CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Instruções de utilização

SUPERSEDED

CE 0344

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

Representante CE:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton, Evesham
Worcestershire WR11 7JJ
Reino Unido

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

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

I. Descrição do sistema

O Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) é um dispositivo médico e consiste nos seguintes componentes:

1) Um implante proprietário destinado à colocação permanente no seio coronário (SC)/grande veia cardíaca (GVC)
2) Um sistema de entrega baseado em cateter que consiste num cateter de entrega CMCS curvo (diâmetro exterior 3,2 mm) e num conjunto de pega
3) Um cateter centimétrico que permite que o médico estime as dimensões gerais de CS/GCV para que possa ser selecionado um implante corretamente dimensionado

O implante é aplicado no conjunto de pega e é entregue na via coronária ao longo da porção póstero-lateral do anel mitral através do cateter de entrega CMCS. O implante está concebido para remodelar o anel mitral para reduzir a dilatação anular e a regurgitação mitral.

Os componentes específicos do CARILLON Mitral Contour System são descritos em seguida.

- **Implante**

  O implante XE2 é feito de nitinol e titânio e é fabricado em vários comprimentos e em vários tamanhos de âncora para acomodar a anatomia venosa individual. O implante é composto por uma âncora distal (posicionada na GVC), âncora proximal (posicionada no SC), conector de fita (unindo as âncoras), tubo de crimpagem proximal e tubo de crimpagem distal. A saliência de fixação e a ponta de seta ajudam a fixar os respetivos ilhós na posição bloqueada (Figura 1.1). O implante está concebido para ser implantado, tensionado e fixado na veia coronária.

SUPERSEDED

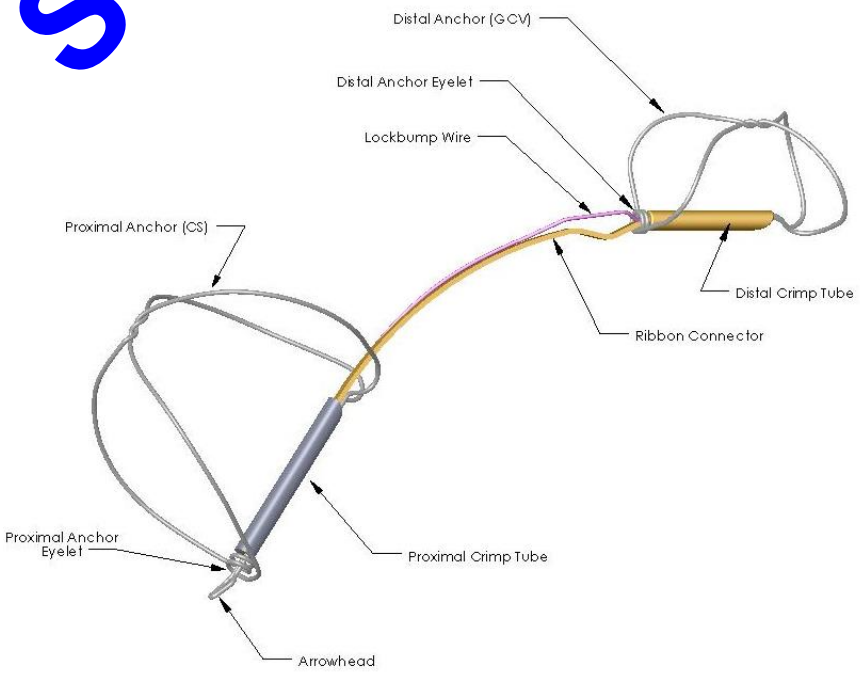


Figura 1.1: Ilustração do implante CARILLON XE2 (a cor real do dispositivo é prateado uniforme)

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

- **Sistema de entrega**

  Cateter de entrega CMCS:

  O cateter de entrega facilita a entrada percutânea do cateter centimétrico, fixação do cartucho, entrega do implante, engate do mecanismo de fixação da âncora distal e recaptura do implante (se necessário).

  O cateter de entrega é composto por uma bainha de polímero reforçada com um entrançado metálico com um conector luer em "Y", que resistirá a uma pressão de injeção máxima de 1700 KPa (246 psi). A ponta do cateter é radiopaca. O cateter de entrega é curvo na sua extremidade distal e possui um diâmetro exterior de 3,2 mm e um comprimento efetivo de 70 cm. O diâmetro interior é de 2,5 mm e aceita um fio guia de 0,035" (0,89 mm) ou um cateter de diagnóstico de diâmetro exterior 7F (2,3 mm) ou cateter deflectível (Figura 1.2).

  A porta reta é utilizada para avanço e remoção de um dispositivo de medição e a introdução do implante. A porta lateral pode ser utilizada para a injeção de um meio de contraste radiopaco.

SUPERSEDED

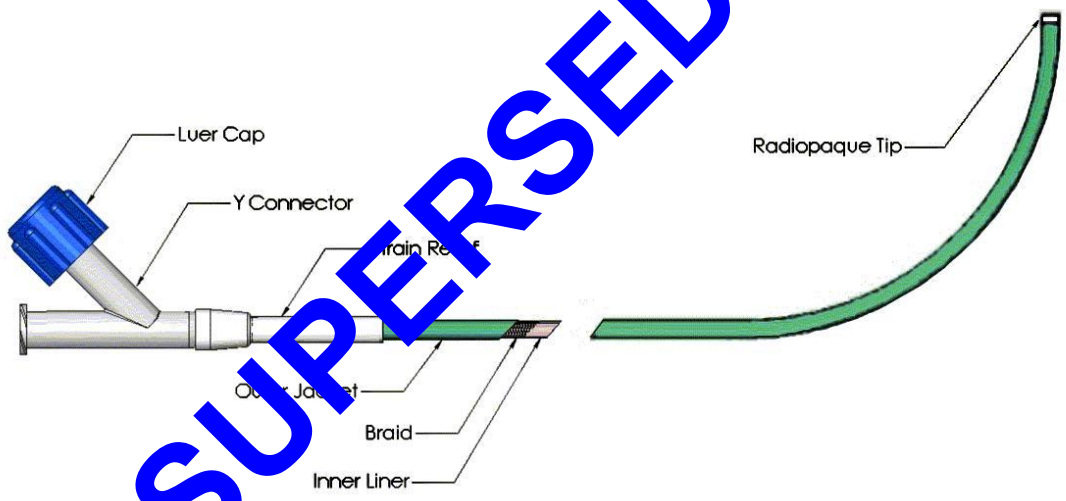


Figura 1.2: Cateter de entrega CMCS

  Conjunto de pega:

  O conjunto de pega é composto por um cartucho, um conjunto de bainha/empurrador e um conjunto de pega com janela do cartucho, botões giratórios e dispositivo de segurança (Figura 1.3). A extremidade distal do cartucho (luer macho) liga o conector luer à porta reta na extremidade proximal do cateter de entrega.

  - Na sua embalagem, o cartucho contém o implante, que se encontra dobrado na posição desbloqueada dentro do lúmen do cartucho. Contém também a porção distal do conjunto de bainha/empurrador, que se encontra ligada ao implante. Durante a entrega, o implante é empurrado manualmente do cartucho para dentro do cateter de entrega.
  - O conjunto de bainha/empurrador é composto por um fio de fixação e fio de retenção, um empurrador e uma bainha polimérica para fixação da âncora proximal. A combinação do empurrador e dos fios auxilia no posicionamento, colocação e desacoplamento do implante do conjunto de pega. Proporcionam um mecanismo para garantir que o implante é conectado ao conjunto de pega até ao momento de desacoplamento adequado (utilizando o (dispositivo de segurança e o botão de libertação).
  - A pega facilita a colocação, fixação, desacoplamento e recaptura do implante. Isto é conseguido através de botões giratórios que permitem movimentos controlados do cateter de entrega, do

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

implante, da bainha/empurrador e do mecanismo de desacoplamento. O dispositivo de segurança deve ser retirado antes do desacoplamento do implante do conjunto de pega.

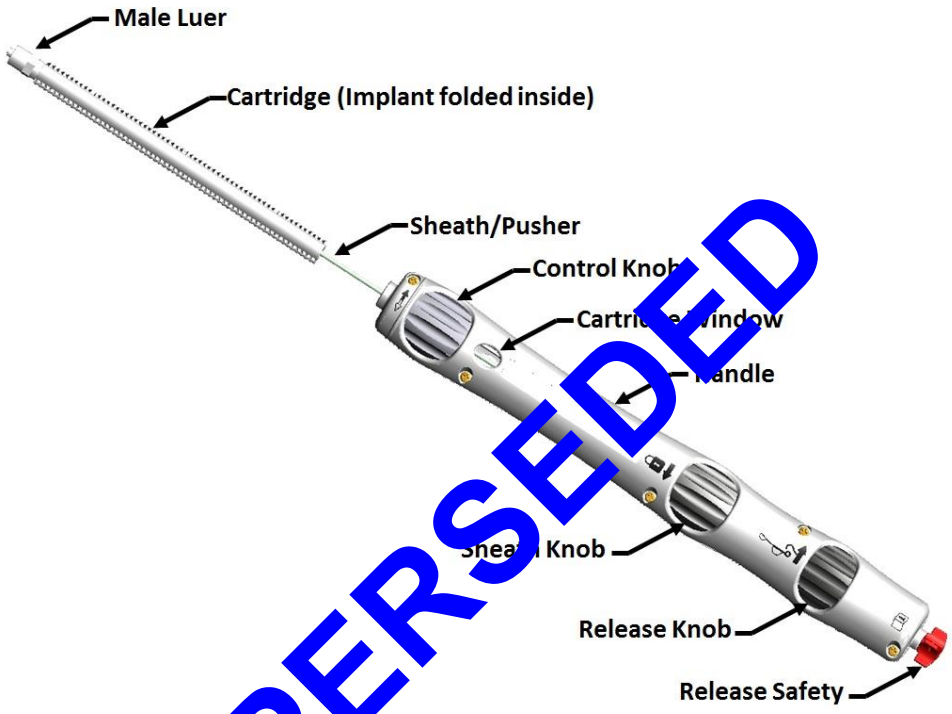


Figura 1.3: Conjunto de pega CARILLON

SUPERSEDED

- **Cateter centimétrico**

  O cateter centimétrico é utilizado para estimar as dimensões gerais do CS/GCV para que possa ser selecionada um implante adequadamente dimensionado. O cateter centimétrico é introduzido no cateter de entrega e avançado até que a banda mais distal do marcador esteja alinhada com o marcador radiopaco na extremidade do cateter de entrega. São então feitas estimativas venosas pelo médico utilizando venogramas registados com fluoroscopia.

  O cateter centimétrico é composto por uma haste de polímero, um núcleo com um conector luer na extremidade proximal, um alivio de tensão em polímero, bandas marcadoras radiopacas, e uma manga distal transparente cobrindo as bandas marcadoras (Figura 1.4).

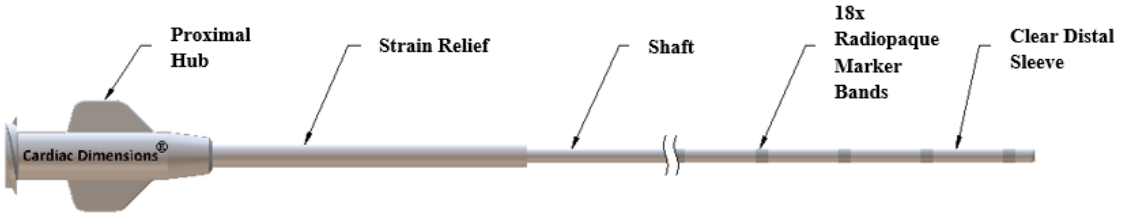


Figura 1.4: Cateter centimétrico CARILLON

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

II. Indicações

O CARILLON Mitral Contour System está indicado para utilização em pacientes com regurgitação mitral funcional (Grau NYHA ≥ 2) apesar de tratamento com terapia médica orientada pelas diretivas.

A implantação CARILLON Mitral Contour System pode ser considerada em caso de:

- Presença de regurgitação mitral secundária sintomática que não responde ao tratamento convencional orientado de acordo com as diretivas convencionais.
- Presença de uma dilatação do ânulos como principal contribuidor para a RM significativa.
- Ausência de anomalias do folheto da válvula mitral em que o efeito das anomalias se sobrepõe a quaisquer efeitos benéficos da redução (parcial) do ânulo obtida com o implante CARILLON.

III. Contraindicações

O CARILLON Mitral Contour System está contraindicado para utilização em:

- Pacientes com dispositivos existentes no Seio CVC
- Pacientes que tenham sido submetidos a uma substituição da válvula mitral ou que possuam um anel de anuloplastia mitral

IV. Utilização prevista

O CARILLON Mitral Contour System destina-se a reduzir a regurgitação mitral secundária. Recomenda-se que o implante Carillon seja utilizado em situações em que uma equipa multidisciplinar e especializada em cardiologia tenha determinado que uma redução de grau de RM ≥1 será de esperar de forma razoável dentro de 12 meses após a implantação.

- Resultados dos estudos clínicos antes da introdução no mercado sugerem que nem todas as melhorias devidas ao implante Carillon são observadas de forma aguda durante o procedimento de implantação. Os resultados do TITAN mostram que 80% dos paciente implantados (59%-92% com 95% de confiança) têm um grau de redução da RM ≥1 após 12 meses assim como uma redução relativa de 31% na área anular mitral após 12 meses. As pontuações NYHA também melhoraram em pacientes implantados após 12 meses e foram mantidas após 24 meses.[1] A Cardiac Dimensions está agora num processo de estudos clínicos de acompanhamento após a introdução no mercado para fazer uma avaliação mais completa da eficácia do implante permanente Carillon.

V. Requisitos do utilizador

O CARILLON Mitral Contour System destina-se exclusivamente à utilização por médicos com experiência em técnicas de cateterismo vascular e que tenham sido treinados na utilização correta do sistema CARILLON.

