier for inkludering og ekskludering	Endepunkter	Ant. steder og pasienter
			dagene for koronar angioplastikk • pasienter som forventes å ha behov for hjertekirurgi innen ett år	intervensjon i forbindelse med enheten **Alvorlig sekundær**: • dødelighet gjennom 5 år • kvantitativ MR • målinger av LV-funksjon • NYHA-funksjonsklasse • Lengde 6 minutters gange • livskvalitet (KCCQ)	pasienter (fulgt kun gjennom 1 år)
TITAN II 2011 – 2013	Gjennomførbarhet. Prospektiv, enkeltarms bekreftende Oppfølging: Baselinje, 1, 6, 12 måneder	CARILLON mXE2	Samme som TITAN	**Primær**: Rate for svært alvorlig bivirkning (MAE, Major Adverse Event) gjennom 30 dager. MAE definert som: • død • hjerteinfarkt • perforering av hjertet som krever kateterbasert eller kirurgisk intervensjon • utstyrs-embolisering • forekomst av kirurgi eller perkutan koronar-intervensjon i forbindelse med enheten **Alvorlig sekundær**: • dødelighet gjennom 5 år • kvantitativ MR • målinger av LV-funksjon • NYHA-funksjonsklasse • Lengde 6 minutters gange	5 steder 36 pasienter med intensjon om behandling 30 implanterte pasienter (fulgt kun gjennom 1 år) 6 ikke-implanterte pasienter (fulgt kun gjennom 30 dager)

7. TITAN – klinisk studie

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Resultatene av den kliniske TITAN-studien er publisert i **European Journal of Heart Failure**.**Error! Bookmark not defined.**

Utvikling av den kliniske TITAN-studien

Hovedmålsettingen med TITAN-studien, var å evaluere sikkerheten ved innføring og implantering av CARILLON Mitral Contour-systemet i pasienter med FMR. Sekundære målsetninger inkluderer en evaluering av sikkerhet over lang tid, samt en vurdering av hemodynamiske og kliniske endringer. Hemodynamiske endringer ble karakterisert ved ekkokardiografi. Klinisk virkeevne ble vurdert som endringer i NYHA-klassifisering, toleranse for trening og livskvalitet.

Uavhengig oversyn

Protokollen, skjema for Informert samtykke og annen studiedokumentasjon ble godkjent av de relevante myndighetene i EU-medlemsland og de respektive etiske rådene.
Denne studien inkluderte et uavhengig råd for data- og sikkerhetsovervåkning (DSMB, Data and Safety Monitoring Board). DSMB gikk gjennom sikkerhetsdata mot de etablerte kriteriene og i sammenheng med akkumulerte sikkerhetsdata og studiens fortløpende gyldighet. DSMB gikk også gjennom bivirkningsratene og vurderte fremdriften av studien når det oppstod et uventet bivirkningstilfelle. Hvis sikkerhetsdataene syntes å vise at noen ble påført skade, hadde DSMB rett til og ansvar for å stoppe studien.

Statistisk analyse

Data som ble samlet inn i denne studien ble dokumentert ved bruk av sammenfattende tabeller oppføringer av pasientdata. Testing av statistisk signifikans rapporteres der dette er relevant og gir en sammenligning mellom implanterte og ikke-implanterte kohorter. Beregninger ble utført ved bruk av SAS, versjon 9.1.

Den spesifikke statistiske testingen som ble anvendt, er oppgitt i fotnoter til de relevante tabellene og diagrammene. All statistisk testing ble basert på et tosidig signifikansnivå på alfa = 0,05. Det forekom ingen skjønnsmessig beregning av manglende data.

Resultater av den kliniske TITAN-studien

Pasientdisposisjon

Flytdiagrammet for pasientdisposisjon for alle pasienter som innfridde de endelige kvalifiseringskravene, vises nedenfor.

Definisjoner:

Populasjon Med intensjon om behandling (ITT): Fult kvalifiserte personer i hvilke CARILLON-implantering ble forsøkt.
Populasjon Vellykket implantering: Personer med permanent implantat, femårs oppfølging.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Populasjon Ikke-implantert: Personer som ble påmeldt studien og i hvilke CARILLON-implantering ble forsøkt, men som ikke mottok et permanent implantat.

LTFU: Tapt for oppfølging (LTFU, Lost to Follow Up)

Totalt 53 pasienter var fullt kvalifisert til å gjennomgå CARILLON-implanteringsprosedyren og omfatter populasjonen av med-intensjon-om-behandling-pasienter (ITT-pasienter).

Trettiseks (36) pasienter fikk vellykket implantert CARILLON Mitral Contour-systemet ("implanterte pasienter") for en 68 % suksessrate for implanteringen.
Av de 36 implanterte pasientene:

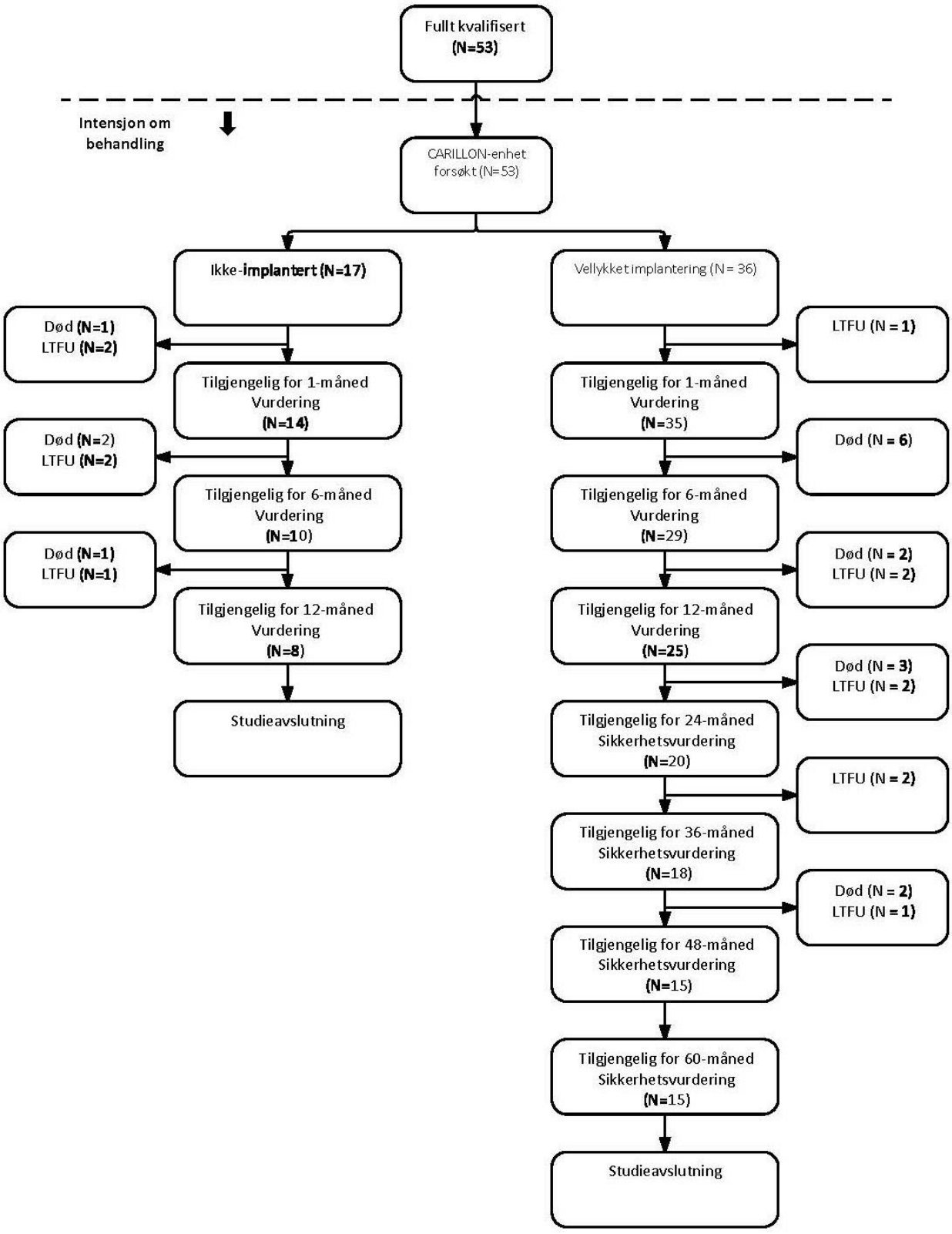
- Tjueseks (26) pasienter krevde kun forsøk med én enhet for å oppnå tilstrekkelig MR-reduksjon uten noe kompromittering av hjertepulsåren, med påfølgende permanent plassering av CARILLON-enheten.
- Ti (10) pasienter krevde mer enn ett forsøk for å innfri kravene til permanent plassering.

