SUPERSEDED

CARILLON® Mitral Contour System®

(XE-1)

Bruksanvisning

CE
0344

Tillverkare:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
Förenta Staterna

EG Representant:
MedPass International, Ltd.
Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR11 7 JJ
Storbritannien

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

BRUKSANVISNING

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

I. Systembeskrivning

Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) är en medicinsk utrustning som består av följande komponenter:

1) Ett patenterat implantat för permanent placering i koronarsinus (CS)/stora hjärtvenen (GCV).
2) Ett kateterbaserat införingssystem som består av en böjd CMCS-införingskateter (yttre diameter 3,2 mm) och en handtagsenhet.
3) En måttkateter för att läkaren ska kunna uppskatta de totala CS/GCV-dimensionerna så att ett implantat av korrekt storlek kan väljas

Implantatet är fastsatt i handtagsenheten och förs igenom CMCS införingskatetern till koronarvenen längs den posterolaterala sidan av mitralisringen. Implantatet är designat så att det formar om mitralisringen för att reducera den ringformiga utvidgningen och det mitrala återflödet.

De specifika komponenterna i CARILLON Mitral Contour System beskrivs enligt följande.

- **Implantat**

  XE2-implantatet är gjort av nitinol och platina och tillverkas i olika längder och med olika förankringsstorlekar för att kunna anpassas till individuell venös anatomi. Implantatet består av en distal förankring (placerad i GCV), en proximal förankring (placerad i CS), en bandanslutning (som formar förankringarna), ett proximalt krymprör och ett distalt krymprör. Låsknölen och pilspetsen hjälper till att fästa de respektive titthålen i det låsta läget (Bild 1.1). Implantatet är designat för att utplaceras, spännas och fästas i koronarvenen.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

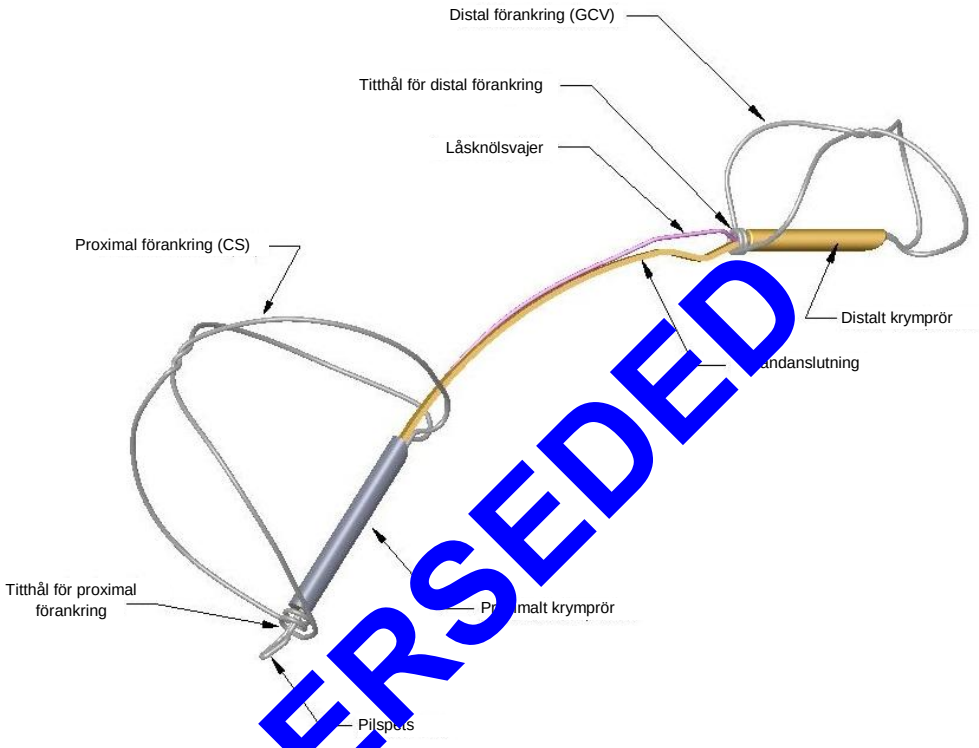


Bild 1.1: CARILLON XE - implantat-illustration (det verkliga instrumentet är till färgen enhetligt silverfärgat)

SUPERSEDED

- **Införingssystem**

  CMCS-införingskatéter

  Införingskatetern underlättar perkutan införsel av måttkatetern, fastsättandet av kassetten, införsel av implantatet, koppling av den distala förankringens låsmekanism och uttagning av implantatet (om nödvändigt).

  Införingskatetern består av ett metallbandsförstärkt polymerhölje med en luer ”Y”-anslutning och kan motstå ett injiceringstryck på maximalt 1700 KPa (246 psi). Kateterspetsen är strålsäker. Införingskatetern är böjd i den distala delen och har en 3,2 mm yttre diameter och en effektiv längd på 70 cm. Den inre diametern är 2,5 mm och tillåter en 0,035” (0,89 mm) införselvajer eller en diagnostisk eller böjbar kateter med en 7F (2,3 mm) yttre diameter (Bild 1.2).

