CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Brugsanvisning

CE 0344

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

EU-repræsentant
MedPass International Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR11 7 JJ
Storbritannien

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

BRUGSANVISNING

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

I. Systembeskrivelse

Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) er medicinsk udstyr og består af følgende komponenter:

1) Et navnebeskyttet implantat, der er beregnet til permanent placering i sinus coronarius (SC)/v. coronaria sinistra (VCS)

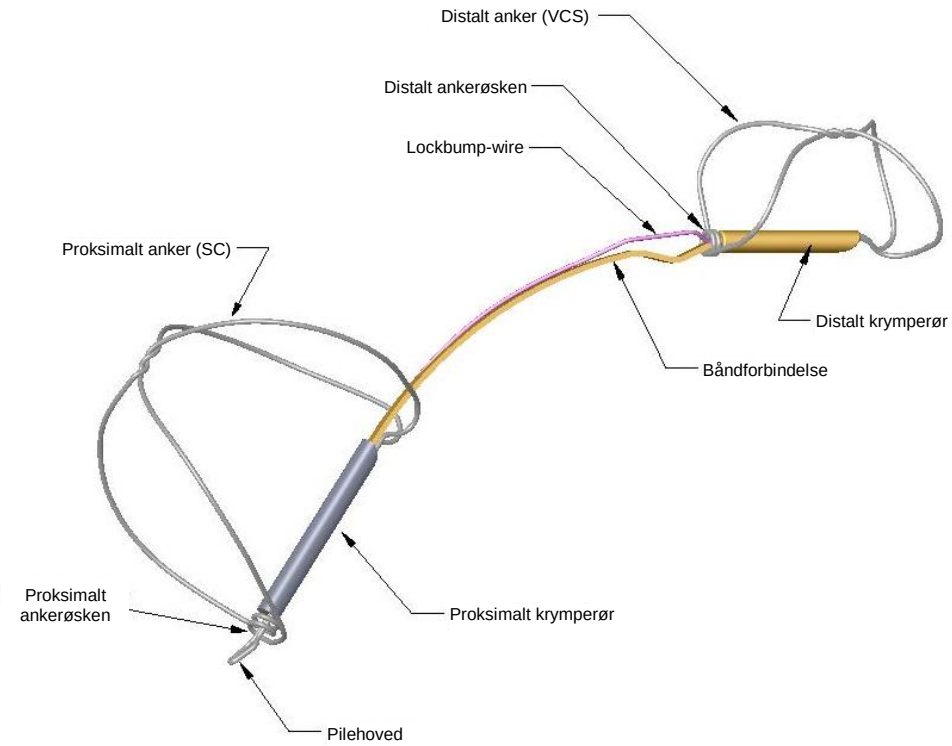
2) Et kateterbaseret indføringssystem, som består af et buet CMCS-indføringskateter (3,2 mm udv. diam.) og en håndtagssamling

Implantatet er fastsat på håndtagssamlingen og tilføres gennem CMCS-indføringskatetret langs det posteriore laterale aspekt af mitralringen. Implantatet er beregnet til at omforme mitralringen mhp. at reducere ringdilatering og mitralinsufficiens.

De specifikke komponenter i CARILLON Mitral Contour System beskrives herunder.

- **Implantat**

  XE2-implantatet er fremstillet af nitinol og titan og fås i flere længder og med ankre i flere størrelser for at kunne tilpasses individuel venegeometri. Implantatet består af et distalt anker (anbragt i VCS), proksimalt anker (anbragt i CS), båndforbindelse (forbinder ankerne), proksimal krympeslange og distal krympeslange. Lockbump og pilehovedet hjælper med at fastholde deres respektive øskener i den låste position (figur 1.1). Implantatet er beregnet til at blive anlagt, spændt og fastsat i v. coronaria sinistra.



Figur 1.1: Illustration af CARILLON XE2-implantat (faktisk implantat er helt sølvfarvet)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

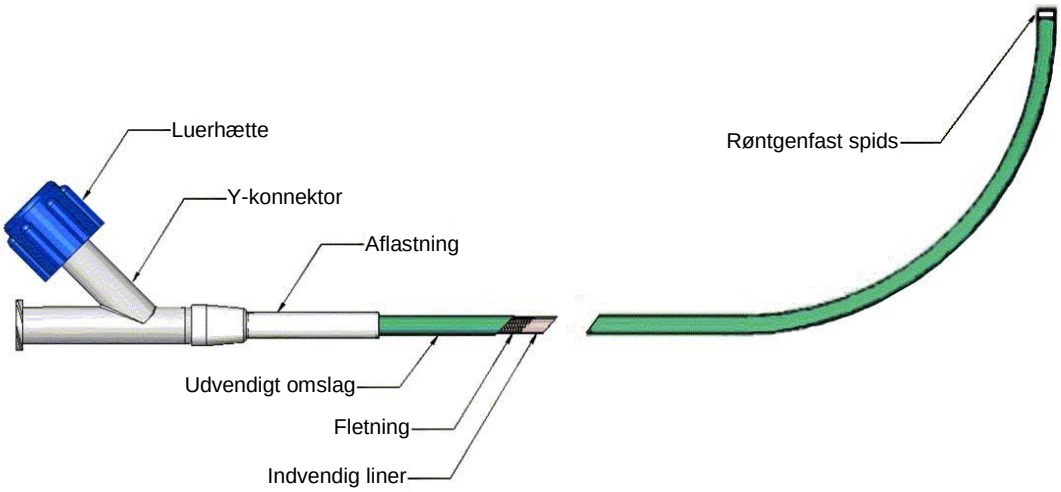
- **Indføringssystem**

  CMCS-indføringskateter:

  Indføringskatetret letter perkutan indføring af et dimensioneringskateter, fastsættelse af tubulen, indføring af implantatet, aktivering af låsemekanismen for det distale anker og genindfangning af implantatet (hvis nødvendigt).

  Indføringskatetret består af en polymersheath, der er forstærket med en metalfletning med en luer "Y"-konnektor, og kan modstå et injektionstryk på maksimum 1700 KPa (246 psi). Kateterspidsen er formbar. Indføringskatetret er krumt i den distale ende og har en udvendig diameter på 3,2 mm og en effektiv længde på 70 cm. Den indvendige diameter er 2,5 mm og kan rumme en guidewire på 0,89 mm (0,035") eller et diagnostisk eller bøjeligt kateter med en udvendig diameter på (2,3 mm) (figur 1.2).

  Den lige port anvendes til indføring og udtagning af en måleanordning samt indføring af implantatet. Sideporten kan anvendes til injektion af røntgenfast kontraststof.



Figur 1.2: CMCS-indføringskateter

Håndtagssamling:

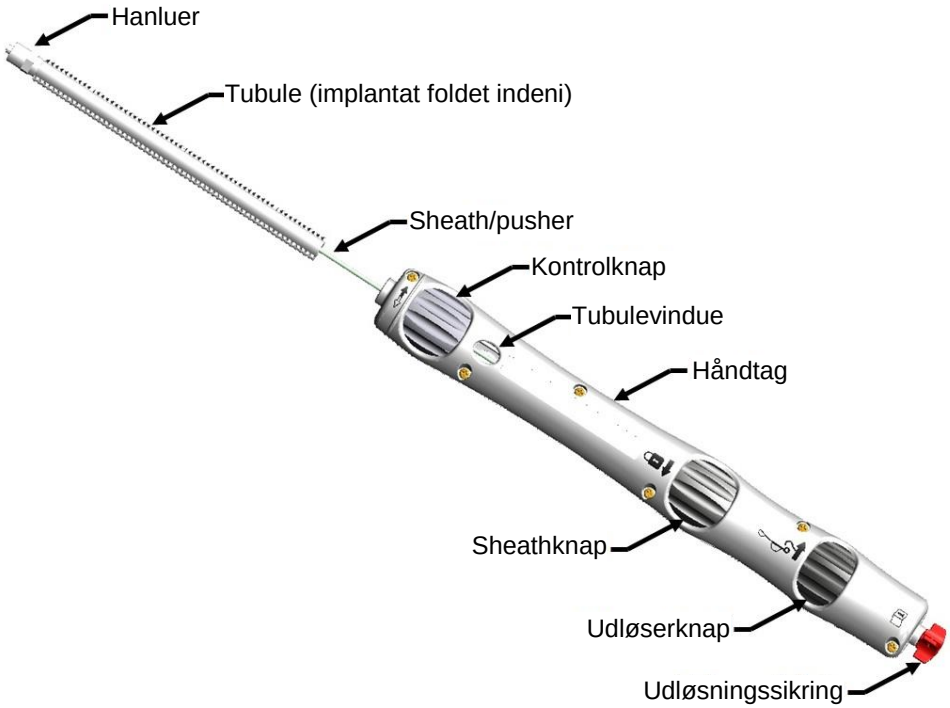
Håndtagssamlingen består af en tubule, en sheath/pusher-samling og en håndtagssamling med tubulevindue, drejeknapper samt en udløsersikring (figur 1.3). Den distale ende af tubulen (han-luer) er tilsluttet luerfittingen i den lige port på den proksimale ende af indføringskatetret.

- Tubulen indeholder implantatet, som er foldet i den ulåste position. Den indeholder også den distale del af sheath/pusher-samlingen, for er forbundet til implantatet. Under indføringen skubbes implantatet manuelt fra tubulen ind i indføringskatetret.
  - Sheath/pusher-samlingen består af en låsewire og en tøjringswire, en pusher og en polymersheath til fastlåsning af det proksimale anker. Kombinationen af pusheren og de to wirer er en hjælp ved placering, anlæggelse og adskillelse af implantatet fra håndtagssamlingen. De danner en mekanisme, der sikrer, at implantatet er forbundet til håndtagssamlingen, indtil de skal adskilles (med udløseren).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

- Håndtaget letter anlæggelse, låsning, adskillelse og genindfangning af implantatet. Det foretages ved at dreje knapperne, der aktiverer de kontrollerede bevægelser af indføringskatetret, implantatet, sheath/pusher og adskillelsesmekanismen. Udløsersikringen skal fjernes inden adskillelsen af implantatet fra håndtagssamlingen.



Figur 1.3: CARILLON håndtagssamling

II. Brugsanvisning

CARILLON Mitral Contour System er indiceret til brug hos patienter med funktionel mitralinsufficiens.

III. Kontraindikationer

CARILLON Mitral Contour System er kontraindiceret til brug hos:

- Patienter med eksisterende anordninger i SC/VCS
- Patienter med kunstig mitralklap eller implanteret mitral annuloplastik ring

IV. Krav til brugere

CARILLON Mitral Contour System er kun beregnet til anvendelse af læger, som har den fornødne ekspertise i teknikkerne til vaskulær kateterisation, og som har modtaget undervisning i korrekt anvendelse af CARILLON-systemet.

Implantering bør kun udføres på institutioner, hvor nødoperationer hurtigt kan arrangeres.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

V. Advarsler

- Hvis patienten har forlænget 3.grads AV-blok eller asystole på et hvilket som helst tidspunkt under proceduren, skal proceduren afsluttes.
- Hvis de distale ankerstivere uforvarende klapper sammen ved fremføringen af indføringskatetret til snoningen øverst på det distale anker, skal implantatet i sin helhed genindfanges og fjernes. Se punkt 5 – Genindfangning af implantat.
- Implantatet kan ikke genindfanges med håndtagssamlingen, efter de er blevet adskilte.
- Hvis koronar flebografi på et hvilket som helst tidspunkt under indgrebet viser tegn på en klinisk signifikant venøs dissektion i implantatets målzone, skal implantatindgrebet afsluttes, og patienten monitoreres.
- Hvis koronar flebografi eller ekkokardiografi på et hvilket som helst tidspunkt under indgrebet viser tegn på en klinisk signifikant venøs perforation, skal implantatindgrebet afsluttes. Monitorer patienten for perikardialt ekssudat og evaluér behovet for perikardial drænage.
- Hvis der observeres klinisk signifikant denuderet venevæv på en af komponenterne i CARILLON Mitral Contour System efter genindfangning af implantatet, skal implantatindgrebet afsluttes. Monitor patient for perikardialt ekssudat.
- Hvis placering af implantatet forårsager en signifikant ændring i EKG'en, skal implantatet genindfanges og fjernes.
- Hvis placering af implantatet forårsager en signifikant ændring i de arterielle baselinedimensioner i en klinisk signifikant arterie, som ikke reagerer på intrakoronar nitroglycerin, skal implantatet genindfanges og fjernes. Tilbagevending til de arterielle baselinedimensioner skal bekræftes.

VI. Risici

Indgreb med CARILLON Mitral Contour System kræver koronar angiografi og er derfor underlagt samme risici, som dem, der er forbundet med diagnostisk koronar angiografi, så vel som de risici, der er forbundet med indføring, permanent placering og genindfangning af CARILLON implantatet i det koronare venesystem.

De potentielle risici forbundet med indgreb med CARILLON Mitral Contour System omfatter, men er ikke begrænset til:

- Allergisk reaktion
- Angina pectoris
- Aortastenose
- Blødning
- Hjertearytmi
- Hjertetamponade
- Traume på a. carotis
- Kronisk nerveskade
- Død
- Denudation af venevæv
- Dissektion, perforation eller ruptur af et koronarkar

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

- Embolisme forårsaget af luft, væv, anordningen eller trombe
- Hæmatom
- Hæmodynamisk forværring
- Fraktur af implantatet
- Implantatet kan ikke placeres permanent
- Infektion
- Inflammation
- Utilstrækkelig reduktion af mitralinsufficiens
- Ingen reduktion af mitralinsufficiens
- Mitralstenose
- Myokardieinfarkt
- Myokardieiskæmi
- Okklusion af et koronarkar
- Perikardialt ekssudat
- Pneumothorax
- Forlænget udsættelse for stråling fra røntgengennemlysning
- Nyresvigt
- Slagtilfælde
- Kirurgisk fjernelse af implantatet
- Vævsnekrose
- Vævspenetrering
- Transitorisk iskæmisk attak
- Vasovagal reaktion
- Karerosion
- Karspasme

VII. Sikkerhedsforanstaltninger

Generelle sikkerhedsforanstaltninger

- Alle komponenter til CARILLON Mitral Contour System skal opbevares kølig og tørt i deres æsker.
- Kontroller emballagen inden brug. En komponent må ikke anvendes, hvis dens peel-pose er beskadiget eller åbnet, eller hvis indholdet ser ud til at være beskadiget.
- **Kun til ENGANGSBRUG.** Implantatet, indføringskatetret og håndtagssamlingen må ikke resteriliseres eller genbruges. Resterilisering og rengøring kan forringe ydeevnen af CARILLON Mitral Contour System. Genbrug kan føre til fraktur eller deformation af

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

implantatet. Genbrug kan også kompromittere anlæggelse, genindfangning og ankerets låsekraft. Må ikke autoklaveres.

- Produktet skal anvendes inden sidste anvendelsesdato, der er anført på etiketten.
- Anvend steril teknik ved håndtering af CARILLON Mitral Contour System.

