Cardiac Dimensions®

Superseded

CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Gebruiksaanwijzing

CE 0344

Fabrikant:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
Verenigde Staten van Amerika

Vertegenwoordiger EG:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR11 7 JJ
Verenigd Koninkrijk

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

GEBRUIKSAANWIJZING

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

I. Beschrijving van het systeem

Het Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) is een medisch hulpmiddel en bestaat uit de volgende onderdelen:

1) Een merkeigen implantaat dat is bestemd voor permanente plaatsing in de coronaire sinus/vena cordis magna.
2) Een plaatsingssysteem met katheter dat bestaat uit een gebogen CMCS-plaatsingskatheter (buitendiameter van 3,2 mm) en een handvatconstructie.
3) Een meetkatheter waarmee de arts de algemene CS/CVG-dimensies kan schatten zodat een implantaat met een geschikte grootte kan worden geselecteerd.

Het implantaat is bevestigd aan de handvatconstructie en wordt via de CMCS-plaatsingskatheter in de vena coronaria langs het posterolaterale aspect van de mitralisklepannulus gebracht. Het implantaat is ontworpen om de vorm van de mitralisklepannulus te verbeteren om de annulaire dilatatie en mitralisklepregurgitatie te verminderen.

De specifieke onderdelen van het CARILLON Mitral Contour System zijn:

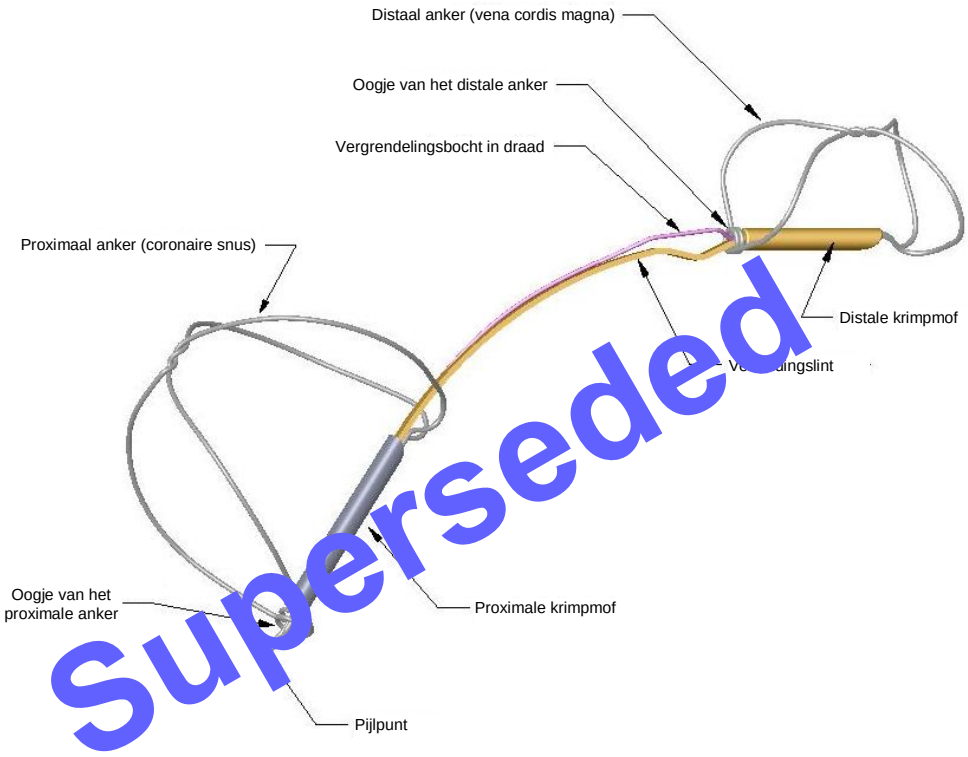
- **Implantaat**

  Het XE2-implantaat is uit nitinol en titaan vervaardigd en is leverbaar in verschillende lengtes en met verschillende ankermaten om tegemoet te komen aan verschillen in de vasculaire anatomie. Het implantaat bestaat uit een distaal anker (geplaatst in de vena cordis magna), een proximaal anker (geplaatst in de coronaire sinus), verbindingslint (verbindt de ankers), proximale krimpmof en distale krimpmof. De vergrendelingsbocht en de pijlpunt helpen hun respectieve oogjes in de vergrendelde positie houden (afbeelding 1.1). Het implantaat is bedoeld om te worden uitgevouwen, op spanning gebracht en vastgemaakt in de vena coronaria.

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

Afbeelding 1.1: Illustratie van CARILLON XE2-implantaat (feitelijk hulpmiddel is egaal zilver)

- **Plaatsingssysteem**

  CMCS Plaatsingskatheter:

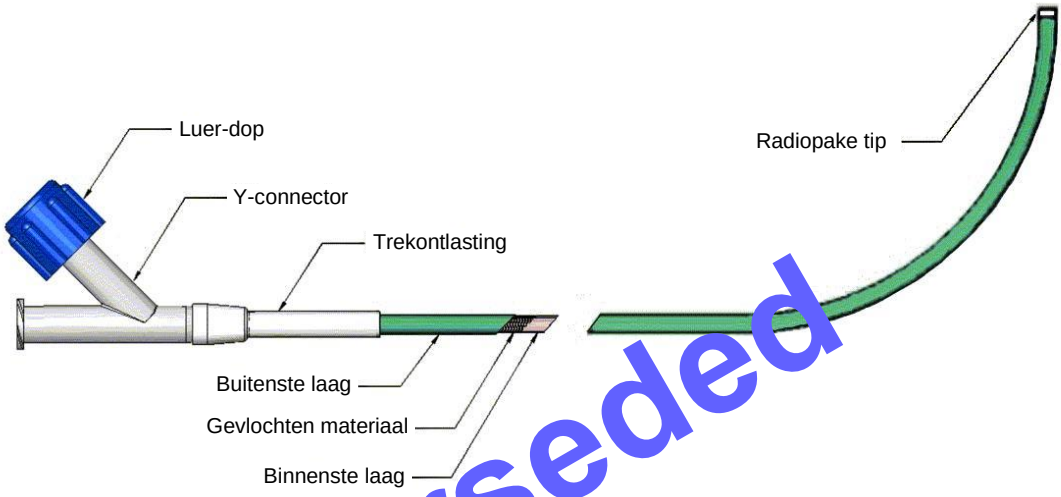
  De plaatsingskatheter vergemakkelijkt de percutane toegang van de meetkatheter, bevestiging van de cartridge, plaatsing van het implantaat, activering van het vergrendelingsmechanisme van het distale anker en het terugvangen van het implantaat (indien nodig).

  De plaatsingskatheter is vervaardigd uit een huls van met gevlochten metaal versterkt polymeer met een luer-Y-connector en kan een injectiedruk van maximaal 1700 kPa (246 psi) weerstaan. De kathetertip is radiopaak. De plaatsingskatheter is aan het distale uiteinde gebogen en heeft een buitendiameter van 3,2 mm en een bruikbare lengte van 70 cm. De binnendiameter is 2,5 mm waardoor een voerdraad van 0,89 mm (0,035 inch) of een diagnostische of buigbare katheter met een buitendiameter van 7 Fr (2,3 mm) past (afbeelding 1.2).

  De rechte poort wordt gebruikt om een meetinstrument op te voeren en te verwijderen en om het implantaat in te brengen. De zijpoort kan worden gebruikt om een radiopaak contrastmiddel te injecteren.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Afbeelding 2: CMCS-plaatsingskatheter

Superseded

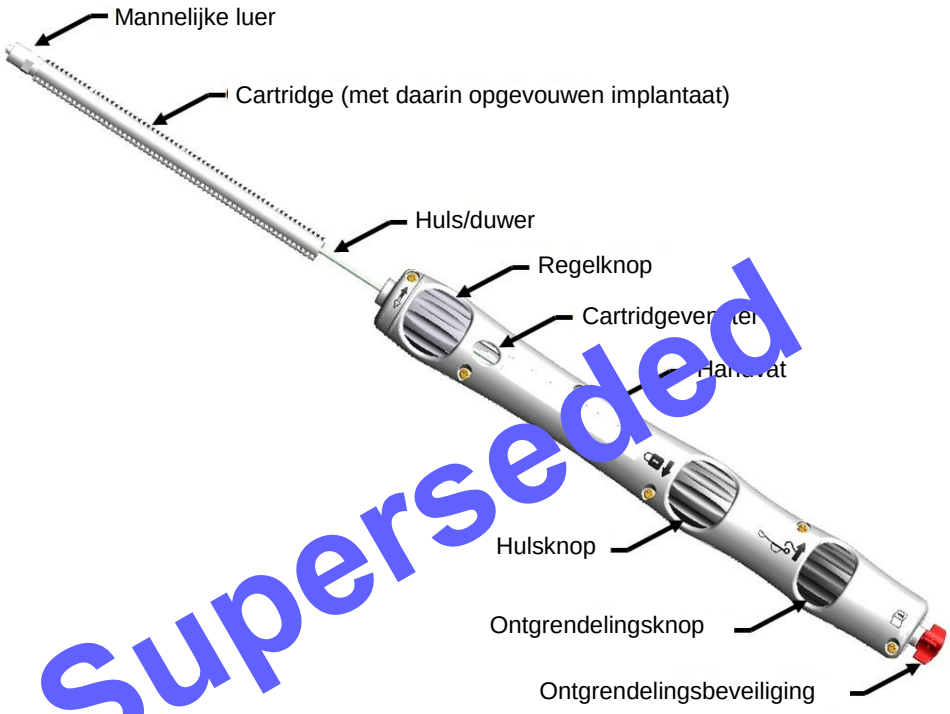
Handvatconstructie:

De handvatconstructie bestaat uit een cartridge, een huls-/duwerconstructie en een handvatconstructie met een cartridgevenster, draaiknoppen en een veiligheidsontgrendeling (afbeelding 1.3). Het distale uiteinde van de cartridge (mannelijke luer) wordt aangesloten op de lueraansluiting van de rechte poort op het proximale uiteinde van de plaatsingskatheter.

- In de verpakking bevat de cartridge het implantaat dat in ontgrendelde positie in het cartridgelumen is opgevouwen. Het bevat ook het distale deel van de huls-/duwerconstructie. Deze is aan het implantaat bevestigd. Tijdens de plaatsing wordt het implantaat handmatig uit de cartridge in de plaatsingskatheter geduwd.
    - De huls-/duwerconstructie bestaat uit een vergrendelingsdraad en een verbindingsdraad, een duwer en een polymere huls om het proximale anker te vergrendelen. De combinatie van de duwer en de draden helpt bij het plaatsen, uitvouwen en ontkoppelen van het implantaat van de handvatconstructie. Ze vormen een mechanisme dat ervoor zorgt dat het implantaat aan de handvatconstructie bevestigd blijft tot het juiste moment voor het ontkoppelen (met behulp van de veiligheids- en ontgrendelingsknop).
- Het handvat vergemakkelijkt het uitvouwen, vergrendelen, ontkoppelen en terugvangen van het implantaat. Dit wordt tot stand gebracht door de knoppen te draaien die de bewegingen van de plaatsingskatheter, het implantaat, de huls/duwer en het ontkoppelingsmechanisme regelen. Voordat het implantaat van de handvatconstructie wordt ontkoppeld, moet de veiligheidsontgrendeling worden verwijderd.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



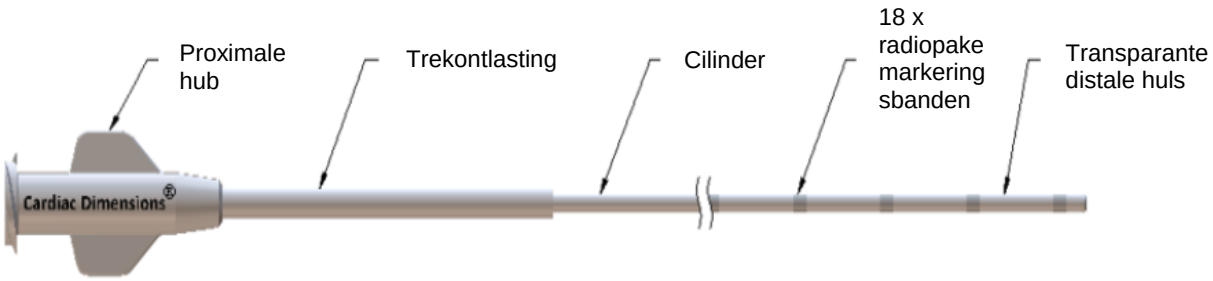
Superseded

Afbeelding 1.3: CARILLON handvatconstructie

- **Meetkatheter**

  De meetkatheter wordt gebruikt om de algemene CS/GVC-afmetingen te schatten zodat een implantaat met een geschikte grootte kan worden geselecteerd. De meetkatheter wordt in de plaatsingskatheter geplaatst en opgevoerd totdat de meest distale markeringsband is uitgelijnd met de radiopake markering bij de tip van de plaatsingskatheter. Vervolgens worden veneuze omvangschattingen uitgevoerd door de arts met behulp van venogrammen vatsgelegd met fluorscopie.

  De meetkatheter bestaat uit een cilinder van polymeer, een hub met een luerconnector aan het proximale uiteinde, een trekontlasting van polymeer, radiopake markeringsbanden en een transparante distale huls die de markeringsbanden bedekt (Afbeelding 1.4).



AFBEELDING 1.4: CARRILLON MEETKATHETER

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

II. Indicaties voor gebruik

Het CARILLON Mitral Contour System is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met functionele mitralisklepregurgitatie.

III. Contra-indicaties

Het CARILLON Mitral Contour System is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

- patiënten met een bestaand hulpmiddel in de coronaire sinus/vena cardis magna;
- patiënten die een mitralisklepvervanging hebben ondergaan of bij wie een mitrale annuloplastiekring is geïmplanteerd.

Superseded

IV. Vereisten voor de gebruiker

Het CARILLON Mitral Contour System is uitsluitend bedoeld voor gebruik door artsen die ervaring hebben met vasculaire katheterisatietechnieken en die getraind zijn in het juiste gebruik van het CARILLON-systeem.

Het plaatsen van een implantaat mag uitsluitend worden uitgevoerd in instellingen waar spoedhartoperaties snel kunnen worden georganiseerd (in de instelling die de implantatie uitvoert of door transport van de patiënt naar een andere instelling waar spoedoperaties kunnen worden uitgevoerd).