  Den raka öppningen används för att skjuta in och ta ut ett mätinstrument och för att föra in implantatet. Sidoöppningen kan användas för att föra in strålsäkert kontrastmedel.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

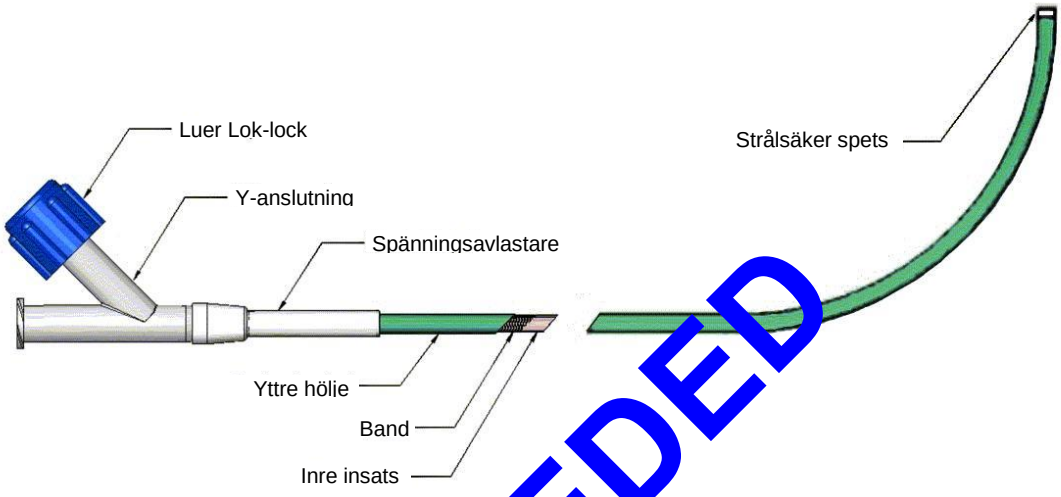


Bild 1.2: C[illegible]CS-införingskateter

SUPERSEDED

Handtagsenheten:

Handtagsenheten består av kassett med hölje/framskjutningsenhet och handtagsenhet med ett kassettfönster, roterande knappar och utlösningssäkring (Bild 1.3). Den distala delen av kassetten (Luer Lok med honkoppling) ansluts till den raka öppningens Luer Lok med honkoppling på den proximala änden av införingskatetern.

- I kassettens förpackning finns implantatet, som är vikt i olåst läge inom kassettlumen. Den innehåller också den distala delen av höljet/framskjutningsenheten som är ansluten till implantatet. Vid införing skjuts implantatet manuellt ur kassetten in i införingskatetern.
- Höljet/framskjutningsenheten består av en låsvajer och en förbindelsevajer, en inmatare och ett polymerhölje för att låsa den proximala förankringen. Kombinationen av inmatare och vajrar underlättar placering, installation och frånkoppling av implantatet från handtagsenheten. De tillhandahåller en mekanism som säkrar att implantatet är kopplat till handtagsenheten tills det är rätt tid att koppla från det (genom att använda knappen för utlösningssäkring och utlösning).
- Handtaget underlättar installation, låsning, frånkoppling och uttagning av implantatet. Detta sker genom vridbara knappar som gör det möjligt att kontrollera införingskateterns, implantatets, höljets/inmatarens och frånkopplingsmekanismens rörelser . Utlösningssäkringen måste tas bort innan implantatet kan kopplas från handtagsenheten.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