Specifikke sikkerhedsforanstaltninger til valg af patienter

- Patienter med en anamnese med atrieflimmer bør undergå en transøsofageal ekkoundersøgelse inden indgrebet for at udelukke en prop i venstre auricula atrii for at minimere risikoen for tromboembolisme, der kan forårsages af vævsfoldning.
- Patienter med overfølsomhed overfor nikkel, titan eller nikkel/titan (nitinol) kan få en reaktion på implantatet.
- Permanent placering af implantatet kan evt. påvirke fremtidige hjerteprocedurer, som f.eks. perkutan koronarintervention eller placering af en paceledning gennem sinus coronarius til resynkroniseringsbehandling. Afkapsling af implantatet bør overvejes inden udførelse af fremtidige interventioner i sinus coronarius.
- Det bør overvejes, om patienter med kendte forstyrrelser i ledningssystemet, især venstresidig grenblok, skal have udført temporær transvenøs RV-pacing inden kanylering af sinus coronarius.
- Patienter med venstresidigt dominant eller kodominant koronararteriekredsløb kan være mere tilbøjelige til få akut transient koronararteriekompression under indgrebet.
- Patienter med signifikant forkalkning af mitralringen er muligvis mindre tilbøjelige til få formindsket mitralinsufficiens.
- Patienter med restriktiv kardiomyopati.
- Patienter med hyperdynamisk venekompression, hvor en vilkårlig del af venelumen i sinus coronarius trækker sig helt sammen under hjertecyklus.

Specifikke sikkerhedsforanstaltninger til implantatproceduren

- Implantering bør kun udføres på institutioner, hvor akutte hjerteoperationer hurtigt kan arrangeres.
- Kun den højre vena jugularis interna må kanyleres til indføring af CARILLON Mitral Contour System.
- Den distale ende af det distale anker skal placeres mindst 9 cm fra SC-ostium.
- Størrelsen på koronarvenen og det udvalgte implantat skal nøje kontrolleres.
- CARILLON Mitral Contour System må hverken føres frem eller tilbage, hvis der mærkes modstand. Årsagen til modstanden skal afgøres ved hjælp af røntgengennemlysning eller andet.
- Før altid CMCS-indføringskatetret over et kateter med en udv. diam. på 6F eller 7F, som f.eks. et angiografisk (MPA) diagnostisk kateter til flere formål eller et afbøjeligt kateter.

  BEMÆRK: Et kateter på 7F er at foretrække i forhold til et kateter på 6F, da dette minimerer lumenovergangen mellem det diagnostiske kateter og CMCS-indføringskatetret.
- Følg standard antikoagulationsprotokoller for interventionel kardiologi ved behandling med CARILLON Mitral Contour System.
- Undlad så vist muligt at bøje håndtagssamlingen og indføringskatetret under indføring, anlæggelse og genindfangning af implantatet.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

- Et implantat må ikke anbringes på et sted, som kan kompromittere integriteten af en koronararteriestent. Der skal anvendes koronar angiografi for at kontrollere for blokeringer i koronararteriene som en del af implantatindgrebet.
- Kontroller, at begge ankre er låst inden adskillelsen af implantatet fra håndtagssamlingen.
- Det bør overvejes at genindfange og fjerne implantatet, hvis den endelige placering af implantatet ikke er i den hensigtede anatomi i sinus coronarius, hvis ankerne ikke låses fast, eller hvis implantatankernes wirer ser meget misformede ud.
- Hverken indføringskateter, håndtagssamling eller implantat må genbruges ved et nyt implantatforsøg.

Specifikke sikkerhedsforanstaltninger til pleje efter indgrebet

- Der skal udføres passende pleje af adgangsstedet efter indgrebet og efter udskrivelse fra hospitalet for at forebygge infektion.

VIII. Implantationsmetode

ADVARSEL: Hvis patienten har forlænget 3.grads AV-blok eller asystole på et hvilket som helst tidspunkt under proceduren, skal proceduren afsluttes.

1. Klargøring

a. Udfør et baseline ekkokardiogram.

b. Kanyler en perifer arterie med en vaskulær introducersheath til injektioner i koronararterien.

c. Kanyler højre vena jugularis interna med en 10F vaskulær introducersheath. Undlad at bruge en anden vene til adgang.

d. Giv patienten heparin og oprethold tilstrækkelig heparinisering under indgrebet iht. standard antikoagulationsprotokoller for interventionel kardiologi i forbindelse med diagnostiske kateterisationsindgreb.

e. Udfør baseline arteriogrammer af venstre og højre koronararterier for at:
   i. Evaluere relevant arteriesygdom
   ii. Registrere baseline arteriedimensioner og flowmønstre
   iii. Registrere SC-ostiums placering under den venøse fase af injektionen

2. Adgang til koronarvene

a. Sæt en roterende hæmostaseventil (RHV) på et formet diagnostisk kateter på 6F (2,0 mm) eller 7F (2,3 mm) udv. diam. (f.eks. MPA-1 eller MPA-2), og skyl katetret med hepariniseret saltvand.

b. Indfør en guidewire med blød spids på 0,89 mm (0,035”) gennem RHV og ind i det diagnostiske kateter.

c. Sæt en roterende hæmostaseventil på den lige port på CMCS-indføringskatetret (3,2 mm) udv. diam., og skyl katetret med hepariniseret saltvand.

d. Før det diagnostiske kateter/wire-samlingen gennem RHV på CMCS-indføringskatetret.

e. Indfør hele adgangssamlingen gennem den venøse introducersheath på 10F.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

f. Kanuler sinus coronarius med teleskopsystemet på CMCS-indføringskatetret, det 6F eller 7F formede diagnostiske kateter og guidewiren med blød spids. Brug den venøse fase fra et tidligere arteriogram som en angiografisk guide til kanylering af SC-ostiet.

g. Før guidewiren frem gennem SC og VCS ind i v. interventricularis ant. (VIA).

h. Før det diagnostiske kateter over guidewiren til VCS/VIA-overgangen.

i. Før CMCS-indføringskatetret over det diagnostiske kateter til VCS/VIA-overgangen.

j. Tag det diagnostiske kateter og guidewiren ud af CMCS-indføringskatetret.

k. Kontroller, at der er tilbageløb af blod gennem CMCS-indføringskatetret, hvilket angiver, at kateterspidsen er anlagt luminalt. Om nødvendigt kan indføringskatetret trækkes tilbage, indtil der ses tilbageløb af blod.

l. Alternativ metode med adgang via sinus coronarius: indsæt et afbøjeligt kateter på 7F (2,3 mm) udv. diam. (med eller uden guidewirelumen) gennem RHV ind i CMCS-indføringskatetret. Kanylér SC med 7F afbøjeligt kateter. Før 7F diagnostiske kateter over guidewiren til VCS/VIA-overgangen. Før CMCS-indføringskatetret over 7F afbøjeligt kateter til VCS/VIA-overgangen. Tag 7F afbøjeligt kateter ud af CMCS-indføringskatetret. Kontroller, at der er tilbageløb af blod gennem CMCS-indføringskatetret, hvilket angiver, at kateterspidsen er anlagt luminalt. Om nødvendigt kan indføringskatetret trækkes tilbage, indtil der ses tilbageløb af blod.

3. Målområde for implantat og valg af implantat

a. Før en graderet markørwire eller et dimensioneringskateter (f.eks. et cm. størrelsesbestemmende kateter på 5F (1,7 mm) udv. diam. eller et lignende instrument) gennem RHV ud til spidsen af CMCS-indføringskatetret for at bestemme venelængde og diametermål.

b. Udfør et kontrastphlebogram med lavt tryk og lille volumen gennem CMCS-indføringskatetret for at kontrollere at kateterspidsen ikke ligger i en venøs sidegren eller okkluderer venelumen. Træk om nødvendigt CMCS-indføringskatetret tilbage. Hvis katetret er anbragt korrekt, udføres og registreres et kontrastphlebogram gennem indføringskatetret for at sløre veneanatomien og angive beliggenheden af VCS/VIA-overgangen og SC-ostiet og for at bestemme den kombinerede længde af SC/VCS. Phlebogrammer skal registreres i projektioner, der gør det muligt at visualisere venegeometrien. LAO/kaudal, RAO/kaudal og AP/kaudal skal overvejes. Det endelige arteriogram og opfølgende phlebogram bør være i LAO/kaudal (eller AP/kaudal) position, så den fluorescerende skærm kan markeres mhp. ankerplacering uden at flytte bordet eller billedforstærkeren, indtil CARILLON Mitral Contour System er blevet fuldstændigt blotlagt og låst.

   Hvis SC-ostiet ikke kan visualiseres på tilfredsstillende måde, når phlebogrammet udføres fra VCS, skal det overvejes at udføre et nyt phlebogram med CMCS-indføringskatetret i SC.

   Alternativt kan SC-phlebogrammet udføres i LAO-kaudal projektion inden kanylering af VCS. Efter SC-phlebogrammet fortsættes med kanylisering af VCS, som beskrevet i afsnit 2.

c. Hvis CMCS-indføringskatetret skal føres frem for at komme nærmere til VCS/VIA-overgangen, skal dimensioneringskatetret først fjernes. Derefter genindføres det diagnostiske kateter og guidewire (eller afbøjeligt kateter (og guidewire, hvis relevant)) i CMCS-indføringskatetret.

ADVARSEL: Før altid CMCS-indføringskatetret over et 6F eller 7F diagnostisk eller afbøjeligt kateter.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

d. Der skal udføres arteriogrammer i RAO og LAO kaudale visninger med dimensioneringskatetret anbragt i CMCS-indføringskatetret for at bestemme forholdet mellem koronararterierne og SC/VCS. Tag dimensioneringskatetret ud.

e. Implantatets målzoner afgøres ud fra venelægder, venegeometri, placering af venøse sidegrene, veneklapper, venebugtninger, dynamisk venekompression, placering af koronararterier og placering af stenter i koronararterier.

f. Brug den røntgengennemlysningsprojektion og det/de phlebogrambillede(r), der giver de største venediametre for at kunne måle venediametrene i implantatets målzoner. Beregn gennemsnittet af 3 jævnt fordelte diametermål for at bestemme den gennemsnitlige VCS-diameter i den 1,5 cm - 2 cm distale ankermålzone. Hvis phlebogrammer fra andre projektioner tyder på en oval vene, skal det overvejes at gennemsnitsberegne venediametre fra disse andre projektioner for at gøre rede for den asymmetriske venenatomi. Bestem SC-diameteren ved tre positioner på tværs af den proksimale ankermålzone på 2 cm. Marker positionerne på monitorskærmen (figur 3.2) for at angive det distale anker og de proksimale ankermål.

   BEMÆRK: Flyt ikke bordet eller billedforstærkeren så snart positionerne er blevet markeret på monitorskærmen, eller sørg for, at bordets og billedforstærkerens oprindelige placering kan genskabes nøjagtigt i forhold til de markerede positioner på skærmen. Overvej brug af anatomiske ”points de repère” som assistance ved genskabelse af bordets og billedforstærkerens oprindelige placering, om nødvendigt.

   i. Det distale anker må ikke anbringes i et venesegment med en gennemsnitlig diameter på mindre end 3 5 mm.

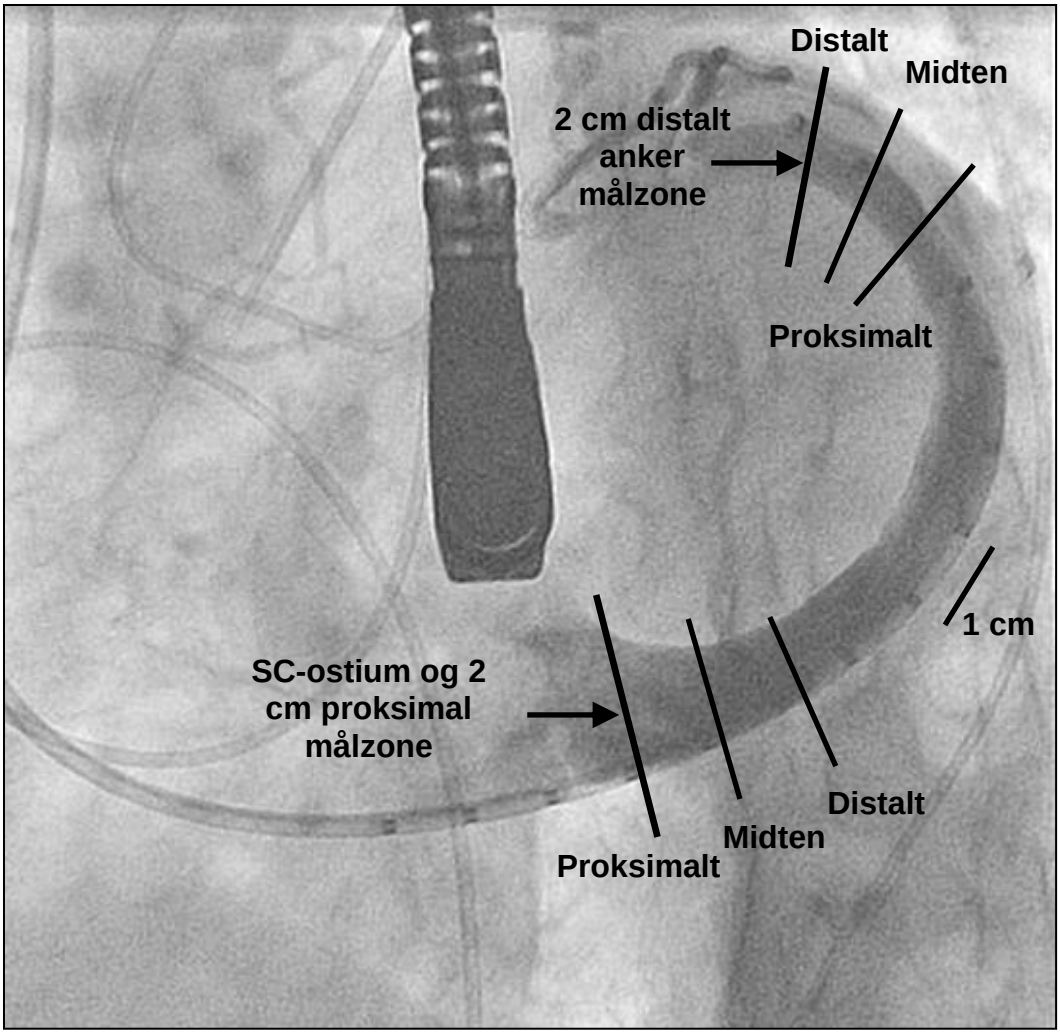
   ii. Det proksimale ankerapex må ikke anbringes på et sted i en vene med en diameter på mere end 13,5 mm.

   iii. Den distale ende af det distale anker skal placeres mindst 9 cm fra SC-ostiet.