A colocação do implante só deve ser efetuada em instituições onde possam ser prontamente realizadas cirurgias cardíacas de urgência (quer dentro da instituição onde é feito o implante quer fazendo-se o transporte do dente para uma instituição alternativa equipada para intervenções cirúrgicas de urgência).

[1] 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.

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

A decisão de implantar o CARILLON Mitral Contour System deve ser tomada por uma equipa multidisciplinar e especializada em cardiologia.

VI. Advertências

- Se o paciente apresentar bloqueio AV prolongado de terceiro grau ou assistolia em algum momento durante o procedimento, interrompa o procedimento.
- Se os apoios da âncora distal forem colapsados acidentalmente devido ao avanço do cateter de entrega para a torção da âncora distal, recapture e retire a totalidade do implante. Consulte o passo 5 – Recaptura do implante.
- Não é possível recapturar o implante com o conjunto de pega assim que for desacoplado do conjunto de pega.
- Se, em algum momento durante o procedimento, uma flebografia demonstrar evidências de uma dissecção venosa clinicamente significativa na região alvo do implante, interrompa o procedimento de implantação e monitorize o paciente.
- Se, em algum momento durante o procedimento, uma flebografia ou ecocardiograma demonstrar evidência de uma perfuração venosa clinicamente significativa, interrompa o procedimento de implantação. Monitorize o paciente em relação a efusão pericárdica e avalie a necessidade de drenagem pericárdica.
- Se for observado tecido venoso deslocado clinicamente significativo num componente do CARILLON Mitral Contour System a seguir à recaptura do implante, interrompa o procedimento de implantação. Monitorize o paciente em relação a efusão pericárdica.
- Se a colocação do implante causar uma alteração significativa no eletrocardiograma (ECG), recapture e retire o implante.
- Se a colocação do implante causar uma redução significativa das dimensões arteriais coronárias ou uma artéria clinicamente significativa, não responsiva a nitroglicerina intracoronária, recapture e retire o implante. Confirme o retorno às dimensões arteriais de linha de base.

SUPERSEDED

VII. Potenciais Complicações e Eventos Advsrsos

Os seguintes eventos antecipados (por ordem alfabética) foram identificados como potenciais complicações do procedimento CARILLON Mitral Contour System e incluem aqueles riscos associados à angiografia coronária de diagnóstico, assim como aqueles associados à entrega, colocação permanente e recaptura do implante CARILLON no sistema venoso coronário.
:

- Reação alérgica
- Angina de peito
- Estenose aórtica
- Hemorragia
- Arritmia cardíaca
- Tamponamento cardíaco
- Trauma da artéria carótida
- Dano neural crónico

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

- Morte
- Desnudamento do tecido venoso
- Dissecção, perfuração ou rutura de um vaso coronário
- Embolia gasosa, tecido, dispositivo ou trombo
- Hematoma
- Deterioração hemodinâmica
- Fratura do implante
- Incapacidade de colocação permanente do implante
- Infeção
- Inflamação
- Falta de redução de regurgitação mitral
- Perda de redução de regurgitação mitral
- Estenose mitral
- Enfarte do miocárdio
- Isquemia do miocárdio
- Oclusão de um vaso coronário
- Efusão pericárdica
- Pneumotórax
- Exposição prolongada à radiação fluoroscópica
- Falha renal
- AVC
- Remoção cirúrgica do implante
- Necrose tecidular
- Penetração tecidular
- Ataque isquémico transiente
- Reação vasovagal
- Erosão dos vasos
- Espasmo dos vasos

SUPERSEDED

VIII. Precauções

Precauções gerais

- Armazene todos os componentes do CARILLON Mitral Contour System nas respetivas caixas de armazenamento num local seco e fresco.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

- Inspecione a embalagem antes da utilização. Não utilize um componente se o saco estéril estiver danificado ou aberto.
- Não utilize um componente que pareça estar danificado.
- **APENAS PARA UTILIZAÇÃO ÚNICA.** Não reesterilizar e não reutilizar o implante, cateter de entrega, cateter centimétrico ou conjunto de pega.
- A recuperação do implante pode afetar o desempenho do implante e do caterer de entrega. A reutilização pode resultar na impossibilidade de aplicar o implante, impossibilidade de recuperar o implante, comprometer o funcionamento do implante e na fratura do implante.
- Utilize o produto antes de expirar a data de "Validade" indicada no rótulo do dispositivo.
- Utilize a técnica estéril para o manuseamento do CARILLON Mitral Contour System.

Precauções específicas para a seleção do paciente

- Os pacientes com um histórico de fibrilação atrial devem ser submetidos a uma ecocardiografia transesofágica antes do procedimento para excluir coágulos no apêndice atrial esquerdo para reduzir o risco de tromboembolia causada pela fricção do tecido.
- Os pacientes com sensibilidade ao níquel, titânio ou níquel/titânio (nitinol) podem ter uma reação ao implante.
- A colocação permanente do implante pode afetar procedimentos cardíacos futuros, tal como a intervenção coronária percutânea ou a colocação de uma derivação de marcapasso através do seio coronário para terapia de ressincronização. Os pacientes com doenças conhecidas do sistema condutor, especialmente bloqueio do ramo esquerdo, devem ser considerados para estimulação transvenosa ou temporária antes da canulação do seio coronário.
- Os pacientes com uma oclusão da artéria coronária esquerda dominante ou codominante são mais suscetíveis a experimentarem compressão transiente aguda da artéria coronária durante o procedimento.
- Os pacientes com calcificação do anel mitral significativa são menos suscetíveis a terem uma redução da regurgitação mitral.
- Pacientes com cardiomiopatia não compactada.
- O valor da alteração da RM causada pelo implante CARILLON não foi correlacionado com a morfologia anatómica. O alongamento (tethering) e enfolamento (tenting) da válvula têm sido associados com a RM após a reparação cirúrgica da válvula mitral. O impacto dessas anomalias no desempenho do implante não foi demonstrado. Os dados da imagiologia não devem ser utilizados para prever os benefícios obtidos com este dispositivo.
- Pacientes com compressão venosa hiperdinâmica; quando alguma parte do lúmen da veia do seio coronário contrair totalmente durante o ciclo cardíaco.

Precauções específicas para o procedimento de implantação

- A colocação do implante só deve ser efetuada em instituições onde possam ser prontamente realizadas cirurgias cardíacas de urgência (quer dentro da instituição onde é feito o implante quer fazendo-se o transporte do dente para uma instituição alternativa equipada para intervenções cirúrgicas de urgência).
- Realize apenas a canulação da veia jugular interna direita para a introdução do CARILLON Mitral Contour System.
- A extremidade distal da âncora distal deve ser colocada, no mínimo, a 9 cm do óstio SC.
- Certifique-se do tamanho exato da veia coronária e da seleção do implante adequado.

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

- Não avance nem recolha o CARILLON Mitral Contour System se encontrar resistência. Determine a causa da resistência através de exame fluoroscópico ou através de outro meio.
- Avance o cateter de entrega CMCS sempre sobre um cateter de diâmetro exterior 6F ou 7F, tal como um cateter de diagnóstico angiográfico multiusos (MPA) ou cateter defletível.

  NOTA: É preferível um cateter 7F a um cateter 6F, porque reduz a transição luminal entre o cateter de diagnóstico e o cateter de entrega CMCS.
- Siga os protocolos padrão de anticoagulação na cardiologia intervencionista na utilização do CARILLON Mitral Contour System.
- Evite ao máximo dobrar o conjunto de pega e o cateter de entrega durante o avanço, entrega, colocação e recaptura do implante.
- Não coloque um implante num local que poderá comprometer a integridade de um stent coronário. Utilize angiografia coronária para verificar a obstrução da artéria coronária como parte do procedimento de implantação.
- Confirme que ambas as âncoras estão fixadas antes de desacoplar o implante do conjunto de pega.
- Considere recaptura e remoção do implante se a localização final do implante não se encontrar na anatomia do seio coronário pretendida, se as âncoras não fixarem ou se os fios âncora do implante apresentarem grave deformação.
- Não reutilize o cateter de entrega, conjunto de pega ou implante para uma tentativa de procedimento de implantação adicional.
- Os método de recuperação do implante (ex. utilização de arames ou laços) após desacoplar o implante do conjunto da pega não foram avaliados e podem resultar em trauma para a vasculatura coronária e/ou local de acesso vascular.

<u>Precauções específicas para o cuidado pós-procedimento</u>

- Empregue uma gestão de local de acesso pós-procedimento e pós-alta hospitalar adequada para evitar infecção.
- O encapsulamento do implante deve ser considerado antes de fazer futuras intervenções no seio coronário.
- Se o paciente necessitar de imagiologia pós-intervenção, ver a Secção XI. Compatibilidade da Imagiologia por Ressonância Magnética (IRM).

SUPERSEDED

IX. Procedimento de implantação

ADVERTÊNCIA: Se o paciente apresentar bloqueio AV prolongado de terceiro grau ou assistolia em algum momento durante o procedimento, interrompa o procedimento.

1. Preparação do procedimento

a. Efetue um ecocardiograma de linha de base do procedimento.

b. Execute a canulação de uma artéria periférica com uma bainha introdutora vascular para injeções na artéria coronária.

c. Execute a canulação da veia jugular interna direita com uma bainha introdutora vascular 10F. Não utilize uma veia diferente para o acesso.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

d. Administre heparina ao paciente e mantenha uma heparinização adequada ao longo do procedimento segundo os protocolos padrão de anticoagulação na cardiologia intervencionista para procedimentos de cateterização de diagnóstico.

e. Efetue arteriogramas de linha de base da artéria coronária esquerda e direita para:
   i. Avaliar doença arterial relevante
   ii. Registar as dimensões de linha de base da artéria e padrões de fluxo
   iii. Registar a localização do óstio SC durante a fase venosa da injeção

2. Acesso venoso coronário

a. Aplique uma válvula hemostática rotativa (VHR) a um cateter de diagnóstico modelado de diâmetro exterior 6F (2,0 mm) ou 7F (2,3 mm) (por ex. MPA-1 ou MPA-2) e irrigue o cateter com solução salina heparinizada.

b. Insira um fio guia de ponta mole 0,035" (0,89 mm) através da VHR e para dentro do cateter de diagnóstico.

c. Aplique uma válvula hemostática rotativa na porta reta do cateter de entrega de diâmetro exterior CMCS (3,2 mm) e irrigue o cateter com solução salina heparinizada.

d. Insira e avance o conjunto de cateter de diagnóstico/fio através da VHR no cateter de entrega CMCS.

e. Insira a totalidade do conjunto de acesso através da bainha introdutora venosa 10F.

f. Execute a canulação do seio coronário (SC) utilizando o sistema telescópico do cateter de entrega CMCS, cateter de diagnóstico modelado 6F ou 7F e fio guia de ponta mola. Utilize a fase venosa de um cateter de grama anterior como uma orientação angiográfica para a canulação do óstio SC.

g. Avance o fio guia através do SC e GVC para dentro da veia interventricular anterior (VIA).

h. Avance o cateter de diagnóstico sobre o fio guia para a junção GVC/VIA.

i. Avance o cateter de entrega CMCS sobre o cateter de diagnóstico para a junção GVC/VIA.

j. Retire o cateter de diagnóstico e fio guia do cateter de entrega CMCS.

k. Confirme hemorragia através do cateter de entrega CMCS, indicando uma posição luminal da ponta do cateter. Se necessário, recolha o cateter de entrega até ocorrer hemorragia.

l. Como alternativa ao método de acesso do seio coronário, insira um cateter defletível de diâmetro exterior 7F (2,3 mm) (com ou sem lúmen do fio guia) através da VHR para dentro do cateter de entrega CMCS. Execute a canulação do SC com um cateter defletível 7F. Avance o cateter defletível 7F (sobre o fio guia, se presente) para a junção GVC/VIA. Avance o cateter de entrega CMCS sobre o cateter defletível 7F para a junção GVC/VIA. Remova o cateter defletível 7F do cateter de entrega CMCS. Confirme hemorragia através do cateter de entrega CMCS, indicando uma posição luminal da ponta do cateter. Se necessário, recolha o cateter de entrega até ocorrer hemorragia.

3. Localização alvo do implante e seleção do implante

a. Remova com cuidado o cateter centimétrico da sua embalagem para evitar que se dobre. Avance o cateter centimétrico através da VHR e alinhe a sua sua banda distal radiopaca com a banda distal radiopaca do cateter de entrega.

b. Efetue uma flebografia contrastada de baixo volume, baixa pressão através do cateter de entrega CMCS para verificar que a ponta do cateter não está localizada num ramo lateral da veia ou a obstruir o lúmen da veia. Recolha o cateter de entrega CMCS, se necessário. Se a posição do cateter for adequada, efetue e registe uma flebografia contrastada através do cateter de entrega para opacificar a anatomia venosa, verificando a posição da junção

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

GVC/VIA, do óstio SC e para determinar o comprimento combinado do SC/GVC. As flebografias devem ser registadas em projeções suficientes para visualizar a geometria da veia. Considere OAE/caudal, OAD/caudal e AP/caudal. O arteriograma final e o venograma de acompanhamento devem encontrar-se na posição OAE/caudal (ou AP/caudal) de forma que seja possível marcar o ecrã de fluoroscopia para o posicionamento da âncora sem mover a mesa ou o intensificador de imagem até a bainha estar completamente retirada do Carillon Mitral Contour System e este estar fixado.

Se o óstio CS for visualizado de forma inadequada com a flebografia efetuada do GVC, considere a repetição da flebografia com o cateter de entrega CMCS no SC.

Em alternativa, efetue uma flebografia SC na projeção caudal OAE antes da canulação da GVC. Após a flebografia SC, continue a canulação da GVC conforme descrito na secção 2.

c. Se o cateter de entrega CMCS necessitar de ser avançado para se aproximar da junção GVC/VIA, retire primeiro o cateter centimétrico e insira cuidadosamente o cateter de diagnóstico e o fio guia (ou cateter defletível (e fio guia, se presente)) no cateter de entrega CMCS.