V. Waarschuwingen

- Als de patiënt op enig moment tijdens de procedure een langdurig derdegraads A-V-blok of asystolie krijgt, moet de procedure worden beëindigd.
- Als de stutten van het distale anker per ongeluk invouwen omdat de plaatsingskatheter te ver wordt opgevoerd naar de DA-draaiing, moet het hele implantaat worden teruggevangen en verwijderd. Zie stap 5: Implantaat terugvangen.
- Het implantaat kan niet worden teruggevangen met de handvatconstructie als het eenmaal is ontkoppeld van de handvatconstructie.
- Als ongeacht wanneer tijdens de procedure een coronair venogram een klinisch significante veneuze dissectie aantoont in het doelgebied voor het implantaat, moet de implantatieprocedure worden beëindigd en de patiënt worden bewaakt.
- Als ongeacht wanneer tijdens de procedure een coronair venogram een klinisch significante veneuze perforatie aantoont, moet de implantatieprocedure worden beëindigd. Controleer de patiënt op pericardiale effusie en beoordeel of pericardiale drainage nodig is.
- Als na het terugvangen van het implantaat klinisch significant gedenudeerd veneus weefsel op een onderdeel van het CARILLON Mitral Contour System wordt aangetroffen, moet de implantatieprocedure worden beëindigd. Controleer de patiënt op pericardiale effusie.
- Als de plaatsing van het implantaat een aanzienlijke verandering in het elektrocardiogram veroorzaakt, moet het implantaat worden teruggevangen en verwijderd.
- Als de plaatsing van het implantaat een aanzienlijke vermindering veroorzaakt van de afmetingen van een klinisch significante slagader. Die niet reageert op intracoronaire nitroglycerine, moet het implantaat worden teruggevangen en verwijderd. Bevestig dat de afmetingen van de slagader terugkeren naar de afmetingen bij basislijn.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

VI. Risico's

Voor de CARILLON Mitral Contour System procedure is coronaire angiografie vereist, zodat de risico's die zijn verbonden aan de CARILLON Mitral Contour System procedure de risico's omvatten die gepaard gaan met diagnostische coronaire angiografie, evenals de risico's van het inbrengen, de permanente plaatsing en het terugvangen van het CARILLON implantaat in het coronair-veneuze systeem.

De potentiële risico's van de CARILLON Mitral Contour System procedure omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Allergische reactie
- Angina pectoris
- Aortastenose
- Bloeden
- Hartritmestoornissen
- Harttamponnade
- Trauma aan de a. carotis
- Chronische zenuwbeschadiging
- Overlijden
- Denudatie van het veneuze weefsel
- Dissectie, perforatie of ruptuur van een coronair vat
- Lucht-, weefsel-, instrument- of trombo-embolie
- Hematoom
- Hemodynamische verslechtering
- Fractuur van het implantaat
- Onvermogen om het implantaat permanent te plaatsen
- Infectie
- Ontsteking
- Onvoldoende vermindering van mitralisklepregurgitatie
- Geen vermindering van mitralisklepregurgitatie
- Mitralisklepstenose
- Myocardinfarct
- Myocardischemie
- Occlusie van een coronair vat
- Pericardeffusie
- Pneumothorax
- Langdurige blootstelling aan röntgenstraling

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

- Nierfalen
- Beroerte
- Operatieve verwijdering van het implantaat
- Weefselnecrose
- Weefselpenetratie
- Transiënte ischemische aanval (TIA)
- Vasovagale reacties
- Vaaterosie
- Vaatkrampen

Superseded

VII. Voorzorgsmaatregelen

Algemene voorzorgsmaatregelen

- Bewaar alle onderdelen van het CARILLON Mitral Contour System in hun opslagdozen op een koele en droge plaats.
- Controleer de verpakking vóór gebruik. Gebruik een onderdeel niet als de opentrekbare zak beschadigd of geopend is.
- En onderdeel niet gebruiken als het beschadigd lijkt.
- **UITSLUITEND voor EENMALIG GEBRUIK.** Het implantaat, de plaatsingskatheter, meetkatheter of de handvatconstructie niet opnieuw steriliseren en hergebruiken.
- Opnieuw steriliseren of reinigen kan de werking van het implantaat en de plaatsingskatheter negatief beïnvloeden. Hergebruik kan ook het uitvouwen en terugvangen van het implantaat onmogelijk maken en de functies van het implantaat negatief beinvloeden en leiden tot breken.
- Gebruik het product vóór het verstrijken van de uiterste gebruiksdatum die op het etiket wordt vermeld.
- Gebruik bij het hanteren van het CARILLON Mitral Contour System steriele technieken.

Specifieke aanmaningen tot voorzichtigheid voor de selectie van patiënten

- Patiënten met een geschiedenis van atriumfibrilleren moeten vóór de procedure een transoesofageale echo ondergaan om een stolsel in het hartoor van het linkeratrium uit te sluiten en het risico van een trombo-embolie veroorzaakt door weefselplicatie te beperken.
- Patiënten die gevoelig zijn voor nikkel, titaan of nikkel/titaan (nitinol) kunnen een reactie op het implantaat krijgen.
- De permanente plaatsing van het implantaat kan invloed hebben op toekomstige cardiale procedures, zoals percutane coronaire interventie of de plaatsing door de coronaire sinus van een stimulatie-elektrode voor resynchronisatietherapie. Voordat verdere coronaire-sinusinterventies worden uitgevoerd, moet inkapseling van het implantaat worden overwogen.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

- Voor patiënten met een bekende aandoening van het geleidingssysteem, in het bijzonder blokkade van de linkerbundeltak, moet tijdelijke transveneuze RV-stimulatie worden overwogen voorafgaand aan de canulering van de coronaire sinus.
- Patiënten met een linksdominante of co-dominante kransslagadercirculatie hebben een grotere kans op acute transiënte kransslagadercompressie tijdens de procedure.
- Bij patiënten met significante annulaire calcificatie van de mitralisklep wordt de mitralisklepregurgitatie waarschijnlijk niet verminderd.
- Patiënten met cardiomyopathie.
- Patiënten met hyperdynamische veneuze compressie; wanneer een deel van het lumen van de coronaire-sinusader tijdens de hartcyclus volledig samentrekt.

Specifieke aanmaningen tot voorzichtigheid voor de implantatieprocedure

- Het plaatsen van een implantaat mag uitsluitend worden uitgevoerd in instellingen waar spoedhartoperaties snel kunnen worden georganiseerd (in de instelling die de implantatie uitvoert of door transport van de patiënt naar een andere instelling waar spoedoperaties kunnen worden uitgevoerd).
- Canuleer alleen de rechter vena jugularis interna voor het inbrengen van het CARILLON Mitral Contour System.
- Het distale uiteinde van het distale anker moet op ten minste 9 cm afstand van het ostium van de coronaire sinus worden geplaatst.
- Zorg dat de vena coronaria nauwkeuring wordt opgemeten en het juiste implantaat wordt gekozen.
- Voer het CARILLON Mitral Contour System niet op en trek het niet terug als u weerstand voelt. Bepaal de oorzaak van de weerstand onder fluoroscopie of op een andere manier.
- Voer de CMCS-plaatsingskatheter altijd op over een katheter met een buitendiameter van 6 of 7 Fr, zoals een universele diagnostische angiografiekatheter of een buigbare katheter.

  N.B. Een katheter van 7 Fr heeft de voorkeur boven een katheter van 6 Fr, omdat hierdoor de luminale overgang tussen de diagnostische katheter en de CMCS-plaatsingskatheter wordt geminimaliseerd.
- Volg de standaard interventionele cardiologieprotocollen voor anticoagulatie bij het gebruik van het CARILLON Mitral Contour System.
- Buig de handvatconstructie en de plaatsingskatheter tijdens het opvoeren, plaatsen, uitvouwen en terugvangen van het implantaat zo min mogelijk.
- Plaats een implantaat niet op een plaats waar de integriteit van een kransslagaderstent in gevaar kan worden gebracht. Gebruik coronaire angiografie tijdens de implantatieprocedure om te controleren of de kranslagader geblokkeerd is.
- Bevestig dat beide ankers vergrendeld zijn voordat u het implantaat van de handvatconstructie ontkoppelt.
- Overweeg het implantaat terug te vangen en te verwijderen als het implantaat uiteindelijk niet in het beoogde deel van de coronaire sinus is geplaatst, als de ankers niet vergrendeld zijn of als de vorm van de ankerdraden ernstig is vervormd.
- Gebruik de plaatsingskatheter, de handvatconstructie of het implantaat niet voor een extra poging om het implantaat te implanteren.

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Specifieke aanmaningen tot voorzichtigheid voor zorg na de procedure

- Gebruik na de procedure en na ontslag uit het ziekenhuis passende zorg voor de toegangsplek om infectie te voorkomen.

VIII. Implantatieprocedure

WAARSCHUWING:	**Als de patiënt op enig moment tijdens de procedure een langdurig derdegraads A-V-blok of asystolie krijgt, moet de procedure worden beëindigd.**

Superseded

1. Voorbereiding voor de procedure

a. Voer een baseline echocardiogram uit voor de procedure.

b. Canuleer een perifere slagader met een vasculaire inbrenghuls voor kransslagaderinjecties.

c. Canuleer de rechter vena jugularis interna met een vasculaire inbrenghuls van 10 Fr Gebruik geen andere ader voor toegang.

d. Dien de patiënt heparine toe en zorg tijdens de hele procedure voor voldoende heparinisatie volgens de standaard interventionele cardiologieprotocollen met betrekking tot anticoagulatie voor diagnostische katheterisatieprocedures.

e. Maak baseline linker en rechter coronaire arteriogrammen om:
   i. de relevante arteriële aandoening te evalueren;
   ii. de baseline arteriële afmetingen en flowpatronen te registreren;
   iii. de locatie van het ostium van de coronaire sinus tijdens de veneuze fase van de injectie te registreren.

2. Coronair-veneuze toegang

a. Bevestig een draaibare hemostaseklep aan een gevormde diagnostische katheter met een buitendiameter van 6 Fr (2,0 mm) of 7 Fr (2,3 mm) (bijv. MPA-1 of MPA-2) en spoel de katheter door met geheparineerde zoutoplossing.

b. Steek een voerdraad van 0,89 mm (0,035 inch) met zachte tip via de draaibare hemostaseklep in de diagnostische katheter.

c. Bevestig een draaibare hemostaseklep aan de rechte poort van de CMCS-plaatsingskatheter met een buitendiameter van 3,2 mm en spoel de katheter door met geheparineerde zoutoplossing.

d. Steek de diagnostische katheter met draadconstructie door de draaibare hemostaseklep op de CMCS-plaatsingskatheter en voer de katheter op.

e. Steek de hele toegangsconstructie door veneuze inbrenghuls van 10 Fr.

f. Canuleer de coronaire sinus met het uitschuifsysteem van de CMCS-plaatsingskatheter, gevormde diagnostische katheter van 6 of 7 Fr en de voerdraad met zachte tip. Gebruik de veneuze fase van een eerder arteriogram als angiografische geleide voor canulatie van het ostium van de coronaire sinus.

g. Voer de voerdraad op via de coronaire sinus en de vena cordis magna in de anterieure interventriculaire vene.

h. Voer de diagnostische katheter over de voerdraad op naar de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

i. Voer de CMCS-plaatsingskatheter over de diagnostische katheter op naar de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene.

j. Verwijder de diagnostische katheter en de voerdraad uit de CMCS-plaatsingskatheter.

k. Bevestig terugbloeding via de CMCS-plaatsingskatheter. Dit geeft een luminale positie van de kathetertip aan. Trek zo nodig de plaatsingskatheter terug tot terugbloeding optreedt.

l. Ga als alternatief voor de coronaire sinustoegangsmethode als volgt te werk: breng een buigbare katheter met een buitendiameter van 7 Fr (2,3 mm) (met of zonder voerdraadlumen) door de draaibare hemostaseklep in de CMCS-plaatsingskatheter. Canuleer de coronaire sinus met de 7 Fr buigbare katheter. Voer de 7 Fr buigbare katheter (eventueel over de voerdraad) op naar de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene. Voer de CMCS-plaatsingskatheter over de 7 Fr buigbare katheter op naar de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene. Verwijder de 7 Fr buigbare katheteruit de CMCS-plaatsingskatheter. Bevestig terugbloeding via de CMCS-plaatsingskatheter. Dit geeft een luminale positie van de kathetertip aan. Trek zo nodig de plaatsingskatheter terug tot terugbloeding optreedt.

Superseded

3. Keuze van de doellocatie voor implantatie en selectie van het implantaat

a. Haal de maatkatheter voorzichtig uit de verpakking, voorkom knikken. Voer de meetkatheter door de RVH en lijn de distale radiopake band uit met de distale radiopake band van de plaatsingskatheter.

b. Maak een contrastvenogram met klein volume en lage druk via de CMCS-plaatsingskatheter om te controleren of de kathetertip niet in een zijtak van een ader is geplaatst of het aderlumen afsluit. Trek de CMCS-plaatsingskatheter zo nodig terug. Als de positie van de katheter in orde is, maakt en registreert u een contrastvenogram via de plaatsingskatheter om de veneuze anatomie opaak te maken, en de positie van de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene, de plaats van het ostium van de coronaire sinus en de gecombineerde lengte van coronaire sinus/vena cordis magna te bepalen. Venogrammen moeten worden geregistreerd met een projectie die voldoende is om de ligging van de vaten te visualiseren. Bekijk LAO/caudaal, RAO/caudaal en AP/caudaal. Het laatste arteriogram en contrastvenogram moeten in de LAO/caudale (of AP/caudale) positie worden gemaakt, zodat de ankerpositie op het fluoroscopiescherm kan worden gemarkeerd zonder de tafel of beeldversterker te verplaatsen tot het Carillon Mitral Contour System volledig uit de huls en vergrendeld is.

   Als het ostium van de coronaire sinus onvoldoende is gevisualiseerd op het venogram dat vanuit de vena cordis magna is gemaakt, kunt u overwegen het venogram te herhalen met de CMCS-plaatsingskatheter in de coronaire sinus.

   U kunt ook het coronaire-sinusvenogram in de LAO caudale projectie maken voorafgaand aan de canulatie van de vena cordis magna. Ga na het coronaire-sinusvenogram verder met het canuleren van de vena cordis magna, zoals in deel 2 wordt beschreven.

c. Als de CMCS-plaatsingskatheter opgevoerd moet worden tot dichter bij de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene, verwijdert u eerst de meetkatheter en brengt u de diagnostische katheter en voerdraad (of de buigbare katheter en eventueel de voerdraad) in de CMCS-plaatsingskatheter.

LET OP: Voer de CMCS-plaatsingkatheter altijd op over een diagnostische of buigbare katheter van 6 of 7 Fr.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

d. Maak een arteriogram in RAO- en LAO-aanzicht met de meetkatheter in de CMCS-plaatsingskatheter om de afmetingen te bepalen van de kransslagaderen ten opzichte van de coronaire sinus/vena cordis magna. Maak de RHV los en verwijder de meetkatheter.

e. Voor het bepalen van de doelgebieden voor implantatie moet het volgende in overweging worden genomen: lengte van de beschikbare aderen, de ligging van de aderen, de locatie van de adertakken, aderkleppen, kronkelingen in de aders, dynamische veneuze compressie, locatie van de kransslagaderen en de locatie van kransslagaderstents.

f. Gebruik het frame of de frames van de fluoroscopische projectie of venogrammen met de grootste aderdiameter om de aderdiameters in de beoogde implantatiegebieden te meten. Bereken het gemiddelde van 3 diameterbepalingen op gelijke afstand van elkaar om de gemiddelde diameter van de vena cordis majoris te bepalen in het 1,5 - 2 cm lange doelgebied voor het distale anker. Als venogrammen van andere projecties wijzen op een ovale ader, overweegt u om het gemiddelde te berekenen van de aderdiameters van deze aanvullende projecties om rekening te houden met een asymmetrische veneuze anatomie. Bepaal de diameter van de coronaire sinus op drie plaatsen over een 2 cm proximaal doelgebied voor het distale anker. Markeer het monitorscherm (afbeelding 3.2.) om de doelpositie van de apex van het distale en proximale anker.

N.B. Verplaats de tafel of beeldversterker niet nadat het monitorscherm is gemarkeerd of verzeker dat de tafel en beeldversterker naar precies dezelfde positie kunnen terugkeren als toen de monitor werd gemarkeerd. Overweeg om zo nodig anatomische oriëntatiepunten te gebruiken om de tafel en beeldversterker naar hun oorspronkelijke locatie terug te brengen.

i. Plaats een distaal anker niet in een adersegment met een gemiddelde diameter van minder dan 3,5 mm.