ADVARSEL: Hvis indføringskatetret forårsager en lokaliseret udspiling af venen, må venediameteren ikke måles på det udspilede sted.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

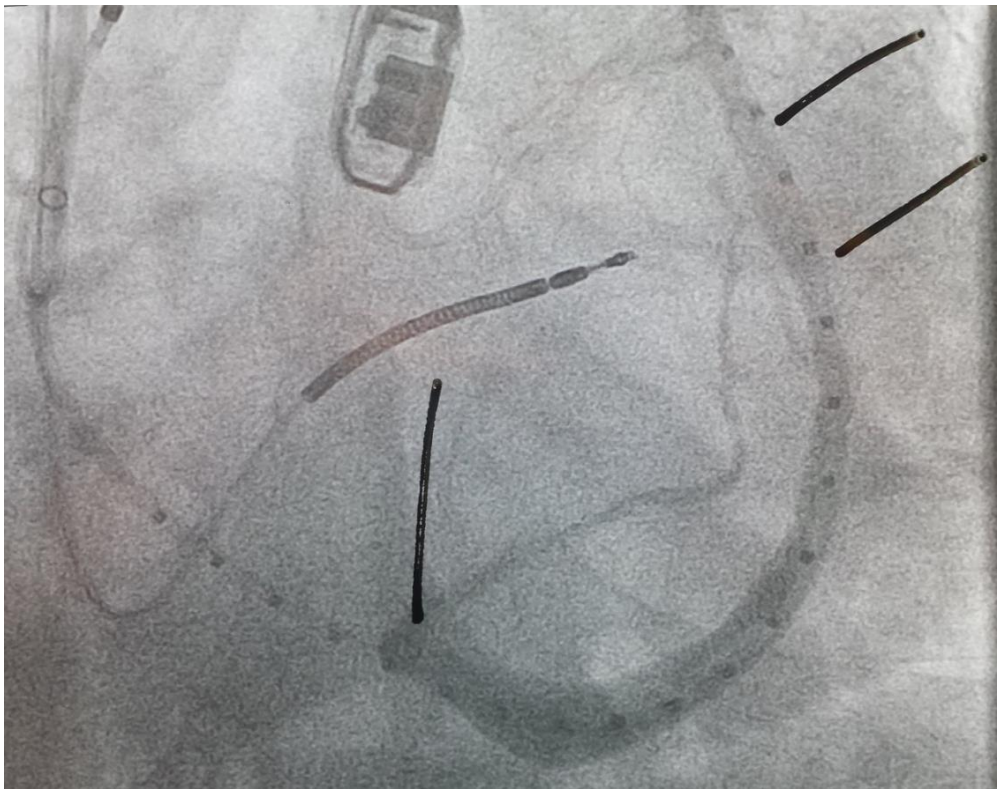
Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL



Figur 3.1: VCS/SC phlebogram – venedimensionering

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



Figur 3.2: Eksempel på markeret monitorskærm mhp. ankerplacering

g. Vælg et hensigtsmæssigt implantat baseret på venediameter og tilgængelige venediametre. Tilgængelige venelængder bestemmes af den samlede venelængde (SC-ostium til VCS/VIA-overgangen), venediametre, venegeometri og relevant arterieanatomi. Tilgængelig venelængde er muligvis mindre end den samlede venelængde.

   Tabel 3.1 viser anbefalinger for dimensionering af ankre. Anbefalinger til valg af implantat:

   - Hvis tilgængelig venelængde er ≤ 12 cm, skal der anvendes et 60 eller 70 mm langt implantat til første forsøg
   - Hvis tilgængelig venelængde er ≥ 13 cm, skal der anvendes et 80 mm langt implantat til første forsøg, med mindre placering af det distale anker er mindre end 12 cm fra SC-ostium (for f.eks. at undgå koronararterien)
   - Hvis der foretages flere implantatforsøg, kan begge længder anvendes
   - Bemærk, at implantater med 13 eller 14 mm distale ankre kun fås i 70 eller 80 mm lægde.

Tabel 3.1: CARILLON XE2 anbefalinger til ankerdimensionering

Gennemsnitlig VCS-diameter i målzonen for det distale anker (mm)	Distal anker (GCV)-højde (mm)	Gennemsnitlig SC-diameter i målzonen for det proksimale anker (mm)	Proksimalt anker (SC)-højde (mm)
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

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. Implantering

a. Fjern håndtagssamlingen og tubulen forsigtigt fra emballagebakken, og undlad at justere tubulen i forhold til håndtaget. Sørg for, at implantatet forbliver afskærmet i tubulen, og at det ikke skubbes præmaturt ud af tubulen. Hvis implantet utilsigtet bliver delvist blotlagt under håndtering, bør instrumentet udskiftes med et nyt instrument.

b. Efter fjernelse af håndtagssamlingen og tubulen fra emballagen, skal sheath-låseknappen drejes med uret i modsat retning af den sorte låsepil (figur 4.1) for at sikre, at den proksimale låse-sheath er trukket helt tilbage.

Figur 4.1: Drejning af sheath-låseknappen i modsat retning

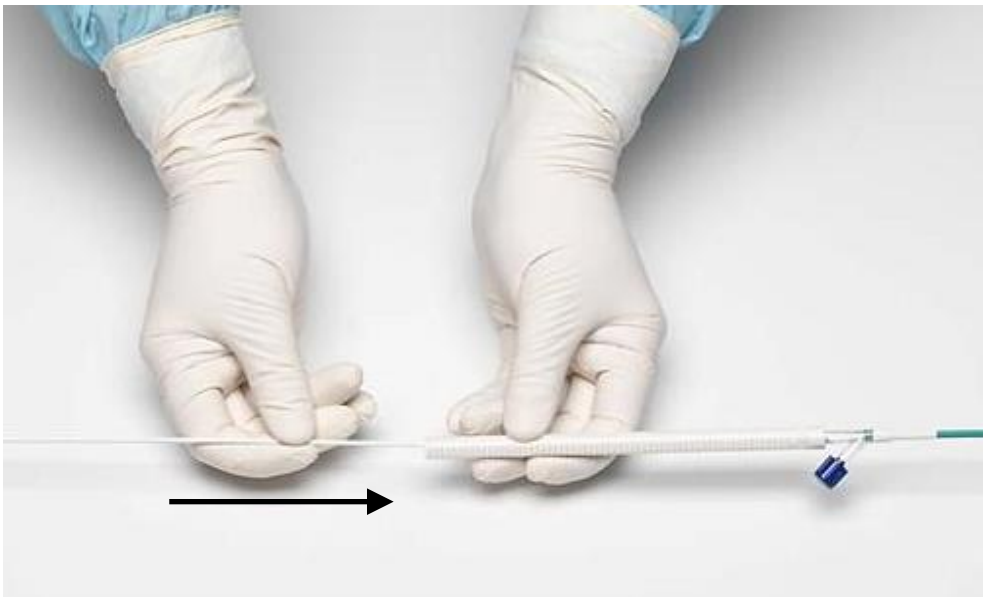
c. Fjern RHV'en fra den lige port på CMCS-indføringskatetret, og tilslut han-lueren på den distale ende af tubulen til indføringskatetret (figur 4.2).

Figur 4.2: Tilslutning af tubulen til den lige port på indføringskatetret

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

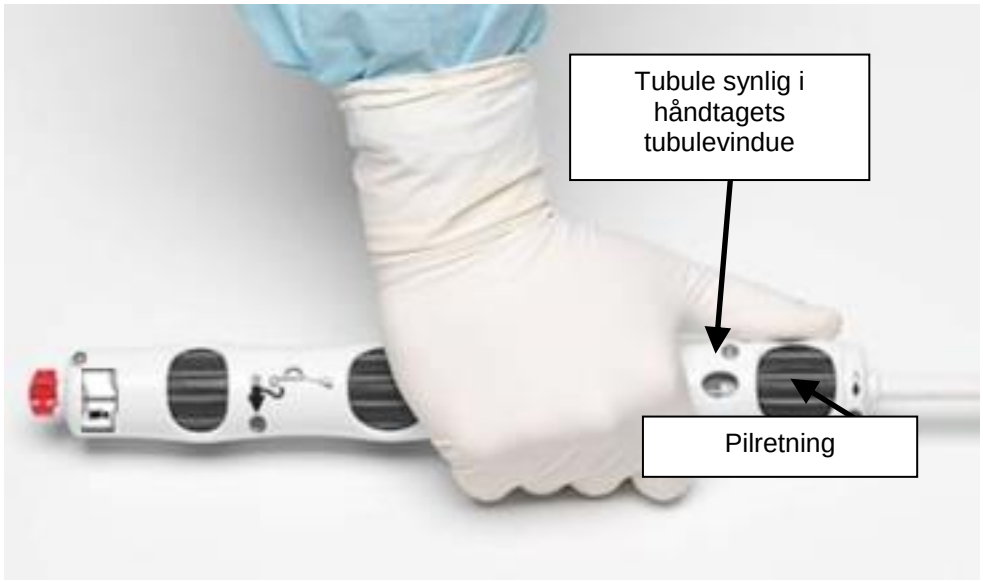
Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

d. Skub implantatet ud af tubulen og ind i indføringskatetret ved manuelt at skubbe sheath/pusher-samlingen til tubulens proksimale ende. Skub i små trin (trin på 1 cm - 2 cm) for ikke at kinke sheath/pusher-samlingen (figur 4.3). Fortsæt med at føre sheath/pusher-samlingen frem, indtil håndtaget og tubulen mødes.



Figur 4.3: Fremføring af implantatet i indføringskatetret

e. Indsæt tubulens proksimale ende i håndtagets distale fatning og drej kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil for at tilkoble tubulen. Sørg for, at indføringskatetret forbliver fikseret ved introducersheathen, mens kontrolknappen drejes for at tilkoble tubulen. Stop drejningen af kontrolknappen, når tubulens proksimale ende kan ses i tubulevinduet (figur 4.4).



Figur 4.4: Tubulen er synlig i håndtagets tubulevindue

NB! Resten af implanteringstrinene (f-p) skal udføres under røntgengennemlysning.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

f. Anlæg det distale anker på målstedet i VCS ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil, indtil det distale anker er blotlagt. Det er typisk nødvendigt at trække forsigtigt tilbage i håndtaget og indføringskatetret under drejning af kontrolknappen for at indføre det distale anker nøjagtigt til målstedet. Fortsæt med at dreje kontrolknappen i samme retning, indtil det distale ankers øsken er helt ude af indføringskatetret (figur 4.5).

Figur 4.5: Drejning af kontrolknappen for at anlægge det distale anker

g. Lås det distale anker på målstedet ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil, indtil indføringskatetret skubber øskenen ret op mod det distale krymperør. Træk indføringskatetret tilbage ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil, for at kontrollere, at det distale ankers øsken bliver liggende op mod det distale krymperør i den låste position. Drej om nødvendigt kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil for igen at føre indføringskatetret frem og forsøge at låse.

ADVARSEL: Når det distale anker er låst, vil yderligere drejning af kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil få indføringskatetret til at begynde at genindfange ankret.

ADVARSEL: Hvis de distale ankerstivere uforvarende klapper sammen ved fremføringen af indføringskatetret til snoningen øverst på det distale anker, skal implantatet i sin helhed genindfanges og fjernes.
Se punkt 5 – Genindfangning af implantat.

h. Tag arteriogrammer efter behov for at vurdere arteriedimensioner og flow i området rundt om implantatet. Hvis der er signifikant påvirkning af arteriedimensionerne eller flowet, der ikke fjernes ved at spænde systemet, skal implantatet genindfanges og fjernes (se punkt 5 – Genindfangning af implantat).

BEMÆRK: Det skal overvejes at administrere intrakoronær nitroglycerin for at udelukke karspasme, hvis der er mistanke om koronar kompromittering pga. implantatet.

i. Træk indføringskatetret tilbage til den distale ende af det proksimale ankers krympeslange ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil. Drej kun kontrolknappen ca. 2 cm i forhold til den blotlagte gevindlængde, der ses på tubulen, for at sikre, at det proksimale anker forbliver afdækket i indføringskatetret.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

j. Påfør gradvis spænding på implantatet ved at trække forsigtigt i håndtagssamlingen og/eller CMCS-indføringskatetret under samtidig stabilisering af den venøse introducersheath. Fortsæt forsigtigt med at trække, indtil det proksimale ankers krympeslange når målstedet for det proksimale anker (markeret på den fluorescerende skærm) i SC ved hjælp af røntgengennemlysning.

k. Undlad at trække det proksimale ankers krympeslange ind i højre atrium. Brug arteriogrammets venøse fase som en hjælp til at kontrollere, at det proksimale anker bliver liggende i sinus coronarius. Alternativt kan der injiceres kontraststof gennem sideporten på indføringskatetret for at vurdere positionen af det proksimale ankers krympeslange i forhold til SC-anatomien. Vær særligt forsigtig for at sikre, at systemspændingen ikke ændres under disse manøvrer.

BEMÆRK: Inden blotlægning og anlæggelse af det proksimale anker skal der tages arteriogrammer efter behov for at vurdere relevante arteriedimensioner og flow. Hvis der er signifikant påvirkning af arteriedimensionerne eller flowet, der ikke aflastes ved delvis afspænding, skal spændingen på implantatet udløses helt for at gendanne arteriedimensionerne. Genindfang og fjern implantatet. Hvis koronarkarrene er slørede af en vilkårlig del af CARILLON-implantatet, skal man overveje at tage arteriogrammer i en alternativ projektion, som f.eks. RAO/kaudal, for at opnå tilstrækkelig visualisering af koronarkarrene og flowet. Denne manøvre kræver omhyggelig planlægning for at sikre, at bordets og billedforstærkerens oprindelige placering kan genskabes nøjagtigt, når man vender tilbage fra RAO/kaudal til LAO/kaudal position, for at tillade placering af det proksimale anker på det tilsigtede målsted.

BEMÆRK: Hvis det distale anker glider under spændingen, skal implantatet genindfanges og fjernes (se punkt 5 – Genindfangning af implantat).

l. Idet spændingen på håndtagssamlingen og/eller CMCS-indføringskatetret opretholdes, anlægges det proksimale anker ved målstedet i SC ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil. Juster spændingen efter behov for at holde det proksimale anker ved målpositionen. Fortsæt med at dreje kontrolknappen, indtil det ikke muligt at dreje mere (figur 4.6).

Figur 4.6: Drejning af kontrolknappen for at anlægge det proksimale anker

m. Lås det proksimale anker på SC-målstedet ved at dreje sheathknappen i låsepilens retning, indtil sheathen skubber det proksimale ankers øsken ret op mod det proksimale krymperør. Træk sheathen tilbage ved at dreje sheathknappen i den modsatte retning (modsat låsepilen). Kontroller, at det proksimale ankers øsken bliver liggende op mod det proksimale krymperør i den låste position. For bedre at visualisere og bekræfte, at det proksimale anker er låst, bør man overveje visning af det proksimale anker i en LAO/kranial projektion. Drej om nødvendigt sheathknappen i låsepilens retning for igen at føre sheathen frem og forsøge at låse (figur 4.7).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Figur 4.7: Drejning af sheathknappen for at låse det proksimale anker

n. Udløs enhver ekstern spænding på systemet ved at føre indføringskatetret frem ved introducersheathen. Bekræft, at implantatet ikke springer eller ændrer position i SC/VCS, når enhver ekstern spænding på systemet er blevet udløst.

o. Inden adskillelse af implantatet fra håndtagssamlingen skal hvert af følgende trin udføres.

   i. Vurder hæmodynamikken og patientens stabilitet.