Sytten (17) pasienter innfridde ikke kriteriene for vellykket implantering (ingen MR-reduksjon og/eller kompromittering av hjertepulsåren) og mottok ikke noe permanent implantat ("ikke-implanterte pasienter").
Av de 17 ikke-implanterte pasientene:

- Ni (9) pasienter mottok ikke et permanent implantat av protokollspesifikke grunner – utilstrekkelig peri-prosedyre MR-reduksjon – definert som én eller høyer grad reduksjon i MR i minst én ekkoderivert parameter (venekontraksjon, tilbakestrømmingsvolum, effektivt overflateområde for tilbakestrømingsåpning eller MR-ejiseringsområde / venstre atrieområde) ved tidspunktet for prosedyren.
- Sju (7) pasienter mottok ikke en enhet på grunn av kompromittert hjertepulsåre.
- Én (1) pasient hadde både ingen MR-reduksjon og kompromittert hjertepulsåre, som forhindret permanent implantering av enheten.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 7.1: Pasientdisposisjon TITAN-studien

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Pasientdemografi

Demografiske nøkkelopplysninger om pasientene for både implanterte og ikke-implanterte pasienter, er sammenfattet i tabell 7.1.

Tabell 7.1: Demografiske hovedkarakteristika

Pasientkarakteristika	Implanterte pasienter (N=36)	Ikke-implanterte pasienter (N=17)	P-verdi*
Alder, gjennomsnitt (SD), år	62 (13)	63 (13)	0,95
Kjønn, n (%), menn			
Menn	27 (75)	14 (82)	0,73
NYHA-klassifisering, % (n)			0,55
Klasse I	0 % (0/35)	0 % (0/17)	
Klasse II	0,0 % (0/36)	5,9 % (1/17)	
Klasse III	94,4 % (34/36)	94,1 % (16/17)	
Klasse IV	5,6 % (2/36)	0,0 % (0/17)	
6 minutters gange, gj.sn. (SD), m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Medisinsk historikk, n (%)			
Hx med diabetes	6 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0,30
Hx med angina	16 (44,4 %)	9 (52,9 %)	0,77
Hx med CAD	22 (61,1 %)	12 (70,6 %)	0,56
Hx med CABG	12/22 (54,5 %)	4/12 (33,3 %)	0,30
Antall sykehusinnleggelser de siste 12 måneder, gj.sn. (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Ekkoparameter, gj.sn. (SD)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Mitral-ringromdiam., cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
LVEF, gj.sn. (SD) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Ordinalmål ble vurdert ved bruk av gjennomsnittlig skåre på Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testen, dikotome målinger ble vurdert ved bruk av Fisher-testen, og fortløpende målinger ble vurdert ved bruk av t-test eller Wilcoxon-ranger-sum-testen.

Majoriteten av pasientene var menn, NYHA-klasse III, men en lengde på en seksminutters gange i samsvar med moderat hjertesvikt. Det var ingen statistiske forskjeller i komorbiditet mellom de to pasientkohortene. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i ekkoparametere mellom de implanterte og de ikke-implanterte pasientene.

CARILLON-enheten og prosedyrekarakteristika

Enheten som helhet, implantatet og vellykket prosedyre vises i tabell 7.2.
Vellykket implantering ble definert som:

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

- Vellykket permanent implantering av CARILLON-studieenheten, og videre kategorisert i tilfeller som krevde kun ett forsøk og tilfeller som krevde mer enn ett forsøk.

Generell vellykket implantering var 68 %, med 36 av 53 pasienter som mottok et permanent implantat. Det må imidlertid bemerkes at i 9 av de 17 tilfellene der CARILLON-enheten ikke ble implantert, var dette av protokollspesifikke grunner for fjerning av enheten, nemlig hvis det ikke ble oppnådd en MR-reduksjon av grad én. I bare 8 tilfeller ble et implantat hentet opp igjen og ikke implantert på grunn av kompromittert hjertepulsåre.
I 72 % av de implanterte tilfellene (26/36) var enheten i stand til å redusere MR og kunne implanteres ved første forsøk. I de gjenværende 10 tilfellene kunne enheten hentes opp forskriftsmessig (enten på grunn av manglende MR-reduksjon eller kompromittert hjertepulsåre) og (et) senere forsøk resulterte i tilfredsstillende MR-resultater som tillot permanent implantering.

Tabell 7.2: Suksessrate for enhet og prosedyre

Pasientkarakteristika	**Med intensjon om å behandle-populasjon (N=53)**
Vellykket implantering	67,9 % (36/53)
Ved første forsøk	72,2 % (26/36)
Krevde >1 forsøk	27,8 % (10/36)

Sikkerhet – Svært alvorlige bivirkninger

Svært alvorlige bivirkninger ble identifisert som spesifikt forbundet med sikkerheten til CARILLON Mitral Contour-systemet. Følgende bivirkninger ble karakterisert som svært alvorlige bivirkninger (MAE, Major Adverse Event) Sikkerheten ble evaluert som 30-dagers-raten (eller dato for utskriving fra sykehuset, alt etter hvilken rate som var lenger), definert som det sammensatte endepunktet av:

- Død
- Hjerteinfarkt
- Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon
- Utstyrs-embolisering
- Forekomsten av kirurgi eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten (f.eks. infeksjon/septikemi i forbindelse med enheten)

30-dagers MAE-raten for ITT-populasjonen er oppført i tabell 7.3.

Tabell 7.3: Hovedresultater for sikkerhet ved 30 dager – intensjon om behandling-populasjonen

Primært sikkerhetsendepunkt gjennom 30 dagers oppfølging (eller dato for utskriving fra sykehuset)	**Med intensjon om å behandle-populasjon (N=53)**	**Kaplan Meier Tilfellerate**	**Kaplan Meier 95 % CI**
Svært alvorlige bivirkninger	**1,9 % (1/53)**	**98,1 %**	**[87,4 %, 99,7 %]**
Død	1,9 % (1/53)		
Hjerteinfarkt	0 % (0/53)		

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Primært sikkerhetsendepunkt gjennom 30 dagers oppfølging (eller dato for utskriving fra sykehuset)	Med intensjon om å behandle-populasjon (N=53)	Kaplan Meier Tilfellerate	Kaplan Meier 95 % CI
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	0 % (0/53)		
Utstyrs-embolisering	0 % (0/53)		
Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	0 % (0/53)		

* ITT-pasienter inkluderer alle subjekter som ble påmeldt studien og som implantering av CARILLON-enheten ble forsøkt på.