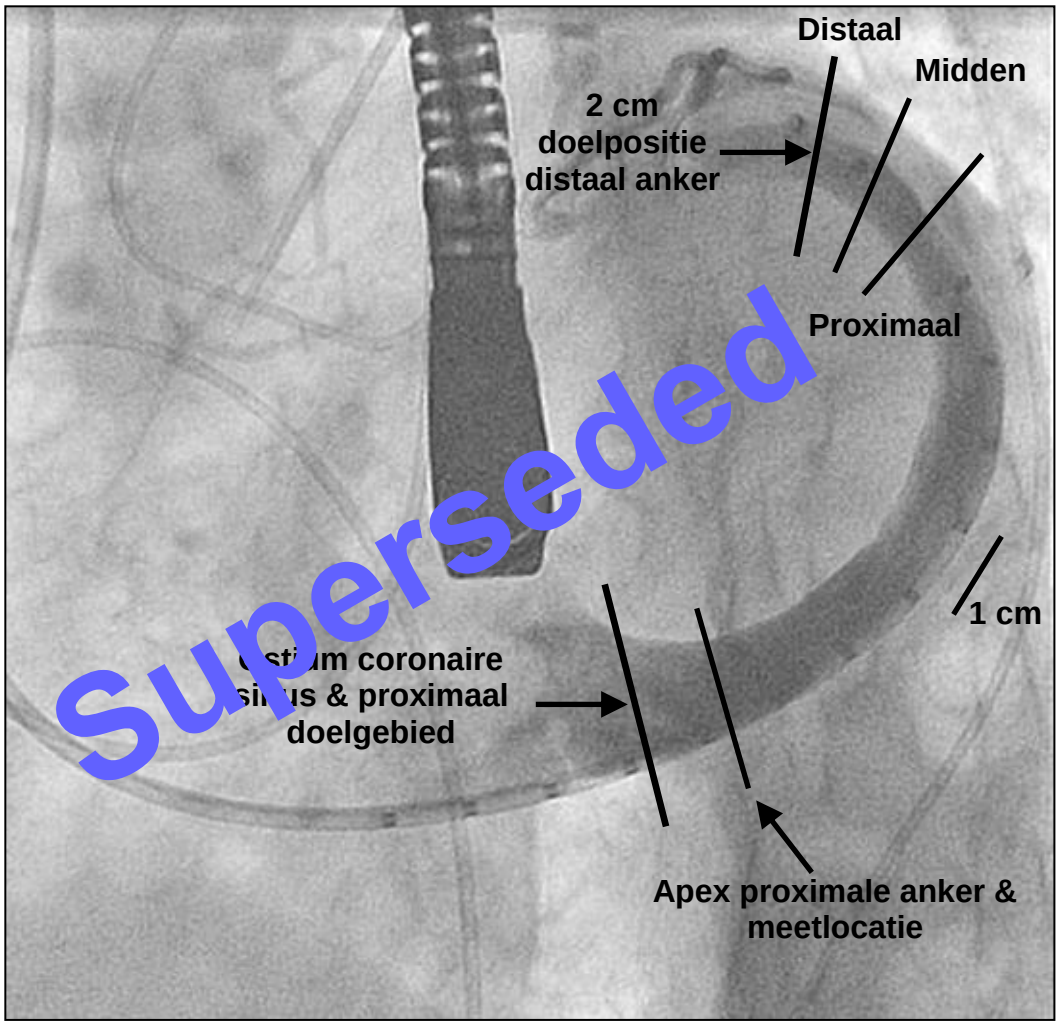
ii. Plaats een proximale ankerapex niet op een plaats in een ader waar de diameter groter is dan 13,5 mm.

LET OP:	**Als de plaatsingskatheter de ader plaatselijk verwijdt, mag u de aderdiameter niet meten op de verwijde plaats.**

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

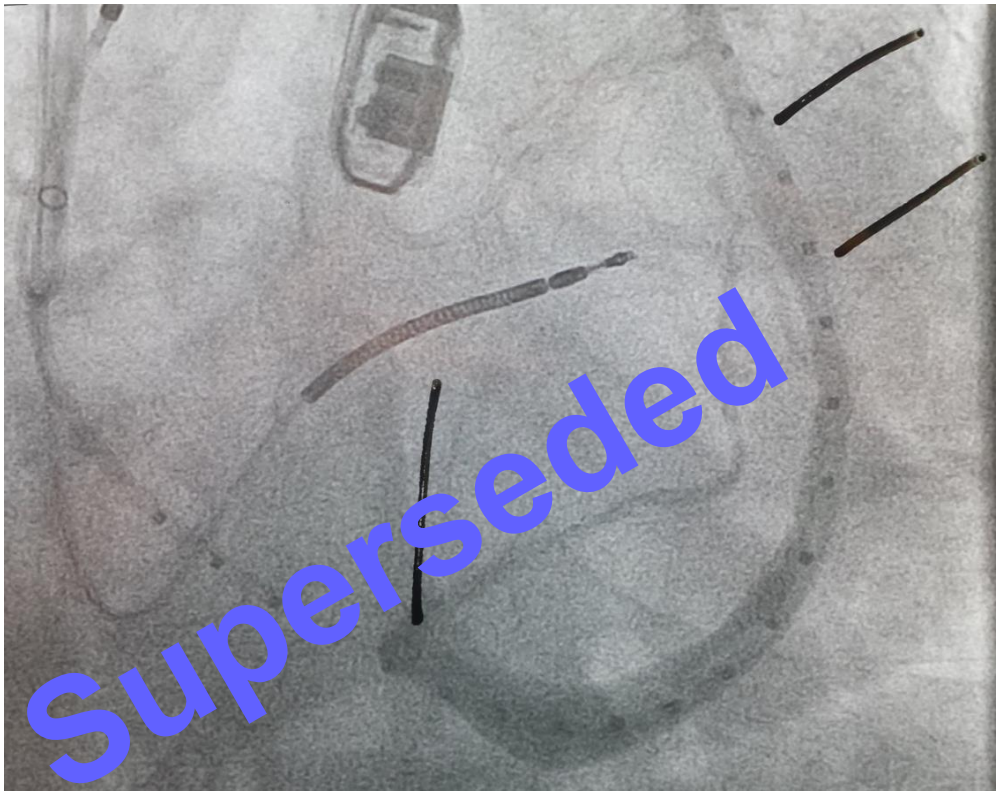


Afbeelding 3.1: Venogram coronaire sinus/vena cordis magna - aderen meten

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL


Superseded

Afbeelding 3.2: Voorbeeld van gemarkeerd monitorscherm voor ankerplaatsing

g. Kies het juiste implantaat op basis van de aderdiameters en beschikbare aderlengte. De beschikbare aderlengte wordt bepaald door de totale aderlengte (ostium van de coronaire sinus tot de overgang tussen de vena cordis magna en de anterieure interventriculaire vene), de aderdiameters, ligging van de aderen en de relevante arteriële anatomie. De beschikbare lengte kan kleiner zijn dan de totale aderlengte.

In tabel 3.1 worden de geadviseerde ankermaten vermeld. De adviezen voor de keuze van de implantaatlengte zijn als volgt:

- Bij een beschikbare aderlengte van ≤ 12 cm, gebruikt u voor de eerste poging een implantaat met een lengte van 60 of 70 mm
- Bij een beschikbare aderlengte van ≥ 13 cm, gebruikt u voor de eerste poging een implantaat met een lengte van 80 mm, tenzij het distale anker minder dan 12 cm van het ostium van de coronaire sinus wordt geplaatst (bijvoorbeeld om een kransslagader te vermijden).
- Bij verdere implantatie pogingen kunnen alle lengtes worden gekozen
- NB Implantaten met distale ankers van 13 of 14 mm zijn alleen verkrijgbaar in lengtes van 70 of 80 mm

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Tabel 3.1: Adviezen voor CARILLON XE2-ankermaten

Gemiddelde diameter van de vena cordis magna in het doelgebied voor het distale anker (mm)	Hoogte (mm) distale anker (vena cordis magna)	Gemiddelde diameter van de coronaire sinus in het doelgebied voor het proximale anker (mm)	Hoogte (mm) proximale anker (coronaire sinus)
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12
4,0 – 4,4	8	7,0 – 7	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		

Superseded

4. Implantatie van het hulpmiddel

a. Verwijder de handvatconstructie en cartridge voorzichtig uit de verpakkingstray en zorg dat de cartridge niet ten opzichte van het handvat wordt verplaatst. Zorg dat het implantaat in de cartridge in de huls blijft en niet voortijdig uit de cartridge wordt opgevoerd. Als het implantaat tijdens de hantering onbedoeld gedeeltelijk onthuld wordt, moet het hulpmiddel door een nieuw hulpmiddel worden vervangen.

b. Na verwijdering van de handvatconstructie en de cartridge uit de verpakking, draait u de knop voor hulsvergrendeling rechtsom in tegenovergestelde richting van de zwarte vergrendelingspijl (afbeelding 4.1); zorg dat de vergrendelingshuls volledig is teruggetrokken.

Afbeelding 4.1: knop voor hulsvergrendeling linksom draaien

c. Verwijder de draaibare hemostaseklep uit de rechte poort van de CMCS-plaatsingskatheter en sluit de mannelijke luer op het distale uiteinde van de cartridge aan op de plaatsingskatheter (afbeelding 4.2).

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Afbeelding 4.2: Cartridge aansluiten op de rechte poort van de plaatsingskatheter

d. Duw het implantaat uit de cartridge en in de plaatsingskatheter door de huls-/duwerconstructie aan het proximale uiteinde van de cartridge handmatig op te voeren. Duw in kleine stappen (van 1 tot 2 cm), zodat de huls-/duwerconstructie niet knikt (afbeelding 4.3). Blijf de huls-/duwerconstructie opvoeren tot het handvat en de cartridge tegen elkaar liggen.

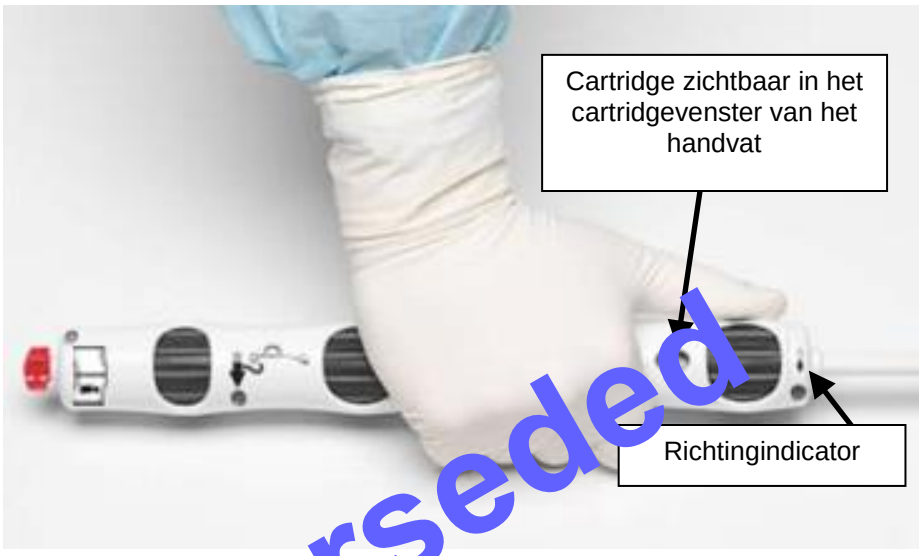
Afbeelding 4.3: Het implantaat in de plaatsingskatheter opvoeren

e. Steek het proximale uiteinde van de cartridge in distale opening van het handvat en draai de regelknop in de richting van de zwarte pijl om de cartridge aan te koppelen. Zorg dat de plaatsingskatheter op zijn plaats blijft bij de inbrenghuls terwijl u de regelknop draait en de cartridge aankoppelt. Stop met draaien aan de regelknop als het proximale uiteinde van de cartridge zichtbaar is in het cartridgevenster (afbeelding 4.4).

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Afbeelding 4.4: Cartridge zichtbaar in het cartridgevenster van het handvat

LET OP: De overige implantatiestappen (f-p) moeten onder fluoroscopie worden uitgevoerd.

Superseded

f. Ontvouw het distale anker op de doellocatie in de vena cordis magna door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien tot het distale anker is blootgelegd. Het is meestal nodig om zachtjes aan het handvat en de plaatsingskatheter tijdens het draaien van de regelknop om het distale anker nauwkeurig op de doellocatie te plaatsen, Blijf de regelknop in dezelfde richting draaien tot het oog van het distale anker volledig uit de plaatsingskatheter is gekomen (afbeelding 4.5).

Afbeelding 4.5: De regelknop draaien om het distale anker te ontvouwen

g. Vergrendel het distale anker op de doellocatie door de regelknop in de richting van de witte pijl te draaien tot de plaatsingskatheter het oogje plat tegen de distale krimpmof duwt. Trek de plaatsingskatheter terug door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien om te controleren of het oogje van het distale anker plat tegen de distale krimpmof in de vergrendelde positie blijft liggen. Draai de regelknop zo nodig in de richting van de witte pijl om de plaatsingskatheter nog eens op te voeren voor een nieuwe vergrendelingspoging.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

LET OP: **Als het distale anker is vergrendeld, begint de plaatsingskatheter het anker terug te vangen als meer aan de regelknop in de richting van de witte pijl wordt gedraaid.**

WAARSCHUWING: **Als de stutten van het distale anker per ongeluk invouwen omdat de plaatsingskatheter te ver wordt opgevoerd naar de DA-draaiing, moet het hele implantaat worden teruggevangen en verwijderd. Zie stap 5: Implantaat terugvangen.**

Superseded

h. Maak waar nodig arteriogrammen om de arteriële afmetingen en flow te beoordelen in het gebied rond het implantaat. Als de arteriële afmetingen of flow aanzienlijk worden beïnvloed en dit kan niet worden opgelost door de spanning van het systeem te verhogen, vangt u het implantaat terug en verwijdert u het (zie stap 5: Implantaat terugvangen).

N.B. Overweeg om intracoronair nitroglycerine toe te dienen om vaatkrampen uit te sluiten als wordt vermoed dat het implantaat coronaire problemen veroorzaakt.

i. Trek de plaatsingskatheter terug tot het distale uiteinde van de krimpmof van het proximale anker door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien. Om er zeker van te zijn dat het proximale anker in de huls in de plaatsingskatheter blijft, draait u de regelknop slechts tot ca. 2 cm van de blootliggende draadlengte zichtbaar is op de cartridge.

j. Breng het implantaat geleidelijk onder spanning door voorzicht aan de handvatconstructie en/of de CMCS-plaatsingskatheter te trekken terwijl u de veneuze inbrenghuls stabiliseert. Blijf onder fluoroscopische geleiding langzaam onder spanning trekken tot de krimpmof van het proximale anker zich op de proximale doellocatie van het anker (gemarkeerd op het fluoroscopiescherm) in de coronaire sinus bevindt.

k. Trek de krimpmof van het proximale anker niet in het rechteratrium. Gebruik de veneuze fase van het arteriogram om te helpen bevestigen dat het proximale anker in de coronaire sinus blijft. U kunt ook contrastmiddel door de zijpoort van de plaatsingskatheter injecteren om de positie van de krimpmof van het proximale anker in relatie tot de anatomie van de coronaire sinus te beoordelen. Pas op dat de spanning in het systeem niet tijdens deze handelingen wordt veranderd.