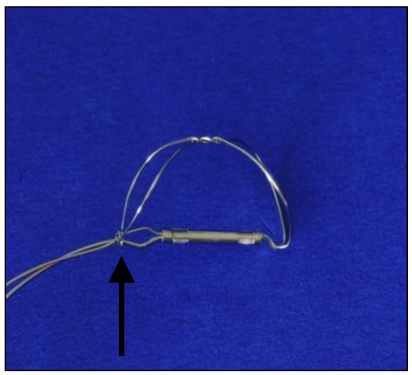
   ii. Udfør arteriogrammer efter behov for at kontrollere, at der ikke er signifikant påvirkning af venstre og højre koronararterier.

ADVARSEL: Hvis placering af implantatet forårsager en signifikant ændring i EKG'en, skal implantatet genindfanges og fjernes.

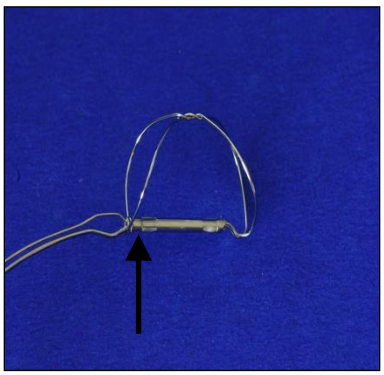
ADVARSEL: Hvis placering af implantatet forårsager en signifikant ændring i de arterielle baselinedimensioner i en klinisk signifikant arterie, skal implantatet genindfanges og fjernes. Tilbagevending til de arterielle baselinedimensioner skal bekræftes.

   iii. Kontroller, at begge ankre er låst ved hjælp af røntgengennemlysning i flere planer.

   Eksempler på låste og ulåste ankre vises i figur 4.7 til 4.10.



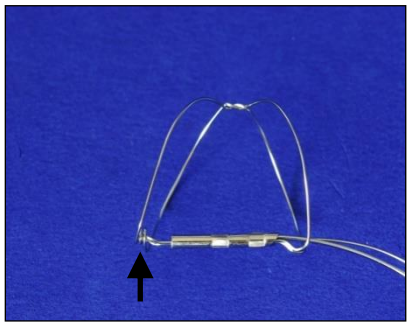
Figur 4.8: Ulåst distalt anker



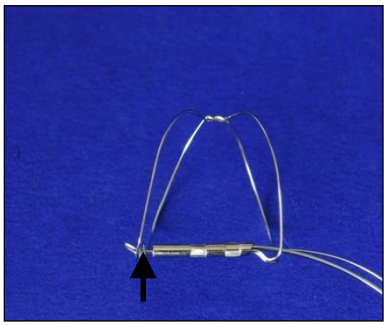
Figur 4.9: Låst distalt anker

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



Figur 4.10: Ulåst proksimalt anker



Figur 4.11: Låst proksimalt anker

iv. Brug et ekkokardiogram for at kvantificere reduktionen af mitralinsufficiens.

ADVARSEL: Implantatet kan ikke genindfanges med håndtagssamlingen, efter de er blevet adskilte.

Det bør overvejes at genindfange og fjerne implantatet, hvis den endelige placering af implantatet ikke er i den hensigtede anatomi i sinus coronarius, eller hvis implantatankernes wirer ser meget misformede ud (se punkt 5 - Genindfangning af implantat).

p. Implantatet adskilles fra indføringssystemet ved at dreje den røde udløsersikring i pillens retning og tage sikringen af håndtaget (figur 4.12). Drej derefter udløsningsknappen i den retning, der angives af adskillelsespilen, indtil implantatet er fuldstændigt adskilt fra håndtagssamlingen (figur 4.13).

Figur 4.12: Drejning og fjernelse af sikkerhedssikringen

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

Figur 4.13: Drejning af udløsningsknappen for at adskille implantatet fra håndtagssamlingen

q. Træk håndtagssamlingen og det påsatte CMCS-indføringskateter ud af den venøse introducersheath. Systemet må ikke føres frem, efter implantatet er blevet adskilt.

r. Fjern indføringssystemet.

5. Genindfangning af implantatet

Hvis kliniske forhold berettiger det, kan implantatet genindfanges og fjernes fra koronarvenen **inden** adskillelsen fra håndtagssamlingen. Genindfang og fjern implantatet, hvis implantatperformance, udseende eller endelige position er utilfredsstillende.

a. Hvis det proksimale anker er blevet anlagt, drejes sheathknappen i den retning låsepilen angiver, indtil sheathen ligger fast mod det proksimale ankers krymperør. Der må ikke strammes for kraftigt. Fortsæt derefter til (b). Hvis det proksimale anker ikke er blevet anlagt, fortsætte direkte til (d).

b. Drej kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil, for at føre CMCS-indføringskatetret over de proksimale ankerwirer (figur 5.1).

c. Træk herefter katetret ca. 1 cm tilbage ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil, for at blotlægge spidsen af det proksimale ankers wirer over indføringskateterspidsen. Dette gøres for at ”normalisere” eller fjerne enhver inversion af indføringskateterspidsen inden genindfangning af det distale anker.

d. Ved genindfangning af det distale anker drejes kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil, for at føre CMCS-indføringskatetret frem over resten af implantatet. Det kan undgås at undgå at danne for kraftig spænding i systemet under genindfangning ved at føre indføringskatetret frem manuelt ved introducersheathen, mens der drejes på kontrolknappen. Spændingen på systemet kan monitoreres via placeringan af det proksimale ankers krympeslange i forhold til hjerteanatomien.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Figur 5.1: Drejning af kontrolknappen for at genindfange implantatet

BEMÆRK: Hvis der mærkes betydelig modstand under forsøg på at genindfange et anker, trækkes katetret ca. 2 cm tilbage fra ankeret ved at dreje kontrolknappen i den retning, der angives af den sorte pil. Påfør spænding på håndtagssamlingen eller på CMCS-indføringskatetret for at udrette vinklen mellem indføringskatetret og ankeret. Drej herefter kontrolknappen i den retning, der angives af den hvide pil, for at føre indføringskatetret frem for at starte genindfangning af ankeret. Når ankeret begynder at falde sammen, udløses den ekstra spænding på systemet ved at føre indføringskatetret frem manuelt ved introducersheathen. Fortsæt derefter med at dreje kontrolknappen for at fuldføre genindfangningen.

e. Når hele implantatet er inde i CMCS-indføringskatetret, kobles tubulen fra indføringskatetret, og indføringskatetret stabiliseres. Træk i håndtagssamlingen for at trække implantatet helt ud af indføringskatetret, og derved efterlade det brugte indføringskateter i koronarvenen og opretholde adgangen dertil. Tag evt. et phlebogram for at opnå adgang til en venøs dissektion. Alternativt kan håndtagssamlingen og indføringskateteret trækkes sammen tilbage gennem den venøse introducersheath, efter hele implantatet er inde i indføringskatetret.

ADVARSEL: Hvis et phlebogram viser tegn på klinisk signifikant venøs dissektion eller perforation efter genindfangning, må der ikke gøres forsøg på at placere et nyt implantat.

ADVARSEL: Hvis der observeres klinisk signifikant denuderet venevæv på en af komponenterne i CARILLON Mitral Contour System efter genindfangning af implantatet, må der ikke gøres forsøg på at placere et nyt implantat. Monitorer patienten for perikardialt ekssudat.

f. Hvis der skal foretages en ny implantatprocedure, skal der anvendes et nyt indføringskateter, håndtagssamling og implantat. Komponenterne i CARILLON Mitral Contour System er kun beregnet til engangsbrug. Hvis indføringskatetret blev siddende i koronarvenen efter genindfangning, skal der anvendes en guidewire med blød spids i passende længde (f.eks. 0,89 mm (0,035")) til at fjerne det brugte kateter og indføre et nyt CMCS-indføringskateter over et diagnostisk kateter til det næste forsøg. Gentag implantationsproceduren fra afsnit VIII, 3.

IX. Opfølgning

Følgende patientvurderinger anbefales efter implantationen:

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

- Røntgenbillede af thorax eller cinefluoroskopi for at vurdere korrekt position og integritet af implantatet
- Ekkokardiogram for at vurdere venstre ventrikels funktion og mitralinsufficiens
- Elektrokardiogram (EKG) for at vurdere potentiel myokardieinfarkt
- Patientanamnese for at kontrollere for symptomer på iskæmi

X. Kompatibilitet med MR-scanning: MR-betinget

Ikke-klinisk testning har vist, at CARILLON XE2-implantatet er MR-betinget iht. den terminologi, der er specificeret i ASTM International Standard F2503. Det kan scannes sikkert under følgende forhold:

- Ved statisk magnetfelt på 3,0 tesla
- Rumligt gradientfelt på 720 Gauss/cm
- Maksimal SAR-værdi (gennemsnit for hele kroppen) på 2,9 W/kg ved 15 minutters scanning

I ikke-klinisk testning producerede CARILLON XE2 implantatet en temperaturstigning på mindre end eller lig med 2,3 °C ved en maksimal SAR-værdi på 2,9 W/kg, vurderet via kalorimetri i 15 minutters MR-scanning i et 3-Tesla MR-system (3.0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, Software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).

MR-scanningskvaliteten kan være kompromitteret, hvis interesseområdet befinder sig i nøjagtig samme område eller forholdsvist tæt på CARILLON XE2-implantatet. Derfor kan det være nødvendigt at optimere MR-scanningsparametrene for at kompensere for tilstedeværelsen af dette implantat. Artefakterne fandtes som "signal voids" som følger:

Impulssekvens	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
"Signal Void"-str.	1,951 mm^2	384 mm^2	2,279 mm^2	644 mm^2
Orienteringsplan	Parallel	Lodret	Parallel	Lodret

XI. Sterilisering

Implantatet, håndtagssamlingen og indføringskatetret leveres sterile og non-pyrogene. Implantatet er indsat i tubulen og sat fast på håndtagssamlingen. Indføringskatetret er emballeret separat. Alle systemkomponenter er steriliseret med etylenoxid og er UDELUKKENDE TIL ENKELTBRUG—MÅ IKKE RESTERILISERES. Må ikke bruges, hvis pakken er åbnet eller beskadiget.

XII. Opbevaring

Alle komponenter til CARILLON Mitral Contour System skal opbevares køligt og tørt i deres æsker.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen

XII. Klinisk undersøgelsesinformation

6. Oversigt over kliniske undersøgelser

Denne kliniske evaluering inkluderer en sammenfatning af resultaterne af prospektive kliniske forsøg med CARILLON Mitral Contour System.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Resultaterne af AMADEUS-undersøgelsen, der er baseret på en tidligere udgave af CARILLON Mitral Contour System, er allerede blevet offentliggjort i Circulation.[1]

Kliniske data i dette afsnit inkluderer information indhentet fra forundersøgelserne til de kliniske TITAN- og TITAN II-forsøg.

Tabel 6.1: Resumé af de kliniske TITAN- og TITAN II-forsøg

Undersøgelsesnavn og indskrivningsdatoer	Undersøgelsestype	Instrumentnavn	Primære inklusions- og eksklusionskriterier	Endepunkter	Antal forsøgssteder og patienter
TITAN [2] 2008 - 2009	Forundersøgelse. Prospektiv, ikke-randomiseret, dobbeltundersøgelse Opfølgning: Baseline, efter 1, 6 og 12 måneder og årligt i 5 år	CARILLON XE2	**Inklusion**: • Dilateret iskæmisk/ikke-iskæmisk kardiomyopati • Moderat til svær funktionel mitralinsufficiens (2+ - 4+) • Venstresidig ventrikulær udstrømningsfraktion < 40 % • NYHA-klasse II - IV • Aldersgruppen 18-90 • Stabil HI-medicinering **Eksklusion**: • Indlæggelse inden for de seneste 3 måneder for: ○ Myokardieinfarkt, koronar bypasskirurgi, ustabil angina • Indlæggelse inden for de seneste 30 dage for angioplasti • Patienter, som forventes at kræve hjertekirurgi inden for 1 år	**Primære**: Andel af alvorlige bivirkninger til og med 30 dage efter indgrebet. Alvorlige bivirkninger defineres som: • Død • Myokardieinfarkt • Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb • Embolisme forårsaget af implantatet • Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet **Alvorlige sekundære**: • Dødelighed til og med 5 år efter indgrebet • Kvantitativ mitralinsufficiens • Målinger af LV-funktion • Funktionel NYHA-klasse • 6 minutters gåafstand • Livskvalitet (KCCQ)	7 forsøgssteder 53 behandlingsvillige patienter 36 implanterede patienter (opfølgning i 5 år) 17 ikke-implanterede patienter (kun opfølgning i 1 år)

[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.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Undersøgelsesnavn og indskrivningsdatoer	Undersøgelsestype	Instrumentnavn	Primære inklusions- og eksklusionskriterier	Endepunkter	Antal forsøgssteder og patienter
TITAN II 2011 - 2013	Forundersøgelse. Prospektiv enkeltundersøgelse med bekræftende oplysninger Opfølgning: Baseline, 1, 6 og 12 måneder	CARILLON mXE2	Samme som TITAN	**Primære**: Andel af alvorlige bivirkninger til og med 30 dage efter indgrebet. Alvorlige bivirkninger defineres som: • Død • Myokardieinfarkt • Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb • Embolisme forårsaget af implantatet • Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet **Alvorlige sekundære**: • Dødelighed til og med 5 år efter indgrebet • Kvantitativ mitralinsufficiens • Målinger af LV-funktion • Funktionel NYHA-klasse • 6 minutters gåafstand	5 forsøgssteder 36 behandlingsvillige patienter 30 implanterede patienter (kun opfølgning i 1 år) 6 ikke-implanterede patienter (kun opfølgning i 30 dage)

7. Klinisk TITAN-forsøg

Resultaterne af TITAN-forsøget er blevet offentliggjort i **European Journal of Heart Failure**.[Error! Bookmark not defined.]

Opbygning af klinisk TITAN-forsøg

Det primære formål med TITAN-forsøget var at evaluere sikkerheden af anlæggelse og implantation af CARILLON Mitral Contour System i patienter med funktionel mitralinsufficiens (FMI). Det sekundære formål omfattede evaluering af den langsigtede sikkerhed såvel som vurdering af de hæmodynamiske og kliniske forandringer. Hæmodynamiske forandringer blev identificeret ved hjælp af ekkokardiografi. Klinisk effektivitet blev vurderet i form af forandringer i NYHA-klassificering, udholdenhed og livskvalitet.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Uafhængigt tilsyn

Protokol, informeret samtykkeerklæring og anden undersøgelsesdokumentation blev godkendt af det de behørige EU-myndigheder og respektive etiske komitéer.
Denne undersøgelse gjorde også brug af et data- og sikkerhedsovervågningsnævn (DSON). DSON vurderede undersøgelsens sikkerhedsdata og sammenlignede dem med de etablerede kriterier og i henseende til de indsamlede sikkerhedsdata og undersøgelsens fortsatte validitet. DSON vurderede også andelen af bivirkninger og evaluerede undersøgelsesstatus ved identificering af uventede bivirkninger. Hvis sikkerhedsdataene demonstrerede faktiske skadevirkninger, havde DSON pligten til og ansvaret for indstilling af undersøgelsen.