Ved 30 dager var MAE-raten 1,9 % (1/53) i ITT-populasjonen. Dette omfattet én død pasient, med LVEF på 32,5 % og MR-grad 4+ som opplevde forbigående asystoli under CS-tilgang før en mislykket implantering av CARILLON-enheten den 24. april 2008. Pasienten utviklet nyresvikt og døde som et resultat av svikt i flere organer den 2. mai 2008. Dette MAE-tilfellet ble gjennomgått av DSMB og registrert som død som følge av ikke-hjerterelatert dødelighet forbundet med prosedyren.
Tabell 7.4 viser hovedresultatene for sikkerhet (30-dagers MAE-rate) delt inn i en implantert gruppe og en ikke-implantert gruppe. Resultatet viser at ved 30 dager, var MAE-raten i den implanterte populasjonen 0 % (0/36).

Tabell 7.4: Hovedresultater for sikkerhet ved 30 dager – Sammenligning av implanterte og ikke-implanterte pasienter

Primært endepunkt for sikkerhet gjennom 30-dagers oppfølging (eller dator for utskriving fra sykehuset)	Pasienter med vellykket implantering (N=36)				Ikke-implantert populasjon (N=17)				P-verdi***
	Andel				Andel				
	Enhets-relatert	Prosedyre-relatert	Totalt	95 % CI**	Enhets-relatert	Prosedyre-relatert	Totalt	95 % CI**	
Svært alvorlige bivirkninger	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
Død	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
Hjerteinfarkt	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 %]	
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	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 %]	
Utstyrs-embolisering	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 %]	
Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	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 %]	

*Data som presenteres i tabellen inkluderer alle pasientene med vellykket implantering og med 30-dagers oppfølging (definert som pasienter med minst 24-dagers oppfølging) eller pasienter med vellykket implantering, som opplevde MAE ved 30 dager etter prosedyren eller før utskriving.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

** 95 % CI ble beregnet for total andel pasienter med vellykket implantering og ikke-implantert populasjon.
*** Sammenligning av implantert vs. ikke-implantert populasjon. P-verdi for Fisher-testen ble beregnet for sammenligning av totale andeler pasienter som opplevde MAE gjennom 30 dager.

12-måneders (365 + 30 dager) MAE-rate for implanterte pasienter var 27,8 % (10/36), som utgjorde åtte (8) dødsfall og to (2) ikke-ST-segment MI-er (tabell 7,5) 12-måneders MAE-rate for ikke-implanterte pasienter var 23,5 % (4/17), som utgjorde fire dødsfall. Det fantes ingen statistisk signifikant forskjell i enten samlet MAE eller dødelighet, mellom de to pasientpopulasjonene.

Tabell 7.5: Langsiktige sikkerhetsresultater – Sammenligning av implanterte og ikke-implanterte pasienter ved 1 år

MAE gjennom 365 dager med oppfølging (eller dato for utskriving fra sykehuset)*	Pasienter med vellykket implantering (N=36) Andel				Ikke-implantert populasjon (N=17) Andel				P-verdi***
	Enhets-relatert	Prosedyre-relatert	Totalt	95 % CI**	Enhets-relatert	Prosedyre-relatert	Totalt	95 % CI**	
Svært alvorlige bivirkninger	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
Død	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
Hjerteinfarkt	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 %]	
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	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 %]	
Utstyrs-embolisering	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 %]	
Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	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 %]	

*Dataene som presenteres i tabellen inkluderer alle pasienter med 365-dagers oppfølging eller pasienter som opplevde MAE ved 365±30 dager etter prosedyren.
** 95 % CI ble beregnet for total andel pasienter med vellykket implantering og ikke-implantert populasjon.
*** Sammenligning av implantert vs. ikke-implantert populasjon. P-verdien for Fisher-testen ble beregnet for sammenligning av total andel pasienter som opplevde MAE gjennom 365±30 dager.

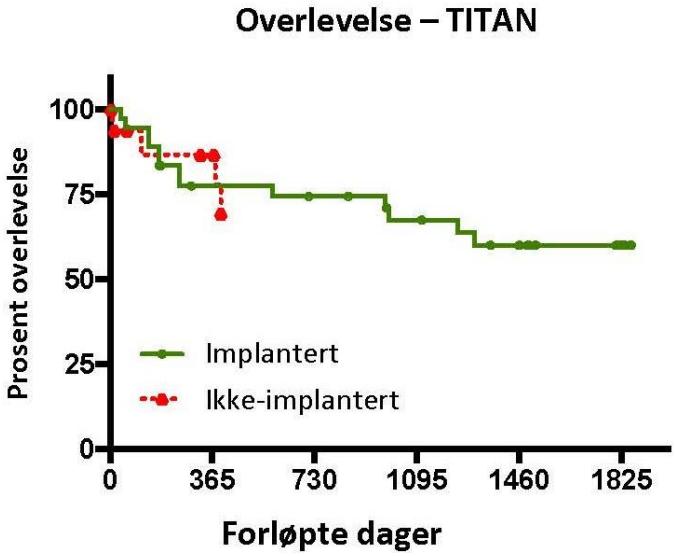
Utover 1-årsoppfølgingen i den implanterte populasjonen, har det kun vært ytterligere fem dødsfall.

- To (2) av disse dødsfallene fant sted etter fullføring av 2-årsoppfølgingen og tre (3) dødsfall fant sted etter at 3-årsoppfølgingen var fullført.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

- Tre (3) av disse dødsfallene ble vurdert som uten forbindelse med den implanterte enheten. I de gjenværende to (2) tilfellene ble dødsårsaken ikke oppgitt av pasientens familiemedlemmer, til tross for gjentatte forespørsler.



Figur 7.2: Overlevelseskurve for TITAN

Bortsett fra dødelighet, forekom det ingen langsiktige svært alvorlige bivirkninger, særlig ingen sene hjerteinfarkter ble registrert gjennom slutten av studieoppfølgingen.
Ved slutten av 5-årsoppfølgingen av studien, var av de opprinnelige 36 implanterte pasientene:

- 15 pasienter fremdeles i live
- 13 pasienter hadde dødd
- 8 pasienter gikk tapt for oppfølging (1 v/1 mnd., 2 v/12 mnd., 2 v/18 mnd., 2 v/36 mnd. og 1 v/48 mnd.)

Enhetens integritet

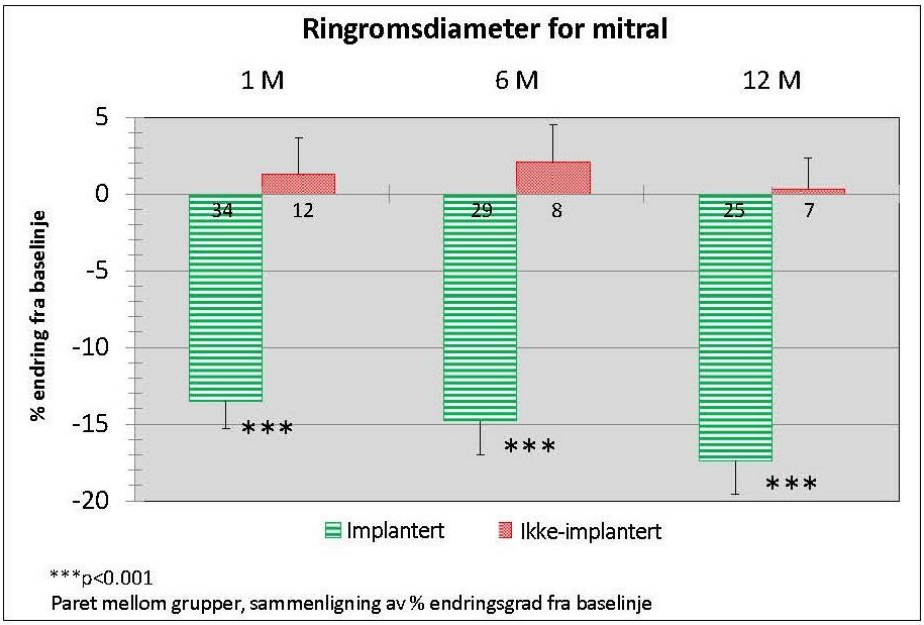
Påmelding av pasienter for TITAN-studien ble fullført i februar 2009, og innsamling av oppfølgingsdata ble fullført i februar 2014.
Cardiac Dimensions registrerte forekomst av integritetsproblemer med enheten (brist i implantatankertråder) i en liten prosentandel av pasientene implantert med CARILLON XE2-enheten i TITAN-studien. Brist i implantatankertråder er en potensiell risiko og tydelig dokumentert i TITAN-protokollen, bruksanvisningen og det informerte samtykkeskjemaet for pasientene.
Tap av integritet i enheten har ikke vært forbundet med noen kliniske bivirkninger og CARILLON-enhetene forblir implantert i 5 av de 9 pasientene med brister gjennom 5-årsoppfølgningen uten registrering av noen hendelser forbundet med bristen. Virkeevnedata
Denne analyserapporten presenterer virkeevnedata for alle pasientene (implanterte og ikke-implanterte) gjennom vurderingene i 12-månedersoppfølgingen.