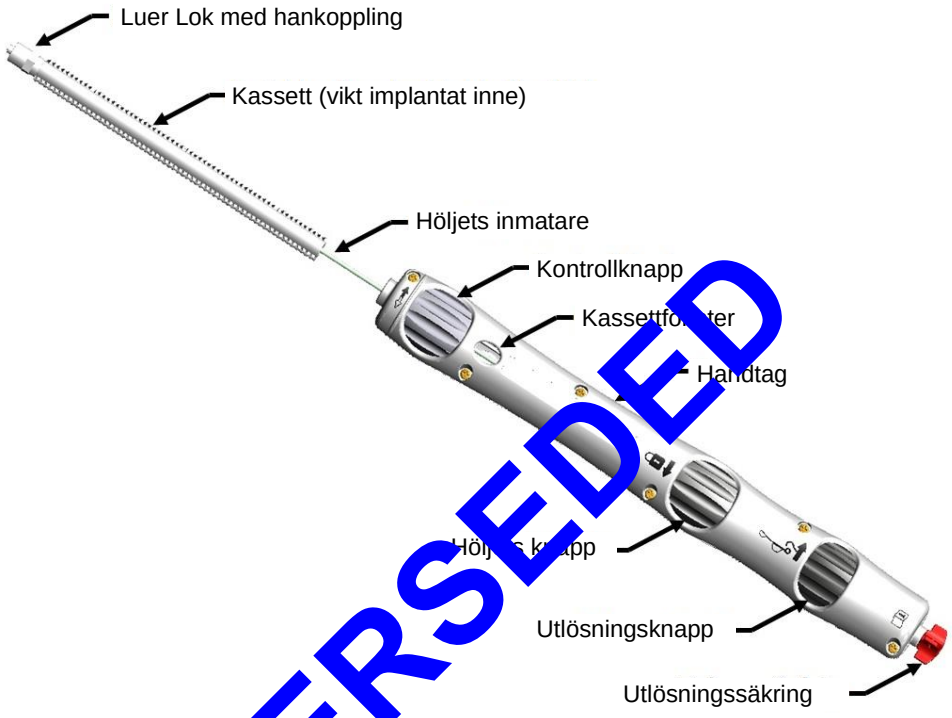


Bild 1.3: CARILLON handtagsenhet

- **Måttkateter**

  Måttkatetern används för att uppskatta de totala CS/GCV-dimensionerna så att ett implantat av korrekt storlek kan väljas. Måttkatetern förs in i införingskatetern och förs fram tills det mest distala markeringsbandet ligger mitt för den röntgentäta markören i spetsen av införingskatetern. Uppskattningar av venstorlek görs därefter av läkaren med hjälp av venogram upptagna med genomlysning.

  Måttkatetern består av ett polymerskaft, ett basdel med en luer-koppling i sin proximala ände, en polymeravlastning, röntgentäta markeringsband och en genomskinlig distal hylsa, som täcker markeringsbanden (Bild 1.4).

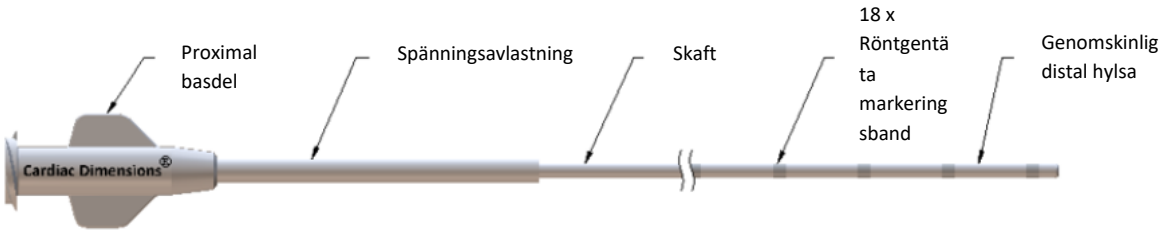


Bild 1.4: CARILLON måttkateter

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

II. Indikationer

CARILLON Mitral Contour System är avsett för patienter med funktionellt mitralt återflöde, vilka är symptomatiska (NYHA-grad ≥ 2) trots behandling med riktlinjerekommenderad medicinsk behandling.

CARILLON Mitral Contour System-implantat kan övervägas vid:

- Förekomst av symtomatisk sekundär mitral regurgitation som inte är mottaglig för konventionell riktlinjerekommenderad behandling.
- Förekomst av annulus-dilatation som primär bidragsgivare till signifikant MR.
- Avsaknad av abnormiteter i mitralisklaffen vars effekter överväger eventuella fördelaktiga effekter av (partiell) annulusreduktion som uppnås med CARILLON-implantatet.

III. Kontraindikationer

Användningen av CARILLON Mitral Contour System är kontraindikerad hos:

- patienter med existerande instrument i CS/GC
- patienter som har haft mitralt klaffbyte eller mitralt annuloplastiskt ringimplantat

IV. Avsedd användning

CARILLON Mitral Contour System är avsett att minska sekundär mitral regurgitation. Carillon-implantatet rekommenderas för användning när ett multidisciplinärt och specialiserat hjärtteam har fastställt att en minskning med ≥1 MR-grad rimligen förväntas inom 12 månader efter implantation.

- Resultat från kliniska studier före marknadsföringen tyder på att inte alla förbättringar på grund av Carillon-implantatet observeras akut under implantationsproceduren. Resultat från TITAN visar att 80 % av de implanterade patienterna (59–92 % med 95 % konfidens) har en reducering på ≥1 MR-grader efter 12 månader samt en 31 % relativ minskning av annulus mitralis-området efter 12 månader. NYHA-värden förbättrades även hos implanterade patienter efter 12 månader och bibehölls vid 24 månader.[1] Cardiac Dimensions genomför nu kliniska uppföljningsstudier efter marknadsföringen för att fortsätta utvärdera effektiviteten hos det permanenta Carillon-implantatet.