Statistisk analyse

De indsamlede data i forbindelse med denne undersøgelse blev dokumenteret ved hjælp af sammenfatningstabeller og patientdataoversigter. Statistisk signifikanstestning er rapporteret efter behov og tillader sammenligning af de implanterede og ikke-implanterede grupper. Beregningerne blev udført ved hjælp af SAS version 9.1.

Den specifikke, anvendte testning er uddybet i fodnoterne til de relevante tabeller og diagrammer. Al statistisk testning var baseret på et tosidet alfa = 0,05 signifikansniveau. Der var ingen tillæggelse for manglende data.

Resultater af klinisk TITAN-forsøg

Patientfordeling

Flowdiagrammet med patientfordeling for alle patienter, som opfyldte de endelige egnethedskriterier, ses nedenfor.

Definitioner:

Behandlingsvillig population (BVP): Fuldt kvalificerede forsøgspersoner, som er forsøgt indopereret med et CARILLON-implantat.

Vellykket implantationspopulation: Forsøgspersoner, som har fået et permanent implantat indopereret, med 5 års opfølgning.

Ikke-implantationspopulation: Forsøgspersoner, som er blevet indskrevet til deltagelse i undersøgelsen, og er forsøgt indopereret med et CARILLON-implantat, men ikke har fået et permanent implantat indopereret.

IOP: Ikke opfølgningsmulig population

I alt 53 patienter blev vurderet som fuldt kvalificerede til få indopereret et CARILLON-implantat og omfatter således den behandlingsvillige population (”BVP-patienter”).

36 patienter fik indopereret et implantat ved hjælp af CARILLON Mitral Contour System (”implanterede patienter”) med en succesrate på 68 %.

Ud af 36 implanterede patienter:

- 26 patienter krævede kun ét implantationsforsøg for at opnå tilstrækkelig reduktion af mitralinsufficiens uden kompromittering af koronararterien som følge af permanent placering af CARILLON-implantatet.
- 10 patienter krævede mere end ét implantationsforsøg for at opfylde kravene til permanent placering af CARILLON-implantatet.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

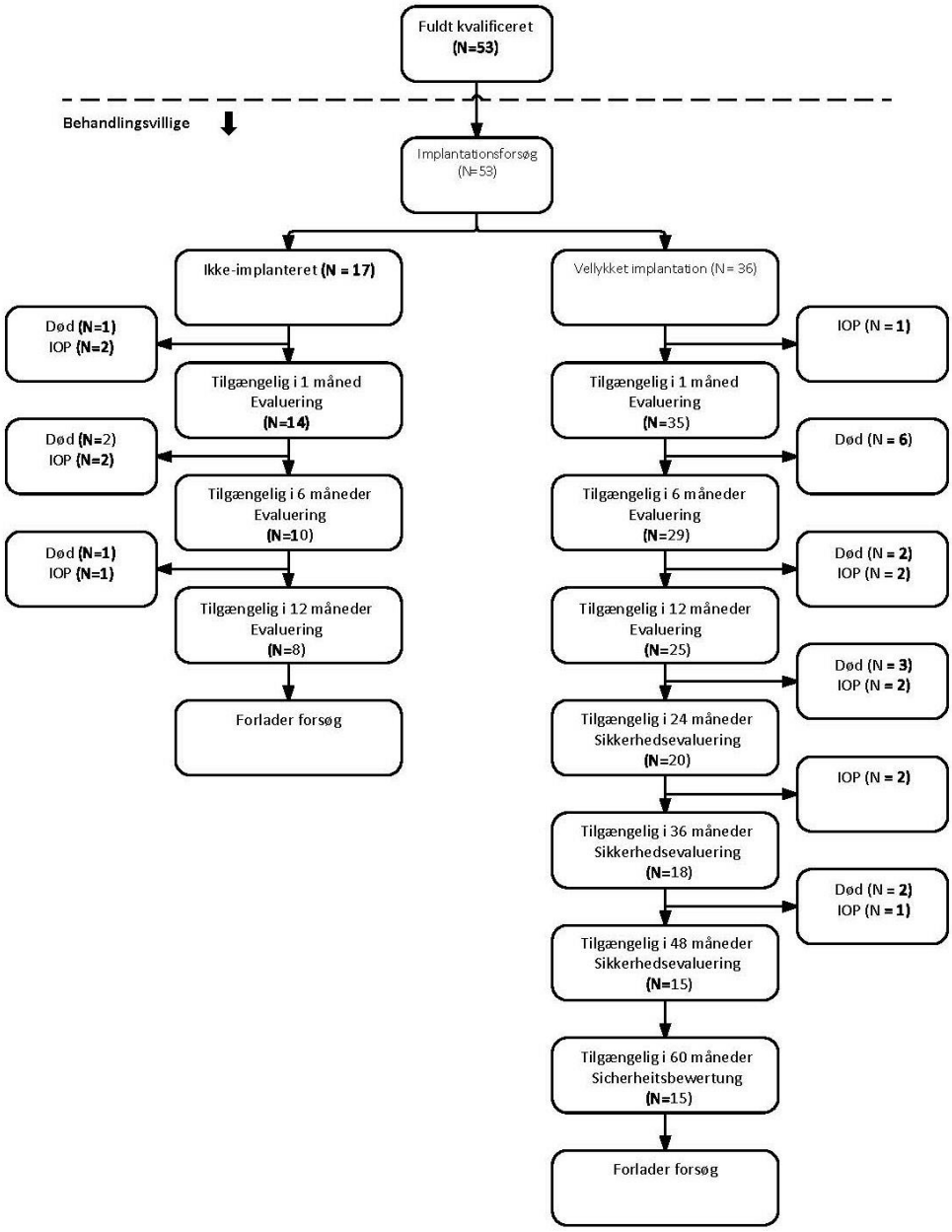
17 patienter opfyldte ikke kriterierne for vellykket implantation (ingen reduktion af mitralinsufficiens og/eller kompromittering af koronararterien) og fik ikke indopereret et permanent implantat (”ikke-implanterede patienter”).

Ud af 17 ikke-implanterede patienter:

- 9 patienter fik ikke indopereret et permanent implantat af en protokol-specifik årsag - utilstrækkelig peri-procedural reduktion af mitralinsufficiens - defineret som hel eller delvist reduktion af mitralinsufficiens baseret på mindst ét mitralinsufficiensparameter på et ekkokardiogram (vena contracta, mitralinsufficiensvolumen, effektivt mitralinsufficiensåbningsområde eller mitralinsufficiensudstrømningsområde/venstre atrieområde) på tidspunktet for indgrebet.
- 7 patienter fik ikke indopereret et implantat på grund af kompromittering af koronararterien.
- 1 patient havde både ingen reduktion af mitralinsufficiens og kompromittering af koronararterien, hvilket udelukkede vedkommende fra implantation.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



Figur 7.1: Patientfordeling i TITAN-forsøg

Patientpopulation

Patientpopulationens nøgleegenskaber for både implanterede og ikke-implanterede patienter er sammenfattet i tabel 7.1.

Tabel 7.1: Patientpopulationens nøgleegenskaber

Patientegenskaber	Implanterede	Ikke-	P-værdi*

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

	patienter (N=36)	implanterede patienter (N=17)	
Alder, middelværdi (SD), år	62 (13)	63 (13)	0,95
Køn, n (%), mand			
Mand	27 (75)	14 (82)	0,73
NYHA-klassificering, % (n)			0,55
Klasse I	0 % (0/35)	0 % (0/17)	
Klasse II	0,0 % (0/36)	5,9 % (1/17)	
Klasse II	94,4 % (34/36)	94,1 % (16/17)	
Klasse IV	5,6 % (2/36)	0,0 % (0/17)	
6 minutters gåafstand, middelværdi (SD), m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Anamnese, n (%)			
Diabetes i anamnese	6 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0,30
Angina i anamnese	16 (44,4 %)	9 (52,9 %)	0,77
Koronarsklerose i anamnese	22 (61,1 %)	12 (70,6 %)	0,56
Koronar bypasskirurgi i anamnese	12/22 (54,5 %)	4/12 (33,3 %)	0,30
Antal HI-indlæggelser i de seneste 12 måneder, middelværdi (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Ekkokardiogramparameter, middelværdi (SD)			
Venstresidig ventrikulær slutdiastolisk diameter, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Mitralringsdiam., cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
Venstresidig ventrikulær udstrømningsfraktion, middelværdi (SD) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Ordinalmålinger blev vurderet ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel-middelscoretesten (CMH), binomialmålinger blev vurderet ved hjælp af Fisher-testen og kontinuerlige målinger blev vurderet ved hjælp af t-testen eller Wilcoxons nonparametriske test.

Størstedelen af patienterne var mænd, NYHA-klasse III, med en 6 minutters gåafstand forenelig med moderat hjerteinsufficiens. Der var ingen statistisk forskel i komorbiditet imellem de to patientgrupper. Der var ingen statistisk signifikante forskelle i ekkokardiogramparametre imellem de implanterede og ikke-implanterede patientpopulationer.

Instrument- og indgrebsrelaterede egenskaber for CARILLON-implantatet

Det overordnede instrument, implantatet og vellykket implantation ses i tabel 7.2.

Vellykket implantation blev defineret som:

- Vellykket permanent implantation af CARILLON-forsøgsimplantatet, og blev yderligere kategoriopdelt i henhold til tilfælde, der kræver blot ét implantationsforsøg, og tilfælde, der kræver mere end ét implantationsforsøg.

Den overordnede implantationssuccesrate var på 68 %, hvoraf 36 ud af 53 patienter fik indopereret et permanent implantat. Det bør dog bemærkes, at der i 9 ud af 17 tilfælde, hvor patienterne ikke fik indopereret et CARILLON-implantat på grund af et protokol-specifikt rationale for fjernelse af implantatet, nærmere bestemt som følge af manglende reduktion af

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

mitralinsufficiens baseret på mindst ét mitralinsufficiensparameter. Kun i 8 tilfælde blev et implantat udtaget igen og ikke indopereret på grund af kompromittering af koronararterien.

I 72 % af de implanterede tilfælde (26/36) var implantatet i stand til at reducere mitralinsufficiens og blive indopereret i første forsøg. I de resterende 10 tilfælde blev implantatet udtaget igen på korrekt vis (enten på grund af manglende reduktion af mitralinsufficiens eller kompromittering af koronararterien), og efterfølgende forsøg resulterede i et tilfredsstillende resultat for reduktion af mitralinsufficiens, der tillod permanent implantation.

Tabel 7.2: Instrument- og indgrebsrelateret succesrate

Patientegenskaber	**Behandlingsvillig population (N=53)**
Vellykket implantation	67,9 % (36/53)
Ved første forsøg	72,2 % (26/36)
Krævede >1 forsøg	27,8 % (10/36)

Sikkerhed – Alvorlige bivirkninger

Relevante bivirkninger er blevet identificeret i specifik relation til sikkerheden for CARILLON Mitral Contour System. Disse bivirkninger blevet vurderet som værende alvorlige bivirkninger. Sikkerheden blev evalueret som andelen af alvorlige bivirkninger efter 30 dage (eller datoen for udskrivning fra hospital, uanset hvilken kommer sidst) defineret som det samlede endepunkt for:

- Død
- Myokardieinfarkt
- Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb
- Embolisme forårsaget af implantatet
- Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet (f.eks. implantat-relateret infektion/sepsis)

Andelen af alvorlige bivirkninger i den behandlingsvillige population efter 30 dage ses i tabel 7.3.

Tabel 7.3: Primære sikkerhedsresultater efter 30 dage – Behandlingsvillig population

Primært sikkerhedsendepunkt efter 30 dages opfølgning (eller dato for udskrivning fra hospital)	**Behandlingsvillig population (N=53)**	**Kaplan Meier Hændelsesrate**	**Kaplan Meier 95 % KI**
Alvorlige bivirkninger	**1,9 % (1/53)**	**98,1 %**	**[87,4 %, 99,7 %]**
Død	1,9 % (1/53)		
Myokardieinfarkt	0 % (0/53)		
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	0 % (0/53)		
Embolisme forårsaget af implantatet	0 % (0/53)		
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	0 % (0/53)		

* Den behandlingsvillige population omfatter alle forsøgspersoner, som er blevet indskrevet til deltagelse i undersøgelsen, og er forsøgt indopereret med et CARILLON-implantat.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Andelen af alvorlige bivirkninger i den behandlingsvillige population efter 30 dage var 1,9 % (1/53). Heraf afgik én patient ved døden, der havde en venstresidig ventrikulær udstrømningsfraktion på 32,5 % og et mitralinsufficiensparameter på 4+, og som oplevede forbigående asystoli under SC-adgang før en ikke-vellykket placering af CARILLON-implantatet d. 24. april 2008. Patienten udviklede nyresvigt og døde som følge af multiorgansvigt d. 2. maj 2008. Denne alvorlige bivirkning blev evalueret af DSON og registreret som en ikke-hjerteoperationsdødelighed relateret til dette indgreb.

I tabel 7.4 ses de primære sikkerhedsresultater (andel af alvorlige bivirkninger efter 30 dage) opdelt i implanterede og ikke-implanterede grupper. Resultaterne viser, at andelen af alvorlige bivirkninger i den implanterede population efter 30 dage var 0 % (0/36).

Tabel 7.4: Primære sikkerhedsresultater efter 30 dage – Sammenligning af implanterede og ikke-implanterede patienter

Primært sikkerhedsendepunkt efter 30 dages opfølgning (eller dato for udskrivning fra hospital)*	Forsøgspersoner med vellykket implantation (N=36) ---------- Andel				Ikke-implanteret population (N=17) ---------- Andel				P-værdi***
	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt	95 % KI**	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt	95 % KI**	
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
Myokardieinfarkt	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 %]	
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	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 %]	
Embolisme forårsaget af implantatet	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 %]	
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	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 %]	

* De præsenterede data i tabellen omfatter alle forsøgspersoner med vellykket implantation og 30 dages opfølgning (defineret som forsøgspersoner med mindst 24 dages opfølgning) eller forsøgspersoner med vellykket implantation, der oplevede alvorlige bivirkninger til og med 30 dage efter indgrebet eller inden udskrivning.
** 95 % KI er beregnet for de samlede andele af forsøgspersoner med vellykket implantation samt den ikke-implanterede population.
*** Sammenligning af implanterede og ikke-implanterede populationer. Fisher-testens p-værdi er beregnet med henblik på sammenligning af de samlede andele af forsøgspersoner, som oplevede alvorlige bivirkninger til og med 30 dage efter indgrebet.