Virkninger av CARILLON-enheten på MR-vurderinger

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

I den implanterte gruppen var ringromsdiameteren på mitralen (målt i anteroseptalt-posterolateralt plan) markert redusert ved 1 måned, med en reduksjon på 13,5 % fra baselinjen. Denne reduksjonen i ringromsdiameter bestod gjennom oppfølgingen ved 6 og 12 måneder.
I motsetning til dette viste den ikke-implanterte gruppen ingen endring eller en liten økning i ringromsdiameteren gjennom 12-månedersoppfølgingen. Forskjellen i endringer av ringromsdiameteren mellom gruppene, var statistisk svært forskjellig (P<0,001) over alle tidspunktene for oppfølging.

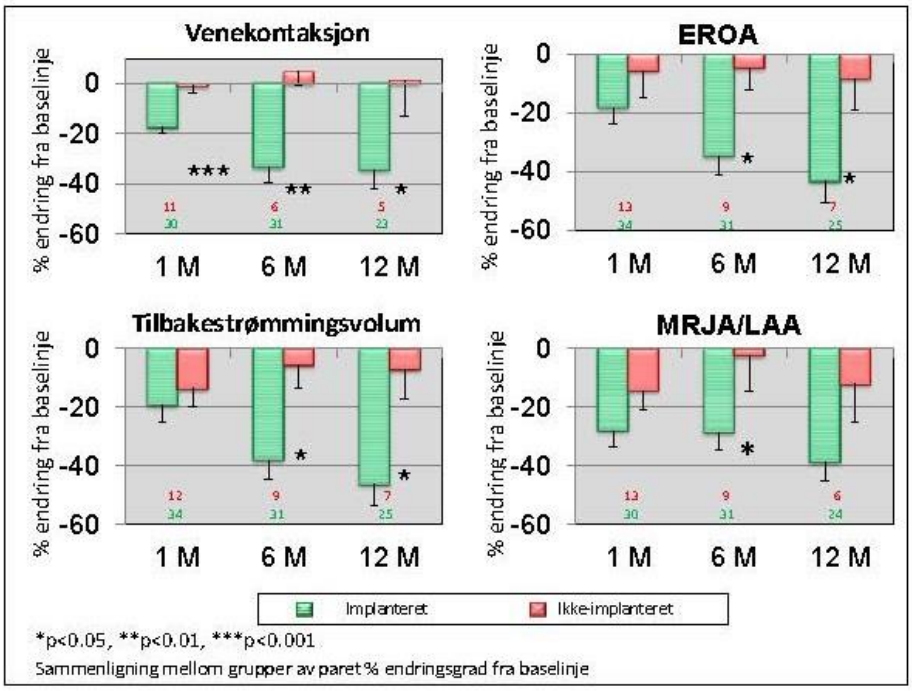


Figur 7.3: Ringromsdiameter for mitral – implanterte vs. ikke-implanterte pasienter

De fire nøkkelindikatorene for MR – effektiv overflate på tilbakestrømningsåpningen (EROA), venekontraksjon, tilbakestrømmingsvolum (RV) og tilbakestrømningsandel (RF) – viste alle reduksjon fra baselinje gjennom 1 måned i en grad på fra -17 % og -28 %. Disse endringene ble videre redusert for alle disse parametrene ved 12 måneder (i en reduksjonsgrad på fra -34 % til -46 %). I markert kontrast til dette, viste den ikke-implanterte gruppen økninger i alle MR-parameterne.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 7.4: Parametre for mitral-tilbakestrømming – implanterte vs. ikke-implanterte pasienter

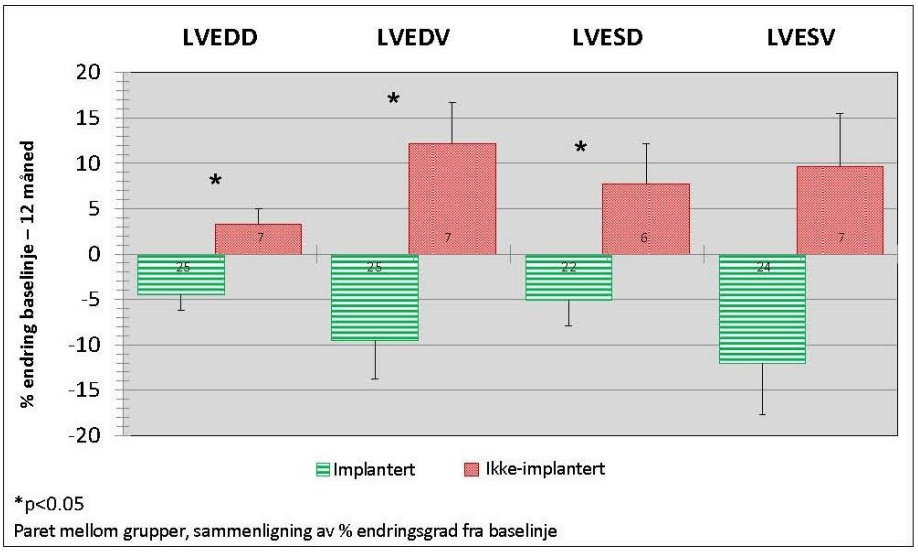
Den samlede MR-graden i den implanterte gruppen forbedret seg fra baselinje, slik at 81 % av pasientene var MR-grad 3+ eller 4+ ved baselinje, ved 1 måned hadde dette sunket til kun 45 % og ved 12 måneder til kun 20 %. Ved 12 måneder var majoriteten av pasientene (80 %) MR-grad 2+ eller bedre. Man bør legge merke til at i den implanterte gruppen ved 12 måneder, viste 12 % (3/25) av pasientene ingen eller kun spormengder av MR (MR-grad 0).
Det forekom ingen indikasjoner på fremre systolisk bevegelse eller på mistral-stenose i noen av de implanterte pasientene ved noen av intervallene for oppfølging.