V. Användarkrav

CARILLON Mitral Contour System är endast avsett att användas av läkare som har sakkunskap i vaskulär katetrisering och som har utbildats i det korrekta sättet att använda CARILLON-systemet.

[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

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

Placering av implantat bör endast utföras vid institutioner där akut hjärtoperation snabbt kan ordnas (antingen vid institutionen där implantationen sker eller genom att transportera patienten till en annan institution där nödoperationer kan utföras).

Beslutet att implantera CARILLON Mitral Contour System ska fattas av ett multidisciplinärt och specialiserat hjärtteam.

VI. Varningar

- Avbryt proceduren om patienten drabbas av förlängt tredje grad[illegible]s AV-block eller av asystoli vid någon tidpunkt under proceduren.
- Fånga upp och avlägsna hela implantatet om de distala fixeringsstöden oavsiktligt har kollapsat på grund av att leveranskatetern har gått för långt framåt i DA-böjningen. Se steg 5 – Uttag av implantatet.
- Implantatet kan inte fångas upp med hanteringsenheten om det har kopplats från hanteringsenheten.
- Avsluta implantatproceduren och övervaka patienten om det vid koronar venografi under någon tid under proceduren syns tecken på en kliniskt signifikant venös dissektion.
- Avsluta implantatproceduren om det vid koronar venografi eller ekokardiogrammet under någon tid under proceduren syns tecken på kliniskt signifikant venös perforation. Övervaka patienten för vätska i perikardium och uppskatta behovet av dränering av perikardium.
- Avsluta implantatproceduren om kliniskt betydande blottlagd venös vävnad observeras på en komponent av CARILLON Mitral Contour System efter återtaget implantat. Övervaka patienten för vätska i perikardium.
- Fånga upp och avlägsna implantatet om placeringen av implantatet orsakar en betydande förändring av elektrokardiogrammet (EKG).
- Återta och avlägsna implantatet om placeringen av implantatet orsakar en betydande minskning i de koronararteriella dimensionerna i en viktig artär och inte svarar på intrakoronart glycerin. Bekräfta en återgång till standard arteriell storlek.

VII. Potentiella komplikationer och biverkningar

Följande förväntade händelser (i alfabetisk ordning) har identifierats som möjliga komplikationer av CARILLON Mitral Contour System-proceduren och innefattar både dem som är förenade med diagnostisk koronar angiografi och dem som är förenade med införande, permanent placering och uttagning av CARILLON-implantat i kransvensystemet.

- Allergisk reaktion
- Angina pectoris
- Aortastenos
- Blödning
- Hjärtarytmi
- Hjärttamponad
- Hjärtartärskada
- Kronisk nervskada

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

- Död
- Blottläggning av venös vävnad
- Dissektion, perforation eller ruptur i ett koronarkärl
- Luft-, vävnads-, instrument- eller trombosembolism
- Hematom
- Hemodynamisk försämring
- Implantatspricka
- Oförmåga att permanent placera implantatet
- Infektion
- Inflammation
- Brist på reduktion i mitralt återflöde
- Avsaknad av reduktion i mitralt återflöde
- Mitralisstenos
- Hjärtinfarkt
- Ischemisk hjärtsjukdom
- Ocklusion av koronarkärl
- Vätska i perikardium
- Lungkollaps
- Förlängd utsatthet för fluoroskop strålning
- Njursvikt
- Slaganfall
- Kirurgiskt avlägsnande av implantatet
- Vävnadsnekros
- Vävnadspenetration
- Övergående ischemisk attack
- Vasovagal reaktion
- Blodkärlserosion
- Blodkärlsspasm

SUPERSEDED

VIII. Försiktighetsåtgärder

Allmänna försiktighetsåtgärder

- Förvara alla CARILLON Mitral Contour System-komponenter i respektive förvaringsförpackningar på ställe som är svalt och torrt.
- Kontrollera förpackningen före användning. Använd inte komponenterna om den avdragbara påsen är skadad eller öppnad.
- Använd inte en komponent som verkar vara skadad.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

- **ENDAST FÖR ENGÅNGSBRUK.** Implantatet, införingskatetern, måttkatetern eller handtagsenheten får inte steriliseras på nytt och återanvändas.
- Återuttagande av implantatet kan försämra funktionen för implantat och införingskateter. Återanvändning kan resultera i att det blir omöjligt att placera implantatet, att återutta implantatet, en försämring av implantatets funktion och en implantatfraktur.
- Använd produkten före ”Använd före”-datumet på instrumentets etikett.
- Använd steril teknik då du hanterar CARILLON Mitral Contour System.