Andelen af alvorlige bivirkninger efter 12 måneder (365 + 30 dage) for implanterede patienter var 27,8 % (10/36), hvilket omfattede 8 dødsfald og 2 non-ST-segmentrelaterede myokardieinfarkttilfælde (tabel 7.5). Andelen af alvorlige bivirkninger efter 12 måneder for ikke-implanterede patienter var 23,5 % (4/17), hvilket omfattede 4 dødsfald. Der var ingen statistisk signifikante forskelle i hverken de overordnede, alvorlige bivirkninger eller dødeligheden imellem de to patientpopulationer.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Tabel 7.5: Langsigtede sikkerhedsresultater – Sammenligning af implanterede og ikke-implanterede patienter efter 1 år

Alvorlige bivirkninger efter 365 dages opfølgning (eller dato for udskrivning fra hospital)*	Forsøgspersoner med vellykket implantation (N=36) Andel				Ikke-implanteret population (N=17) Andel				P-værdi***
	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt	95 % KI**	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt	95 % KI**	
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
Myokardieinfarkt	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 %]	
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	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 %]	
Embolisme forårsaget af implantatet	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 %]	
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	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 %]	

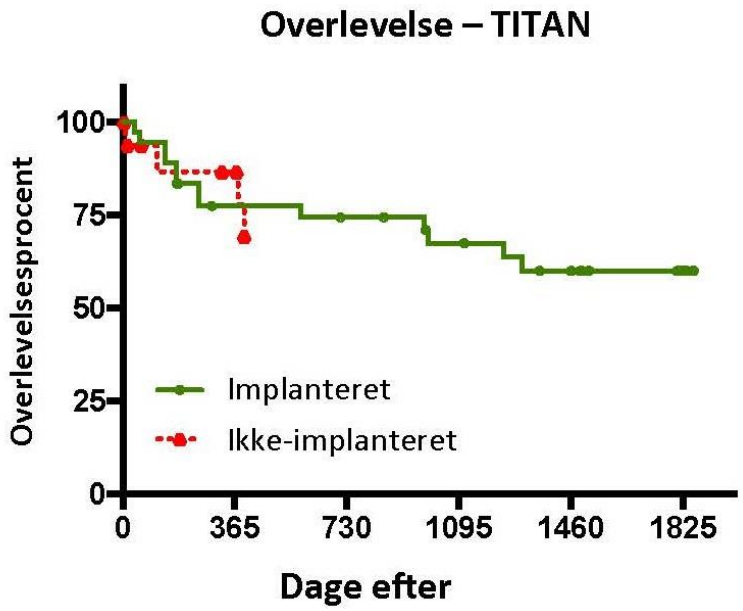
* De præsenterede data i tabellen omfatter alle forsøgspersoner med 365 dages opfølgning eller forsøgspersoner, som oplevede alvorlige bivirkninger til og med 365±30 dage efter indgrebet.
** 95 % KI er beregnet for de samlede andele af forsøgspersoner med vellykket implantation samt den ikke-implanterede population.
*** Sammenligning af implanterede og ikke-implanterede populationer. Fisher-testens p-værdi er beregnet med henblik på sammenligning af de samlede andele af forsøgspersoner, som oplevede alvorlige bivirkninger til og med 365±30 dage efter indgrebet.

Der har kun været 5 yderligere dødsfald efter 1 års opfølgning af den implanterede population.

- 2 af disse dødsfald indtrådte efter 2 års opfølgning var afsluttet, og 3 dødsfald indtrådte efter 3 års opfølgning var afsluttet.
- 3 af disse dødsfald blev registreret som værende ikke-relateret til implantatet. I de 2 resterende tilfælde blev dødsårsagen ikke oplyst af patientens efterladte, til trods for adskillige henvendelser.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



Figur 7.2: Kurve for overlevelsesrater i TITAN-forsøget

Udover dødelighed, blev der ikke observeret andre langsigtede, alvorlige bivirkninger, herunder, mest nævneværdigt, ingen forsinkede myokardieinfarkter, frem til forsøgsopfølgningens afslutning.

Ud af de 36 oprindelige patienter ved afslutningen af 5 års forsøgsopfølgning var:

- 15 patienter stadig i live
- 13 patienter døde
- 8 var ikke opfølgningsmulige (1 @1M, 2 @12M, 2 @18M, 2 @36M og 1 @48M)

Implantatets integritet

TITAN-forsøget afsluttede indskrivning af patienter i februar 2009 og indsamling af opfølgningsdata i februar 2014.

Cardiac Dimensions bemærkede forekomsten af problemer med implantatets integritet (ødelagte ankerwirer) hos en lille procentandel af patienter implanteret med CARILLON XE2-implantatet i forbindelse med TITAN-forsøget. Ødelagte ankerwirer udgør en potentiel risiko og er tydeligt dokumenteret i TITAN-protokollen, brugsanvisningen og det informerede patientsamtykke.

Tab af implantatets integritet er ikke blevet associeret med nogen kliniske bivirkninger, og CARILLON-implantater er stadig til stede i 5 ud af 9 patienter med frakturer frem til afslutningen af 5 års forsøgsopfølgning uden nogen observerede, fraktur-relaterede bivirkninger. Effektivitetsdata

Analyserapporter indeholder effektivitetsdata for alle patienter (implanterede og ikke-implanterede) baseret på opfølgningsevalueringer i løbet af 12 måneders opfølgning.

CARILLON-implantatets indvirkning på mitralinsufficiensevalueringer

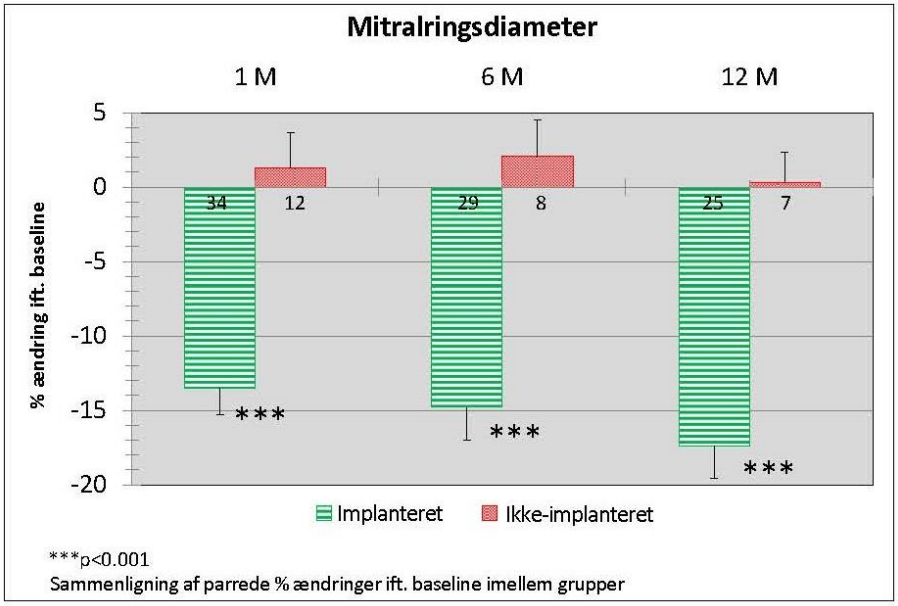
Mitralringsdiameter (målt på det anteroseptale-posterolaterale plan) i den implanterede gruppe formindskedes mærkbart efter 1 måned, hvilket var bevis for en reduktion på 13,5 % i forhold

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

til baseline. Formindskelsen af mitralringsdiameter forblev evident i løbet af 6 og 12 måneders opfølgning.

Den ikke-implanterede gruppe viste derimod ingen forandring eller en ubetydelig forøgelse i mitralringsdiameter i løbet af 12 måneders opfølgning. Fra et statistisk standpunkt var forskellen på forandringerne i mitralringsdiameter imellem grupperne mærkbar (P<0,001) på tværs af tidspunkterne for opfølgning.

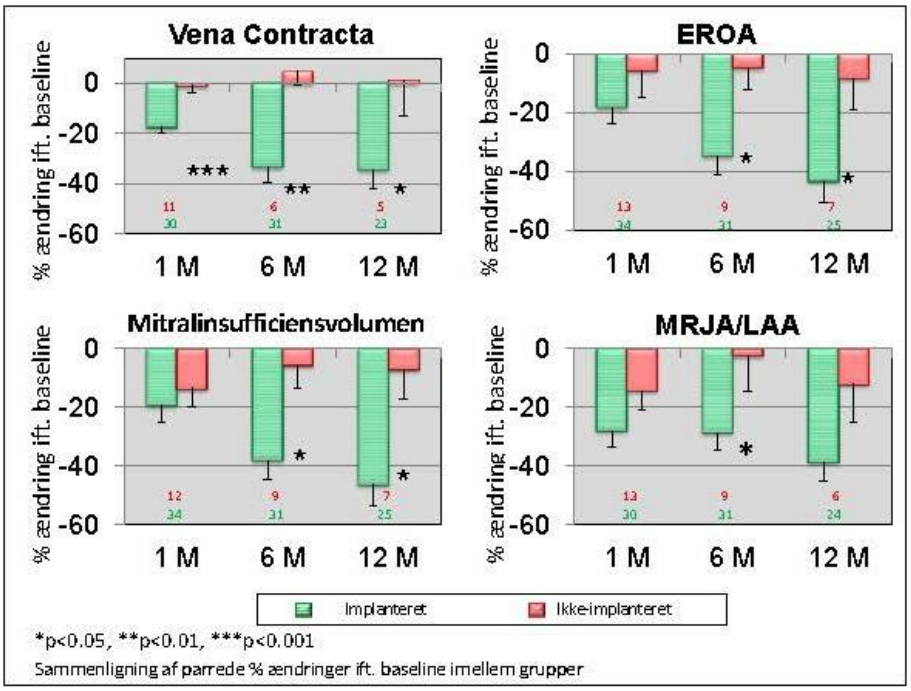


Figur 7.3: Mitralringsdiameter – Implanterede vs. ikke-implanterede patienter

De fire mitralinsufficiensnøgleparametre baseret på ekkokardiogrammer – effektivt mitralinsufficiensåbningsområde (EROA), vena contracta, mitralinsufficiensvolumen (RV) og mitralinsufficiensfraktion (RF) – viste alle formindskelser i forhold til baseline frem til 1 måned efter indgrebet, rangerende fra -17 % til -28 %. Disse forandringer formindskedes yderligere for alle disse parametre efter 12 måneder (rangerende fra -34 % til -46 %). Den ikke-implanterede gruppe viste derimod forøgelser for alle mitralinsufficiensparametre, hvilket står i skærende kontrast til resultaterne for den implanterede gruppe.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



Figur 7.4: Mitralinsufficiensparametre – Implanterede vs. ikke-implanterede patienter

Det overordnede mitralinsufficiensparameter for den implanterede gruppe viste en forbedring i forhold til baseline i et sådant omfang, at 81 % af patienterne havde et mitralinsufficiensparameter på 3+ eller 4+ ved baseline. Efter 1 måned faldt denne andel til kun 45 %, og efter 12 måneder til kun 20 %. Efter 12 måneder havde hovedparten af patienterne (80 %) et mitralinsufficiensparameter på 2+ eller bedre. Mest nævneværdigt viste 12 % (3/25) af patienterne i den implanterede gruppe ingen eller kun ubetydelige spormængder af mitralinsufficiens (mitralinsufficiensparameter på 0) efter 12 måneder.

Der var ingen tegn på systolisk anterior bevægelse eller mitralstenose hos nogen af de implanterede patienter ved nogen af tidspunkterne for opfølgning.

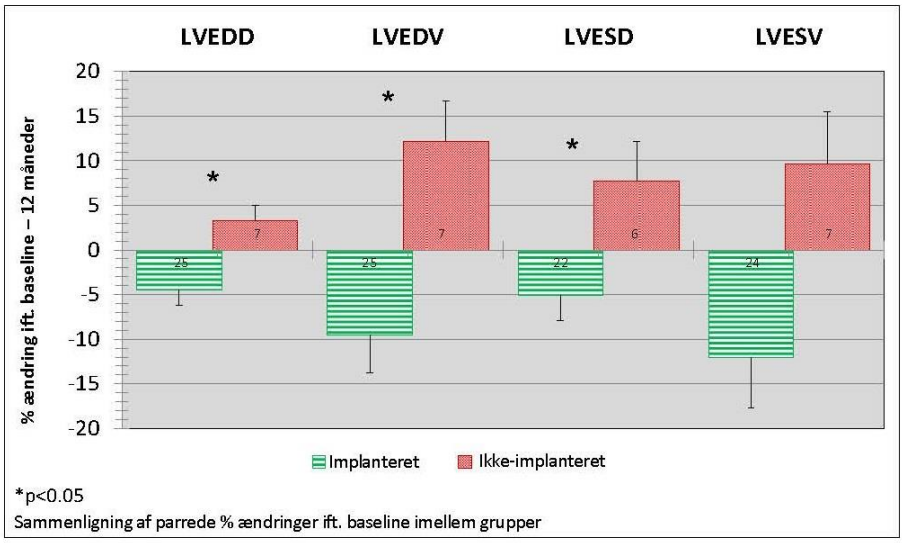
CARILLON-implantatets indvirkning på hæmodynamiske evalueringer

Middelværdierne for venstresidigt ventrikulært slutdiastolisk blodtryk og slutdiastolisk volumen faldt i forhold til baseline i den implanterede gruppe, hvilket var bevis for den største reduktion på hhv. -9,5 % og -12,1 % efter 12 måneder. Dette var afspejlet i en reduktion i venstresidig ventrikulær udstrømningsfraktion på 18,7 % efter 12 måneder. Disse forandringer tyder på en modsatrettet strukturforandring af den venstre ventrikels funktion som reaktion på reduktionen i mitralinsufficiens.

Den ikke-implanterede gruppe viste yderligere forøgelser af både venstresidigt ventrikulært slutdiastolisk blodtryk og slutdiastolisk volumen på hhv. 12,2 % og 9,6 % efter 12 måneder, hvilket står i skærende kontrast til resultaterne for den implanterede gruppe.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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



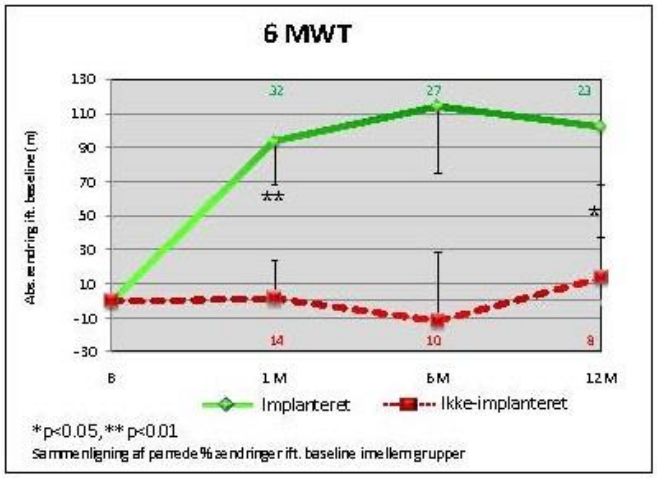
Figur 7.5: Dimensioner for venstre ventrikel – Implanterede vs. ikke-implanterede patienter

CARILLON-implantatets indvirkning på funktionelle evalueringer

Indvirkningen af CARILLON Mitral Contour System på forbedring af funktionel ydeevne er beskrevet i form af forandringerne i NYHA-klasse, udholdenhed målt vha. en 6 minutters gåafstandstest (6MWT) og livskvalitet (QOL) i henhold til KCCQ-evalueringen.