ATENÇÃO: Avance o cateter de entrega CMCS sempre sobre um cateter de diagnóstico 6F ou 7F ou cateter defletível.

d. Realize arteriogramas nas vistas caudal OAD e OAE com o cateter centimétrico posicionado no cateter de entrega CMCS para determinar a relação das artérias coronárias com o SC/GVC. Liberte a RHV e remova o cateter centimétrico.

e. As zonas alvo do implante são determinadas tendo em consideração o comprimento de veia disponível, a geometria da veia, a localização de ramos laterais venosos, as válvulas venosas, a tortuosidade venosa, a compressão venosa dinâmica, a localização das artérias coronárias e a sobreposição dos stents coronários.

f. Utilize a projeção fluoroscópica e o quadro da flebografia ou quadros contendo os maiores diâmetros da veia para medir os diâmetros da veia nas zonas alvo do implante. Calcule a média de três medições de diâmetro com espaçamento igual para determinar o diâmetro GVC médio na zona alvo da âncora distal de 1,5 - 2 cm. Se as flebografias de projeções complementares sugerirem uma veia ovalada, considere calcular a média dos diâmetros da veia a partir destas projeções complementares para registar anatomia venosa assimétrica. Determine o diâmetro do SC em três posições ao longo de uma zona alvo da âncora proximal de 2 cm. Marque o ecrã do monitor (Fig. 3.2) para indicar os alvos da âncora distal e da âncora proximal.

NOTA: Não mova a mesa ou o intensificador de imagem depois de ecrã do monitor ser marcado ou certifique-se de que a mesa e o intensificador de imagem podem ser colocados novamente na posição precisa aquando da marcação no monitor. Considere a utilização de marcos anatómicos para auxiliar no retorno da mesa e do intensificador de imagem à localização original, se necessário.

i. Não coloque uma âncora distal num segmento de veia com um diâmetro médio inferior a 3,5 mm.

ii. Não coloque um ápex de âncora proximal numa localização de veia com um diâmetro superior a 13,5 mm.

iii. A extremidade distal da âncora distal deve ser colocada, no mínimo, a 9 cm do óstio SC.

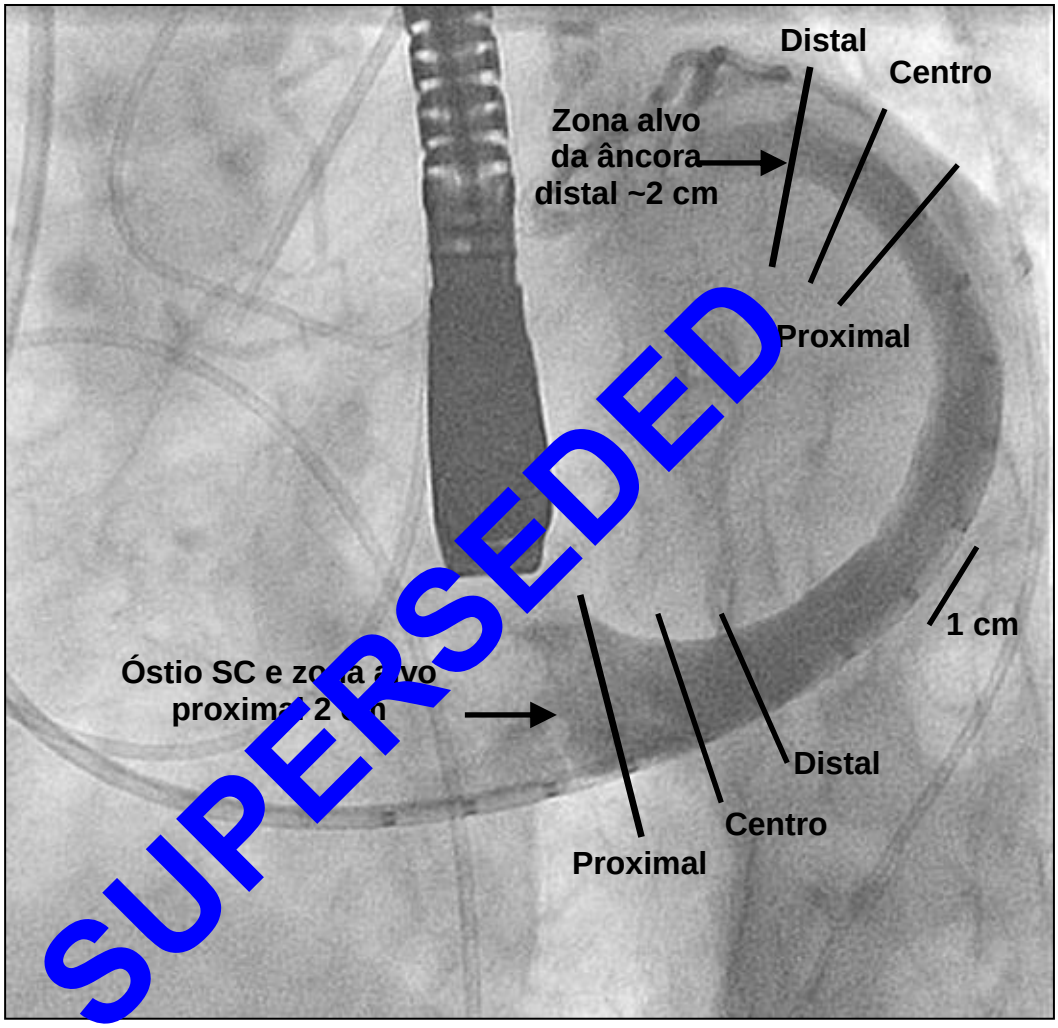
ATENÇÃO: Se o cateter de entrega causar a distensão localizada da veia, não meça o diâmetro da veia na local distendido.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL



SUPERSEDED

Figura 3.1: Flebografia GVC/CS – Tamanho da veia

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

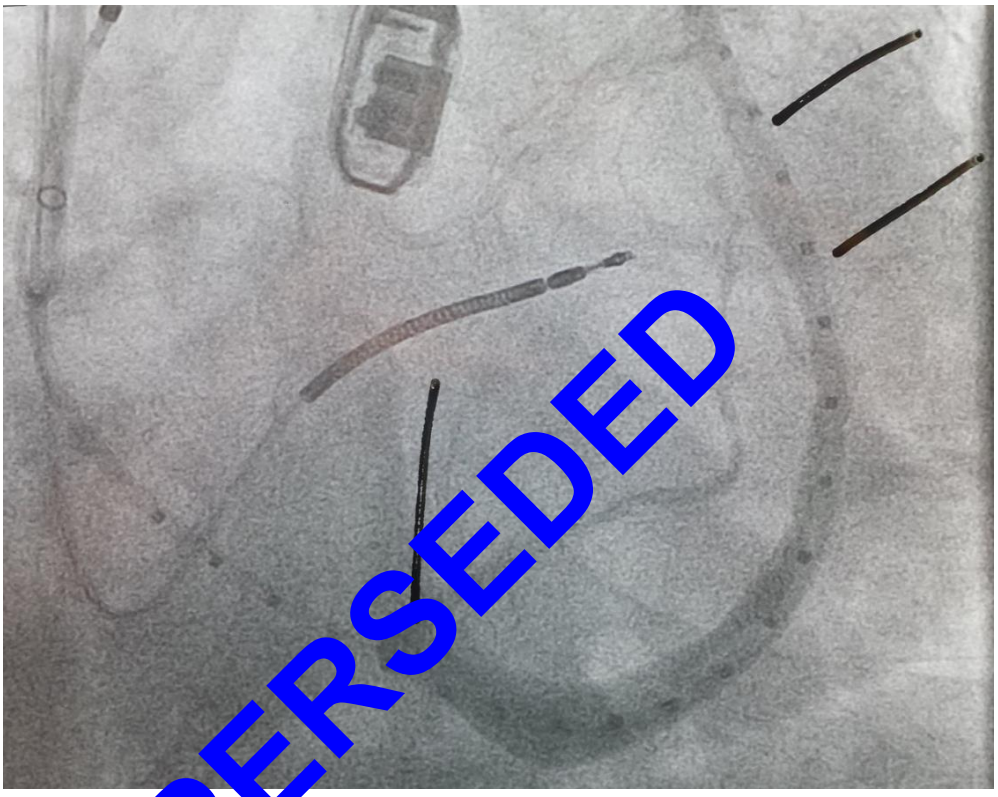


Figura 3.2 Exemplo de ecrã do monitor marcado para colocação de âncoras

SUPERSEDED

g. Selecione um implante adequado com base nos diâmetros da veia e comprimento de veia disponível. O comprimento de veia disponível é determinado pelo comprimento total da veia (óstio SC à junção GVC/VIA), diâmetros da veia, geometria da veia e anatomia arterial relevante. O comprimento de veia disponível pode ser inferior ao comprimento total da veia.

Tabela 3.1 contém as recomendações sobre os tamanhos de âncora. As recomendações para a seleção do comprimento do implante são as seguintes:

- Se o tamanho de veia disponível for ≤ 12 cm, utilize um implante de 60 ou 70 mm de comprimento para a primeira tentativa
- Se o comprimento de veia disponível for ≥ 13 cm, utilize um implante com um comprimento de 80 mm para a primeira tentativa, exceto se a colocação da âncora distal for inferior a 12 cm do óstio SC (por exemplo, para evitar uma artéria coronária)
- Se forem feitas tentativas de implantação adicionais, pode ser selecionado qualquer um dos tamanhos
- Note que os implantes com âncoras distais de 13 ou 14 mm estão disponíveis apenas em comprimentos de 70 ou 80 mm

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Tabela 3.1: Recomendações de tamanho de âncoras CARILLON XE2

Diâmetro GVC médio na zona alvo da âncora distal (mm)	Altura da âncora distal (GVC) (mm)	Diâmetro SC médio na zona alvo da âncora proximal (mm)	Altura da âncora proximal (SC) (mm)
3.5 – 3.9	7	6.0 – 6.9	12
4.0 – 4.4	8	7.0 – 7.9	14
4.5 – 4.9	9	8.0 – [illegible]	16
5.0 – 5.6	10	9.0 – [illegible].9	18
5.7 – 6.3	11	[illegible] – 13.5	20
6.4 – 7.2	12		
7.3 – 7.8	13		
7.9 – 8.4	14		

SUPERSEDED

4. Implantação do dispositivo

a. Remova cuidadosamente o conjunto de pega e o cartucho da bandeja de embalagem e evite que o cartucho se mova em relação à pega. Certifique-se de que o implante no cartucho mantém a bainha e que não é avançado prematuramente para fora do cartucho. Se a bainha sair parcialmente do implante durante o manuseamento, o dispositivo deve ser substituído por um dispositivo novo.

b. Após a remoção do conjunto de pega e do cartucho da embalagem, rode o botão de fixação da bainha no sentido dos ponteiros do relógio, no lado oposto da seta de fixação preta (Figura 4.1), certificando-se de que a a bainha de fixação proximal é totalmente recolhida.

Figura 4.1: Rodar o botão de fixação da bainha no sentido contrário

c. Retire a VHR da porta reta do cateter de entrega CMCS e conecte o luer macho na extremidade distal do cartucho ao cateter de entrega (Figura 4.2).

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Figura 4.2: Conexão do cartucho à porta retrógrada do cateter de entrega

d. Avance o implante para fora do cartucho e para dentro do cateter de entrega, avançando manualmente o conjunto bainha/empurrador na extremidade proximal do cartucho. Empurre em pequenos incrementos (incrementos de 1 cm - 2 cm) para não dobrar o conjunto bainha/empurrador (Figura 4.3). Continue a avançar o conjunto bainha/empurrador até a pega e o cartucho se juntarem.

Figura 4.3: Avançar o implante para dentro do cateter de entrega

e. Insira a extremidade proximal do cartucho na base distal da pega e rode o botão de controlo na direção indicada pela seta preta para engatar o cartucho. Certifique-se de que o cateter de entrega permanece numa posição fixa na bainha introdutora enquanto roda o botão de controlo e engata o cartucho. Pare de rodar o botão de controlo assim que a extremidade proximal do cartucho for visível na janela do cartucho (Figura 4.4).

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

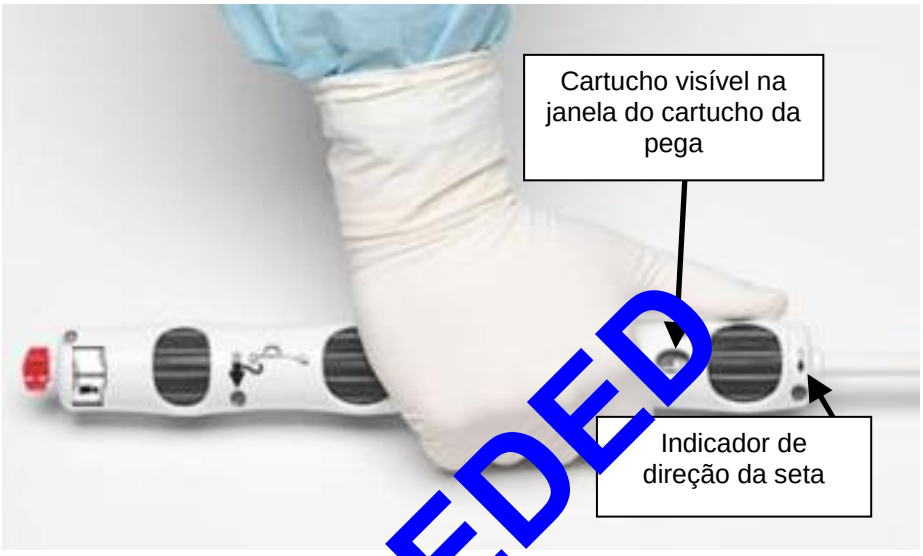


Figura 4.4: Cartucho visível na janela do cartucho da pega

ATENÇÃO: Os restantes passos de implantação do dispositivo (f-p) têm de ser realizados sob orientação fluoroscópica.

f. Implante a âncora distal na localização alvo na GVC, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta até a âncora distal estar exposta. Tipicamente é necessário para puxar a pega e o cateter de entrega cuidadosamente para trás durante a rotação do botão de controlo para entregar a âncora distal com precisão na localização alvo. Continue a rodar o botão de controlo na mesma direção até a ilhó da âncora distal estar completamente fora do cateter de entrega (Figura 4.5).