Specifika försiktighetsåtgärder vid val av patient

- Patienter med tidigare känt förmaksflimmer ska genomgå ett transesofagealt eko före proceduren för att utesluta vänster förmaks bihangskoagel för att minimera tromboembolism orsakat av vävnadsveck.
- Patienter som är känsliga för nickel, titan eller nickel-titan (nitinol) kan reagera på implantatet.
- Permanent placering av implantatet kan påverka framtida hjärtprocedurer såsom perkutan koronarintervention eller placering av en synkroniseringsledning genom koronarsinus för resynkroniseringsterapi, För patienter med känd sjukdom i ledningssystemet, speciellt vänstergrenblock, ska man överväga en temporär transvenös RV pacemaker före kanylering av koronarsinus.
- Patienter med en vänsterdominant eller meddominant koronar cirkulation kan med större sannolikhet erfara akut övergående koronarartär kompression under proceduren.
- Patienter som har en betydande mitralisringförkalkning har mindre sannolikt reducerat mitralt återflöde.
- Patienter med non-obstruction kardiomyopati.
- Storleken av den MR-förändring som orsakas av CARILLON-implantatet har inte korrelerats med anatomisk morfologi. Förankring och tältning av klaffen har förknippats med återkommande MR efter kirurgisk rekonstruktion av mitralklaffen. Effekterna av dessa abnormiteter på CARILLON-implantatets prestanda har inte visats. Bildinformation bör inte användas för att förutsäga fördelarna med den här enheten.
- Patienter med hyperdynamisk venös kompression; då någon del av koronarsinus’ venlumen dras samman helt och hållet under en hjärtcykel

Specifika försiktighetsåtgärder vid implantatprocedur

- Placering av implantat bör endast utföras vid institutioner där akut hjärtoperation snabbt kan ordnas (antingen vid institutionen där implantationen sker eller genom att transportera patienten till en annan institution där nödoperationer kan utföras).
- För in en kanyl endast i den högra inre halspulsådern för att introducera CARILLON Mitral Contour System.
- Den distala delen av den distala förankringen måste placeras minst 9 cm från CS ostium.
- Försäkra dig om det exakta måttet på koronarvenen och riktigt val av implantat.
- Skjut inte in eller dra inte tillbaka CARILLON Mitral Contour System då du möter motstånd. Bestäm orsaken till motståndet genom fluoroskopisk undersökning eller på annat sätt.
- Skjut alltid in en CMCS-införingskateter över en 6F eller 7F yttre diameters kateter såsom en universal angiografisk (MPA) diagnostisk kateter eller böjbar kateter.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

OBS: En 7F kateter är bättre än en 6F då den minimerar lumenövergång mellan den diagnostiska katetern och CMCS-införingskatetern.

- Följ standard antikoagulationsprotokoll för interventionskardiologi då du använder CARILLON Mitral Contour System.
- Minimera böjning av handtagsenheten och införingskatetern under inskjutning, införande, utplacering och uppfångning av implantatet.
- Placera inte ett implantat på ett ställe som kan äventyra en koronar artärstents integritet. Använd koronarangiografi för att kontrollera koronarartärhinder som en del av implantatproceduren.
- Bekräfta att båda förankringarna är låsta före frånkoppling av implantatet från handtagsenheten.
- Överväg att fånga upp och avlägsna implantatet om den slutliga platsen för implantatet inte är i den avsedda koronarsinusstrukturen, om förankringarna inte låser sig eller om implantatförankringens vajerform verkar vara svårt missformad.
- Införingskatetern, handtagsenheten eller implantatet får inte användas på nytt för ett ytterligare försök att föra in implantatet.
- Implantathämtningsmetoder (d.v.s. användning av trådar eller snaror) efter implantaturkoppling från handtaget har inte bedömts och kan resultera i trauma i kranskärlen och/eller den kärlåtkomstställe.

Specifika försiktighetsåtgärder vid vården efter proceduren

- För att undvika infektion så är ordentlig skötsel av åtkomstställe utföras efter proceduren och efter utskrivning från sjukhuset.
- Inkapsling av implantatet bör övervägas före genomförande av framtida interventioner i koronarsinus.
- Om patienten efter ingreppet behöver avbildas, se avsnitt XI, Kompatibilitet med magnetisk resonanstomografi (MRI)

SUPERSEDED

IX. Implantatförfarande

> **VARNING: Avbryt proceduren om patienten drabbas av förlängt tredje gradens A-V-block eller av asystoli vid någon tidpunkt under proceduren.**

1. Förberedelse för proceduren

a. Utför ett baslinje elektrokardiogram för proceduren.

b. För in en kanyl i en perifer artär med ett vaskulärt introduktörhölje för injektioner i hjärtartärer.

c. För in en kanyl i den högra inre halspulsådern med ett 10F vaskulärt introduktörhölje. Använd inte någon annan ven för åtkomst.

d. Administrera heparin till patienten och upprätthåll en adekvat heparinisering genom hela proceduren enligt standard antikoagulationsprotokoll för diagnostiska kateteriseringsprocedurer.

e. Utför baslinjearteriogram för vänster och höger artär för att:

i. utvärdera relevant arteriell sjukdom

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

ii. registrera baslinjen för arteriella dimensioner och flödesförlopp.
iii. registrera platsen för CS ostium under injektionens venösa fas.