6MWT

I den implanterede gruppe viste 6MWT væsentlige forøgelser på tværs af alle tidspunkter for opfølgning. Forøgelser i gåafstand, udtrykt i form af den absolutte middelværdi, efter 1, 6 og 12 måneder sammenlignet med baseline var på hhv. 93,7 meter (forøgelse på 34,5 %), 114,6 meter (forøgelse på 40,1 %) og 102,5 meter (36,7 %).



Figur 7.6: 6 minutters gåafstand – Implanterede vs. ikke-implanterede patienter

Den ikke-implanterede gruppe viste en forandring, udtrykt i form af den absolutte middelværdi, sammenlignet med baseline på kun 1,8 meter (forøgelse på 3,2 %) efter 1 måned, en reduktion i gåafstand på 11,5 meter (5,4 %) efter 6 måneder og en forøgelse på 13,9 meter (1,4 %) efter 12

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

måneder, hvilket indikerer ingen forbedring i udholdenhed for den ikke-implanterede gruppe. Dette står i skærende kontrast til resultaterne for den implanterede gruppe.

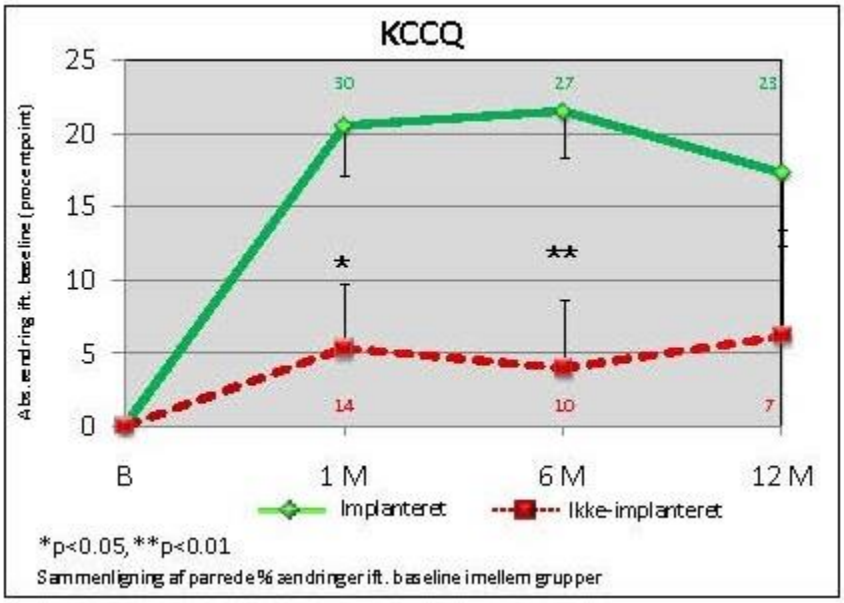
NYHA

Den implanterede gruppe steg i NYHA-klassificering i forhold til baseline i et sådant omfang, at 84,4 % af patienter viste en forbedring på mindst én NYHA-klasse efter 1 måned. Denne forbedring blev fastholdt efter både 6 og 12 måneder, idet hhv. 75,9 % og 76 % af patienterne steg yderligere i NYHA-klassificering.

Den ikke-implanterede gruppe viste derimod kun en forbedring i NYHA-klassificering hos 15,4 % af patienterne efter 1 måned, og kun hhv. 40 % og 62,5 % af patienterne steg i NYHA-klassificering efter hhv. 6 og 12 måneder. Den procentvise forbedring efter 12 måneder er muligvis et tegn på lave evalueringstal.

KCCQ

KCCQ-dataene, som afspejler livskvaliteten hos patienterne, viste en middelværdi på 20 procentpoint, hvilket er en forbedring på 109 % efter 1 måned. Denne forbedring blev fastholdt efter både 6 måneder (21,5 procentpoint, forbedring på 73 %) og 12 måneder (17,3 procentpoint, forbedring på 62 %). Den ikke-implanterede gruppe viste derimod kun en forandring på 5 procentpoint efter 1 måned med ingen yderligere forandring efter 6 måneder (forandring på 4 procentpoint) og 12 måneder (forandring på 6 procentpoint).



Figur 7.7: KCCQ-score (QOL-evaluering) – Implanterede vs. ikke-implanterede patienter

8. Klinisk TITAN II-forsøg

TITAN II-forsøget blev indledt som en bekræftende undersøgelse til evaluering af det modificerede CARILLON-implantat. Forsøget havde især til formål at bestemme, om det modificerede implantat enten løste eller minimerede omfanget af det associerede integritetstab med samtidig opretholdelse af forbedringerne i mitralinsufficiens førende til ledsagende forbedringer i funktionel ydeevne og venstresidig ventrikulær hæmodynamik, hvilket TITAN-forsøget har ført bevis for.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Opbygning af klinisk TITAN II-forsøg

I lighed med TITAN-forsøget var det primære formål med TITAN II-forsøget at evaluere sikkerheden af anlæggelse og implantation af CARILLON-implantatet i sinus coronarius/v. coronaria sinistra på patienter med funktionel mitralinsufficiens. De sekundære formål var at bestemme den implantatets langsigtede sikkerhed og dets indvirkning på hæmodynamik og patientfunktion.

Uafhængigt tilsyn med forsøgssikkerhed

Denne undersøgelse gjorde også brug af et data- og sikkerhedsovervågningsnævn (DSON). DSON vurderede undersøgelsens sikkerhedsdata og sammenlignede dem med de etablerede kriterier og i henseende til andre indsamlede sikkerhedsdata til dato og undersøgelsens fortsatte validitet. DSON vurderede også andelen af bivirkninger og evaluerede undersøgelsesstatus ved identificering af uventede bivirkninger.

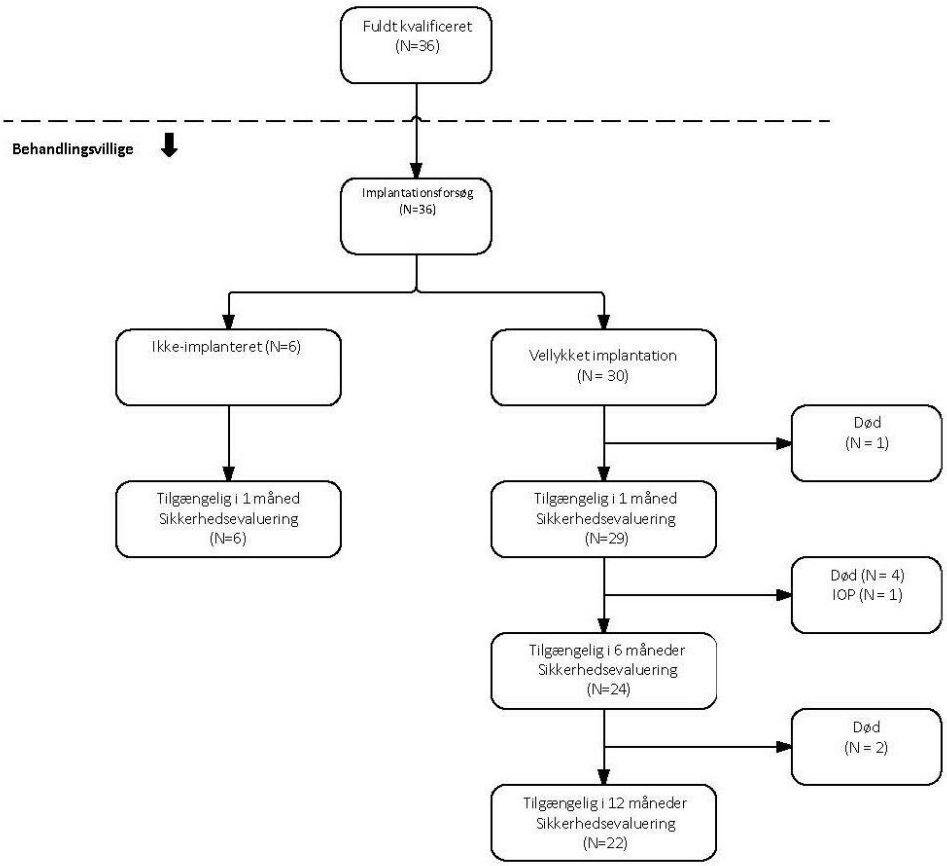
Statistisk analyse

De indsamlede data i forbindelse med denne undersøgelse blev dokumenteret ved hjælp af sammenfatningstabeller og patientdataoversigter. Statistisk signifikanstestning er rapporteret efter behov. Der var ingen tillæggelse for manglende data.

Resultater af klinisk TITAN II-forsøg

Patientfordeling

Flowdiagrammet med patientfordeling for alle indskrevne patienter i TITAN II-forsøget ses nedenfor i figur 8.1.



Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Figur 8.1: Patientfordeling i TITAN II-forsøg

Den behandlingsvillige population (”BVP-patienter”) bestod af i alt 36 patienter. Heraf fik 30 patienter med succes indopereret CARILLON Mitral Contour System (”implanterede patienter”), hvilket udgør en implantationssuccesrate på 83 %, og 6 patienter fik ikke indopereret et permanent implantat (”ikke-implanterede patienter”). Ikke-implanterede patienter modtog opfølgning frem til udskrivning og evalueret for bivirkninger frem til 30 dage før de forlod forsøget. Implanterede patienter modtog opfølgning i den protokol-specificerede periode på 12 måneder.

Ud af 30 implanterede patienter:

- 22 patienter krævede kun ét implantationsforsøg for at opnå tilstrækkelig reduktion af mitralinsufficiens uden kompromittering af koronararterien som følge af permanent placering af CARILLON-implantatet.
- 7 patienter krævede to implantationsforsøg for at opfylde kravene til permanent placering af CARILLON-implantatet.
- 1 patient krævede tre implantationsforsøg for at opfylde kravene til permanent placering af CARILLON-implantatet.

Ud af 6 ikke-implanterede patienter:

- 3 patienter krævede ét implantationsforsøg, men fik ikke indopereret et implantat på grund af kompromittering af koronararterien.

Ud af de tilbageværende 3 patienter, krævede 2 patienter to implantationsforsøg, og 1 patient krævede tre implantationsforsøg. Alle disse patienter fik ikke indopereret et implantat på grund af kompromittering af koronararterien.

Patientpopulation

Patientpopulationens nøgleegenskaber for både implanterede og ikke-implanterede patienter er sammenfattet i tabel 8.1.

Tabel 8.1: Patientpopulationens nøgleegenskaber

Patientegenskaber	Implanterede patienter (N=30)	Ikke-implanterede patienter (N=6)
Alder, middelværdi og SD, år	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Køn, n (%), mand		
Mand	70,0 % (21/30)	50,0 % (3/6)
NYHA-klassificering, % (n)		
Klasse I	0 % (0/30)	0 % (0/6)
Klasse II	3,3 % (1/30)	16,7 % (1/6)
Klasse II	90,0 % (27/30)	83,3 % (5/6)
Klasse IV	6,7 % (2/30)	0,0 % (0/6)
6 minutters gåafstand, middelværdi og SD, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Anamnese, n (%)		
Diabetes i anamnese	30,0 % (9/30)	33,3 % (2/6)
Hypertension i anamnese	70,0 % (21/30)	66,7 % (4/6)
Koronarsklerose i anamnese	60,0 % (18/30)	33,3 % (2/6)
Koronar bypasskirurgi i	38,9 % (7/18)	0,0 % (0/2)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

anamnese		
Iskæmisk kardiomyopati	60,0 % (18/30)	50,0 % (3/6)
Antal HI-indlæggelser i de seneste 12 måneder, middelværdi (SD)	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Størstedelen af patienterne var mænd, NYHA-klasse III, med en 6 minutters gåafstand forenelig med en patientpopulation diagnosticeret med moderat hjerteinsufficiens.

Instrument- og indgrebsrelaterede egenskaber for CARILLON-implantatet

Det overordnede instrument, implantatet og vellykket implantation ses i tabel 8.2.

Vellykket implantation blev defineret som:

- Vellykket permanent implantation af CARILLON-forsøgsimplantatet, og blev yderligere kategoriopdelt i henhold til tilfælde, der kræver blot ét implantationsforsøg, og tilfælde, der kræver mere end ét implantationsforsøg.

Den overordnede implantationssuccesrate var på 83 %, hvoraf 30 ud af 36 patienter fik indopereret et permanent implantat. I 73 % af disse tilfælde (22/30) var implantatet i stand til at reducere mitralinsufficiens og blive indopereret i første forsøg. I de resterende 8 tilfælde blev implantatet udtaget igen på korrekt vis (på grund af kompromittering af koronararterien), og efterfølgende forsøg resulterede i et tilfredsstillende resultat for reduktion af mitralinsufficiens, der tillod permanent implantation.

Tabel 8.2: Instrument- og indgrebsrelateret succesrate

Patientegenskaber	**Behandlingsvillig population (N=36)**
Vellykket implantation	83,3 % (30/36)
Ved første forsøg	73,3 % (22/30)
Krævede >1 forsøg	26,7 % (8/30)

Der var i alt 47 forsøg på anlæggelse af implantatet i 36 patienter, som fik foretaget implantationsindgrebet. I den implanterede population krævede 8 ud af 30 patienter (27 %) mere end ét implantationsforsøg. I den implanterede population krævede 2 ud af 6 patienter (33 %) mere end ét implantationsforsøg.

Sikkerhed – Alvorlige bivirkninger

Relevante bivirkninger er blevet identificeret i specifik relation til sikkerheden for CARILLON Mitral Contour System. Disse bivirkninger blevet vurderet som værende alvorlige bivirkninger. Sikkerheden blev evalueret som andelen af alvorlige bivirkninger efter 30 dage (eller datoen for udskrivning fra hospital, uanset hvilken kommer sidst) defineret som det samlede endepunkt for:

- Død
- Myokardieinfarkt
- Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb
- Embolisme forårsaget af implantatet
- Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet (f.eks. implantat-relateret infektion/sepsis).

Andelen af alvorlige bivirkninger i den behandlingsvillige population efter 30 dage ses i tabel 8.3.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Tabel 8.3: Primære sikkerhedsresultater – Behandlingsvillig population

Primært sikkerhedsendepunkt: < 30 dage efter indgrebet (eller dato for udskrivning fra hospital)	Behandlingsvillig population (N=36)
Alvorlige bivirkninger	**2,8 % (1/36)**
Død	2,8 % (1/36)
Myokardieinfarkt	0 % (0/26)
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	0 % (0/36)
Embolisme forårsaget af implantatet	0 % (0/36)
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	0 % (0/36)

* Den behandlingsvillige population omfatter alle forsøgspersoner, som er blevet indskrevet til deltagelse i undersøgelsen, og er forsøgt indopereret med et CARILLON-implantat (ikke-implanterede og implanterede patienter).