Virkninger av CARILLON-enhet på hemodynamisk vurdering

Gjennomsnittlig venstre ventrikkel ende-diastol- og ende-systol-volumer sank fra baselinje i den implanterte gruppen, med den største reduksjonen ved 12 måneder, på henholdsvis -9,5 % og -12,1 %. Dette var reflektert i økninger i ejiseringsfraksjon for venstre ventrikkel på 18,7 % ved 12 måneder. Disse endringene antyder reversert remodellering av venstre ventrikkel i respons på reduksjon i mitral-tilbakestrømming.
I markert kontrast til dette viste den ikke-implanterte gruppen videre forstørring i både venstre ventrikkel ende-diastol- og ende-systol-volumer ved 12 måneder, på henholdsvis 12,2 % og 9,6 %, karakteristisk for fremskridende hjertesvikt.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



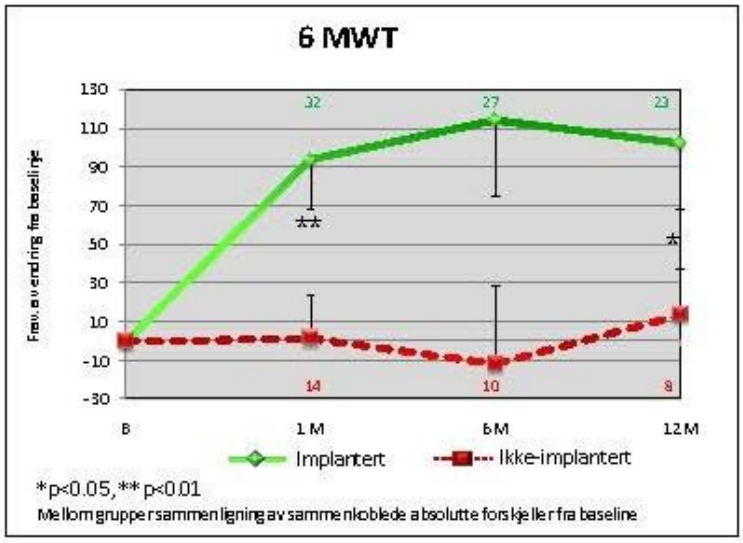
Figur 7.5: Dimensjoner venstre ventrikkel – implanterte vs. ikke-implanterte pasienter

Virkninger av CARILLON-enhet på funksjonsvurderinger

Virkningene av CARILLON Mitral Contour-systemet på forbedringer i funksjonell ytelse beskrives av endringene i NYHA-klasse, toleranse for trening som målt ved seks-minutters-gange-testen (6MWT) og livskvalitet (QOL) som vurdert ved KCCQ-vurderingen.

6MWT

I den implanterte gruppen viste 6MWT observerbar økning over alle tidspunkt. Den gjennomsnittlige absolutte økningen i gangavstand ved 1, 6 og 12 måneder, sammenlignet med baselinje var henholdsvis 93,7 meter (34,5 % økning), 114,6 meter (40,1 % økning) og 102,5 meter (36,7 % økning).



Figur 7.6: 6 minutters gangavstand – implanterte vs. ikke-implanterte pasienter

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

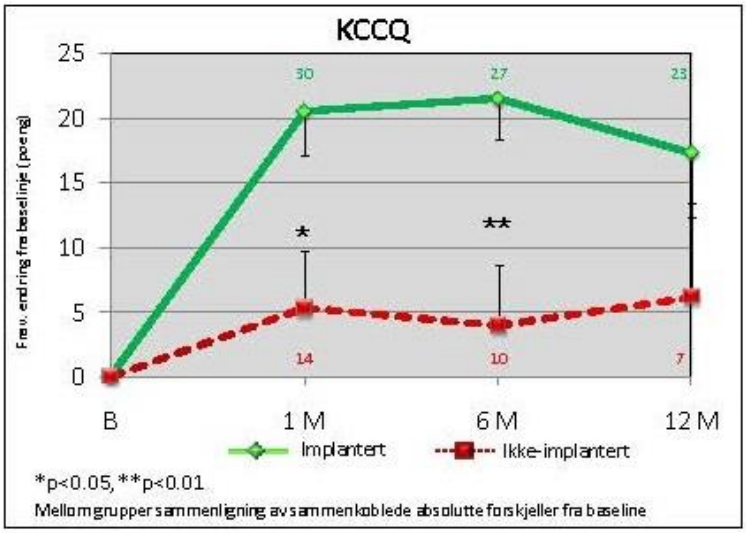
I markert kontrast til hverandre, viste det ikke-implanterte kohortet en gjennomsnittlig absolutt endring sammenlignet med baselinje på kun 1,8 meter (3,2 % økning) ved 1 måned, en reduksjon i gangavstand på 11,5 meter (5,4 %) ved 6 måneder og en økning på 13,9 meter (1,4 %) ved 12 måneder, hvilket indikerer ingen forbedring i treningskapasitet for den ikke-implanterte gruppen.

NYHA

NYHA-klassen ble forbedret fra baselinje i den implanterte gruppen, slik at ved 1 måned viste 84,4 % av pasientene en forbedring på minst én NYHA-klasse. Denne forbedringen ble opprettholdt ved 6 og 12 måneder, da henholdsvis 75,9 % og 76 % fremdeles nøt godt av en klasseforbedring på én NYHA-klasse.
I motsetning til dette viste den ikke-implanterte gruppen forbedring på én NYHA-klasse for kun 15,4 % av pasientene ved 1 måned, kun 40 % forbedring ved 6 måneder og 62,5 % forbedring ved 12 måneder. Prosentandelen forbedring observert ved 12 måneder er sannsynligvis et uttrykk for lavt antall vurderte pasienter.

KCCQ

KCCQ-data, et uttrykk for livskvaliteten for disse pasientene, viste en gjennomsnittlig 20 poeng, 109 % forbedring ved 1 måned, som ble opprettholdt ved 6 (21,5 poeng, 73 % forbedring) og 12 måneder (17,3 poeng, 62 % forbedring) I motsetning til dette viste det ikke-implanterte kohortet kun en 5 poengs endring ved 1 måned, uten noen ytterligere endringer ved 6 (4 poengs endring) og 12 måneder (6 poengs endring).



Figur 7.7: KCCQ-skåre (livskvalitetsvurdering) – implanterte vs. ikke-implanterte pasienter

8. TITAN II klinisk studie

Den kliniske TITAN II-studien ble startet som en bekreftelsesstudie for vurdering av den modifiserte CARILLON-enheten. Særlig for å fastsette om den modifiserte enheten enten løser eller minimerer raten forbundet med tap av enhetens integritet, samtidig som forbedringene i mitralklaff-tilbakestrømming, som leder til samtidige forbedringer i funksjonell ytelse og hemodynamikk i venstre ventrikkel, opprettholdes, slik som observert i TITAN-studien.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Utvikling av den kliniske TITIAN II-studien

I likhet med TITAN-studien, var den primære målsettingen for TITAN II-studien å vurdere sikkerheten ved innføring og implantering av CARILLON-enheten i sinus coronarius / den store hjertevenen, i pasienter med funksjonell mitral-tilbakestrømming. De sekundære målsetningene var å fastsette sikkerhet for enheten over lang tid, og virkningene av enhetene på hemodynamikk og pasientens funksjonsevne.

Oversikt over studiesikkerhet

Denne studien inkluderte et uavhengig råd for data- og sikkerhetsovervåkning (DSMB, Data and Safety Monitoring Board). DSMB gikk gjennom sikkerhetsdata mot de etablerte kriteriene og i sammenheng med akkumulerte sikkerhetsdata og studiens fortløpende gyldighet. DSMB gikk også gjennom bivirkningsratene og vurderte fremdriften av studien når det oppstod et uventet bivirkningstilfelle.

Statistisk analyse

Data som ble samlet inn i denne studien ble dokumentert ved bruk av sammenfattende tabeller oppføringer av pasientdata. Testing av statistisk signifikans rapporteres der det er relevant. Det forekom ingen skjønnsmessig beregning av manglende data.