N.B. Maak voordat u het proximale anker uit de huls haalt en plaatst,waar nodig arteriogrammen om de relevante arteriële afmetingen en flow te beoordelen. Als een significante invloed op de arteriële afmetingen of flow niet wordt opgelost door de spanning gedeeltelijk te verminderen, moet de spanning op het implantaat worden opgeheven om de arteriële afmetingen te herstellen. Vang het implantaat terug en verwijder het. Als de kransslagaderen worden afgeschermd door een deel van het CARILLON-hulpmiddel, kunt u overwegen arteriogrammen in een andere projectie te maken, zoals RAO caudaal, om de kransslagaderen en doorstroming afdoende te kunnen visualiseren. Deze manoeuvre vereist een zorgvuldige planning om te verzekeren dat de locatie van de tafel en beeldversterker naar dezelfde positie worden teruggezet wanneer u van RAO caudale positie teruggaat naar de LAO caudale positie, zodat het proximale anker op de beoogde locatie kan worden geplaatst.

N.B. Als het distale anker bij het opspannen wegglijdt, moet het implantaat worden teruggevangen en worden verwijderd (zie stap 5: Implantaat terugvangen).

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

l. Terwijl u de spanning op de handvatconstructie en/of de CMCS-plaatsingskatheter in stand houdt, ontvouwt u het proximale anker op de doelpositie in de coronaire sinus door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien. Pas de spanning zo nodig aan om het proximale anker op de doelpositie te houden. Blijf aan de regelknop draaien tot niet meer gedraaid kan worden (afbeelding 4.6).

Afbeelding 4.6: Regelknop draaien om het proximale anker te ontvouwen

Superseded

m. Vergrendel het proximale anker op de doellocatie in de coronaire sinus door de hulsknop in de richting van de vergrendelingspijl te draaien tot de huls het oogje van het proximale anker plat tegen de proximale krimpmof duwt. Trek de huls terug door de hulsknop in de tegenovergestelde richting van de vergrendelingspijl te draaien. Controleer of het oogje van het proximale anker in de vergrendelde positie tegen de proximale krimpmof blijft liggen. Om de vergrendeling van het proximale anker beter te kunnen visualiseren en bevestigen, kunt u overwegen om het proximale anker in LAO craniale projectie weer te geven. Draai de hulsknop zo nodig in de richting van de vergrendelingspijl om de huls nog eens op te voeren voor een nieuwe vergrendelingspoging (afbeelding 4.7).

Afbeelding 4.7: De hulsknop draaien om het proximale anker te vergrendelen

n. Hef alle externe spanning op het systeem op door de plaatsingskatheter voorzichtig bij de inbrenghuls op te voeren. Bevestig dat wanneer de overmatige externe spanning op het systeem is opgeheven, het implantaat niet migreert of van positie in de CS/GCS verandert.

o. Voer de volgende stappen uit voordat u het implantaat van de handvatconstructie ontkoppelt:

   i. Beoordeel de hemodynamische status van de patiënt en of de patiënt stabiel is.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

ii. Maak arteriogrammen om te bevestigen dat er geen significante invloed is op de linker- en rechterkransslagaderen.

WAARSCHUWING:	**Als de plaatsing van het implantaat een aanzienlijke verandering in het elektrocardiogram veroorzaakt, moet het implantaat worden teruggevangen en verwijderd.**
WAARSCHUWING:	**Als de plaatsing van het implantaat een aanzienlijke vermindering veroorzaakt van de afmetingen van een klinisch significante slagader moet het implantaat worden teruggevangen en verwijderd. Bevestig dat de afmetingen van de slagader terugkeren naar de afmetingen bij basislijn.**

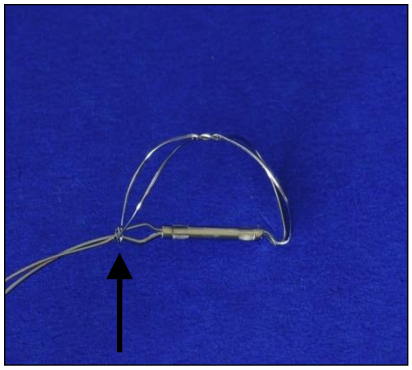
iii. Bevestig met behulp van meerdere fluoroscopische beelden dat beide ankers vergrendeld zijn.

U ziet een voorbeeld van een vergrendeld en een niet-vergrendeld anker in afbeelding 4.8 t/m 4.11.

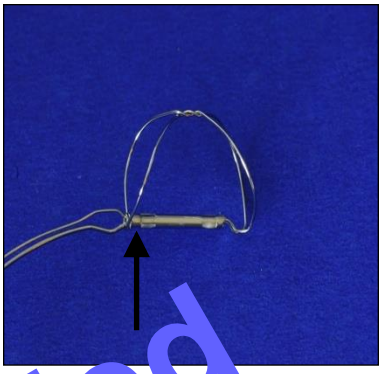
Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

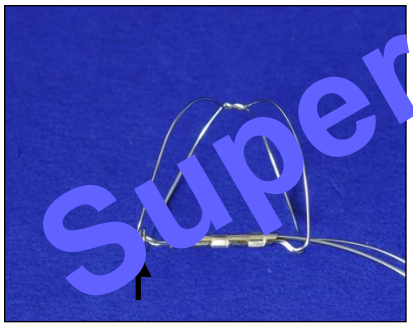


Afbeelding 4.8: Niet-vergrendeld distaal anker

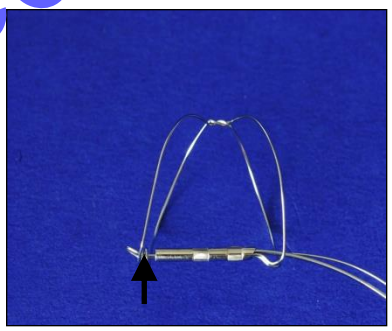


Afbeelding 4.9: Vergrendeld distaal anker

Superseded



Afbeelding 4.10: Niet-vergrendeld proximaal anker



Afbeelding 4.11: Vergrendeld proximaal anker

iv. Gebruik een echocardiogram om de vermindering van de mitralisklepregurgitatie te bepalen.

WAARSCHUWING:	**Het implantaat kan niet worden teruggevangen met de handvatconstructie als het eenmaal is ontkoppeld van de handvatconstructie.**

Overweeg het implantaat terug te vangen en te verwijderen, als uiteindelijk het implantaat niet in het beoogde deel van de coronaire sinus is geplaatst of als de vorm van de ankerdraden ernstig is vervormd (zie stap 5: Implantaat terugvangen).

p. Draai de rode ontgrendelingsbeveiliging in de richting van de pijl om het implantaat van het plaatsingssysteem te ontkoppelen, en verwijder de beveiliging van het handvat (afbeelding 4.12). Draai de ontgrendelknop vervolgens in de richting van de ontkoppelingspijl tot het implantaat geheel los is gekomen van de handvatconstructie (afbeelding 4.13).

Afbeelding 4.12: De ontgrendelingsbevestiging draaien en verwijderen

Afbeelding 4.13: De ontgrendelingsknop draaien om het implantaat van de handvatconstructie te ontkoppelen

q. Trek de handvatconstructie en de bevestigde CMCS-plaatsingskatheter uit de veneuze inbrenghuls. Voer het systeem niet meer op als het implantaat ontkoppeld is.

r. Verwijder het plaatsingssysteem.

5. Implantaat terugvangen

Indien de klinische omstandigheden dit noodzakelijk maken, kan het implantaat uit de vena coronaria worden teruggevangen en verwijderd **voordat** het wordt ontkoppeld van de handvatconstructie. Vang het implantaat terug en verwijder het als de werking, het uiterlijk of de uiteindelijke locatie van het implantaat onbevredigend is.

a. Als het proximale anker is uitgevouwen, draait u de hulsknop in de richting van de vergrendelingspijl tot de huls stevig tegen de krimpmof van het proximale anker ligt. Draai niet te vast aan. Ga dan verder met (b). Als het proximale anker nog niet is uitgevouwen, gaat u rechtstreeks naar (d).

b. Draai de regelknop in de richting van de witte pijl om de CMCS-plaatsingskatheter over de draden van het proximale anker op te voeren (afbeelding 5.1).

c. Trek de katheter vervolgens ongeveer 1 cm terug door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien, waardoor de tip van de proximale ankerdraden buiten de tip van de plaatsingskatheter komt. Dit wordt gedaan om te 'normaliseren' of om een eventuele inversie van de tip van de plaatsingskatheter te verwijderen voordat het distale anker wordt teruggehaald.

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

d. Om het distale anker terug te vangen, draait u de regelknop in de richting van de witte pijl om de CMCS-plaatsingskatheter op te voeren over de rest van het implantaat. Voorkom te hoge spanning op het systeem tijdens het terugvangen door de plaatsingskatheter handmatig op te voeren bij de inbrenghuls terwijl u aan de regelknop draait. De spanning op het systeem kan worden gecontroleerd aan de hand van de locatie van de krimpmof van het proximale anker ten opzichte van de cardiale anatomie.

Afbeelding 5.1 De regelknop draaien om het implantaat terug te vangen

Superseded

N.B. Indien u significante weerstand voelt bij het terugvangen van een anker, trekt u de katheter ongeveer 2 cm terug van het anker door de regelknop in de richting van de zwarte pijl te draaien. Oefen druk uit op de handvatconstructie of de CMCS-plaatsingskatheter om de hoek tussen de plaatsingskatheter en het anker recht te maken. Draai de regelknop vervolgens in de richting van de witte pijl om de plaatsingskatheter op te voeren om te beginnen met terugvangen van het anker. Zodra het anker begint in te vouwen, heft u de extra spanning op het systeem op door de plaatsingskatheter handmatig bij de inbrenghuls op te voeren. Ga vervolgens door met draaien aan de regelknop om het terugvangen te voltooien.

e. Zodra het hele implantaat zich in de CMCS-plaatsingskatheter bevindt, maakt u de cartridge los van de plaatsingskatheter en stabiliseert u de plaatsingskatheter. Trek aan de handvatconstructie om het implantaat volledig uit de plaatsingskatheter terug te trekken; de gebruikte plaatsingskatheter blijft in de vena coronaria en biedt als zodanig toegang tot de vena coronaria. Er kan een venogram worden gemaakt om te controleren of er sprake is van een veneuze dissectie. U kunt ook zodra het hele implantaat zich in de plaatsingskatheter bevindt, de handvatconstructie en de plaatsingskatheter samen door de veneuze inbrenghuls terugtrekken.

WAARSCHUWING:	**Als een venogram klinisch significante veneuze dissectie of perforatie aantoont na het terugvangen, mag niet nogmaals worden geprobeerd een implantaat te plaatsen**
WAARSCHUWING:	**Als na het terugvangen van het implantaat klinisch significant gedenudeerd veneus weefsel op een onderdeel van het CARILLON Mitral Contour System wordt aangetroffen, mag niet nogmaals worden geprobeerd een implantaat te plaatsen. Controleer de patiënt op pericardiale effusie.**

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

f. Indien nog een implantatieprocedure is gepland, herhaalt u de procedure met een nieuwe plaatsingskatheter, handvatconstructie en implantaat. De onderdelen van het CARILLON Mitral Contour System zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Indien de plaatsingskatheter na het terugvangen was achtergelaten in de vena coronaria, gebruikt u een andere voerdraad van de juiste lengte (bijv. een voerdraad met zachte tip van 0,89 mm (0,035 inch)) om de gebruikte katheter te verwijderen. Breng vervolgens een nieuwe CMCS-plaatsingskatheter in over een diagnostische katheter om de procedure opnieuw te proberen. Herhaal de implantatieprocedure, te beginnen met deel VIII, 3.

IX. Vervolgprocedures

Na de implantatie worden de volgende patiëntevaluaties geadviseerd:

- thoraxfoto of cinefluoroscopie om de juiste positie en integriteit van het implantaat te beoordelen;
- echocardiogram om de functie van het linkerventrikel (LV) en mitralisklepregurgitatie te beoordelen;
- elektrocardiogram (ECG) om een mogelijk myocardinfarct te beoordelen;
- anamnese om op symptomen van ischemie te controleren.

Superseded

X. Compatibiliteit met beeldvorming met magnetische kernspinresonantie (MRI): MR-veilig onder bepaalde voorwaarden

Bij niet-klinische testen is aangetoond dat het CARILLON XE2-implantaat MR-veilig is onder bepaalde voorwaarden, volgens de bewoordingen van de internationale ASTM-norm F2503. Het implantaat kan veilig onder de volgende omstandigheden worden gescand:

- Statisch magnetisch veld van 3,0 tesla
- Veld ruimtelijke gradiënt van 720 Gauss/cm
- Maximale, voor het gehele lichaam gemiddelde 'specific absorption rate' (SAR) van 2,9 W/kg voor een MRI-scan van 15 minuten

In niet-klinische tests produceerde het CARILLON XE2-implantaat een temperatuurstijging van 2,3 °C of minder bij een maximale absorptiesnelheid (SAR) voor het hele lichaam van 2,9 W/kg, bepaald via calorimetrie, per 15 minuten scannen in een MR-systeem met 3,0 tesla (3,0 tesla/128 MHz, Excite, HDX, software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).

De MR-beeldkwaliteit kan nadelig worden beïnvloed als het aandachtsgebied zich bevindt in exact hetzelfde gebied of relatief dicht bij de plaats van het CARILLON XE2-implantaat. Het kan daarom nodig zijn de parameters voor MRI-beeldvorming te optimaliseren, ter compensatie van de aanwezigheid van dit hulpmiddel. Artefacten traden als volgt op in de vorm van signaalhiaten:

Pulssequentie	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Grootte signaalhiaat	1.951 mm^2	384 mm^2	2.279 mm^2	644 mm^2
Vlakoriëntatie	Parallel	Loodrecht	Parallel	Loodrecht

XI. Sterilisatie

Het implantaat, de handvatconstructie, de plaatsingskatheter en meetkatheter worden steriel en niet-pyrogeen geleverd. Het implantaat bevindt zich in de cartridge en is bevestigd aan de handvatconstructie. De plaatsingskatheter en meetkatheter worden afzonderlijk verpakt. Alle systeemonderdelen zijn met ethyleenoxide gesteriliseerd en zijn UITSLUITEND VOOR EENMALIG GEBRUIK—NIET OPNIEUW STERILISEREN. Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

XII. Opslagvoorwaarden

Bewaar alle onderdelen van het CARILLON Mitral Contour System in hun opslagdozen op een koele en droge plaats.

Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

XIII. Informatie over het klinische onderzoek

6. Overzicht van klinische onderzoeken

Deze klinische evaluatie omvat een samenvatting van de resultaten van de prospectieve onderzoeken met het CARILLON Mitral Contour System.

De resultaten van het AMADEUS-onderzoek met een eerdere versie van het CARILLON Mitral Contour System zijn gepubliceerd in Circulation[1].

De klinische gegevens in dit deel omvatten informatie die is verkregen uit de klinische haalbaarheidsonderzoeken TITAN en TITAN II.