2. Koronar venåtkomst

a. Fäst en roterande hemostatisk klaff (RHV) till en 6F (2,0 mm) eller 7F (2,3 mm) yttre diameters formad diagnostisk kateter (t.ex. MPA-1 eller MPA-2) och skölj katetern med hepariniserad koksaltlösning.

b. För in en 0,035” (0,89 mm) ledarvajer med mjuk spets genom RHV och in i en diagnostisk kateter.

c. Fäst en roterande hemostatisk klaff på den raka öppningen av CMCS med en yttre diameter (3,2 mm) och skölj katetern med hepariniserad koksaltlösning.

d. För in och skjut fram den diagnostiska kateter-/vajeruppsättningen genom RHV på CMCS-införingskatetern.

e. För in hela åtkomstenheten genom det 10F venösa införingshöljet.

f. För in en kanyl i koronarsinus (CS) genom att använda CMCS-införingskateterns teleskopsystem, en 6F eller 7F formad diagnostisk kateter och en ledarvajer med mjuk spets. Använd den venösa fasen i ett tidigare arteriogram som en angiografisk vägledning för kanylering av CS ostium.

g. Skjut fram ledarvajern genom CS och GCV och in i den främre intraventrikulära venen (AIV).

h. Skjut fram den diagnostiska katetern över ledarvajern till GCV/AIV förgreningspunkten.

i. Skjut fram CMCS införingskatetern över den diagnostiska katetern till GCV/AIV förgreningspunkten.

j. Avlägsna den diagnostiska katetern och ledarvajern från CMCS-införingskatetern.

k. Bekräfta återblödning genom CMCS-införingskatetern, vilket anger kateterspetsens luminala position. Om nödvändigt, dra tillbaka införingskatetern tills återblödning uppkommer.

l. Som en alternativ koronarsinus åtkomstmetod, ladda en 7F (2,3 mm) yttre diameters böjbar kateter (med eller utan ledarvajerlumen) genom RHV in i CMCS-införingskatetern. För in en kanyl i CS med den böjbara 7F katetern. Skjut fram den böjbara 7F katetern (över ledarvajern, om sådan används) till GCV/AIV förgreningspunkten. Skjut fram CMCS-införingskatetern över den böjbara 7F katetern till GCV/AIV förgreningspunkten. Avlägsna den böjbara 7F katetern från CMCS-införingskatetern. Bekräfta återblödning genom CMCS-införingskatetern, vilket anger kateterspetsens luminala position. Om nödvändigt, dra tillbaka införingskatetern tills återblödning uppkommer.

3. Implantatets målläge och val av implantat

a. Avlägsna försiktigt måttkatetern från dess förpackning för att undvika kinkbildning. För in måttakatetern genom RHV så att dess distala röntgentäta band ligger mitt för det distala, röntgentäta bandet på införingskatetern.

b. Utför ett lågtrycks kontrastvenogram med liten volym genom CMCS-införingskatetern för att fastställa att kateterns spets inte är i en venförgrening eller blockerar venlumen. Om nödvändigt, dra tillbaka CMCS-införingskatetern. Om kateterns läge är korrekt, utför och registrera ett kontrastvenogram genom införingskatetern för att opacifera den venösa anatomin och notera GCV/AIV förgreningspunkten, CS ostium och för att bestämma den kombinerade längden på CS/GSV. Venogram ska registreras i projektioner som är tillräckliga för att visualisera vengeometrin. Överväg LAO/kaudal, RAO/kaudal och

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

AP/kaudal. Det slutliga arteriogrammet och fullföljt venogram ska vara i LAO/kaudalt (eller AP/kaudalt) läge så att fluorskärmen kan markeras som förankringsplats utan att röra på bordet eller bildförstärkaren tills Carillon Mitral Contour System helt och hållet har kommit ut ur höljet och är låst.

Överväg att upprepa venogrammet med CMCS-införingskatetern i CS om inte CS ostium kan visualiseras tillräckligt med venogrammet som utförts från GCV.

Alternativt kan venogrammet utföras i LAO kaudalprojektion före kanylering av GCV. Efter CS venogrammet, fortsätt föra in en kanyl i GCV såsom beskrivs i avsnitt 2.

c. Om CMCS-införingskatetern måste skjutas framåt för att visa närmare GCV/AIV förgreningspunkten, avlägsna först måttkatetern och återinför diagnostiskakatetern och ledarvajern (eller böjbara katetern (och ledarvajer, om så är användbart)) in i CMCS-införingskatetern.