Andelen af alvorlige bivirkninger i den behandlingsvillige population efter 30 dage var 2,8 % (1/36). Heraf afgik én patient ved døden (patient 802-001), der havde iskæmisk kardiomyopati, NYHA-klasse II, atrieflimren, indopereret cardioverter-defibrillator, Koronar bypasskirurgi, myokardieinfarkt, rygning og hyperlipidæmi i sin anamnese. Vellykket placering af CARILLON-implantatet fandt sted d. 28. marts 2012. Patienten døde d. 14. april 2012 som følge af en indledende gastrointestinal infektion/inflammation, som kombineret med patientens eksisterende, alvorlige hjertesvigt, tidligere kompromittering af nyrefunktion og svækkede hjertefunktion forårsagede en multisystemisk hjertedekompensation, der til sidst førte til patientens død. Bivirkningen blev registreret som værende ikke-relateret til indgrebet eller implantatet.

I tabel 8.4 ses de primære sikkerhedsresultater (andel af alvorlige bivirkninger efter 30 dage) opdelt i implanterede og ikke-implanterede grupper. Resultaterne viser, at andelen af alvorlige bivirkninger i den implanterede population efter 30 dage var 3,3 % (1/30). Der var ingen alvorlige bivirkninger i den ikke-implanterede population i løbet af 30 dages opfølgning. CARILLON-indgrebet har således en meget god sikkerhedsprofil.

Tabel 8.4: Primære sikkerhedsresultater – Sammenligning af implanterede og ikke-implanterede patienter

Primært sikkerhedsendepunkt: < 30 dage efter indgrebet (eller dato for udskrivning fra hospital)	Forsøgspersoner med vellykket implantation (N=30)			Ikke-implanteret population* (N=6)		
	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt	Relateret til implantatet	Relateret til indgrebet	I alt
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)
Myokardieinfarkt	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

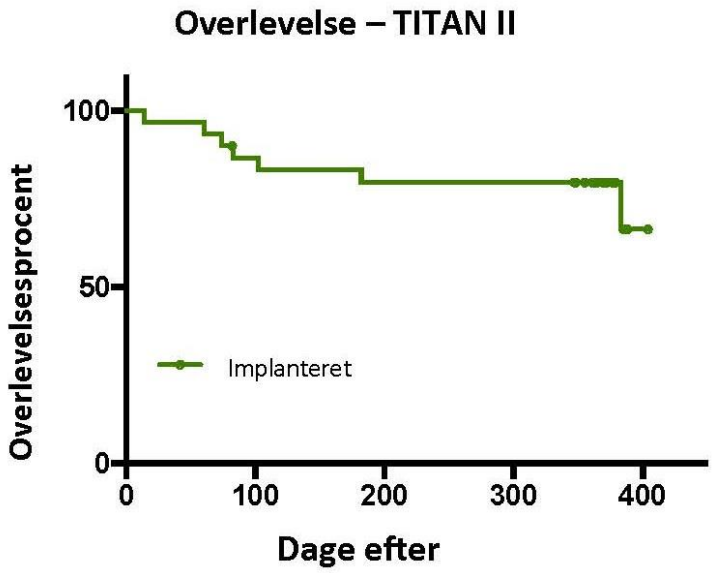
Embolisme forårsaget af implantatet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Den samlede andel af alvorlige bivirkninger (alle alvorlige bivirkninger frem til låsning af data for dette forsøg) for implanterede patienter ses i tabel 8.5. Andelen af langsigtede, alvorlige bivirkninger for implanterede patienter var 23,3 % (7/30). Alle disse hændelser resulterede i dødsfald, selvom ingen af disse alvorlige bivirkninger blev registreret som værende relateret til indgrebet eller implantatet.

Tabel 8.5: Langsigtede sikkerhedsresultater – Implanterede patienter

Alvorlige bivirkninger i alt*	**Implanteret population (N=30)**		
	Andel		
	Relateret til implantatet	**Relateret til indgrebet**	**I alt**
Alvorlige bivirkninger	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Død	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Myokardieinfarkt	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Hjerteperforation, der kræver kateter-baseret eller kirurgisk indgreb	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Embolisme forårsaget af implantatet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Kirurgi eller perkutan transluminal koronar angioplastik relateret til implantatet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

* Omfatter alle implanterede patienter, som oplevede en alvorlig bivirkning frem til låsning af data for dette forsøg – 23. september 2014.



Figur 8.2: Kurve for overlevelsesrater i TITAN II-forsøget

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Implantatets integritet

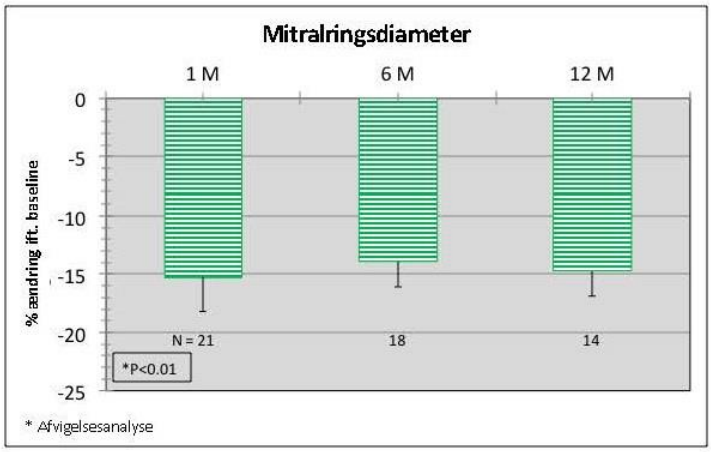
29 ud af 30 patienter, som fik foretaget en vellykket implantation af CARILLON Mitral Contour System i TITAN II-forsøget, viste ingen ankerwirefrakturer efter opfølgning. Der blev observeret én implantatankerfraktur efter 3 måneders opfølgning, men denne skyldes sandsynligvis beskadigelse som følge af genanlæggelse af implantatet efter udtagning, hvilket er i modstrid med brugsanvisningen og lægefaglig uddannelse.

CARILLON-implantatets indvirkning på mitralinsufficiensevalueringer

Indvirkningen af CARILLON Mitral Contour System på mitralinsufficiensnøgleparametre baseret på ekkokardiogrammer (evalueret ved baseline og efter 1, 6 og 12 måneders opfølgning) for den implanterede gruppe ses nedenfor.

Mitralringsdiameter

Mitralringsdiameter (målt på det anteroseptale-posterolaterale plan) formindskedes mærkbart efter 1 måned, hvilket var bevis for en reduktion på 15,3 % i forhold til baseline. Formindskelsen af mitralringsdiameter forblev evident i løbet af 6 og 12 måneders opfølgning. Denne ændring i mitralringsdiameter svarer til det fundne bevis i det tidligere TITAN-forsøg.



Figur 8.3: Mitralringsdiameter - Ændring i forhold til baseline

Mitralinsufficiensparametre

Det overordnede mitralinsufficiensparameter for den implanterede gruppe viste en forbedring i forhold til baseline i et sådant omfang, at 64 % af patienterne havde et mitralinsufficiensparameter på 3+ eller 4+ ved baseline. Efter 1 måned faldt denne andel til 42 %, og efter 12 måneder til kun 25 %.

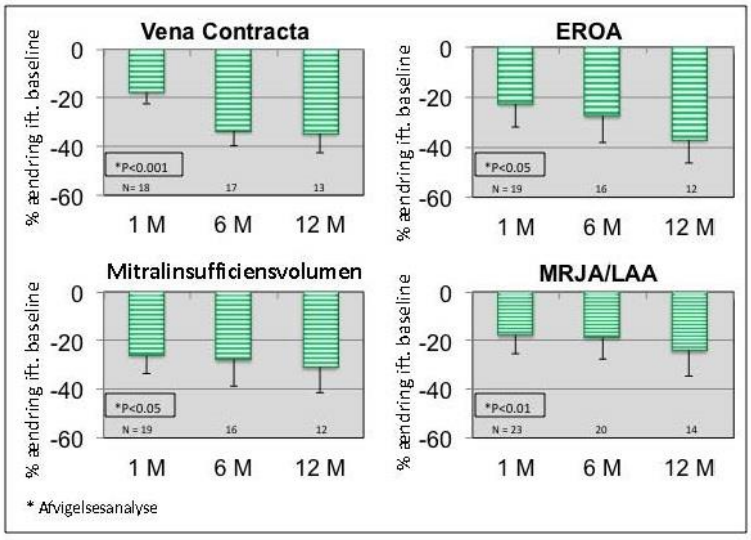
Efter 12 måneder havde hovedparten af patienterne (75 %) et mitralinsufficiensparameter på 2+ eller bedre (lavere). Mest nævneværdigt viste 13 % (2/16) af patienterne ingen eller kun ubetydelige spormængder af mitralinsufficiens (mitralinsufficiensparameter på 0) efter 12 måneder.

De fire mitralinsufficiensnøgleparametre baseret på ekkokardiogrammer – vena contracta, effektivt mitralinsufficiensåbningsområde (EROA), mitralinsufficiensvolumen (RV) og mitralinsufficiensudstrømningsområde/venstre atrieområde (MRJA/LAA) – viste alle formindskelser i forhold til baseline frem til 1 måned efter indgrebet, rangerende fra -17 % til -25 %.

Disse forandringer formindskedes yderligere for alle disse parametre efter 12 måneder (rangerende fra -24 % til -37 %).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

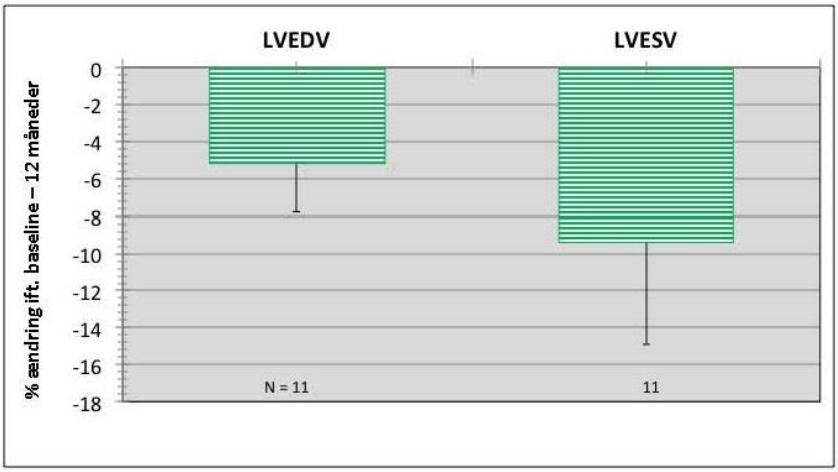


Figur 8.4: Kvantitativ mitralinsufficiensparametre – Ændring i forhold til baseline

Der var ingen tegn på systolisk anterior bevægelse eller mitralstenose hos nogen af de implanterede patienter ved nogen af tidspunkterne for opfølgning.

CARILLON-implantatets indvirkning på hæmodynamiske evalueringer

Middelværdierne for venstresidigt ventrikulært slutdiastolisk blodtryk (LVEDV) og slutdiastolisk volumen (LVESV) faldt i forhold til baseline, hvilket var bevis for den største reduktion på hhv. -5,2 % og -9,4 % efter 12 måneder. Dette var afspejlet i en reduktion i venstresidig ventrikulær udstrømningsfraktion på 18,7 % efter 12 måneder. Selvom de ikke er statistisk signifikante, så tyder disse forandringer på en modsatrettet strukturforandring af den venstre ventrikels funktion som reaktion på reduktionen i mitralinsufficiens.



Figur 8.5: Volumetriske parametre for venstre ventrikel – Ændring i forhold til baseline

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

CARILLON-implantatets indvirkning på funktionelle evalueringer

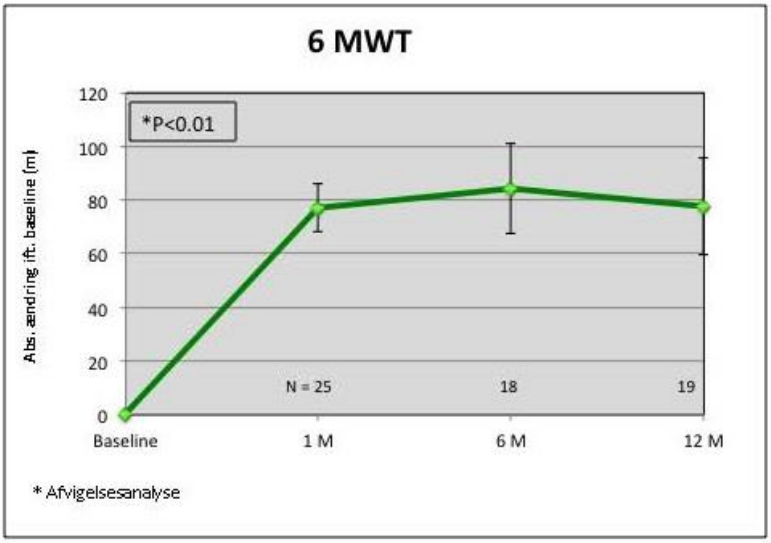
Indvirkningen af CARILLON Mitral Contour System på forbedring af NYHA-klassificering og udholdenhed målt vha. 6MWT ses nedenfor.

NYHA

NYHA-klassificeringen steg i forhold til baseline i et sådant omfang, at 79,3 % af patienter viste en forbedring på mindst én NYHA-klasse efter 1 måned. Denne forbedring blev fastholdt efter både 6 og 12 måneder, idet hhv. 83,3 % og 77,3 % af patienterne steg yderligere i NYHA-klassificering.

6MWT

6MWT vises en umiddelbar forøgelse 1 måned efter indgrebet, og den forblev evident efter 12 måneders opfølgning. Forøgelser i gåafstand, udtrykt i form af den absolutte middelværdi, efter 1, 6 og 12 måneder sammenlignet med baseline var på hhv. 77,3 meter (forøgelse på 28,4 %), 84,3 meter (forøgelse på 27,2 %) og 77,6 meter (26,4 %).



Figur 8.6: 6 minutters gåafstand – Ændring i forhold til baseline

XIII. Definitioner

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

Symbolerne på håndtagssamlingen og deres definitioner er angivet herunder:

Symbol	Definition
	Forsigtig, se brugsanvisningen
	Kontrolsymbol
	Låsesymbol
	Udløsningssymbol

Symbolerne fra produktetiketterne og deres definitioner er angivet herunder:

Symbol	Definition
	Må ikke genbruges - Engangsbrug
	Må ikke anvendes, hvis pakken er beskadiget
	Anvendes inden
	Steriliseringsmetode vha. etylenoxid
	Partinummer
	Katalognummer (model)
http://www.cardiacdimensions.com /PhysicianResources/IFU	Der henvises til brugsanvisningen på dette websted.
	Producent
	MR-betinget

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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

XIV. Producent

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

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

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

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