Superseded

Tabel 6.1: Samenvatting van de klinische onderzoeken TITAN en TITAN II

Naam en inschrijvingsdatums van het onderzoek	Type onderzoek	Naam van het hulpmiddel	Belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria	Eindpunten	Aantal centra en patiënten
TITAN [2] 2008 - 2009	Haalbaarheid. Prospectief, niet-gerandomiseerd, twee groepen Follow-up: baseline, 1, 6, 12 maanden en jaarlijks t/m 5 jaar	CARILLON XE2	**Inclusie**: • gedilateerde ischemische/niet-ischemische cardiomyopathie • matige tot ernstige functionele mitralisklepregurgitatie (2+ - 4+) • LVEF < 40% • NYHA-klasse II - IV • leeftijd 18-80 • stabiele HF-medicatie **Exclusie**: • ziekenhuisopname in de afgelopen drie maanden voor: ○ myocardinfarct, CABG-operatie, instabiele angina • ziekenhuisopname in de afgelopen 30 dagen voor coronaire angioplastiek • patiënten moeten naar verwachting binnen één jaar een	**Primaire**: Percentage ernstige ongewenste voorvallen (MAE) tot en met 30 dagen. MAE gedefinieerd als: • Overlijden • Myocardinfarct • Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is • Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie • Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	7 centra 53 intent-to-treat-patiënten 36 geïmplanteerde patiënten (gevolgd t/m 5 jaar) 17 Niet-geïmplanteerde patiënten (alleen gevolgd t/m 1 jaar)

[1] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Resultaten van het CARILLON-onderzoek met het mitrale annuloplastiekhulpmiddel in de Europese Unie. 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 © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Naam en inschrijvingsdatums van het onderzoek	Type onderzoek	Naam van het hulpmiddel	Belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria	Eindpunten	Aantal centra en patiënten
			hartoperatie ondergaan	**Belangrijkste secundaire**: • Mortaliteit t/m 5 jaar • Kwantitatieve MR • Maten van LV-functie • NYHA functionele klasse • Loopafstand in 6 minuten • Kwaliteit van leven (KCCQ)	

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Naam en inschrijvingsdatums van het onderzoek	Type onderzoek	Naam van het hulpmiddel	Belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria	Eindpunten	Aantal centra en patiënten
TITAN II 2011 - 2013	Haalbaarheid. Prospectief, bevestigend met één groep Follow-up: baseline, 1, 6 en 12 maanden	CARILLON mXE2	Dezelfde als voor TITAN	**Primaire**: Percentage ernstige ongewenste voorvallen (MAE) tot en met 30 dagen. MAE gedefinieerd als: • Overlijden • Myocardinfarct • Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is • Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie • Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel **Belangrijkste secundaire**: • Mortaliteit t/m 5 jaar • Kwantitatieve MR • Maten van LV-functie • NYHA functionele klasse • Loopafstand in 6 minuten	5 centra 36 intent-to-treat-patiënten 30 geïmplanteerde patiënten (alleen gevolgd t/m 1 jaar) 6 niet-geïmplanteerde patiënten (alleen gevolgd t/m 30 dagen)

Superseded

7. Klinisch TITAN-onderzoek

De resultaten van het TITAN-onderzoek zijn gepubliceerd in de **European Journal of Heart Failure**.[2]

Ontwikkeling van het klinisch TITAN-onderzoek

De primaire doelstelling van het TITAN-onderzoek was de evaluatie van de veiligheid van het plaatsen en implanteren van het CARILLON Mitral Contour System bij patiënten met FMR. Secundaire doelstellingen omvatten evaluatie van de veiligheid op lange termijn en evaluatie van de hemodynamische en klinische veranderingen. Hemodynamische veranderingen

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

werden gekarakteriseerd met behulp van echocardiografie. De klinische werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van veranderingen in de NYHA-classificatie, inspanningstolerantie en kwaliteit van leven.

Onafhankelijk toezicht

Het protocol, het formulier voor geïnformeerde toestemming en andere documentatie voor het onderzoek werden goedgekeurd door de van toepassing zijnde bevoegde instantie en de betreffende ethische commissies van de Europese lidstaat.
Dit onderzoek had een onafhankelijke commissie voor de controle van gegevens (DSMB). De DSMB heeft de veiligheidsgegevens getoetst tegen de vastgestelde criteria en in de context van veiligheidsgegevens die zijn verzameld; deze commissie heeft ook de doorlopende validiteit van het onderzoek getoetst. De DSMB heeft ook de frequentie van ongewenste voorvallen beoordeeld en evalueert of het onderzoek moet worden voortgezet wanneer onverwachte ongewenste voorvallen optreden. Als de veiligheidsgegevens leken aan te tonen dat schade wordt berokkend, had de DSMB het recht en de verantwoordelijkheid om het onderzoek te stoppen.

Statistische analyse

De in dit onderzoek verzamelde gegevens werden gedocumenteerd in samenvattingstabellen en lijsten met patiëntgegevens. De statistische significantie van toetsen wordt indien relevant gerapporteerd en kan worden gebruikt om geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde cohorts te vergelijken. Berekeningen werden uitgevoerd met SAS-versie 9.1.

De specifieke gebruikte statistische toets wordt in de voetnoten bij de betreffende tabellen en grafieken vermeld. Bij alle statistische tests werd uitgegaan van een tweezijdig significantieniveau van 0,05. Er was geen imputatie voor ontbrekende gegevens.

Resultaten van het klinische TITAN-onderzoek

Classificatie van patiënten

Hieronder staat het stroomschema met de patiëntclassificatie voor alle patiënten die aan de uiteindelijke deelnamecriteria hebben voldaan.

Definities:

Intent-to-Treat- (ITT) populatie: Volledig gekwalificeerde patiënten bij wie een poging werd gedaan de CARILLON te implanteren.

Populatie met geslaagde implantatie: Patiënten die permanent zijn geïmplanteerd, follow-up van vijf jaar.

Niet-geïmplanteerde populatie: Patiënten die bij het onderzoek werden ingeschreven en bij wie een poging werd gedaan de CARILLON te implanteren, maar die geen permanent implantaat hebben ontvangen.

LTFU: Onbereikbaar voor follow-up (Lost to Follow Up)

In totaal waren 53 patiënten volledig gekwalificeerd om een implantatieprocedure met de CARILLON te ondergaan en dit is de intent-to-treat-populatie (ITT-patiënten).

Zesendertig (36) patiënten werden met succes geïmplanteerd met het CARILLON Mitral Contour System (geïmplanteerde patiënten) voor een percentage geslaagde implantaties van 68%.

Van de 36 geïmplanteerde patiënten:

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

- Voor zesentwintig (26) patiënten was slechts één poging nodig om voldoende MR-reductie te bewerkstelligen zonder beschadiging van de kransslagader, hetgeen heeft geleid tot permanente plaatsing van het CARILLON-hulpmiddel.
- Voor tien (10) patiënten was meer dan één poging nodig om aan de vereisten voor permanente plaatsing te voldoen.

Zeventien (17) patiënten voldeden niet aan de criteria voor een geslaagde implantatie (geen MR-reductie en/of beschadiging van de kransslagader) en kregen geen permanent implantaat (niet-geïmplanteerde patiënten).

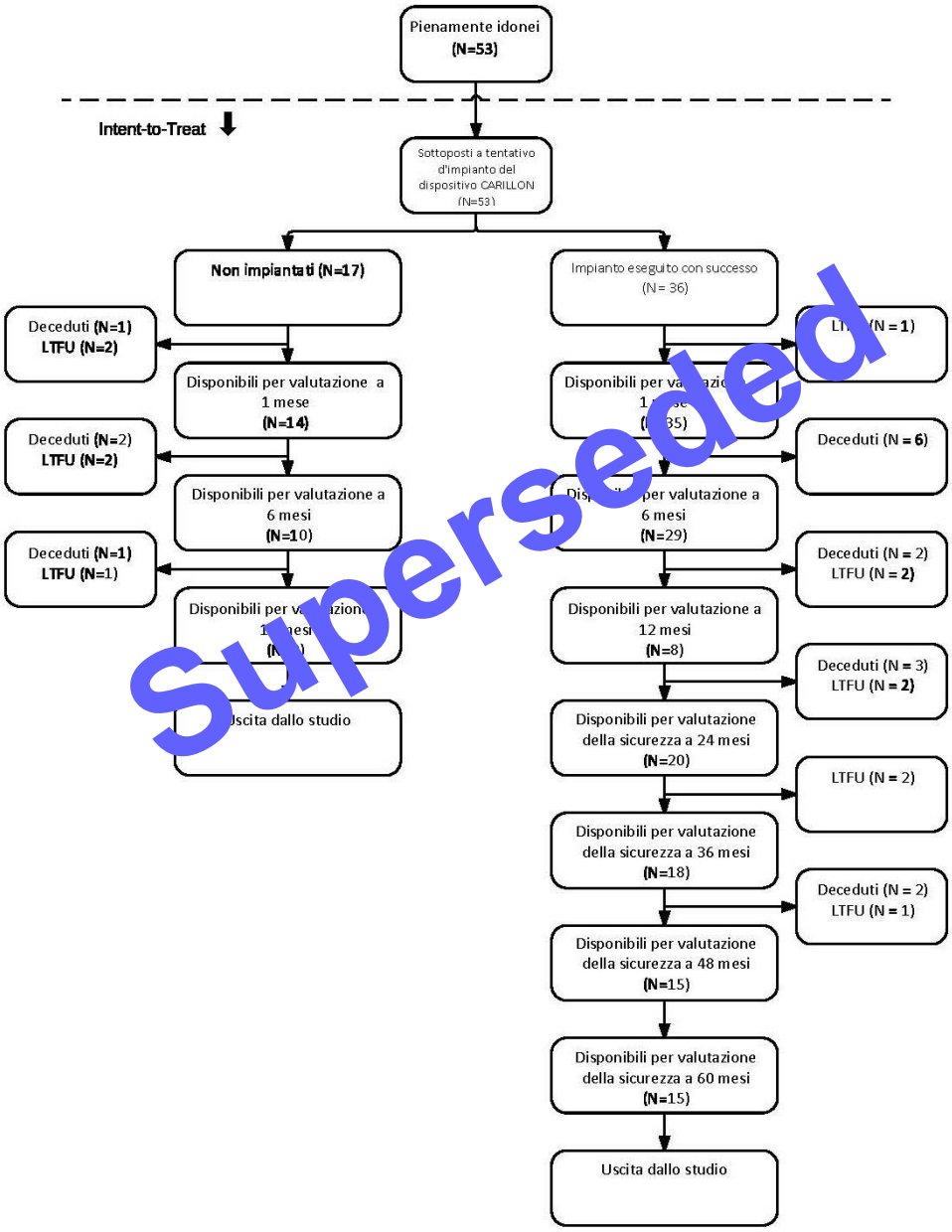
Van de 17 niet-geïmplanteerde patiënten:

- Negen (9) patiënten kregen geen permanent implantaat vanwege een in het protocol gespecificeerde reden - onvoldoende periprocedurele MR-reductie - gedefinieerd als een reductie van een of meer graden in MR voor ten minste één echocardiografische MR-parameter (vena contracta, regurgitatievolume, effectief regurgitatieoppervlak of MR-jetoppervlak/oppervlaklinkeratrium) ten tijde van de procedure.
- Zeven (7) patiënten kregen het hulpmiddel niet vanwege beschadiging van een kransslagader.
- Eén (1) patiënt had zowel geen MR-reductie als beschadiging van een kransslagader waardoor permanente plaatsing van het hulpmiddel uitgesloten was.

Superseded

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

Afbeelding 7.1: Patiëntclassificatie TITAN-onderzoek

Demografische gegevens patiënt

De belangrijkste demografische gegevens van de geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten staan samengevat in tabel 7.1.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Tabel 7.1: Belangrijkste demografische kenmerken

Patiëntkenmerk	Geïmplanteerde patiënten (N=36)	Niet-geïmplanteerde patiënten (N=17)	p-waarde*
Leeftijd, gemiddelde (SD), jr	62 (13)	63 (13)	0,95
Geslacht, n (%), mannelijk			
Man	27 (75)	14 (82)	0,73
NYHA-classificatie, % (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 minuten lopen, gemiddelde (SD), meter	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Medische voorgeschiedenis, n (%)			
Voorgeschiedenis van diabetes	6 (16,7%)	5 (29,4%)	0,30
Voorgeschiedenis van angina	16 (44,4%)	9 (52,9%)	0,77
Voorgeschiedenis van CAD	22 (61,1%)	12 (70,6%)	0,56
Voorgeschiedenis van CABG	12/22 (54,5%)	4/12 (33,3%)	0,30
Aantal opnamen vanwege HF in de afgelopen 12 maanden, gemiddelde (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Echoparameter, gemiddelde (SD)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Diameter mitralisklepring, cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
LVEF, gemiddeld % (SD)	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Ordinale variabelen werden geëvalueerd met behulp van de gemiddelde score op de Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH) toets; dichotome variabelen werden geëvalueerd met behulp van Fisher's test, en continue variabelen werden geëvalueerd met behulp van de t-toets en Wilcoxon's rangsomtoets.

Superseded

Het merendeel van de patiënten was mannelijk, NYHA-klasse III, met een afstand na zes minuten lopen die consistent is met matig hartfalen. Er was geen statistisch verschil in comorbiditeiten tussen de twee patiëntcohorten. Er waren geen significante verschillen in echoparameters tussen de geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten.

Kenmerken van het CARILLON-hulpmiddel en de procedure

In tabel 7.2 staat het algehele succes van het hulpmiddel, de implantatie en de procedure.

Succes van de implantatie was gedefinieerd als:

- Geslaagde permanente implantatie van het experimentele CARILLON-hulpmiddel en werd verder onderverdeeld in gevallen waarvoor slechts één poging nodig was en gevallen waarvoor meer dan één poging nodig was.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Het totale succes van het implantaat was 68%: 36 van 53 patiënten kregen een permanent implantaat. Hierbij moet echter worden aangetekend dat in 9 van de 17 gevallen waarin geen CARILLON-hulpmiddel werd geïmplanteerd, dit te wijten was aan een in het protocol gespecificeerde rationale voor verwijdering van het hulpmiddel, namelijk, als geen MR-reductie van één graad werd bereikt. In slechts 8 gevallen werd een implantaat teruggehaald en niet geïmplanteerd vanwege beschadiging van een kransslagader.

In 72% van de geïmplanteerde gevallen (26/36) kon het hulpmiddel MR reduceren en bij de eerste poging worden geïmplanteerd. In de overige 10 gevallen kon het hulpmiddel goed worden teruggehaald (vanwege een gebrek aan MR-reductie of beschadiging van een kranslagader) en resulteerde (een) daaropvolgende poging(en) in een MR-resultaat dat voldoende was voor permanente implantatie.

Superseded

Tabel 7.2: Succespercentage van het hulpmiddel en de procedure

Patiëntkenmerken	Intent-to-Treat-populatie (N=53)
Succes van implantaat	67,9% (36/53)
Bij eerste poging	72,2% (26/36)
> 1 poging nodig	27,8% (10/36)

Veiligheid – Ernstige ongewenste voorvallen

Belangrijke ongewenste voorvallen zijn specifiek gerelateerd aan de veiligheid van het CARILLON Mitral Contour System. Deze ongewenste voorvallen werden aangeduid als ernstige ongewenste voorvallen (MAE). Veiligheid werd geëvalueerd als het percentage MAE's na 30 dagen (of de datum van ontslag uit het ziekenhuis, welk van beide later was), gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van:

- Overlijden
- Myocardinfarct
- Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is
- Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie
- Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel (bijv. infectie/septikemie in verband met hulpmiddel)

Het percentage MAE's na 30 dagen voor de ITT-populatie staat in tabel 7.3.