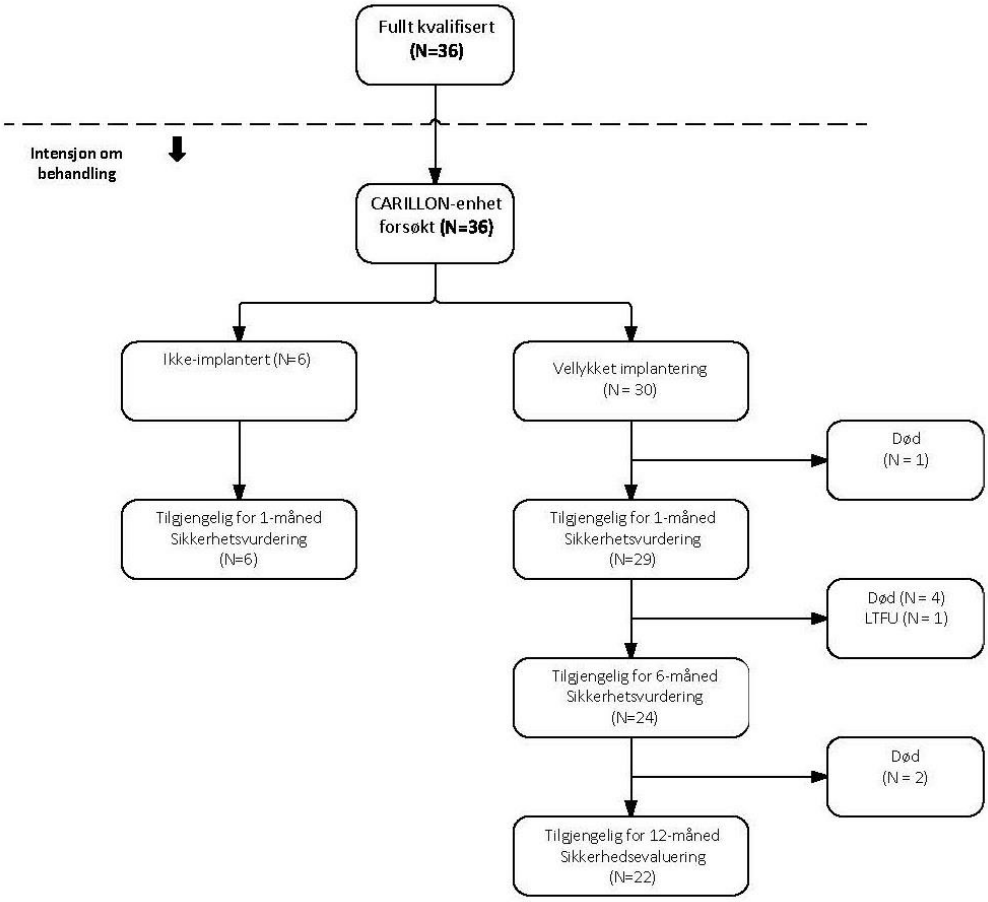
Resultater fra den kliniske TITAN II-studien

Pasientdisposisjon

Flytdiagrammet for pasientdisposisjon for alle pasienter registrert i TITAN II-studien vises nedenfor i figur 8.1.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 8.1: TITAN II pasientdisposisjon

Med-intensjon-om-behandling-populasjonen omfattet totalt 36 pasienter (ITT-pasienter). Av disse var 30 pasienter vellykket implantert med CARILLON Mitral Contour-systemet (implanterte pasienter) med en 83 % suksessrate for implanteringen og 6 pasienter som ikke mottok et permanent implantat (ikke-implanterte pasienter). Ikke-implanterte pasienter ble fulgt opp til og med utskriving, og vurdert for bivirkninger gjennom 30 dager før avmelding fra studien. Implanterte pasienter ble fulgt gjennom tidsrommet på 12 måneder som spesifisert i protokollen. Av de 30 implanterte pasientene:

- Tjueto (22) pasienter krevde kun forsøk med én enhet for å oppnå tilstrekkelig MR-reduksjon uten kompromittering av hjertepulsåren, som resulterte i permanent implantering av CARILLON-enheten.
- Sju (7) pasienter krevde to implanteringsforsøk for å innfri kravene til permanent plassering
- Én (1) pasient krevde tre implanteringsforsøk for å innfri kravene til permanent plassering

Av de 6 ikke-implanterte pasientene:

- Tre (3) pasienter hadde ett implanteringsforsøk, men mottok ikke noen enhet på grunn av kompromittert hjertepulsåre.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Av de gjenværende tre (3) pasientene, hadde to (2) pasienter to implanteringsforsøk og én pasient hadde tre implanteringsforsøk. Ingen av disse pasientene mottok en enhet, på grunn av kompromittert hjertepulsåre.

Pasientdemografi

Demografiske nøkkelopplysninger for både de implanterte og de ikke-implanterte pasientene er sammenfattet i tabell 8.1.

Tabell 8.1: Demografiske hovedkarakteristika

Pasientkarakteristika	Implanterte pasienter (N=30)	Ikke-implanterte pasienter (N=6)
Alder, gj.sn. og SD, år	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Kjønn, n (%), menn		
Menn	70,0 % (21/30)	50,0 % (3/6)
NYHA-klassifisering, % (n)		
Klasse I	0 % (0/30)	0 % (0/6)
Klasse II	3,3 % (1/30)	16,7 % (1/6)
Klasse III	90,0 % (27/30)	83,3 % (5/6)
Klasse IV	6,7 % (2/30)	0,0 % (0/6)
6-minutters gange, gj.sn. og SD, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Medisinsk historikk, n (%)		
Hx med diabetes	30,0 % (9/30)	33,3 % (2/6)
Hx med høyt blodtrykk	70,0 % (21/30)	66,7 % (4/6)
Hx med CAD	60,0 % (18/30)	33,3 % (2/6)
Hx med CABG	38,9 % (7/18)	0,0 % (0/2)
Iskemisk kardiomyopati	60,0 % (18/30)	50,0 % (3/6)
Antall sykehusinnleggelser de siste 12 måneder, gj.sn. (SD)	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Majoriteten av pasientene var menn, NYHA-klasse III, med en seksminutters gangavstand i samsvar med en pasientpopulasjon med moderat hjertesvikt.

CARILLON-enheten og prosedyrekarakteristika

Den generelle suksessraten for enhet, implantering og prosedyre vises i tabell 8.2.
Vellykket implantering ble definert som:

- Vellykket permanent implantering av CARILLON-studieenheten, og videre kategorisert i tilfeller som krevde kun ett forsøk og tilfeller som krevde mer enn ett forsøk.

Generell suksessrate for implantering var 83 %, med 30 av 36 pasienter som mottok et permanent implantat. I 73 % av disse tilfellene (22/30) reduserte enheten MR og kunne implanteres ved første forsøk. I de gjenværende 8 tilfellene ble enheten vellykket hentet ut igjen (på grunn av kompromittert hjertepulsåre) og (et) senere forsøk resulterte i et tilfredsstillende MR-resultat som muliggjorde permanent implantering.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Tabell 8.2: Suksessrate for enhet og prosedyre

Pasientkarakteristika	Med intensjon om å behandle-populasjon (N=36)
Vellykket implantering	83,3 % (30/36)
Ved første forsøk	73,3 % (22/30)
Krevde >1 forsøk	26,7 % (8/30)

Det ble utført totalt 47 forsøk på implantering i 36 pasienter som gjennomgikk implanteringsprosedyren. I den implanterte populasjonen krevde åtte (8) av 30 pasienter (27 %) forsøk med mer enn én enhet. I den ikke-implanterte populasjonen krevde to (2) av 6 pasienter (33 %) forsøk med mer enn én enhet.

Sikkerhet – Svært alvorlige bivirkninger

Svært alvorlige bivirkninger ble identifisert som spesifikt forbundet med sikkerheten til CARILLON Mitral Contour-systemet. Følgende bivirkninger ble karakterisert som svært alvorlige bivirkninger (MAE, Major Adverse Event) Sikkerheten ble evaluert som 30-dagers-raten (eller dato for utskriving fra sykehuset, alt etter hvilken rate som var lenger), definert som det sammensatte endepunktet av:

- Død
- Hjerteinfarkt
- Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon
- Utstyrs-embolisering
- Forekomst av kirurgi eller perkutan intervensjon i hjertet relatert til enheten (f.eks. infeksjon/septikemi relatert til enheten).

30-dagers MAE-rate for ITT-populasjonen er oppført i tabell 8.3.