Figura 4.5: Rodar o botão de controlo para implantar a âncora distal

g. Fixe a âncora distal na localização alvo, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta branca até o cateter de entrega empurrar a ilhó niveladamente contra o tubo de crimpagem distal. Recolha o cateter de entrega, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta para verificar que a ilhó da âncora distal permanece nivelada contra o tubo de crimpagem distal na posição fixada. Se necessário, rode o botão de controlo na direção indicada pela seta branca para avançar o cateter de entrega novamente para outra tentativa de fixação.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

ATENÇÃO: Assim que a âncora estiver fixada, a rotação adicional do botão de controlo na direção da seta branca fará com que o cateter de entrega inicie a recaptura da âncora.

ADVERTÊNCIA: Se os apoios da âncora distal forem colapsados acidentalmente devido ao avanço do cateter de entrega para a torção da âncora distal, recapture e retire a totalidade do implante. Consulte Passo 5 – Recaptura do implante

SUPERSEDED

h. Efetue arteriogramas, conforme necessário, para avaliar as dimensões da artéria e o fluxo na região à volta do implante. Se houver um impacto significativo sobre as dimensões da artéria ou o fluxo, que não é resolvido aplicando tensão no sistema, recapture e retire o implante (Consultar o passo 5 – Recaptura do implante).

NOTA: Considere a administração de nitroglicerina intracoronária para excluir espasmos do vaso sempre que suspeitar de risco para a coronária devido ao implante.

i. Recolha o cateter de entrega para a extremidade distal do tubo de crimpagem da âncora proximal, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta. Para assegurar que a âncora proximal mantém a bainha no cateter de entrega, rode o botão de controlo apenas até ~2 cm de comprimento de fio exposto ser visível no cartucho.

j. Aplique tensão gradualmente no implante, puxando cuidadosamente o conjunto de pega e/ou o cateter de entrega CMCS enquanto estabiliza a bainha introdutora venosa. Continue lentamente a criar tensão até o tubo de crimpagem da âncora proximal se encontrar na localização alvo da âncora proximal (demarcada no ecrã de fluoroscopia) no SC de acordo com a orientação fluoroscópica.

k. Não puxe o tubo de crimpagem da âncora proximal para dentro da aurícula direita. Utilize a fase venosa do arteriograma para ajudar a confirmar que a âncora proximal permanece no seio coronário. Em alternativa, injete contraste através da porta lateral do cateter de entrega para avaliar a posição do tubo de crimpagem da âncora proximal em relação à anatomia SC. Deve prestar especial atenção para assegurar que a tensão no sistema não é alterada durante estas manobras.

NOTA: Antes de retirar a bainha e implementar a âncora proximal, realize arteriogramas conforme necessário para avaliar dimensões arteriais e fluxo relevantes. Se houver um impacto significativo sobre as dimensões da artéria ou o fluxo, que não é aliviado através da libertação parcial da tensão, então liberte a tensão sobre o implante para restaurar as dimensões da artéria. Recapture e retire o implante. Se os vasos coronários estiverem obscurecidos por uma parte do dispositivo CARILLON, considere realizar arteriogramas numa projeção alternativa, tal como caudal OAD, para visualizar adequadamente vasos coronários e o fluxo. Esta manobra requer um planeamento cuidadoso para assegurar que a localização da mesa e do intensificador de imagem retornam à mesma posição ao retornar da posição caudal OAD para caudal OAE, para permitir o posicionamento da âncora proximal na localização pretendida.

NOTA: Se a âncora distal deslizar durante a aplicação da tensão, recapture e retire o implante (Consultar o passo 5 – Recaptura do implante).

l. Durante a manutenção da tensão sobre o conjunto de pega e/ou o cateter de entrega CMCS, implante a âncora proximal na posição alvo no SC, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta. Ajuste a tensão conforme necessário para manter a

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

âncora proximal na posição alvo. Continue a rodar o botão de controlo até não serem mais rotações (Figura 4.6).

Figura 4.6: Rodar o botão de controlo para implantar a âncora proximal

m. Fixe a âncora proximal na localização alvo SC rodando o botão da bainha na direção indicada pela seta de fixação até a bainha empurrar a ilhó da âncora proximal niveladamente contra o tubo de crimpagem proximal. Recolha a bainha rodando o botão da bainha na direção contrária, ao lado oposto da seta de fixação. Verifique que a ilhó da âncora proximal permanece contra o tubo de crimpagem proximal na posição fixada. Para visualizar melhor e confirmar a fixação da âncora proximal, considere a visualização da âncora proximal numa projeção OAE craniana. Se necessário, rode o botão da bainha na direção indicada pela seta de fixação para avançar a bainha novamente para nova tentativa de fixação (Figura 4.7).

Figura 4.7: Rodar o botão da bainha para fixar a âncora proximal

n. Retire qualquer tensão externa sobre o sistema, avançando cuidadosamente o cateter de entrega na bainha introdutora. Confirme que quando a tensão externa excessiva sobre o sistema é aliviada o implante não migra ou muda de posição no SC/GCV.

o. Antes de desacoplar o implante do conjunto de pega, execute os seguintes passos:

   i. Avalie a hemodinâmica e a estabilidade do paciente.

   ii. Efetue arteriogramas para confirmar que não há um impacto significativo sobre as artérias coronárias esquerda e direita.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

ADVERTÊNCIA: Se a colocação do implante causar uma alteração significativa no eletrocardiograma (ECG), recapture e retire o implante.

ADVERTÊNCIA: Se a colocação do implante causar uma redução significativa das dimensões arteriais coronárias de uma artéria clinicamente significativa, recapture e retire o implante. Confirme o retorno às dimensões arteriais de linha de base.

iii. Confirme que ambas as âncoras estão fixadas utilizando várias vistas fluoroscópicas.

Exemplos de âncoras fixadas e não fixadas são apresentados nas figuras 4.8 a 4.11.

SUPERSEDED

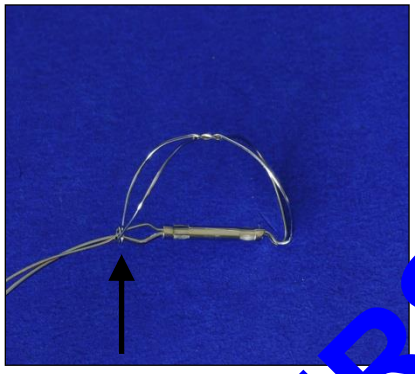


Figura 4.8: Âncora distal não fixada

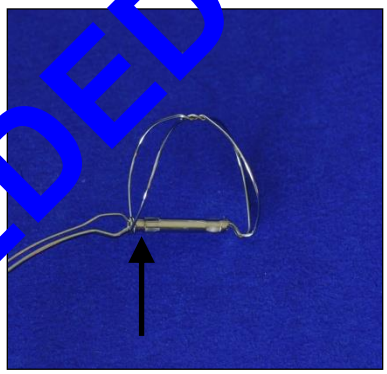


Figura 4.9: Âncora distal fixada

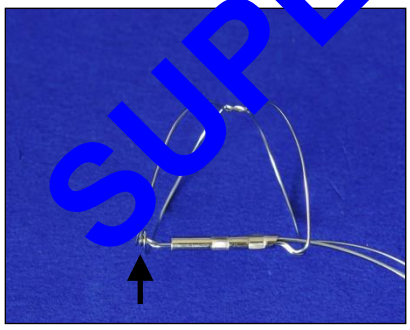


Figura 4.10: Âncora proximal não fixada

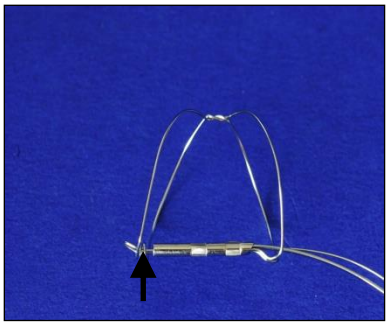


Figura 4.11: Âncora proximal fixada

iv. Utilize um ecocardiograma para quantificar a redução da regurgitação mitral.

ADVERTÊNCIA: Não é possível recapturar o implante com o conjunto de pega, assim que for desacoplado do conjunto de pega.

Considere a recaptura e remoção do implante, se a localização final do implante não se encontrar na anatomia do seio coronário pretendida ou se os fios âncora do implante apresentarem grave deformação (Consulte o passo 5 – Recaptura do implante).

p. Para desacoplar o implante do sistema de entrega, rode o dispositivo de segurança vermelho na direção da seta e retire o dispositivo de segurança da pega (Figura 4.12). Em seguida rode o botão de libertação na direção indicada pela seta de desacoplamento até o implante estar totalmente separado do conjunto de pega (Figura 4.13).

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Figura 4.12: Rodar e retirar o dispositivo de segurança

Figura 4.13: Rodar e libertar o botão para o desacoplamento do implante do conjunto de pega

SUPERSEDED

q. Retire o conjunto de pega e o cateter de entrega CMCS aplicado da bainha introdutora venosa. Não avance o sistema assim que o implante tiver sido desacoplado.

r. Retire o sistema de entrega.

5. Recaptura do implante

Se as circunstâncias clínicas o garantirem, o implante poderá ser recapturado e retirado da veia coronária **antes** do desacoplamento do conjunto de pega. Recapture e retire o implante se o desempenho, aspeto ou localização final do implante for insatisfatório.

a. Se a âncora proximal tiver sido implantada, rode o botão da bainha na direção indicada pela seta de fixação até a bainha encostar firmemente contra o tubo de crimpagem da âncora proximal. Não aperte em excesso. Em seguida continue para (b). Se a âncora proximal não tiver sido implantada, continue diretamente para (d).

b. Rode o botão de controlo na direção indicada pela seta branca para avançar o cateter de entrega CMCS sobre os fios âncora proximais (Figura 5.1).

c. Em seguida, recolha o cateter aproximadamente 1 cm rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta, expondo a extremidade dos fios âncora proximais por trás da extremidade do cateter de entrega. Isto pretende “normalizar” ou remover qualquer inversão da ponta do cateter de entrega antes de capturar a âncora distal.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

d. Para recapturar a âncora distal, rode o botão de controlo na direção indicada pela seta branca para avançar o cateter de entrega CMCS sobre o resto do implante. Evite a tensão excessiva sobre o sistema durante a recaptura, avançando manualmente o cateter de entrega na bainha introdutora enquanto roda o botão de controlo. A tensão sobre o sistema pode ser monitorizada através da localização do tubo de crimpagem da âncora proximal em relação à anatomia cardíaca.

Figura 5.1: Rodar o botão de controlo para recapturar o implante

NOTA: Se for encontrada resistência significativa durante a tentativa de recaptura de uma âncora, recolha o cateter aproximadamente 2 cm da âncora, rodando o botão de controlo na direção indicada pela seta preta. Aplique tensão no grupo de pega ou no cateter de entrega CMCS para endireitar o ângulo entre o cateter de entrega e a âncora. Em seguida, rode o botão de controlo na direção indicada pela seta branca para avançar o cateter de entrega para iniciar a recaptura da âncora. Assim que a âncora começar a colapsar, alivie a tensão extra sobre o sistema, avançando manualmente o cateter de entrega na bainha introdutora. Em seguida continue a rodar o botão de controlo para concluir a recaptura.

e. Assim que a totalidade do implante se encontrar no interior do cateter de entrega CMCS, desconecte o cartucho do cateter de entrega e estabilize o cateter de entrega. Puxe o conjunto de pega para recolher o implante completamente para fora do cateter de entrega, deixando assim o cateter de entrega usado na veia coronária e mantendo o acesso venoso coronário. Poderá ser realizado um venograma para avaliar dissecção venosa. Em alternativa, assim que a totalidade do implante se encontrar no interior do cateter de entrega, recolha o conjunto de pega e entregue o cateter juntamente através da bainha introdutora venosa.

ADVERTÊNCIA: Se uma flebografia demonstrar evidência de uma dissecção venosa ou perfuração clinicamente significativa a seguir à recaptura, não tente colocar um implante adicional.

ADVERTÊNCIA: Se for observado tecido venoso desnudado clinicamente significativo num componente do CARILLON Mitral Contour System a seguir à recaptura, não tente colocar um implante adicional. Monitorize o paciente em relação a efusão pericárdica.

f. Se estiver planeado um procedimento de implantação adicional, repita o procedimento de implantação com um cateter de entrega, conjunto de pega e implante novos. Os

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

componentes do CARILLON Mitral Contour System destinam-se a uma única utilização. Se o cateter de entrega tiver sido deixado na veia coronária após a recaptura, utilize um fio guia de substituição de comprimento adequado (por ex. um fio guia de ponta mole de 0,035” (0,89 mm)) para retirar o cateter usado e introduzir um cateter de entrega CMCS novo sobre um cateter de diagnóstico para a próxima tentativa do procedimento. Repita o procedimento de implantação começando na Secção IX, 3.