Tabel 7.3: Belangrijkste veiligheidsresultaten na 30 dagen – Intent-to-treat-populatie

Primair veiligheidseindpunt tot en met 30 dagen follow-up (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)	Intent-to-Treat-populatie (N=53)	Kaplan-Meier percentage voorvallen	Kaplan-Meier 95%-BI
Ernstige ongewenste voorvallen:	**1,9% (1/53)**	**98,1%**	**87,4% - 99,7%**
Overlijden	1,9% (1/53)		
Myocardinfarct	0% (0/53)		
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	0% (0/53)		
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	0% (0/53)		

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Primair veiligheidseindpunt tot en met 30 dagen follow-up (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)	Intent-to-Treat-populatie (N=53)	Kaplan-Meier percentage voorvallen	Kaplan-Meier 95%-BI
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	0% (0/53)		

* ITT-patiënten zijn alle patiënten die bij het onderzoek werden ingeschreven en bij wie een poging werd gedaan de CARILLON te implanteren.

Na 30 dagen bedroeg het MAE-percentage 1,9% (1/53) in de ITT-populatie. Dit betrof een sterfgeval van een patiënt met een LVEF van 32,5% en MR-graad van 4, die transiënte asystolie had tijdens de toegang tot de CS vóór een niet-geslaagde plaatsing van het CARILLON-hulpmiddel op 24 april 2008. De patiënt ontwikkelde hartfalen en overleed op 2 mei 2008 ten gevolge van multipel orgaanfalen. Dit MAE-voorval werd beoordeeld door de DSMB en werd aangemerkt als een non-cardiaal operatief sterfgeval dat verband hield met de procedure.

In tabel 7.4 staan de belangrijkste veiligheidsresultaten (MAE-percentage na 30 dagen), gescheiden in geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde groepen. De resultaten laten zien dat het MAE-percentage na 30 dagen in de geïmplanteerde populatie 0% (0/36) was.

Superseded

Tabel 7.4: Belangrijkste veiligheidsresultaten na 30 dagen – Vergelijking tussen geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten

Primair veiligheidseindpunt tot en met 30 dagen follow-up (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)*	Patiënten met geslaagde implantatie (N=36) — Percentage				Niet-geïmplanteerde populatie (N=17) — Percentage				p-waarde***
	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal	95%-BI**	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal	95%-BI**	
Ernstige ongewenste voorvallen:	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
Overlijden	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
Myocardinfarct	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%]	
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	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%]	
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	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%]	
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	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 gegevens in de tabel hebben betrekking op alle patiënten met een geslaagde implantatie en met een follow-up na 30 dagen (gedefinieerd als patiënten met ten minste 24 dagen follow-up) of patiënten met een geslaagde implantatie die 30 dagen na de procedure of vóór ontslag uit het ziekenhuis een MAE hebben gehad.
** 95%-BI werd berekend voor totale percentages patiënten met een geslaagde implantatie en voor de niet-geïmplanteerde populatie.
*** Vergelijking van de geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde populaties. De p-waarde van Fisher's test werd berekend voor de vergelijking van het totale percentage patiënten dat tot en met 30 dagen een MAE had.

Het MAE-percentage na 12 maanden (365 + 30 dagen) voor geïmplanteerde patiënten was 27,8% (10/36); hiertoe behoorden acht (8) sterfgevallen en twee (2) MI's zonder elevatie van het ST-segment (tabel 7.5). Het MAE-percentage na 12 maanden voor niet-geïmplanteerde

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

patiënten was 23,5% (4/17); hiertoe behoorden vier sterfgevallen. Er was geen statistisch significant verschil in het totale MAE- of het mortaliteitspercentage tussen de twee patiëntpopulaties.

Tabel 7.5: Veiligheidsresultaten op lange termijn – Vergelijking tussen geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten na 1 jaar

MAE's tot en met 365 dagen follow-up (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)	Patiënten met geslaagde implantatie (N=36) Percentage				Niet-geïmplanteerde populatie (N=17) Percentage				p-waarde***
	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal	95%-BI**	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal	95%-BI**	
Ernstige ongewenste voorvallen:	0% (0/36)	2,8% (1/36)	27,8% (10/36)	[14,2% - 2…]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5% (4/17)	[6,8% - 49,9%]	1,0000
Overlijden	0% (0/36)	2,8% (1/36)	22,2% (8/36)	[11,1% - 39,2%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5% (4/17)	[6,8% - 49,9%]	1,0000
Myocardinfarct	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%]	
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	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%]	
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	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%]	
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	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%]	

Superseded

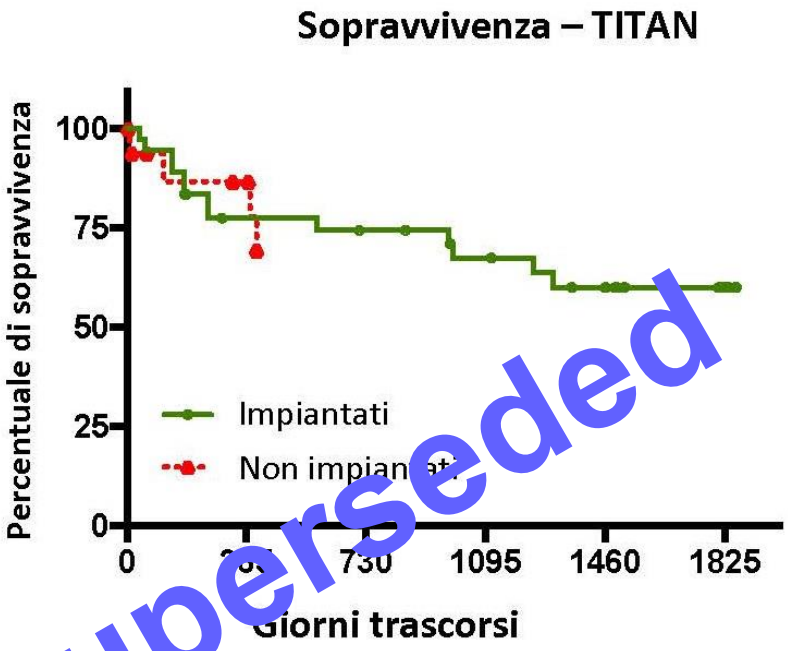
*De gegevens in de tabel hebben betrekking op alle patiënten met een follow-up na 365 dagen of patiënten die 365 ± 30 dagen na de procedure een MAE hebben gehad.
** 95%-BI werd berekend voor het totale percentage patiënten met een geslaagde implantatie en voor de niet-geïmplanteerde populatie.
*** Vergelijking van de geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde populaties. De p-waarde van Fisher's test werd berekend voor de vergelijking van het totale percentage patiënten dat tot en met 365 ± 30 dagen een MAE had.

Na de follow-up na één jaar zijn er in de geïmplanteerde populatie nog slechts vijf extra sterfgevallen geweest.

- Twee (2) van deze sterftegevallen traden op na de follow-up na 2 jaar en drie (3) sterftegevallen deden zich voor na de follow-up na 3 jaar.
- Drie (3) van deze sterfgevallen werden aangemerkt als geen verband houdend met het hulpmiddel. In de overige twee (2) sterfgevallen heeft de familie van de patiënt de doodsoorzaak, ondanks vele verzoeken, niet bekendgemaakt.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

Afbeelding 7.2: Overlevingscurve TITAN

Afgezien van mortaliteit waren er geen andere ernstige ongewenste voorvallen op lange termijn, met name waren er geen late myocardinfarcten tot en met het einde van de follow-up van het onderzoek.

Aan het einde van de follow-up van 5 jaar waren van de oorspronkelijke 36 geïmplanteerde patiënten:

- 15 patiënten nog in leven
- 13 patiënten overleden
- 8 patiënten waren onbereikbaar voor follow-up (1 na 1 maand, 2 na 12 maanden, 2 na 18 maanden, 2 na 36 maanden en 1 na 48 maanden)

Integriteit van het hulpmiddel

De inschrijving van patiënten voor het TITAN-onderzoek werd afgerond in februari 2009 en de verzameling van follow-upgegevens eindigde in februari 2014.

Cardiac Dimensions constateerde problemen met de integriteit van het hulpmiddel (gebroken ankerdraden) in een klein percentage van de patiënten die in het TITAN-onderzoek met het CARILLON XE2-hulpmiddel werden geïmplanteerd. Gebroken ankerdraden vormen een potentieel risico en dit staat duidelijk in het protocol, de gebruiksaanwijzing en het formulier voor geïnformeerde toestemming voor het TITAN-onderzoek.

Het verlies aan integriteit van het hulpmiddel is niet in verband gebracht met ongewenste klinische voorvallen en bij 5 van de 9 patiënten blijven CARILLON-hulpmiddelen met breuken geïmplanteerd tot en met de follow-up na 5 jaar zonder dat er vanwege de breuk ongewenste voorvallen zijn geconstateerd. Werkzaamheidsgegevens

Dit analyserapport bevat werkzaamheidsgegevens voor alle patiënten (geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde) tot en met de evaluatie bij de follow-up na 12 maanden.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op MR-evaluaties

In de geïmplanteerde groep was de diameter van de mitralisklepring (gemeten in het anteroseptale-posterolaterale vlak) na 1 maand aanzienlijk afgenomen, te weten 13,5% ten opzichte van baseline. Deze afname in de ringdiameter was bij de follow-up na 6 en 12 maanden nog steeds aanwezig.

De niet-geïmplanteerde groep vertoonde daarentegen geen verandering of een lichte toename in de ringdiameter bij de follow-up na 12 maanden. Het verschil in verandering in ringdiameter tussen de groepen was in hoge mate statistisch significant ($p < 0,001$) voor alle follow-upmomenten.

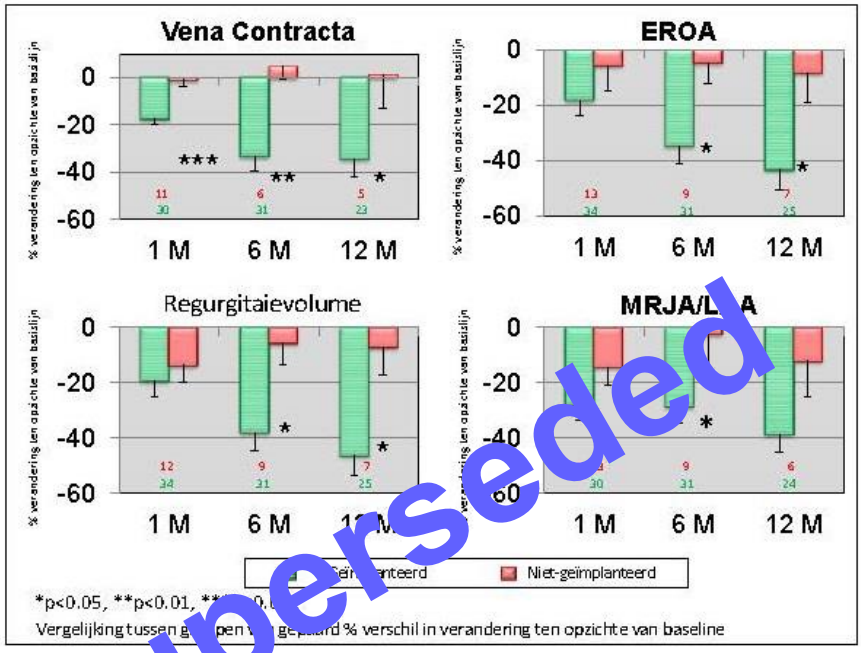
Superseded

Afbeelding 7.3: Diameter mitralisklepring – Geïmplanteerde vs. niet-geïmplanteerde patiënten

De vier belangrijkste echocardiografische indices van MR – effectief regurgitatieoppervlak (EROA), vena contracta, regurgitatievolume (RV) en regurgitatiefractie (RF) – vertoonden alle een afname tussen baseline en 1 maand, variërend van -17% tot -28%. Deze parameters waren alle na 12 maanden verder afgenomen (variërend van -34% tot -46%). De niet-geïmplanteerde groep vertoonde daarentegen een toename in alle MR-parameters.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

Afbeelding 7-4: Parameters mitralisklepring – Geïmplanteerde vs. niet-geïmplanteerde patiënten

De algemene MR-graad in de geïmplanteerde groep verbeterde ten opzichte van baseline. Bij baseline had 81% van de patiënten een MR-graad van 3+ of 4+; na 1 maand was dit afgenomen tot slechts 45% en na 12 maanden tot slechts 20%. Na 12 maanden had het merendeel van de patiënten (80%) nu een MR-graad van 2+ of beter. Opmerkelijk was dat 12% (3/25) van de patiënten in de geïmplanteerde groep na 12 maanden geen of slechts een zeer kleine hoeveelheid MR vertoonde (MR-graad 0).

Geen van de geïmplanteerde patiënten gaf bij een van de follow-upintervallen blijk van enige indicatie van systolische anterieure beweging of van mitralisklepstenose

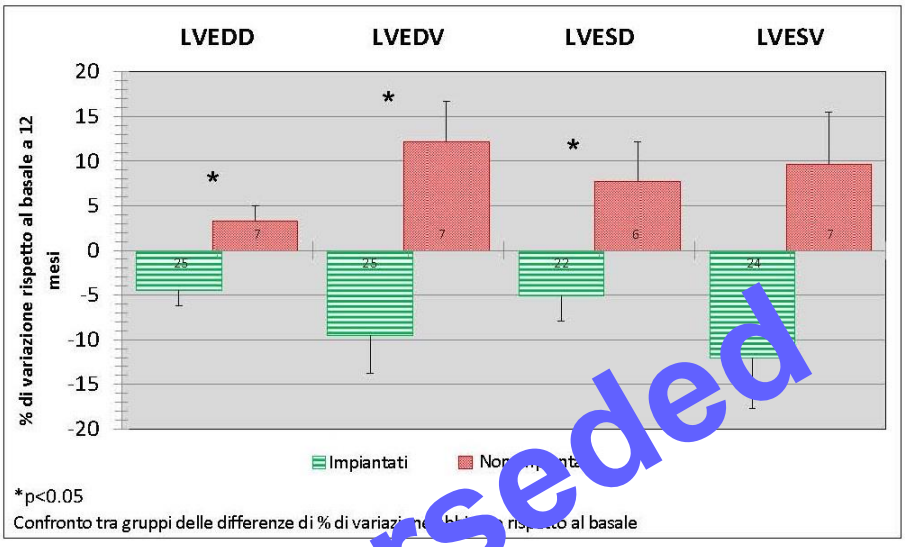
Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op hemodynamische evaluaties

Het gemiddelde linksventriculaire einddiastolische en eindsystolische volume nam in de geïmplanteerde groep ten opzichte van baseline af, met de grootste afname na 12 maanden van respectievelijk -9,5% en -12,1%. Dit werd weerspiegeld in een toename in de linksventriculaire ejectiefractie van 18,7% na 12 maanden. Deze veranderingen duiden op reverse remodeling van het linkerventrikel als reactie op de reductie in mitralisklepregurgitatie.