Tabell 8.3: Hovedresultater for sikkerhet – ITT-populasjon

Hovedendepunkt for sikkerhet: <30 dager etter prosedyre (eller dato for utskriving fra sykehus)	Med intensjon om å behandle-populasjon (N=36)
Svært alvorlige bivirkninger	**2,8 % (1/36)**
Død	2,8 % (1/36)
Hjerteinfarkt	0 % (0/26)
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	0 % (0/36)
Utstyrs-embolisering	0 % (0/36)
Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	0 % (0/36)

* ITT-pasienter inkluderer alle pasienter som ble påmeldt studien og som fikk forsøkt en CARILLON-implantering (ikke-implanterte og implanterte pasienter)

Ved 30 dager var MAE-raten 2,8 % (1/36) i ITT-populasjonen. Dette omfattet én pasients død, (pasient 802-001), en pasient med en historie med iskemisk kardiomyopati, NYHA-klasse III, atrieflimmer, ICD-implantat, CABG, hjerteinfarkt, røyking og hyperlipidemi. Vellykket implantering av CARILLON-enheten fant sted den 28. mars 2012. Pasienten døde den 14. april 2012, som et

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

resultat av en innledende GI-infeksjon / inflammasjon som i kombinasjon med pasientens eksisterende alvorlige hjertesvikt, tidligere kompromittert nyrefunksjon og dårlig kardial reserve, forårsaket en multi-system kardial dekompensasjon som til slutt ledet til pasientens død. Hendelsen ble dømt ikke å være forbundet med verken prosedyren eller enheten.

Tabell 8.4 viser hovedresultatene for sikkerhet (30-dagers MAE-rate) delt opp i en gruppe implanterte og en gruppe ikke-implanterte pasienter Resultatene viser at ved 30 dager, var MAE-raten i den implanterte populasjonen 3,3 % (1/30). Det fantes ingen MAE i den ikke-implanterte populasjonen gjennom 30-dagersoppfølgingen. Samlet sett har således CARILLON-prosedyren en svært god sikkerhetsprofil.

Tabell 8.4: Hovedresultater for sikkerhet – sammenligning av implanterte og ikke-implanterte pasienter

Hovedendepunkt for sikkerhet: <30 dager etter prosedyre (eller dato for utskriving fra sykehus)	**Pasienter med vellykket implantering (N=30)**			**Ikke-implantert populasjon* (N=6)**		
	Enhets-relatert	**Prosedyre-relatert**	**Totalt**	**Enhets-relatert**	**Prosedyre-relatert**	**Totalt**
Svært alvorlige bivirkninger	**0 % (0/30)**	**0 % (0/30)**	**5,9 % (1/30)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**
Død	0 % (0/30)	0 % (0/30)	5,9 % (1/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
MI	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Utstyrs-embolisering	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Total MAE-rate (alle MAE-er gjennom til datasperren for denne rapporten) for implanterte pasienter vises i tabell 8.5. Langsiktig MAE-rate hos implanterte pasienter var 23,3 % (7/30 pasienter). Alle disse tilfellene resulterte i død, men ingen av disse MAE-en ble dømt å være relatert til enten enheten eller prosedyren.

Tabell 8.5: Langsiktige sikkerhetsresultater – implanterte pasienter

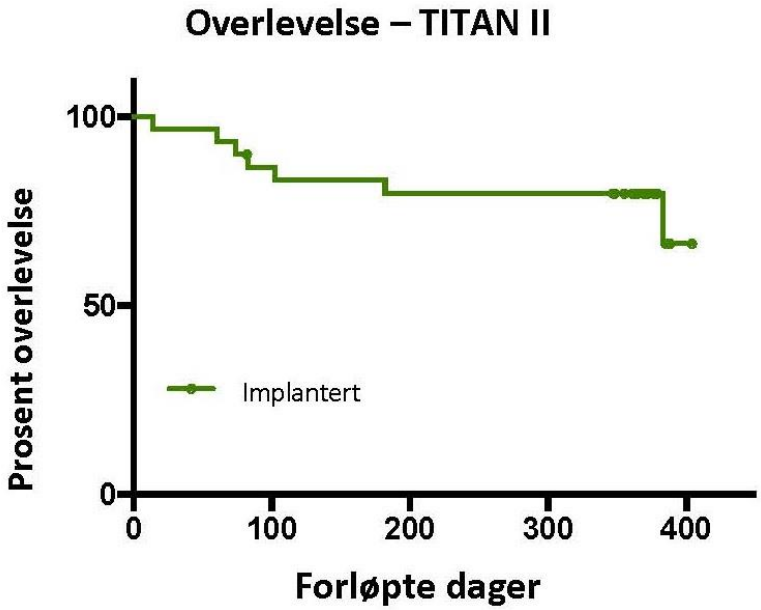
Totalt ant. MAE*	**Implantert populasjon (N=30)** ---------- **Andel**		
	Enhets-relatert	**Prosedyre-relatert**	**Totalt**
Svært alvorlige bivirkninger	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Død	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
MI	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Perforering av hjertet som krevde kateterbasert eller kirurgisk intervensjon	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Utstyrs-embolisering	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Kirurgisk eller perkutan intervensjon i hjertet i forbindelse med enheten	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

*Inkluderer alle implanterte pasienter som opplevde en MAE gjennom til den endelige datasperren for denne studien – 23. september 2014.



Figur 8.2: Overlevelseskurve TITAN II

Enhetens integritet

Tjueni (29) av de 30 pasientene vellykket implantert med CARILLON Mitral Contour-systemet i Titan II visen ingen brist i ankertrådene ved oppfølging. I ett implantat ble det observert ankerbrist ved 3-måneders oppfølging, som mest sannsynlig var forårsaket av skade fra ny innsetting av implantatet etter opphenting av implantatet, som er i strid med bruksanvisningen og legeopplæring.

Virkninger av CARILLON-enheten på MR-vurderinger

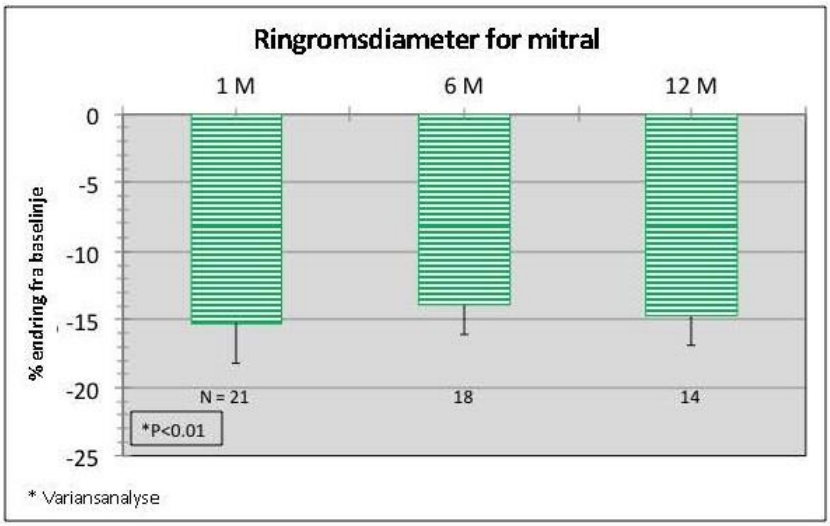
Virkningene av CARILLON Mitral Contour-systemet på ekkokardiografideriverte MR-parametere (evaluert ved baselinje, 1 måned, 6 måneder og 12 måneders oppfølging) for den implanterte gruppen presenteres nedenfor.