X. Procedimentos de acompanhamento

Após o implante são recomendadas as seguintes avaliações do paciente:

- Radiografia do tórax ou cinefluoroscopia para avaliar a posição correta e integridade do implante
- Ecocardiograma para avaliar a função do ventrículo esquerdo (VE) e a regurgitação mitral
- Eletrocardiograma (ECG) para avaliar potencial isquémia do miocárdio
- Histórico do paciente para avaliar sintomas de isquemia

XI. Compatibilidade com imagiologia por ressonância magnética (IRM): Compatibilidade condicionada para RM

Testes não clínicos demonstraram que o implante CARILLON XE2 é condicional para RM com base na terminologia especificada pela norma internacional ASTM F2503. O varrimento é seguro nas seguintes condições:

- Campo magnético estático de 3,0 Tesla
- Campo de gradiente espacial de 720 Gauss/cm
- Taxa de absorção específica (SAR) média calculada na totalidade do corpo de 2,9 W/kg durante 15 minutos de varrimento

Em testes não clínicos, o implante CARILLON XE2 produziu um aumento de temperatura inferior ou igual a 2,3 °C com uma taxa de absorção específica (SAR) máxima calculada na totalidade do corpo de 2,9 W/kg, conforme avaliado por calorimetria durante 15 minutos de varrimento RM num sistema RM 3.0 Tesla (3.0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, Software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).

A qualidade da imagem RM poderá estar comprometida se a área de interesse se encontrar exatamente na mesma área ou relativamente próxima da posição do implante CARILLON XE2. Por esse motivo, poderá ser necessária a otimização dos parâmetros de imagiologia RM para compensar a presença deste dispositivo. Artefactos estavam na forma de sinais nulos como se segue:

Sequência de impulsos	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Áreas de ausência de sinal	1,951 mm^2	384 mm^2	2,279 mm^2	644 mm^2
Orientação de plano	Paralelo	Perpendicular	Paralelo	Perpendicular

XII. Esterilização

O implante, conjunto de pega, o cateter de entrega e o cateter centimétrico são fornecidos estéreis e não pirogénicos. O implante é carregado no cartucho e aplicado no conjunto de pega. O cateter de entrega e o cateter centimétrico estão embalados em separado. Todos os componentes do sistema estão esterilizados com óxido de etileno e destinam-se a UMA ÚNICA UTILIZAÇÃO —NÃO REESTERILIZAR. Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

XIII. Condições de armazenamento

Armazene todos os componentes do CARILLON Mitral Contour System nas respetivas caixas de armazenamento num local seco e fresco.

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade.

XIV. Informação sobre estudos clínicos

6. Visão geral de estudos clínicos

Esta avaliação clínica inclui um resumo dos resultados dos ensaios clínicos prospectivos do the CARILLON Mitral Contour System.

Os resultados do estudo AMADEUS utilizando uma iteração anterior do CARILLON Mitral Contour System têm sido publicados em divulgações.[2]

Clinical data in this section includes information obtained from the TITAN and TITAN II feasibility clinical trials.

Os ensaios TITAN e TITAN II foram feitos exclusivamente em pacientes com regurgitação mitral funcional e falha cardíaca que se manteve sintomática (Grau NYHA ≥ 2) apesar do tratamento com terapia médica com base nas diretrizes.

SUPERSEDED

Tabela 6.1: Resumo de ensaios clínicos TITAN e TITAN II

Nome do estudo e data de inscrição	Tipo de estudo	Nome do dispositivo	Principal inclusão e Critérios de exclusão	Pontos finais	N.º de locais e pacientes
TITAN [3] 2008 - 2009	Viabilidade. Prospectivo, não-randomizado, dois braços Consulta de acompanhamento: Linha de base, 1, 6, 12 meses anualmente ao longo de 5 anos	CARILLON V2	**Inclusão**: • Cardiomiopatia isquémica/não isquémica dilatada • Regurgitação funcional moderada a grave (2+ - 4+) • FEVE < 40 % • NYHA Classe II - IV • Idade 18 -80 • Medição FC estável **Exclusão**: • Hospitalização nos últimos três meses devido a: ○ Enfarte do miocárdio, cirurgia de enxerto de bypass para a artéria coronária, angina instável	**Principal**: Taxa de eventos adversos (EA) ao longo de 30 dias. EA definidos como: • morte • enfarte do miocárdio • Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica • embolização do dispositivo • Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo **Principais secundários**: • mortalidade ao longo de 5 anos • RM quantitativa	7 locais 53 pacientes com intenção de tratamento 36 pacientes implantados (acompanhados ao longo de 5 anos) 17 pacientes não implantados (acompanhados apenas ao longo de 1 ano)

[2] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device European Union study. Circulation. 2009;120:326-333.
[3] 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.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Nome do estudo e data de inscrição	Tipo de estudo	Nome do dispositivo	Principal inclusão e Critérios de exclusão	Pontos finais	N.º de locais e pacientes
			• Hospitalização nos últimos 30 dias devido a angioplastia coronária • Pacientes nos quais é expectável cirurgia cardíaca dentro de um ano	• medições da função VE • classe funcional NYHA • distância de caminha 6 minutos • qualidade de vida (KCCQ)	
TITAN II 2011 - 2013	Viabilidade. Prospectivo, braço único confirmatório Consulta de acompanhamento: Linha de base, 1, 6, e 12 meses	CARILLON mXE2	O mesmo que TITAN	**Principal** Taxa de eventos adversos maiores (EAM) ao longo de 30 dias. EAM definidos como: • morte • enfarte do miocárdio • Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica • embolização do dispositivo • Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo **Principais secundários**: • mortalidade ao longo de 5 anos • RM quantitativa • medições da função VE • classe funcional NYHA • distância de caminha 6 minutos	5 locais 36 pacientes implantados com intenção de tratamento 30 pacientes implantados (acompanhados apenas ao longo de 1 ano) 6 pacientes não implantados (acompanhados apenas ao longo de 30 dias)

SUPERSEDED

7. Ensaio clínico TITAN

Os resultados do ensaio TITAN têm sido publicados no **European Journal of Heart Failure**.[Error! Bookmark not defined.]

Desenvolvimento do ensaio clínico TITAN

O objetivo principal do ensaio TITAN foi avaliar a segurança da colocação e implantação do CARILLON Mitral Contour System em pacientes com RMF. Os objetivos secundários incluíram uma avaliação da segurança a longo prazo, assim como uma avaliação das alterações hemodinâmicas e clínicas. As alterações hemodinâmicas foram caracterizadas por ecocardiografia. A eficácia clínica foi avaliada através de alterações na classificação NYHA, tolerância ao exercício e qualidade de vida.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Apreciação independente

O protocolo, formulário de Consentimento informado e outra documentação de estudo foram aprovados pela Autoridade competente do Estado-membro europeu e as respetivas Comissões de ética. Este estudo incluiu uma Comissões de Monitorização dos Dados de Segurança (CMDS). A DSMB reviu os dados de segurança contra os critérios estabelecidos e o contexto de outros dados de segurança acumulados até à data e a validade continuada do estudo. A DSMB também reviu as taxas de eventos adversos e avalia o progresso do estudo quando ocorrem eventos adversos inesperados. Se os dados de segurança pareceram ser nocivos, a DSMB tinha o direito e a responsabilidade de parar o estudo.

Análise estatística

Os dados recolhidos neste estudo foram documentados utilizando tabelas de resumo e listagens de dados de pacientes. O teste de significância estatístico é reportado quando adequado e permite a comparação entre o grupo implantado e não implantado. As computações foram realizadas utilizando SA versão 3.1.

O teste estatístico específico utilizado é detalhado nas notas de rodapé para tabelas e gráficos relevantes. Todos os testes estatísticos foram baseados num nível de significância alfa bilateral = 0.05. Não houve imputação para dados em falta.

Resultados do ensaio clínico TITAN

Disposição do paciente

O fluxograma de disposição do paciente para todos os pacientes que cumprem os critérios de elegibilidade final é apresentado abaixo.

Definições:

População com intenção de tratamento (IDT): Sujeitos totalmente qualificados nos quais foi tentada a implantação CARILLON.

População com implantação bem-sucedida: Sujeitos permanentemente transplantados, acompanhamento de cinco anos.

População não implantada: Sujeitos que foram inscritos no estudo e nos quais foi tentada a implantação CARILLON, mas que não receberam um implante permanente.

LTFU: Perdidos durante o acompanhamento

Um total de 53 pacientes estava totalmente qualificado para ser submetido a um procedimento de implante CARILLON e constitui a população com intenção de tratamento (“pacientes IDT”).

Trinta e seis (36) pacientes foram implantados com êxito com o CARILLON Mitral Contour System (“pacientes implantados”) para uma taxa de sucesso de implante de 68 %.

Dos 36 pacientes implantados:

- Vinte e seis (26) pacientes requereram apenas uma tentativa de colocação dispositivo para obter redução RM suficiente sem comprometimento da artéria coronária resultando em colocação permanente do dispositivo CARILLON.
- Dez (10) pacientes requereram mais de uma tentativa para cumprir os requisitos para colocação permanente.

Dezassete (17) pacientes não cumpriram os critérios para uma implante bem-sucedida (sem redução RM e/ou comprometimento da artéria coronário) e não receberam um implante permanente (“pacientes não implantados”).

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Dos 17 pacientes não implantados:

- Nove (9) pacientes não receberam um implante permanente devido a um motivo específico do protocolo - redução RM periprocedural insuficiente - definido como uma ou mais reduções de grau em RM em pelo menos um parâmetro RM derivado de ecocardiografia (vena contracta, volume regurgitante, área de orifício regurgitante efetiva ou área de jato /área atrial esquerda RM) no momento do procedimento.
- Sete (7) pacientes não receberam nenhum dispositivo devido a comprometimento da artéria coronária.
- Um (1) paciente apresentou não redução RM e comprometimento da artéria coronária excluindo a colocação de dispositivo.

SUPERSEDED

Figura 7.1: Disposição do paciente no ensaio TITAN

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Demografia de pacientes

A demografia chave de pacientes tanto para pacientes implantados como não implantados são resumidos na Tabela 7.1.

Tabela 7.1: Características chave da demografia

Características do paciente	Pacientes implantado (N=36)	Pacientes não implantados (N=17)	Valor P*
Idade, média (SD), anos	62 (13)	63 (13)	0,95
Sexo, n (%), masculino			
Masculino	27 (75)	14 (82)	0,73
Classificação NYHA, % (n)			0,55
Classe I	0% (0/35)	0% (0/17)	
Classe II	0,0% (0/36)	5,9% (1/17)	
Classe III	94,4% (34/36)	94,1% (16/17)	
Classe IV	5,6% (2/36)	0,0% (0/17)	
Caminhada 6 minutos, média (SD), m	302,5 (77)	337,9 (83)	0,12
Historial médico, n (%)			
Hist. de diabetes	6 (16,7%)	5 (29,4%)	0,30
Hist. de angina	16 (44,4%)	9 (52,9%)	0,77
Hist. de DAC	22 (61,1%)	12 (70,6%)	0,56
Hist. de CHM	12/22 (54,5%)	4/12 (33,3%)	0,30
Número de admissões por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Parâmetro ecocardiográfico, médio (SD)			
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Diâm. anular mitral, cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
FEVE, média (SD) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Foram avaliadas medições ordinárias através do teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), as medições dicótomas foram avaliadas através do teste exato de Fisher e as medições contínuas foram avaliadas através do teste t ou teste de soma de postos Wilcoxon.

SUPERSEDED

A maioria dos pacientes era masculina, classe III NYHA classe III, com distância de caminhada seis minutos consistente com insuficiência cardíaca moderada. Não se registou diferença estatística nas co-morbididades entre os dois grupos de pacientes. Não se registaram diferenças estatísticas significativas nos parâmetros ecocardiográficos entre os pacientes implantados e não implantados.

Características do dispositivo CARILLON e procedimento

O dispositivo geral, o implante e o sucesso do procedimento são apresentados na Tabela 7.2.

Sucesso de implante foi definido como:

- Implante permanente bem-sucedido do dispositivo investigacional CARILLON e foi ainda categorizado em casos exigindo apenas uma tentativa e casos exigindo mais de uma tentativa.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Sucesso geral do implante foi 68%, com 36 de 53 pacientes a receber um implante permanente. Porém, deve ser notado que em 9 de17 casos nos quais não foi implantado um dispositivo CARILLON se deveram a uma filosofia de protocolo específico para a remoção do dispositivo, nomeadamente, nos casos em que não foi obtida uma redução do grau da RM. Em apenas 8 casos foi recapturado um implante e não implantado devido a comprometimento da artéria coronária.

Em 72% dos casos implantados (26/36) o dispositivo conseguiu reduzir a RM e ser implantado na primeira tentativa. Nos restantes 10 casos, foi possível recapturar o dispositivo adequadamente (tanto devido a falta da redução de RM ou a comprometimento da artéria coronária) e numa(s) tentativa(s) subsequente(s) resultou/resultaram num resultado RM satisfatório permitindo o implante permanente.

SUPERSEDED

Tabela 7.2: Taxa de sucesso do dispositivo e procedimento

Características do paciente	População com intenção de tratamento (N=53)
Sucesso do implante	67,9% (36/53)
Na primeira tentativa	72,2% (26/36)
Requerendo >1 de tentativa	27,8% (10/36)

Segurança – Eventos adversos maiores

Foram identificados eventos adversos chave relacionados especificamente com a segurança do CARILLON Mitral Contour System. Estes eventos adversos foram denominados eventos adversos maiores (EAM). A segurança foi avaliada de acordo com a taxa a 30 dias (ou data de alta hospitalar, o que ocorrer por último) dos EAM definidos como o ponto final compósito de:

- Morte
- Enfarte do miocárdio
- Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica
- Embolização do dispositivo
- A ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo (por ex., infeção/septicemia relacionada com o dispositivo)

A taxa EAM a 30 dias para a população IDT está listada na Tabela 7.3.