De niet-geïmplanteerde groep vertoonde daarentegen na 12 maanden een verdere toename in zowel het linksventriculaire einddiastolische als het eindsystolische volume van respectievelijk 12,2% en 9,6%, kenmerkend voor progressief hartfalen.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

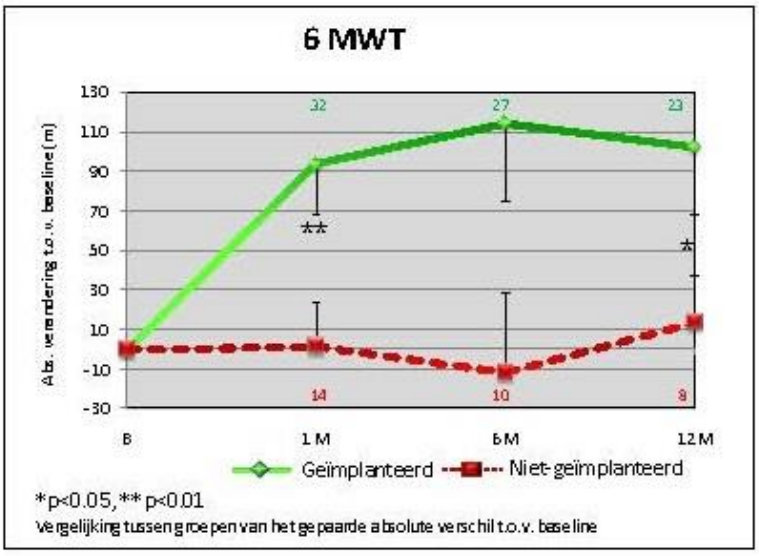
Afbeelding 7.5: Afmetingen linkerventrikel – Geïmplanteerde vs. niet-geïmplanteerde patiënten

Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op functionele evaluaties

De effecten van het CARILLON Mitral Contour System op de verbetering in functionele prestaties worden toegeschreven aan de hand van de verandering in NYHA-klasse, inspanningstolerantie zoals gemeten met de looptest van zes minuten (6MWT) en kwaliteit van leven (QoL), zoals geëvalueerd met behulp van de KCCQ-score.

6MWT

In de geïmplanteerde groep vertoonde de 6MWT op alle tijdpunten een aanzienlijke verbetering. De gemiddelde absolute toename in loopafstand na 1 maand, 6 maanden en 12 maanden was vergeleken met baseline respectievelijk 93,7 meter (toename van 34,5%), 114,6 meter (toename van 40,1%) en 102,5 meter (toename van 36,7%).



Afbeelding 7.6: Afstand na 6 minuten lopen – Geïmplanteerde vs. niet-geïmplanteerde patiënten

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

De niet-geïmplanteerde cohort vertoonde daarentegen een gemiddelde absolute verandering ten opzichte van baseline van slechts 1,8 meter (toename van 3,2%) na 1 maand, een afname in de loopafstand van 11,5 meter (5,4%) na 6 maanden en een toename van 13,9 meter (1,4%) na 12 maanden, hetgeen aangeeft dat de niet-geïmplanteerde groep geen verbetering in inspanningscapaciteit had.

NYHA

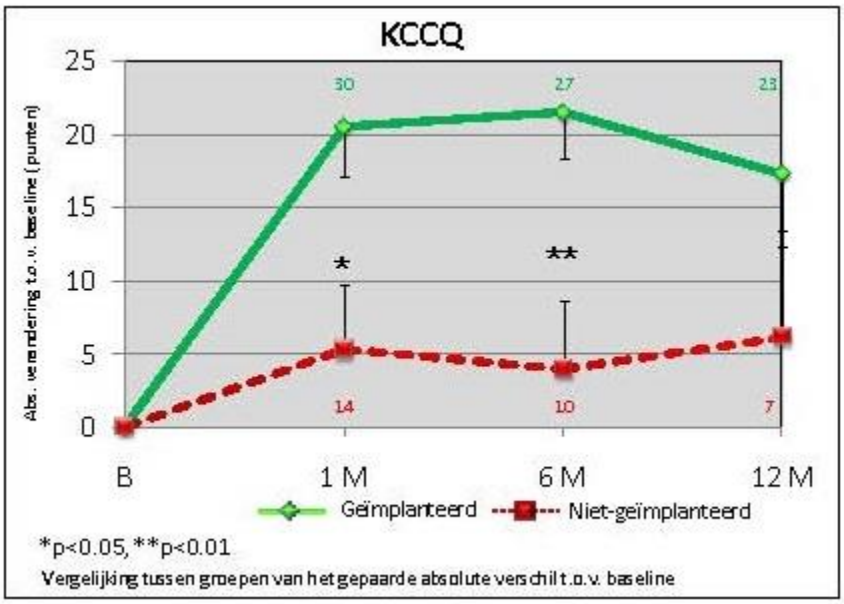
In de geïmplanteerde groep verbeterde de NYHA-klasse ten opzichte van baseline, zodat na 1 maand 84,4% van de patiënten een verbetering vertoonde van ten minste één NYHA-klasse; deze verbetering hield na 6 en 12 maanden stand en bedroeg respectievelijk 75,9% en 76%, en de patiënten genoten dus nog steeds van een verbetering in NYHA-klasse van één klasse.

Van de niet-geïmplanteerde groep vertoonde daarentegen slechts 15,4% van de patiënten na 1 maand een verbetering van één NYHA-klasse; slechts 40% vertoonde een verbetering na 6 maanden en 62,5% vertoonde een verbetering na 12 maanden. Het percentage verbetering na 12 maanden is vermoedelijk een afspiegeling van het lage aantal evalueerbare waarden.

KCCQ

De KCCQ-gegevens, een afspiegeling van de kwaliteit van leven van deze patiënten, vertoonden een gemiddelde verbetering van 20 punten, een verbetering van 109% na 1 maand, die stand hield na 6 (21,5 punten, verbetering van 73%) en 12 maanden (17,3 punten, verbetering van 62%). De niet-geïmplanteerde cohort vertoonde daarentegen na 1 maand slechts een verbetering van 3 punten zonder verdere verandering na 6 (verandering van 4 punten) en 12 maanden (verandering van 6 punten).

Superseded



Afbeelding 7.7: KCCQ-score (QoL-evaluatie) – Geïmplanteerde vs. niet-geïmplanteerde patiënten

8. Klinisch TITAN II-onderzoek

Het TITAN II-onderzoek werd opgezet als bevestigend onderzoek ter evaluatie van het gemodificeerde CARILLON-hulpmiddel. Met name om vast te stellen of het gemodificeerde hulpmiddel het aantal gevallen waarin de integriteit van het hulpmiddel verloren gaat, kan

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

oplossen of beperken met instandhouding van de verbeteringen in mitralisklepregurgitatie, waardoor gelijktijdig verbeteringen in functionele prestaties en de linksventriculaire hemodynamiek kunnen worden bereikt, zoals in het TITAN-onderzoek.

Ontwikkeling van het klinische TITAN II-onderzoek

Net als bij het TITAN-onderzoek was de primaire doelstelling van het TITAN-onderzoek de evaluatie van de veiligheid van het plaatsen en implanteren van het CARILLON-hulpmiddel in de coronaire sinus/grote hartslagader van patiënten met functionele mitralisklepregurgitatie. De secundaire doelstellingen waren vaststelling van de veiligheid van het hulpmiddel op lange termijn en het effect van het hulpmiddel op de hemodynamische parameters en het functioneren van de patiënt.

Toezicht op de veiligheid van het onderzoek

Dit onderzoek had een onafhankelijke commissie voor de controle van gegevens (DSMB). De DSMB heeft de veiligheidsgegevens getoetst tegen de vastgestelde criteria en in de context van andere veiligheidsgegevens die tot nu toe zijn verzameld en de doorlopende validiteit van het onderzoek. De DSMB heeft ook de frequentie van ongewenste voorvallen beoordeeld en geëvalueerd of het onderzoek moet worden voortgezet wanneer onverwachte ongewenste voorvallen waren opgetreden.

Superseded

Statistische analyse

De in dit onderzoek verzamelde gegevens werden gedocumenteerd in samenvattingstabellen en lijsten met patiëntgegevens. De statistische significantie van toetsen wordt indien relevant gerapporteerd. Er was geen imputatie voor ontbrekende gegevens.

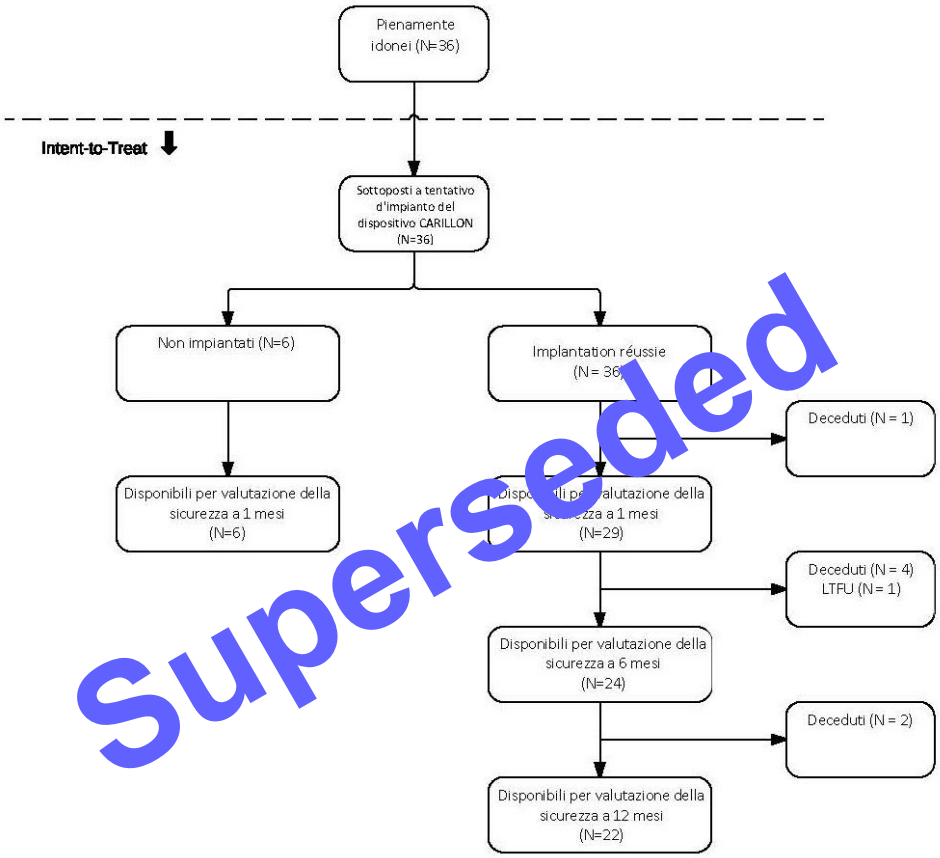
Resultaten van het klinisch TITAN II-onderzoek

Classificatie van patiënten

Hieronder in afbeelding 8.1 staat het stroomschema met de patiëntclassificatie voor alle patiënten die zijn ingeschreven bij het TITAN II-onderzoek.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Superseded

Afbeelding 8.1: Patiëntclassificatie TITAN II-onderzoek

De intent-to-treat-populatie (ITT-patiënten) bestond in totaal uit 36 patiënten. Van deze werden 30 patiënten met succes geïmplanteerd met het CARILLON Mitral Contour System (geïmplanteerde patiënten) voor een percentage geslaagde implantaties van 83%; 6 patiënten kregen geen permanent implantaat (niet-geïmplanteerde patiënten). Niet-geïmplanteerde patiënten werden tot hun ontslag gevolgd en tot 30 dagen geëvalueerd op ongewenste voorvallen voordat ze uit het onderzoek werden verwijderd. Geïmplanteerde patiënten werden tot de in het protocol gespecificeerde duur van 12 maanden gevolgd.

Van de 30 geïmplanteerde patiënten:

- Voor tweeëntwintig (22) patiënten was slechts één poging nodig om voldoende MR-reductie te bewerkstelligen zonder beschadiging van de kransslagader, hetgeen heeft geleid tot permanente plaatsing van het CARILLON-hulpmiddel.
- Voor zeven (7) patiënten was meer dan één implantatiepoging nodig om aan de vereisten voor permanente plaatsing te voldoen.
- Voor één (1) patiënt waren drie implantatiepogingen nodig om aan de vereisten voor permanente plaatsing te voldoen.

Van de 6 niet-geïmplanteerde patiënten:

- Voor drie (3) patiënten was één implantatiepoging nodig, maar kregen het hulpmiddel niet vanwege beschadiging van een kransslagader.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Van de overige drie (3) patiënten ondergingen twee (2) patiënten twee implantatiepogingen en had één patiënt drie implantatiepogingen. Geen van deze patiënten kreeg het hulpmiddel vanwege beschadiging van een kransslagader.

Demografische gegevens patiënt

De belangrijkste demografische gegevens van de geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten staan samengevat in tabel 8.1.

Tabel 8.1: Belangrijkste demografische kenmerken

Patiëntkenmerk	Geïmplanteerde patiënten (N=30)	Niet-geïmplanteerde patiënten (N=6)
Leeftijd, gemiddelde en SD, jr	70,3 ± 8	72,0 ± 7,6
Geslacht, n (%), mannelijk		
Man	70,0% (21/30)	50,0% (3/6)
NYHA-classificatie, % (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 minuten lopen, gemiddelde en SD, meter	294,07 ± 82,59 (29)	258,33 ± 108,38 (6)
Medische voorgeschiedenis, n (%)		
Voorgeschiedenis van diabetes	30,0% (9/30)	33,3% (2/6)
Voorgeschiedenis van hypertensie	70,0% (21/30)	66,7% (4/6)
Voorgeschiedenis van CAD	60,0% (18/30)	33,3% (2/6)
Voorgeschiedenis van CABG	38,9% (7/18)	0,0% (0/2)
Ischemische cardiomyopathie	60,0% (18/30)	50,0% (3/6)
Aantal opnamen vanwege HF in de afgelopen 12 maanden, gemiddelde (SD)	1,48 ± 1,19 (27)	1,75 ± 1,7 (4)

Superseded

Het merendeel van de patiënten van mannelijk, NYHA-klasse III, met een afstand na zes minuten lopen die consistent is met een patiëntenpopulatie met matig hartfalen.

Kenmerken van het CARILLON-hulpmiddel en de procedure

In tabel 8.2 staat het algehele succes van het hulpmiddel, de implantatie en de procedure.

Succes van de implantatie was gedefinieerd als:

- Geslaagde permanente implantatie van het experimentele CARILLON-hulpmiddel en werd verder onderverdeeld in gevallen waarvoor slechts één poging nodig was en gevallen waarvoor meer dan één poging nodig was.

Het totale succes van het implantaat was 83%: 30 van 36 patiënten kregen een permanent implantaat. In 73% van deze gevallen (22/30) kon het hulpmiddel MR reduceren en bij de eerste poging worden geïmplanteerd. In de overige 8 gevallen kon het hulpmiddel goed worden teruggehaald (vanwege beschadiging van een kranslagader) en resulteerde (een)

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

daaropvolgende poging(en) in een MR-resultaat dat voldoende was voor permanente implantatie.

Tabel 8.2: Succespercentage van het hulpmiddel en de procedure

Patiëntkenmerken	Intent-to-Treat-populatie (N=36)
Succes van implantaat	83,3% (30/36)
Bij eerste poging	73,3% (22/30)
> 1 poging nodig	26,7% (8/30)

Bij de 36 patiënten die de implantatieprocedure ondergingen, konden in totaal 47 pogingen tot plaatsing van het hulpmiddel plaats. In de geïmplanteerde populatie was voor acht (8) van de 30 patiënten (27%) meer dan één poging nodig. In de niet-geïmplanteerde populatie was voor twee (2) van de 6 patiënten (33%) meer dan een poging nodig.