VARNING: Skjut alltid framåt CMCS-införingskatetern över den diagnostiska 6F eller 7F katetern eller böjbara katetern.

d. Utför arteriogram i RAO och LAO kaudalställningar med måttkatetern placerad i CMCS-införingskatetern för att bestämma förhållandet mellan koronarartärerna och CS/GCV. Lossa RHV och avlägsna måttkatetern.

e. Implantatets målområden bestäms genom att beakta den tillgängliga venlängden, vengeometrin, venförgreningarnas läge, de venösa valven, den venösa tortuositeten, den dynamiska venösa kompressionen, koronarartärernas läge och koronarartärstenternas läge.

f. Använd fluoroskopisk projektion och venogrambild eller -bilder som ger de största vendiametrarna för att mäta vendiametrarna i implantatets målområden. Bestäm medeltalet av 3 jämnt spridda diametermätningar för att bestämma medeldiametern för GCV i det 1,5 till 2 cm långa distala förankringsmålområdet. Om venogram från kompletterande projektioner antyder en ovalformig ven, överväg att ta ett genomsnitt av vendiametrarna från dessa kompletterande projektioner för att beakta asymmetrisk venös anatomi. Bestäm CS diameter vid tre lägen över en 2 cm proximal förankringszon. Markera kontrollinstrumentets skärm (bild 3.2) för att ange målet för de distala förankrings- och proximala förankringsmålen.

OBS: Flytta inte på bordet eller bildförstärkaren efter att bildskärmen har markerats eller säkerställ att bordet och bildförstärkaren kan återgå till det exakta läget som de hade då skärmen markerades. Överväg att använda anatomiska landmärken för att hjälpa till att återställa bordet och bildförstärkaren i originalläge, om nödvändigt.

i. Placera inte en distal förankring i ett vensegment som har en medeldiameter på mindre än 3,5 mm.

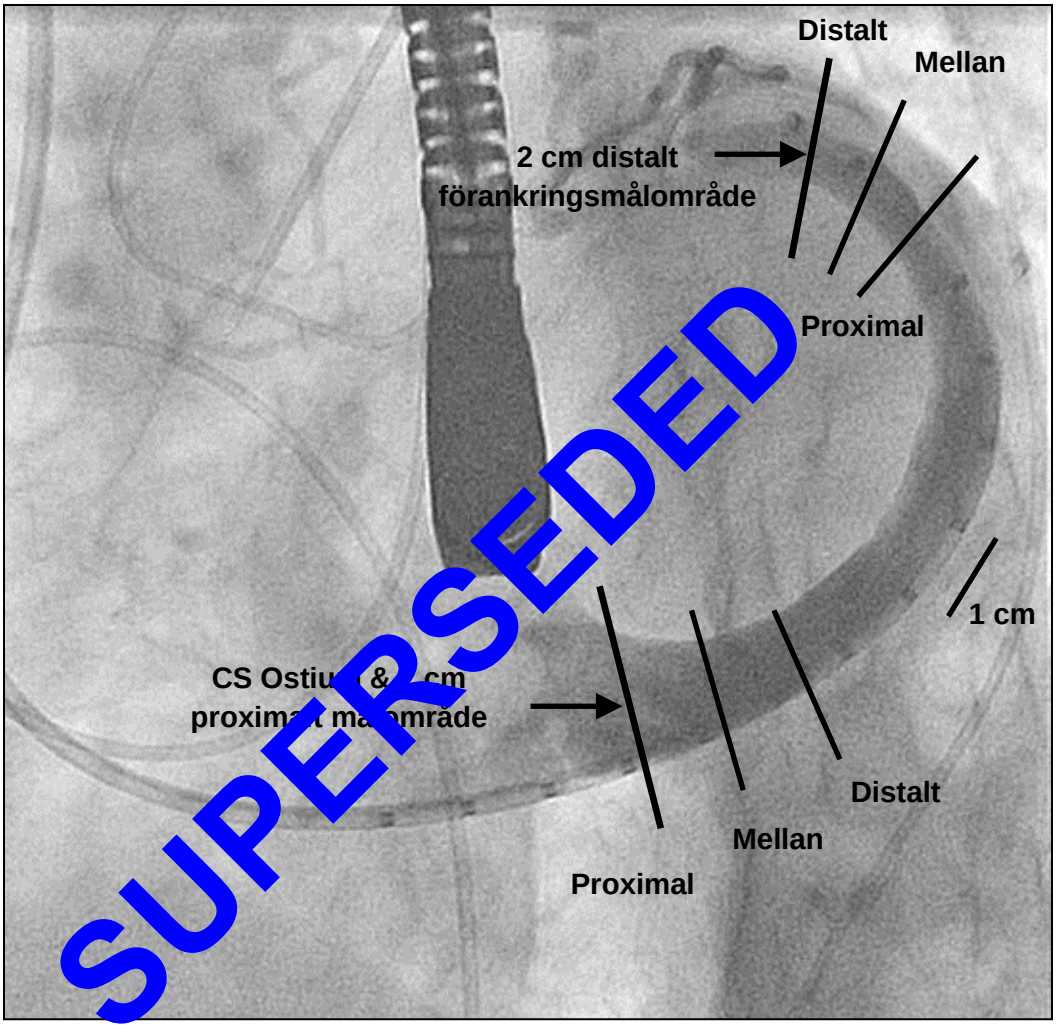
ii. Placera inte en proximal förankringsspets i ett vensegment som har en diameter på mer än 13,5 mm.

iii. Den distala delen av den distala förankringen måste placeras minst 9 cm från CS ostium.