Tabela 7.3: Principais resultados de segurança a 30 dias – População com intenção de tratamento

Ponto final de segurança principal ao longo de 30 dias de acompanhamento (ou data de alta hospitalar)	População com intenção de tratamento (N=53)	Kaplan Meier Taxa de evento	Kaplan Meier 95% CI
Eventos adversos maiores	**1,9% (1/53)**	**98,1%**	**[87,4%, 99,7%]**
Morte	1,9% (1/53)		
Enfarte do miocárdio	0% (0/53)		
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	0% (0/53)		

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Ponto final de segurança principal ao longo de 30 dias de acompanhamento (ou data de alta hospitalar)	População com intenção de tratamento (N=53)	Kaplan Meier Taxa de evento	Kaplan Meier 95% CI
Embolização do dispositivo	0% (0/53)		
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/53)		

* Pacientes IDT incluem todos os sujeitos que estavam inscritos no estudo e nos quais foi tentada a implantação do CARILLON.

A 30 dias, a taxa EAM foi 1,9% (1/53) na população IDT. Isso consistiu em uma morte de um paciente com FEVE de 32,5% e grau RM 4+ que apresentou assistolia transiente durante o acesso SC antes de uma colocação não sucedida do dispositivo CARILLON a 28 de abril de 2008. O paciente desenvolveu e morreu na consequência de uma falha mulitorgânica a 2 de maio de 2008. Este EAM foi revisto pela DSMB e considerado como uma mortalidade operatória não-cardíaca relacionado com o procedimento.

A Tabela 7.4 mostra os principais resultados de segurança (taxa EAM 30 dias) separados em grupos de implantados e não implantados. Os resultados mostram que a 30 dias, a taxa EAM na população implantada foi 0% (0/36).

Tabela 7.4: Principais resultados de segurança a 30 dias – Comparação de pacientes implantados e pacientes não implantados

Ponto final de segurança principal ao longo de 30 dias de acompanhamento (ou data de alta hospitalar)*	Sujeitos com implante bem-sucedido (N=36)				População não implantada (N=17)				Valor P***
	Proporção				Proporção				
	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total	95% CI**	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total	95% CI**	
Eventos adversos maiores	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
Morte	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
Enfarte do miocárdio	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%]	
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	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%]	
Embolização do dispositivo	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	

*Os dados apresentados na tabela incluem todos os sujeitos com implante bem-sucedido e com acompanhamento de 30 dias (definidos como sujeitos com pelo menos 24 dias de acompanhamento) ou sujeitos com implante bem-sucedido, que experimentaram EAM a 30 dias pós-procedimento ou antes da alta.
** 95% CI foram computados para proporções totais de sujeitos com implante bem-sucedido e população não implantada.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

*** Comparação de populações implantadas vs. não implantadas. O valor p do teste de Fisher foi computado para a comparação das proporções totais para sujeitos que apresentaram EAM ao longo dos 30 dias.

A taxa EAM a 12 meses (365 + 30 dias) para pacientes implantados foi de 27,8% (10/36), que consistiu em oito (8) mortes e dois (2) EMs sem elevação do segmento ST (Tabela 7.5). A taxa EAM a 12 meses para pacientes não implantados foi de 23,5% (4/17), que consistiu em quatro mortes. Não se registou nenhuma diferença estatisticamente significativa na taxa EAM geral ou na taxa de mortalidade entre as duas populações de pacientes.

Tabela 7.5: Resultados de segurança a longo prazo – Comparação de pacientes implantados e não implantados – 1 ano

EAM ao longo de 365 dias de acompanhamento (ou data de alta hospitalar)*	Sujeitos com implante bem-sucedido (N=36) Proporção				População não implantada (N=17) Proporção				Valor P***
	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total	95% CI**	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total	95% CI**	
Eventos adversos maiores	0% (0/36)	2,8% (1/36)	27,8% (10/36)	[14,2%, 45,2%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5% (4/17)	[6,8%, 49,9%]	1,0000
Morte	0% (0/36)	2,8% (1/36)	22,2% (8/36)	[10,1%, 39,2%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5% (4/17)	[6,8%, 49,9%]	1,0000
Enfarte do miocárdio	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%]	
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	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%]	
Embolização do dispositivo	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	

*Os dados apresentados na tabela incluem todos os sujeitos com acompanhamento 365 dias ou sujeitos que apresentaram EAM aos 350±30 dias pós-procedimento.
** 95% CI foram computados para proporções totais de sujeitos com implante bem-sucedido e população não implantada.
*** Comparação de populações implantadas vs. não implantadas. O valor p do teste de Fisher foi computado para a comparação das proporções totais para sujeitos que apresentaram EAM ao longo dos 365±30 dias.

Além do período de acompanhamento de um ano na população implantada, apenas se registaram mais cinco mortes adicionais.

- Duas (2) destas mortes ocorreram depois de decorrido o período de acompanhamento de 2 anos e três (3) ocorreram depois do período de acompanhamento de 3 anos.
- Três (3) destas mortes foram consideradas como não relacionadas com o dispositivo. Nas duas (2) mortes restantes a causa de morte não foi divulgada pelos familiares do paciente, apesar de inúmeros pedidos.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

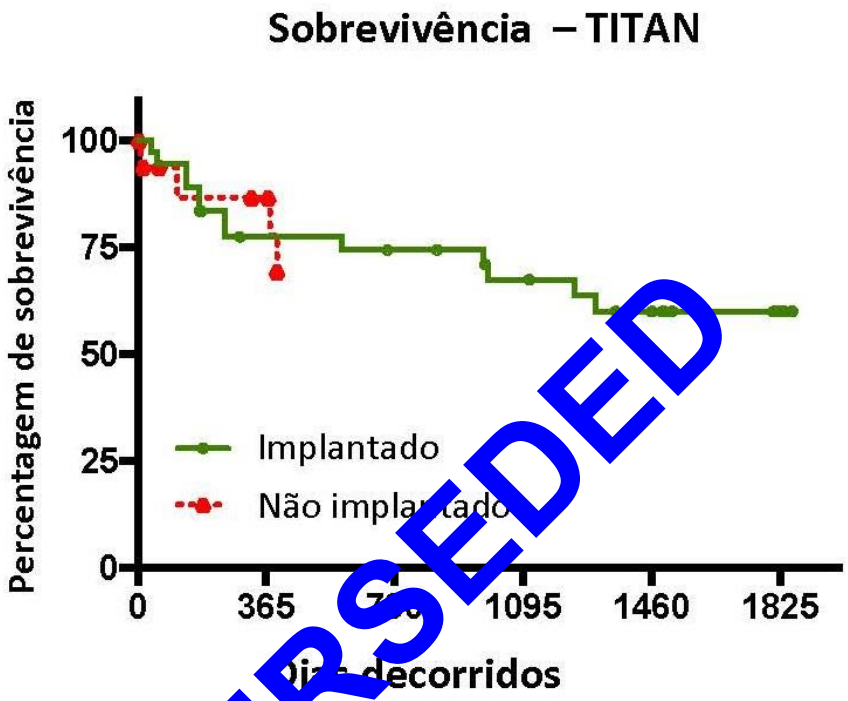


Figura 12: Curva de sobrevivência TITAN

SUPERSEDED

Além da mortalidade, não se registaram eventos adversos maiores de longo prazo, nomeadamente não se registaram enfartes tardios do miocárdio até ao fim do período de acompanhamento do estudo.

No final do período de acompanhamento de 5 anos do estudo, dos 36 pacientes implantados originais:

- 15 pacientes ainda estavam vivos
- 13 pacientes morreram
- 8 pacientes perderam-se durante o acompanhamento (1 @1M, 2 @12M, 2 @18M, 2 @36M e 1 @48M)

Integridade do dispositivo

O ensaio TITAN terminou o período de inscrição de pacientes em fevereiro de 2009 e a recolha de dados de acompanhamento em fevereiro de 2014.

A Cardiac Dimensions registou problemas de ocorrência de integridade do dispositivo (fios âncora partidos) em uma reduzida percentagem dos pacientes implantados com o dispositivo CARILLON XE2 no ensaio TITAN. Os fios âncora partidos são um potencial risco e estão claramente documentados no protocolo TITAN, Instruções de utilização e Consentimento informado do paciente.

A perda da integridade do dispositivo não foi associada a nenhuns eventos clínicos adversos e os dispositivos CARILLON permanecem implantados em 5 dos 9 pacientes com fraturas ao longo do período de acompanhamento de 5 anos sem registo de eventos adversos relacionados com a fratura. Dados sobre eficácia

Este relatório de análise apresenta os dados de eficácia em todos os pacientes (implantados e não implantados) ao longo das avaliações de acompanhamento aos 12 meses.

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre avaliações RM

No grupo implantado, o diâmetro anular mitral (medido no plano ântero-septal/póstero-lateral) reduziu significativamente após 1 mês, apresentando uma redução de 13,5% em relação à linha de base. Esta redução do diâmetro anular permaneceu ao longo dos acompanhamentos aos 6 e 12 meses.

Em contraste, o grupo não implantado não mostrou alterações ou ligeira redução do diâmetro anular até ao acompanhamento dos 12 meses. A diferencia das alterações do diâmetro anular entre grupos foi altamente diferente a nível estatístico (P<0,001) ao longo de todos os pontos do período de acompanhamento.

SUPERSEDED

Figura 7.3: Diâmetro anular mitral – Pacientes implantados vs. pacientes não implantados

Os quatro índices ecocardiográficos chave da RM – área de orifício regurgitante efetiva (AORE), vena contracta, volume regurgitante (VR) e fração regurgitante (FR) – apresentaram todos uma redução em relação à linha de base ao longo de 1 mês entre -17% a -28%. Estas alterações reduziram-se ainda mais para estes parâmetros a 12 meses(reduções entre -34% a -46%). Em contraste marcado, o grupo não implantado apresentava reduções em todos os parâmetros RM.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

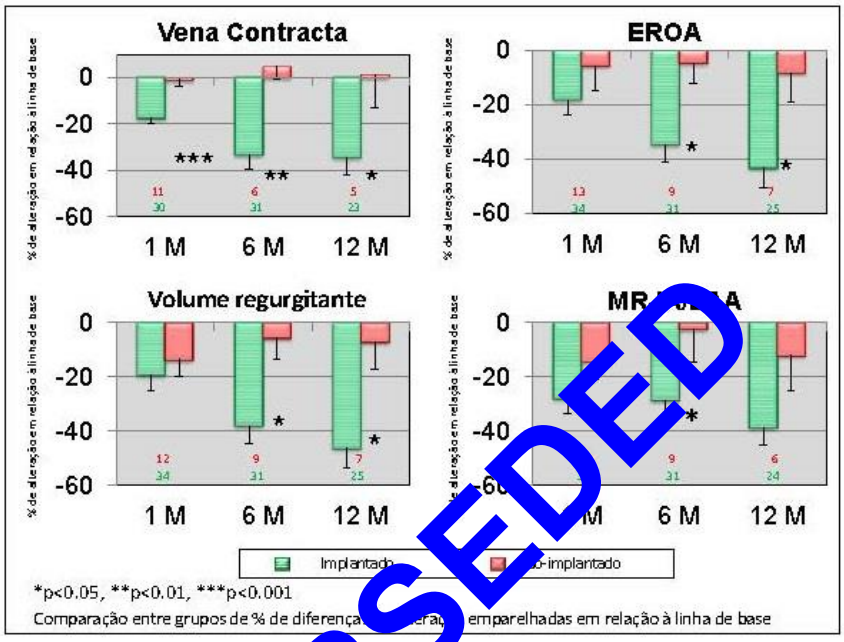


Figura 7.4: Parâmetros de regurgitação mitral – Pacientes implantados vs. pacientes não implantados

O grau RM geral no grupo implantado melhorou em relação à linha de base de forma que 81% dos pacientes eram grau RM 3+ ou 4+ na linha de base, em 1 mês isto reduziu para apenas 45% aos 12 meses para apenas 20%. Aos 12 meses a maioria dos pacientes (80%) sendo agora grau RM 2+ ou melhor. Nomeadamente, aos 12 meses 12% (3/25) dos pacientes no grupo implantado não apresentaram ou apenas quantidades residuais de RM (grau RM 0).

Não houve indicação de movimento anterior sistólico ou de estenose mitral em nenhum dos pacientes implantados em nenhum dos intervalos do período de acompanhamento.

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre avaliações hemodinâmicas

O volume médio diastólico final e o volume médio sistólico final do ventrículo esquerdo reduziram em relação à linha de base no grupo implantado, apresentando a mair redução aos 12 meses de -9,5% e -12,1%, respetivamente. Isto refletiu-se em aumentos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 18,7% aos 12 meses. Estas alterações sugerem a remodelação reversa do ventrículo esquerdo em resposta à redução da regurgitação mitral.

Em contraste marcado, o grupo não implantado apresentou mais aumento no volume diastólico final e no volume médio sistólico final do ventrículo esquerdo aos 12 meses de 12,2% e 9,6%, respetivamente, característico da progressão da insuficiência cardíaca.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

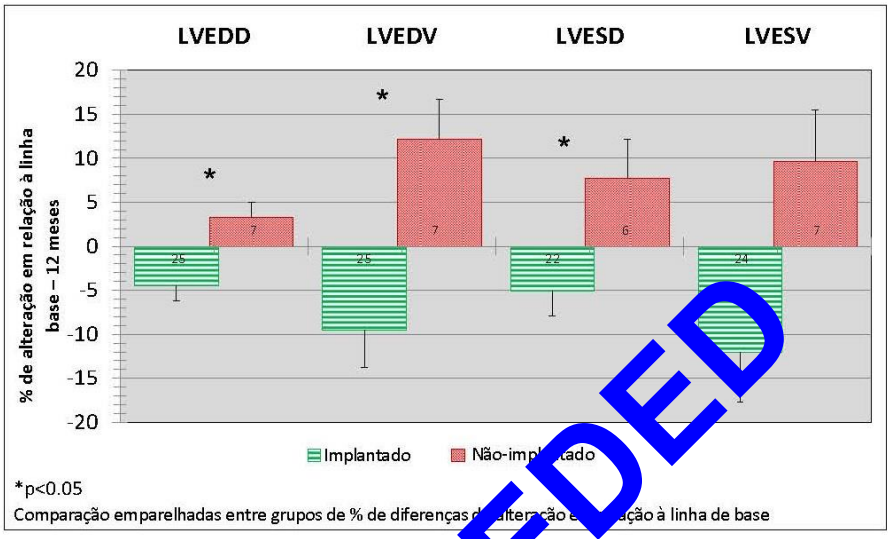


Figura 7.5: Dimensões do ventrículo esquerdo – Pacientes implantados vs. não implantados

SUPERSEDED

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre as avaliações funcionais

Os efeitos do CARILLON Mitral Contour System na melhoria do desempenho funcional estão descritos através das alterações de classe NYHA, da tolerância ao exercício conforme medido no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e da qualidade de vida (QdV) conforme avaliado pela avalização KCCQ.