Diameter mitral-ringrom

Mitral-ringomdsdiameteren (målt i anteroseptalt-posterolateralt plan) sank markert ved 1 måned, med en 15,3 % reduksjon fra baselinje. Denne reduksjonen i ringromsdiameter ble opprettholdt gjennom oppfølgingen ved 6 og 12 måneder. Denne endringen i mitral-ringromsdiameteren er lignende den som ble observert i den tidligere TITAN-studien.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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



Figur 8.3: Mitral-ringromsdiameter – endring fra baselinje

MR-parametere

Den generelle MR-graden i den implanterte gruppen forbedret seg fra baselinje, slik at 64 % av pasientene var MR-grad 3+ eller 4+ ved baselinjen, etter 1 måned hadde dette sunket til 42 % og ved 12 måneder til bare 25 %.

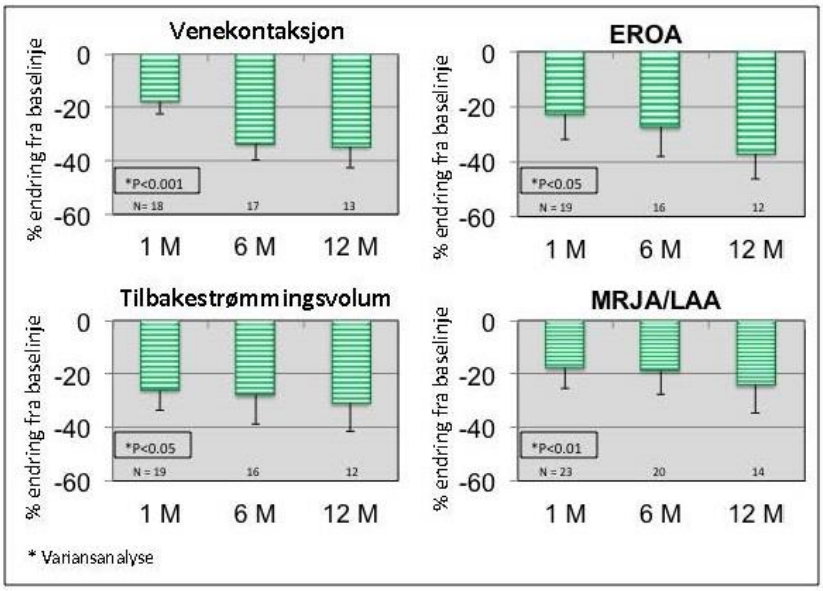
Ved 12 måneder var majoriteten av pasientene (75 %) MR-grad 2+ eller bedre (lavere). Man bør legge merke til at ved 12 måneder viste 13 % (2/16) pasienter ingen eller kun spormengder av MR (MR-grad 0).

De fire ekkokardiografiindikatorene for MR – effektiv overflate på tilbakestrømningsåpningen (EROA), venekontraksjon, tilbakestrømmingsvolum (RV) og MR-ejiseringsområde / venstre atrie (MRJ/LAA) – viste alle reduksjon fra baselinje gjennom 1 måned i en grad på fra -17 % og -25 %.

Disse endringene reduseres videre for alle disse parametrene ved 12 måneder (i området på fra -24 % til -37 %).

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

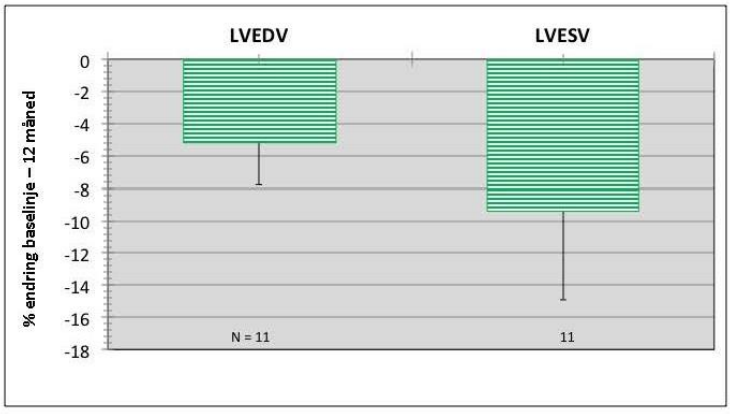


Figur 8.4: Kvantitative parametre for mitral-tilbakestrømming – endring fra baselinjen

Det forekom ingen indikasjoner på fremre systolisk bevegelse eller på mistral-stenose i noen av de implanterte pasientene ved noen av intervallene for oppfølging.

Virkninger av CARILLON-enhet på hemodynamisk vurdering

Gjennomsnittlig venstre ventrikkel ende-diatol- (LVEDV) og ende-systol-volumer sank fra baselinje, med den største reduksjonen ved 12 måneder på henholdsvis -5,2 % og -9,4 %. Dette var reflektert i økninger i ejiseringsfraksjon for venstre ventrikkel på 18,7 % ved 12 måneder. Selv om det ikke er statistisk signifikant, antyder disse endringene revers remodellering av venstre ventrikkel i respons på reduksjonen i mitral-tilbakestrømming.



Figur 8.5: Volumetriske parametere for venstre ventrikkel – endring fra baselinje

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Virkninger av CARILLON-enhet på funksjonsvurderinger

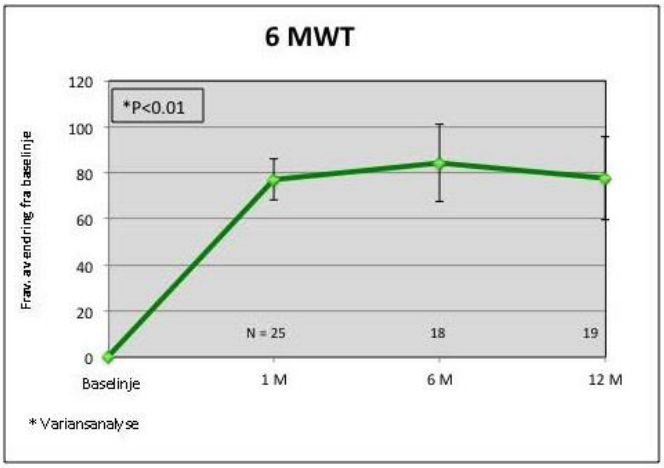
Virkningene av CARILLON Mitral Contour-systemet på forbedringer i NYHA-klasse og treningstoleranse som målt ved 6MWT vises nedenfor.

NYHA

NYHA-klasse ble forbedret fra baselinje, slik at ved 1 måned viste 79,3 % av pasientene en forbedring på minst én NYHA-klasse. Denne forbedringen opprettholdes ved 6 og 12 måneder, hvor henholdsvis 83,3 % og 77,3 % fremdeles nøt fordeler av en klasseforbedring på én NYHA-klasse.

6MWT

6MWT viste en umiddelbar forbedring ved 1 måned etter prosedyren og dette opprettholdes gjennom 12-månedersoppfølgingen. Gjennomsnittlig absolutt økning i gangavstand ved 1, 6 måneder og 12 måneder sammenlignet med baselinje, var henholdsvis 77,3 meter (28,4 % økning), 84,3 meter (27,2 % økning) og 77,6 meter (26,4 %).



Figur 8.6: 6-minutters gangavstand – endring fra baselinje

XIII. Definisjoner

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

Symbolene som brukes på håndtaksenheten og deres definisjoner er oppført nedenfor:

Symbol	Definisjon
	Forsiktig, se bruksanvisning
	Kontrollsymbol
	Låsesymbol
	Utløsningssymbol

Symbolene som brukes i produktmerkingen og deres definisjoner er oppført nedenfor:

Symbol	Definisjon
	Må ikke gjenbrukes – kun til engangsbruk
	Må ikke brukes hvis pakken er skadet
	Brukes innen (dato)
	Sterilisert ved bruk av etylenoksid
	Lotnummer
	Katalog (modell)-nummer
http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Se bruksanvisningen på denne nettsiden.
	Produsent
	MR-betinget

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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

XIV. Produsent

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

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

XII.

Opphavsrett © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheter forbeholdt

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