Superseded

Veiligheid – Ernstige ongewenste voorvallen

Belangrijke ongewenste voorvallen zijn specifiek gerelateerd aan de veiligheid van het CARILLON Mitral Contour System. Deze ongewenste voorvallen werden aangeduid als ernstige ongewenste voorvallen (MAE). Veiligheid werd geëvalueerd als het percentage MAE's na 30 dagen (of datum van ontslag uit het ziekenhuis, welk van beide later was), gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van:

- Overlijden
- Myocardinfarct
- Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is
- Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie
- Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel (bijv. infectie/septikemie in verband met het hulpmiddel).

Het percentage MAE's na 30 dagen voor de ITT-populatie staat in tabel 8.3.

Tabel 8.3: Belangrijkste veiligheidsresultaten – Intent-to-treat-populatie

Primair veiligheidseindpunt: < 30 dagen na de procedure (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)	Intent-to-Treat-populatie (N=36)
Ernstige ongewenste voorvallen:	**2,8% (1/36)**
Overlijden	2,8% (1/36)
Myocardinfarct	0% (0/26)
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	0% (0/36)
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	0% (0/36)
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	0% (0/36)

* ITT-patiënten zijn alle patiënten die bij het onderzoek werden ingeschreven en bij wie een poging werd gedaan de CARILLON te implanteren (niet-geïmplanteerde en geïmplanteerde patiënten).

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Na 30 dagen bedroeg het MAE-percentage 2,8% (1/36) in de ITT-populatie. Dit bestond uit één sterfgeval (patiënt 802-001) van een patiënt met een voorgeschiedenis van ischemische cardiomyopathie, NYHA-klasse III, atriumfibrilleren, ICD-implantaat, CABG, myocardinfarct, roken en hyperlipidemie. Het CARILLON-hulpmiddel werd met succes op 28 maart 2012 geplaatst. De patiënt overleed op 14 april 2012 aan een GI-infectie/ontsteking, die in combinatie met het bestaande ernstige hartfalen, eerdere verminderde nierfunctie en afgenomen cardiale reserve van de patiënt een decompensatio cordis veroorzaakte, die uiteindelijk tot het overlijden van de patiënt leidde. Het ongewenste voorval werd beoordeeld als geen verband houdend met de procedure of het hulpmiddel.

In tabel 8.4 staan de belangrijkste veiligheidsresultaten (MAE-percentage na 30 dagen), gescheiden in geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde groepen. De resultaten laten zien dat het MAE-percentage na 30 dagen in de geïmplanteerde populatie 3,3% (1/30) was. Er waren geen MAE's in de niet-geïmplanteerde populatie tot en met de follow-up na 30 dagen. De CARILLON-procedure heeft dus een zeer goed veiligheidsprofiel.

Superseded

Tabel 8.4: Belangrijkste veiligheidsresultaten – Vergelijking tussen geïmplanteerde en niet-geïmplanteerde patiënten

Primair veiligheidseindpunt: < 30 dagen na de procedure (of datum van ontslag uit het ziekenhuis)	Patiënten met geslaagde implantatie (N=30)			Niet-geïmplanteerde populatie* (N=6)		
	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal
Ernstige ongewenste voorvallen:	**0% (0/30)**	**0% (0/30)**	**5,9% (1/30)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**
Overlijden	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)
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

Het totale MAE-percentage (alle MAE's tot de sluitingsdatum voor dit rapport) voor geïmplanteerde patiënten staat in tabel 8.5. Het MAE-percentage op lange termijn bij geïmplanteerde patiënten was 23,3% (7/30 patiënten). Al deze voorvallen hadden de dood tot gevolg; van geen van deze MAE's werd echter geoordeeld dat ze verband hielden met de procedure of het hulpmiddel.

Tabel 8.5: Resultaten van de veiligheid op lange termijn – Geïmplanteerde patiënten

Totale MAE's*	Geïmplanteerde populatie (N=30) ---------- Percentage		
	Gerelateerd aan hulpmiddel	Gerelateerd aan procedure	Totaal
Ernstige ongewenste voorvallen:	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)

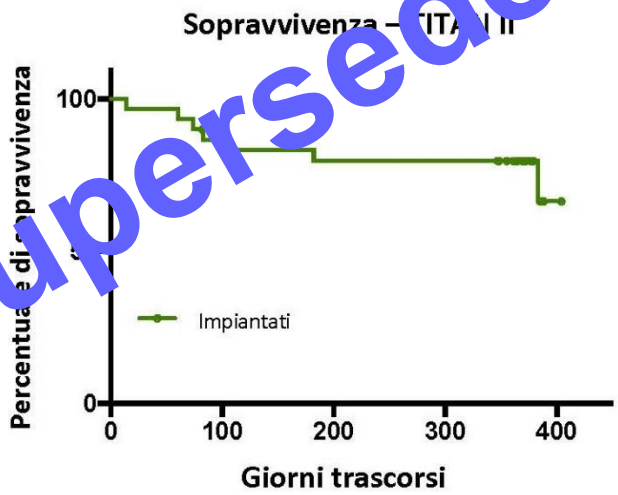
Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Totale MAE's*	Geïmplanteerde populatie (N=30)		
	Percentage		
Overlijden	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
MI	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Hartperforatie waarvoor op een katheter gebaseerde of operatieve interventie nodig is	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Door het hulpmiddel veroorzaakte embolisatie	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Operatie of percutane coronaire interventie vanwege het hulpmiddel	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)

*Omvat alle geïmplanteerde patiënten die een MAE hadden in de periode tot en met de sluitingsdatum voor dit onderzoek – 23 september 2014.

Superseded



Afbeelding 8.2: Overlevingscurve TITAN II

Integriteit van het hulpmiddel

Negenentwintig (29) van de 30 patiënten die met succes werden geïmplanteerd met het CARILLON Mitral Contour System in Titan II vertoonden bij de follow-up geen breuk in de ankerdraden. Bij één ankerdraad werd bij de follow-up na 3 maanden een breuk geconstateerd die hoogstwaarschijnlijk het gevolg was van schade door opnieuw plaatsen van het implantaat nadat dit was teruggehaald, hetgeen strijdig is met de gebruiksaanwijzing en de training van de arts.

Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op MR-evaluaties

De effecten van het CARILLON Mitral Contour System op echocardiografisch afgeleide MR-parameters (geëvalueerd bij baseline, en bij follow-up na 1 maand, 6 maanden en 12 maanden) voor de geïmplanteerde groep worden hieronder weergegeven.

Diameter van de mitralisklepring

De diameter van de mitralisklepring (gemeten in het anteroseptale-posterolaterale vlak) was na 1 maand aanzienlijk afgenomen, te weten 15,3% ten opzichte van baseline. Deze afname in de ringdiameter bleef tot en met de follow-up na 6 en 12 maanden aanwezig. Deze verandering in de diameter van de mitralisklepring is vergelijkbaar met die in het vorige TITAN-onderzoek werd waargenomen.

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Afbeelding 8.3: Diameter mitralisklepring – Verandering t.o.v. baseline

Superseded

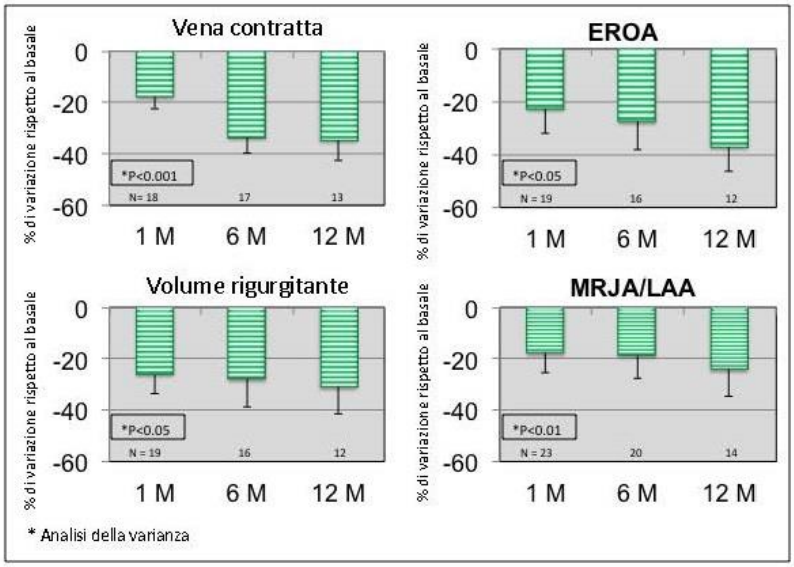
MR-parameters

De algemene MR-graad in de geïmplanteerde groep verbeterde ten opzichte van baseline. Bij baseline had 64% van de patiënten een MR-graad van 3+ of 4+; na 1 maand was dit afgenomen tot 42% en na 12 maanden tot slechts 25%.

Na 12 maanden had het merendeel van de patiënten (75%) nu een MR-graad van 2+ of beter (lager). Opmerkelijk was dat 13% (2/16) van de patiënten na 12 maanden geen of slechts een zeer kleine hoeveelheid MR vertoonde (MR-graad 0).

De vier belangrijkste echocardiografische indices van MR – vena contract, effectief regurgitatieoppervlak (EROA), regurgitatievolume (RV) en MR-jetoppervlak/oppervlak linkeratrium – vertoonden alle een afname tussen baseline en 1 maand, variërend van -17% tot -25%.

Deze parameters waren alle na 12 maanden verder afgenomen (variërend van -24% tot -37%).



Afbeelding 8.4: Kwantitatieve parameters van mitralisklepregurgitatie – Verandering ten opzichte van baseline

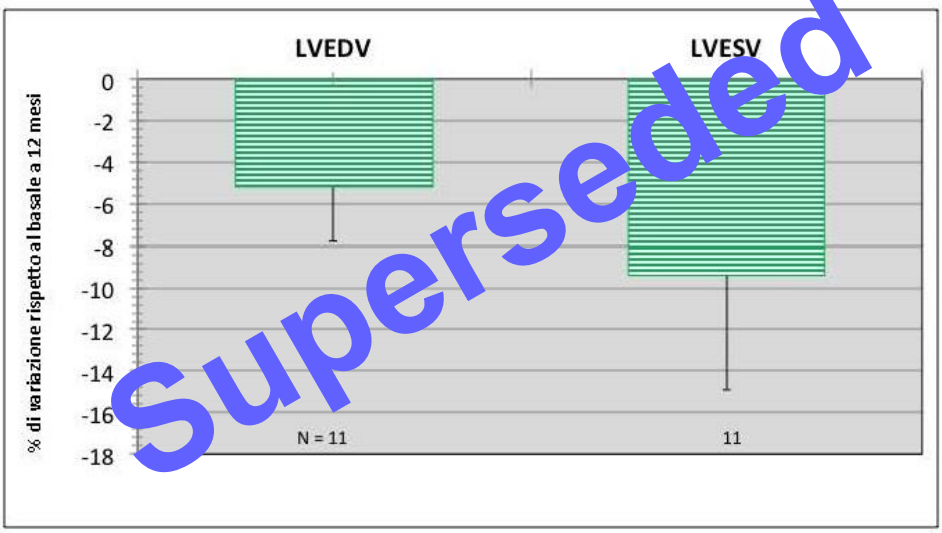
Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

Geen van de geïmplanteerde patiënten gaf bij een van de follow-upintervallen blijk van enige indicatie van systolische anterieure beweging of van mitralisklepstenose

Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op hemodynamische evaluaties

Het gemiddelde linksventriculaire einddiastolische (LVEDV) en eindsystolische volume (LVESV) nam ten opzichte van baseline af, met de grootste afname na 12 maanden van respectievelijk -5,2% en -9,4%. Dit werd weerspiegeld in een toename in de linksventriculaire ejectiefractie van 18,7% na 12 maanden. Hoewel niet statistisch significant, duiden deze veranderingen op reverse remodeling van het linkerventrikel als reactie op de reductie in mitraliklepregurgitatie.



Superseded

Afbeelding 8.5: Volumetrische parameters van het linkerventrikel – Verandering ten opzichte van baseline

Effecten van het CARILLON-hulpmiddel op functionele evaluaties

De effecten van het CARILLON Mitral Contour System op de verbetering in NYHA-klasse en inspanningstolerantie zoals gemeten door de 6MWT worden hieronder weergegeven.

NYHA

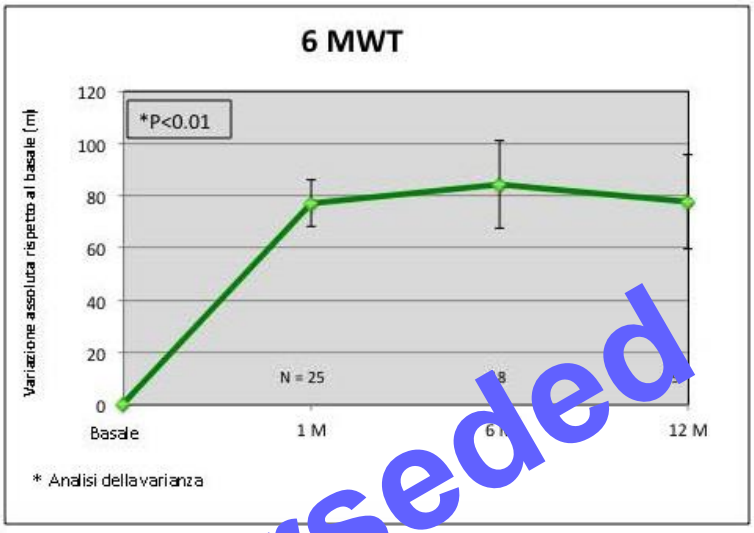
De NYHA-klasse verbeterde ten opzichte van baseline, zodat na 1 maand 79,3% van de patiënten een verbetering vertoonde van ten minste één NYHA-klasse; deze verbetering hield na 6 en 12 maanden stand en bedroeg respectievelijk 83,3% en 77,3%, en de patiënten genoten dus nog steeds van een verbetering in NYHA-klasse van één klasse.

6MWT

De 6MWT vertoonde 1 maand na de procedure een onmiddellijke toename en deze hield aan tot de follow-up na 12 maanden. De gemiddelde absolute toename in loopafstand na 1 maand, 6 maanden en 12 maanden was vergeleken met baseline respectievelijk 77,3 meter (toename van 28,4%), 84,3 meter (toename van 27,2%) en 77,6 meter (toename van 26,4%).

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL



Afbeelding 8.6: Afstand na 6 minuten lopen – Verandering ten opzichte van baseline

Superseded

XIV. Definities

De symbolen op de handvat-constructie en de bijbehorende definities worden hieronder vermeld:

Symbool	Definitie
	Let op: raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Regelsymbool
	Vergrendelingssymbool
	Ontgrendelingsymbool

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL

De symbolen op de productetiketten en de bijbehorende definities worden hieronder vermeld:

Symbool	Definitie
	Voor eenmalig gebruik - niet opnieuw gebruiken
	Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
	Uiterste gebruiksdatum
	Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide
	Lotnummer
	Catalogus- (model-) nr.
http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing op deze website.
	Fabrikant
	MR-veilig onder bepaalde voorwaarden
	Droog houden
	Weg van zonlicht houden

Superseded

XV. Fabrikant

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

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

Copyright © 2017 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle rechten voorbehouden

Control Copy
DCO 17-2536
10/17/2017
ORIGINAL