TC6M

No grupo implantado, a TC6M apresentou reduções consideráveis ao longo de todos os pontos. A média absoluta aumentou em distância de caminhada aos 1, 6 meses e 12 meses em comparação com a linha de base em que 93,7 metros (aumento de 34,5%), 114,6 metros (aumento de 40,7%) e 102,5 metros (36,7%), respetivamente.

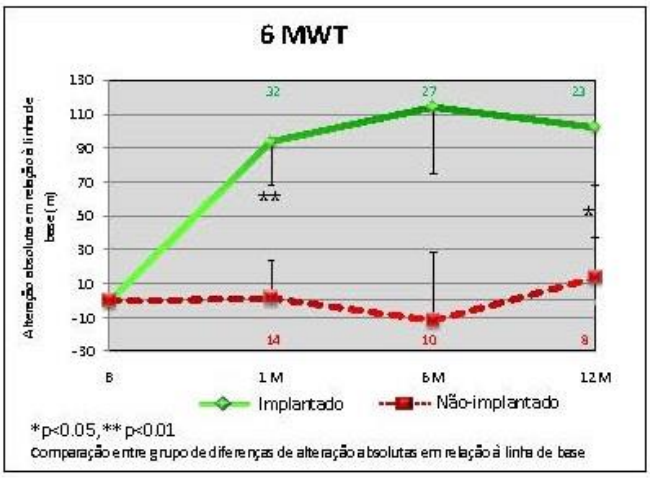


Figura 7.6: Distância de caminhada de 6 minutos – Pacientes implantados vs. não implantados

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Em contraste marcado, o grupo não implantado mostrou uma alteração absoluta média em comparação com a linha de base de apenas 1,8 metros (aumento de 3,2%) a 1 mês, uma redução da distância de caminhada de 11,5 metros (5,4%) aos 6 meses e um aumento de 13,9 metros (1,4%) aos 12 meses, indicando a ausência de melhoria na capacidade de exercício no grupo não implantado.

NYHA

A classe NYHA no grupo implantado melhorou da linha de base de forma que após 1 mês 84,4% dos pacientes apresentavam uma melhoria de pelo menos uma classe NYHA; esta melhoria é mantida aos 6 e 12 meses em que 75,9% e 76%, respetivamente, ainda beneficiavam de uma melhoria de uma classe na classe NYHA.

Em contraste, o grupo não implantado que mostrou apenas 11,4% dos pacientes melhoraram em uma classe NYHA a 1 mês, apenas 40% melhoraram a 6 meses e 62,5% melhoraram a 12 meses. A melhoria em percentagem registada aos 12 meses é provavelmente um reflexo de baixos números avaliáveis.

KCCQ

Os dados de KCCQ, um reflexo da qualidade de vida nestes pacientes mostrou uma média de 20 pontos 109% de melhoria a 1 mês, que foi mantida aos 6 (21,5 pontos, 73% de melhoria) e 12 meses (17,3 pontos, 62% de melhoria). Em contraste, o grupo não implantado mostrou apenas uma alteração de 5 pontos a 1 mês, sem alteração adicional aos 6 (alteração de 4 pontos) e 12 meses (alteração de 6 pontos).

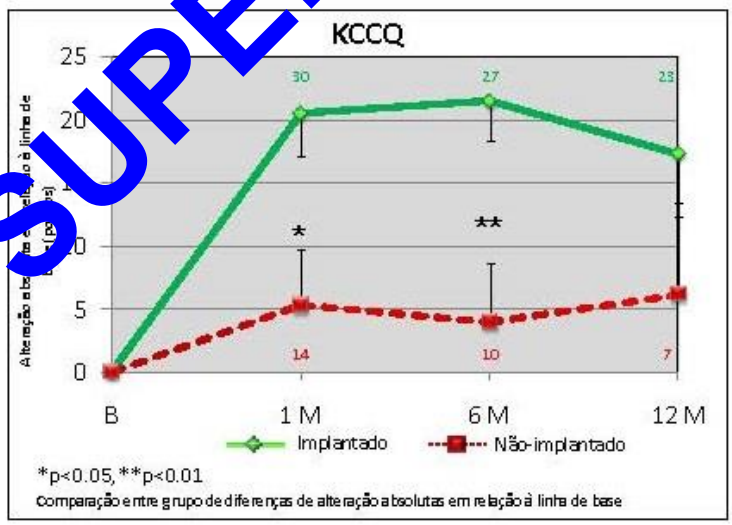


Figura 7.7: Classificação KCCQ (avaliação QdV) – Pacientes implantados vs. não implantados

8. Ensaio clínico TITAN II

O ensaio TITAN II foi iniciado como estudo de confirmação para avaliar o dispositivo CARILLON modificado. Em particular, para determinar se o dispositivo modificado resolveu ou reduziu a taxa associada com a perda da integridade do dispositivo, continuando a preservar as melhorias na regurgitação mitral, resultando em melhorias concomitantes do desempenho funcional e hemodinâmica do ventrículo esquerdo, conforme constatados no ensaio TITAN.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Desenvolvimento do ensaio clínico TITAN II

Tal como com o ensaio TITAN, o objetivo principal do ensaio TITAN foi avaliar a segurança da colocação e implantação do dispositivo CARILLON na veia do seio coronário/grande veia cardíaca em pacientes com regurgitação funcional. Os objetivos secundários eram determinar a segurança a longo prazo do dispositivo e o efeito do dispositivo sobre a hemodinâmica e função do paciente.

Apreciação da segurança do estudo

Este estudo incluiu uma Comissões de Monitorização dos Dados de Segurança (CMDS). A DSMB reviu os dados de segurança contra os critérios estabelecidos e o contexto de outros dados de segurança acumulados até à data e a validade contínua do estudo. A DSMB também reviu as taxas de eventos adversos e avaliou o progresso do estudo quando ocorreram eventos adversos inesperados.

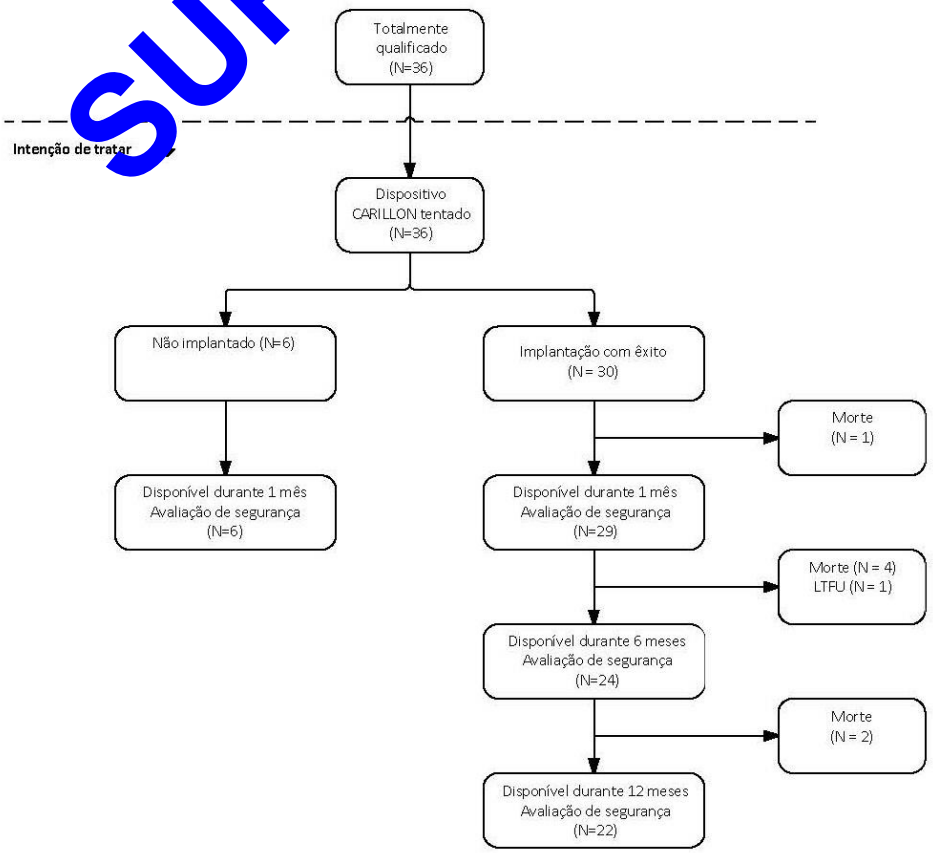
Análise estatística

Os dados recolhidos neste estudo foram documentados utilizando tabelas de resumo e listagens de dados de pacientes. O teste de significância é reportado quando adequado. Não houve imputação para dados em falta.

Resultados do ensaio clínico TITAN II

Disposição do paciente

O fluxograma de disposição do paciente para todos os pacientes inscritos no ensaio TITAN II é apresentado na Figura 21.



SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Figura 8.1: Disposição do paciente TITAN II

Um total de 36 pacientes constituiu a população com intenção de tratamento (“pacientes IDT”). Destes, 30 pacientes foram implantados com êxito com o CARILLON Mitral Contour System (“pacientes implantados”) para uma taxa de sucesso de implante de 83% e 6 pacientes não receberam um implante permanente (“pacientes não implantados”). Os pacientes não implantados foram acompanhados até à alta e avaliados quanto a eventos adversos ao longo de 30 dias antes de saírem do estudo. Os pacientes implantados foram acompanhados ao longo de 12 meses a duração especificada do protocolo.

Dos 30 pacientes implantados:

- Vinte e dois(22) pacientes requereram apenas uma tentativa de colocação dispositivo para obter redução RM suficiente sem comprometimento da artéria coronária resultando em colocação permanente do dispositivo CARILLON.
- Sete (7) pacientes requereram duas tentativas para cumprir os requisitos para colocação permanente
- Um (1) paciente requereu três tentativas para cumprir os requisitos para colocação permanente

Dos 6 pacientes não implantados:

- Três (3) pacientes foram submetidos a uma tentativa de implante, mas não receberam nenhum dispositivo devido a comprometimento da artéria coronária.

Dos restantes três (3) pacientes, dois (2) pacientes foram submetidos a duas tentativas de implante e um paciente a três tentativas de implante. Nenhum destes pacientes recebeu um dispositivo devido a comprometimento da artéria coronária.

Demografia de pacientes

A demografia-chave dos pacientes tanto para pacientes implantados como não implantados são resumidos na Tabela 8.1.

Tabela 8.1: Características chave da demografia

Características do paciente	Pacientes implantado (N=30)	Pacientes não implantados (N=6)
Idade, média e SD, anos	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Sexo, n (%), masculino		
Masculino	70,0% (21/30)	50,0% (3/6)
Classificação NYHA, % (n)		
Classe I	0% (0/30)	0% (0/6)
Classe II	3,3% (1/30)	16,7% (1/6)
Classe III	90,0% (27/30)	83,3% (5/6)
Classe IV	6,7% (2/30)	0,0% (0/6)
Caminhada 6 minutos, média e SD, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Historial médico, n (%)		
Hist. de diabetes	30,0% (9/30)	33,3% (2/6)
Hist. de hipertensão	70,0% (21/30)	66,7% (4/6)
Hist. de DAC	60,0% (18/30)	33,3% (2/6)
Hist. de CRM	38,9% (7/18)	0,0% (0/2)
Cardiomiopatia isquémica	60,0% (18/30)	50,0% (3/6)

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Características do paciente	Pacientes implantado (N=30)	Pacientes não implantados (N=6)
Número de admissões por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses (SD)	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

A maioria dos pacientes era masculina, classe III NYHA classe III, com distância de caminhada seis minutos consistente com uma população de pacientes apresentando insuficiência cardíaca moderada.

Características do dispositivo CARILLON e procedimento

O dispositivo geral, o implante e o sucesso do procedimento são apresentados na Tabela 8.2.

Sucesso de implante foi definido como:

- Implante permanente bem-sucedido do dispositivo investigacional CARILLON e foi ainda categorizado em casos exigindo apenas uma tentativa e casos exigindo mais de uma tentativa.

Sucesso geral do implante foi 83%, com 30 dos 36 pacientes a receber um implante permanente. Em 73% destes casos (22/30) o dispositivo conseguiu reduzir a RM e ser implantado na primeira tentativa. Nos restantes 8 casos foi possível recapturar o dispositivo adequadamente (devido a comprometimento da artéria coronária) e numa(s) tentativa(s) subsequente(s) resultou/resultaram num resultado RM satisfatório permitindo o implante permanente.

Tabela 8.2: Taxa de sucesso do dispositivo e procedimento

Características do paciente	População com intenção de tratamento (N=36)
Sucesso do implante	83,3% (30/36)
Na primeira tentativa	73,3% (22/30)
Requerendo >1 de tentativas	26,7% (8/30)

Foi realizado um total de 47 tentativas de colocação de dispositivo em 36 pacientes que foram submetidos ao procedimentos de implante. Na população implantada, oito (8) de 30 pacientes (27%) requereram mais de uma tentativa de implante do dispositivo. Na população não implantada, dois (2) de 6 pacientes (33%) requereram mais de uma tentativa de implante do dispositivo.

Segurança – Eventos adversos

Foram identificados eventos adversos chave relacionados especificamente com a segurança do CARILLON Mitral Contour System. Estes eventos adversos foram denominados eventos adversos maiores (EAM). A segurança foi avaliada de acordo com a taxa a 30 dias (ou data de alta hospitalar, o que ocorrer por último) dos EAM definidos como o ponto final compósito de:

- Morte
- Enfarte do miocárdio
- Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica
- Embolização do dispositivo
- A ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo (por ex., infeção/septicemia relacionada com o dispositivo).

SUPERSEDED
DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

A taxa EAM a 30 dias para a população IDT está listada na Tabela 8.3.

Tabela 8.3: Principais resultados de segurança – População com intenção de tratamento

Principal ponto final de segurança: < 30 dias pós-procedimento (ou data de alta hospitalar)	População com intenção de tratamento (N=36)
Eventos adversos maiores	**2,8% (1/36)**
Morte	2,8% (1/36)
Enfarte do miocárdio	0% (0/26)
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	0% (0/36)
Embolização do dispositivo	0% (0/36)
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/36)

* Pacientes IDT incluem todos os sujeitos que estavam inscritos no estudo e nos quais foi tentada a implantação do CARILLON (pacientes implantados e não implantados).

SUPERSEDED

A 30 dias, a taxa EAM foi 2,8% (1/36) na população IDT. Isto consistiu em uma morte (paciente 802-001) de um paciente com história de cardiomiopatia isquémica, NYHA classe III, fibrilação atrial, implante CDI, CRM, enfarte do miocárdio, fumador e hiperlipidemia. O implante bem-sucedido do dispositivo CARILLON ocorreu a 28 de março de 2012. O paciente morreu a 14 de abril de 2012 como resultado de uma infeção/inflamação GI inicial que, em combinação com a insuficiência cardíaca grave existente do paciente, função renal previamente comprometida e fraca reserva cardíaca, provocou uma descompensação cardíaca multissistémica resultando no final na morte do paciente. O evento adverso foi considerado irrelevante tanto para o procedimento como para o dispositivo.

A Tabela 8.4 mostra os principais resultados de segurança (taxa EAM 30 dias) separados em grupos de implantados e não implantados. Os resultados mostram que a 30 dias, a taxa EAM na população implantada foi 3,3% (1/30). Não se registaram EAM na população não implantada ao longo do período de acompanhamento de 30 dias. Assim, o procedimento CARILLON apresenta no geral um perfil de segurança muito bom.

Tabela 8.4: Principais resultados de segurança – Comparação de pacientes implantados e pacientes não implantados

Principal ponto final de segurança: < 30 dias pós-procedimento (ou data de alta hospitalar)	Sujeitos com implantação bem-sucedida (N=30)			População não implantada* (N=6)		
	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total
Eventos adversos maiores	**0% (0/30)**	**0% (0/30)**	**5,9% (1/30)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**
Morte	0% (0/30)	0% (0/30)	5,9% (1/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
EM	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Principal ponto final de segurança: < 30 dias pós-procedimento (ou data de alta hospitalar)	Sujeitos com implantação bem-sucedida (N=30)			População não implantada* (N=6)		
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Embolização do dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

A taxa EAM total (todos os EAM até ao bloqueio de dados para este relatório) para pacientes implantados é apresentada na Tabela 8.5. A taxa EAM de longo prazo em pacientes implantados foi de 23,3% (7/30 pacientes). Todos estes eventos resultaram em mortes, porém, nenhum destes EAM foi considerado relacionado com o procedimento ou com o dispositivo.

Tabela 8.5: Resultados de segurança a longo prazo – Pacientes implantados

Total EAM*	População implantada (N=30)		
	Proporção		
	Relacionado com o dispositivo	Relacionado com o procedimento	Total
Eventos adversos maiores	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
Morte	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
EM	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Perfuração cardíaca necessitando de intervenção com cateter ou cirúrgica	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Embolização do dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Ocorrência de cirurgia ou intervenção coronária percutânea relacionada com o dispositivo	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)

*Inclui todos os sujeitos implantados que apresentaram EAM até ao bloqueio final de dados para este estudo – 23 setembro de 2014.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Figura 8.2: Curva de sobrevivência TITAN II

SUPERSEDED

Integridade do dispositivo

Vinte e nove nine (29) dos 30 pacientes implantados com êxito com o CARILLON Mitral Contour System no Titan II não apresentaram fratura do fio âncora durante o acompanhamento. Observou-se uma fratura de âncora de implante durante o acompanhamento dos 3 meses que provavelmente se deveu a danos de recolocação do implanta a seguir a recaptura do implante, situação contrária às instruções de utilização e treino do médico.

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre avaliações RM

Os efeitos do CARILLON Mitral Contour System sobre parâmetros RM derivados de ecocardiografia (avaliados na linha de base, 1 mês, 6 meses e 12 meses do acompanhamento) para o grupo implantado são apresentados abaixo.

Diâmetro anular mitral

O diâmetro anular mitral (medido no plano ântero-septal/póstero-lateral) reduziu significativamente após 1 mês, apresentando uma redução de 15,3% em relação à linha de base. Esta redução do diâmetro anular permaneceu ao longo dos acompanhamentos aos 6 e 12 meses. Esta alteração no diâmetro anular mitral é semelhante à encontrada no estudo TITAN anterior.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

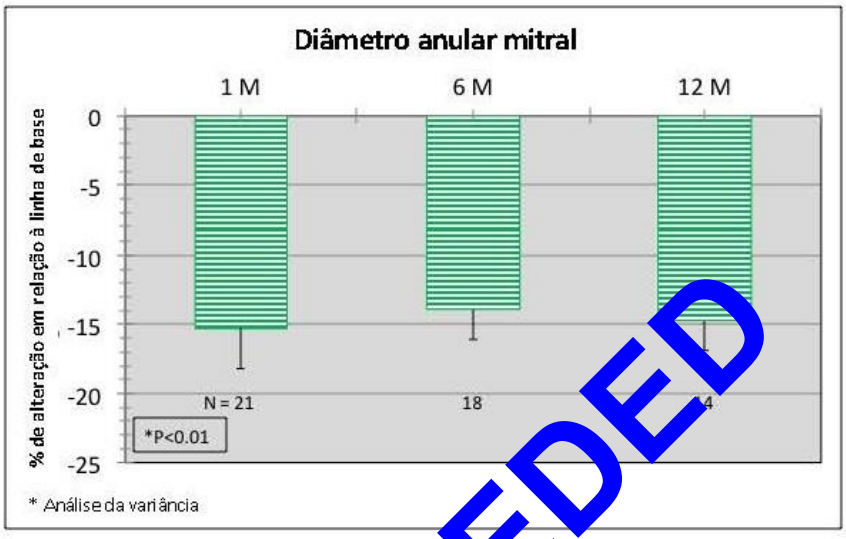


Figura 8.3: Diâmetro anular mitral – Alteração em relação à linha de base

SUPERSEDED

Parâmetros RM

O grau geral de RM no grupo implantado melhorou em relação à linha de base de forma que 64 % dos pacientes eram grau RM 3+ ou 4+ na linha de base, em 1 mês isto reduziu para 42 % aos 12 meses para apenas 25 %.

Aos 12 meses a maioria dos pacientes (75 %) são grau RM 2+ ou melhor (inferior). Nomeadamente, aos 12 meses 13% (2/16) dos pacientes não apresentaram ou apenas quantidades residuais de RM (grau RM 0).

Os quatro índices ecocardiográficos chave da RM – vena contracta, área de orifício regurgitante efetiva (EORE), volume regurgitante (VR) e área do jato/área auricular esquerda RM são (1/12), apresentaram todos uma redução em relação à linha de base ao longo de 1 mês entre -17% a -25%.

Estas alterações reduziram-se ainda mais para estes parâmetros a 12 meses(reduções entre -24% a -37%).

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

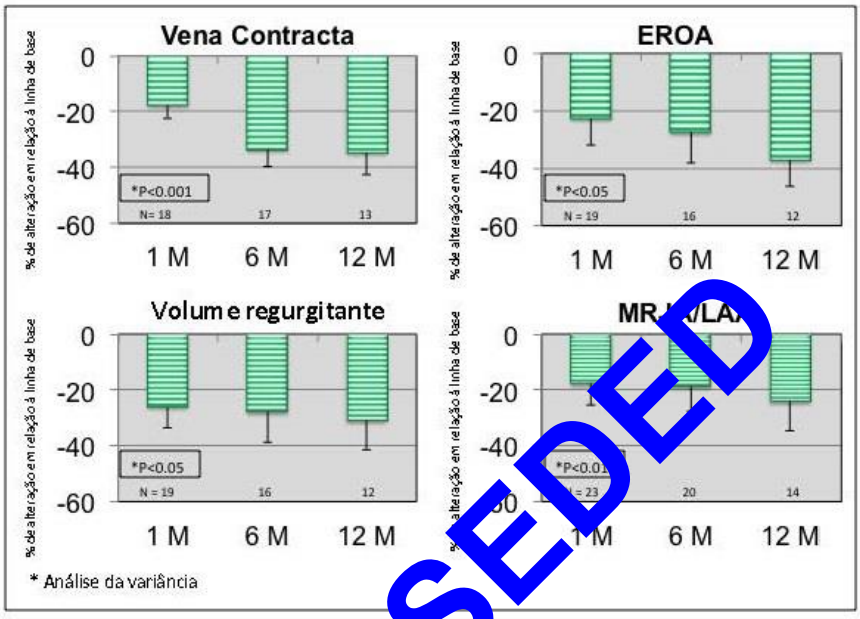


Figura 8.4: Parâmetros quantitativos da regurgitação mitral – Alteração em relação à linha de base

Não houve indicação de movimento anterior sistólico ou de estenose mitral em nenhum dos pacientes implantados em nenhum dos intervalos do período de acompanhamento.

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre avaliações hemodinâmicas

O volume médio diastólico final (VDF) e o volume médio sistólico final do ventrículo esquerdo (VDS) reduziram em relação à linha de base, apresentando a maior redução aos 12 meses de -5,2% e -9,4%, respectivamente. Isto refletiu-se em aumentos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 28,7% aos 12 meses. Apesar de estatisticamente insignificante, estas alterações sugerem a remodelação reversa do ventrículo esquerdo em resposta à redução da regurgitação mitral.

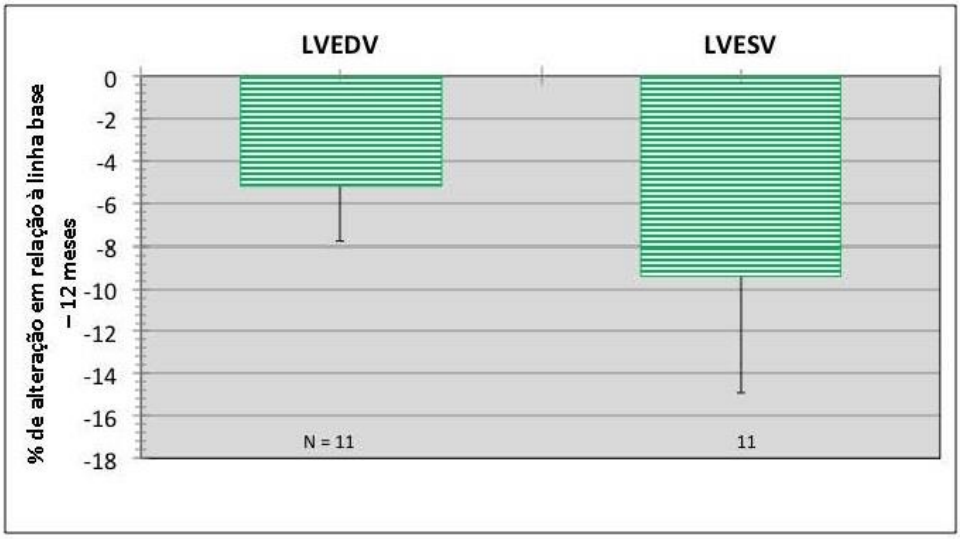


Figura 8.5: Parâmetros volumétricos do ventrículo esquerdo – Alteração em relação à linha de base

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

Efeitos do dispositivo CARILLON sobre avaliações funcionais

Os efeitos do CARILLON Mitral Contour System sobre a melhoria na classe NYHA e tolerâncias de exercício conforme medida através do TC6M são apresentados abaixo.

NYHA

A classe NYHA melhorou da linha de base de forma que após 1 mês 79,3 % dos pacientes apresentavam uma melhoria de pelo menos uma classe NYHA; esta melhoria é mantida aos 6 e 12 meses em que 83,3% e 77,3%, respetivamente, ainda beneficiavam de uma melhoria de uma classe na classe NYHA.

TC6M

O TC6M demonstrou um aumento imediato 1 mês após o procedimento e esta melhoria manteve-se constante até à consulta de acompanhamento aos 12 meses. A média absoluta aumenta em distância de caminhada aos 1, 6 meses e 12 meses em comparação com a linha de base em que 77,3 metros (aumento de 28,4 %), 84,5 metros (aumento de 27,2 %) e 77,6 metros (26,4%), respetivamente.

Figura 8.6: Distância de caminha 6 minutos - alteração em relação à linha de base

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL

XV. Definições

Os símbolos utilizados no conjunto de pega e as respetivas definições estão listadas abaixo:

Símbolo	Definição
	Atenção, consultar as instruções de utilização
	Símbolo de controlo
	Símbolo de bloqueio
	Símbolo de libertação

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Os símbolos utilizados na rotulagem do produto e as respetivas definições estão listados abaixo:

Símbolo	Definição
	Não reutilizar – Utilização única
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada
	Validade
	Método de esterilização utilizando óxido de etileno
	Número de lote
	Número de catálogo (Modelo)
http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Consulte as instruções de utilização nesta página.
	Fabricante
	Compatibilidade condicionada para RM
	Mantenha seco
	Mantenha longe da luz solar

SUPERSEDED

XVI. Fabricante

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

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

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Todos os direitos reservados.

Control Copy
ORIGINAL