VARNING: Om införingskatetern orsakar en lokal venutvidgning ska inte vendiametern mätas på det utvidgade stället.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna



SUPERSEDED

Bild 3.1: GCV/CS Venogram – Venmätning

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

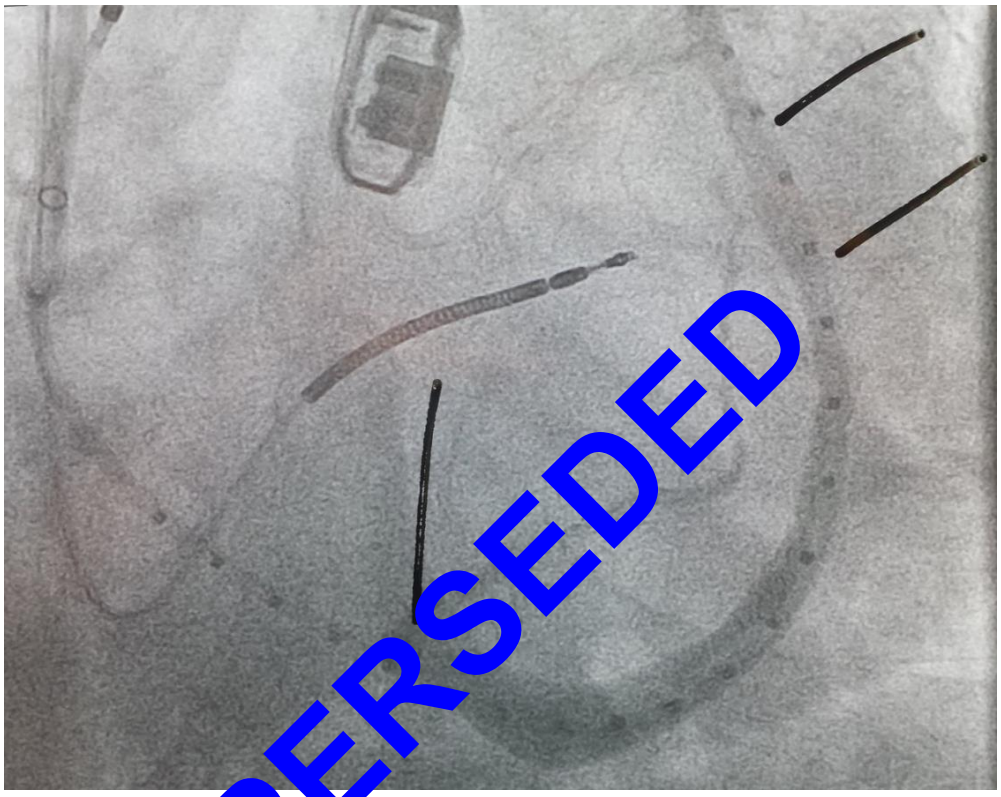


Bild 3.2: Exempel på en markerad bildskärm för förankringsplacering

SUPERSEDED

g. Välj ett lämpligt implantat baserat på vendiametrar och tillgänglig venlängd. Tillgänglig venlängd bestäms av den totala venlängden (CS ostium till GCV/AIV förgreningspunkt), vendiametrar, vengeometri och relevant arteriell anatomi. Den tillgängliga venlängden kan vara mindre än den totala venlängden.

I Tabell 3.1 finns rekommendationer för förankringsmått. Rekommendationerna för att välja längden på implantatet är enligt följande:

- Om tillgänglig venlängd är ≤ 12 cm, använd ett 60 eller 70 cm långt implantat för första försöket.
- Om tillgänglig venlängd är ≥ 13 cm, använd ett 80 cm långt implantat för första försöket om inte placeringen av den distala förankringen är mindre än 12 cm från CS ostium (till exempel för att undvika en koronarartär).
- Om ytterligare implantatförsök görs kan vilkendera längden som helst väljas.
- Observera att implantat med 13 eller 14 mm distala förankringar finns att tillgå endast i längder på 70 eller 80 cm.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 3.1: Måttrekommendationer för CARILLON XE2-förankringar

Genomsnitts GCV-diameter i distalt förankringsmålområde (mm)	Distal förankringshöjd (GCV) (mm)	Genomsnitts CS-diameter i proximalt förankringsmålområde (mm)	Proximal förankringshöjd (CS) (mm)
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12
4,0 – 4,4	8	7,0 – 7,9	14
4,5 – 4,9	9	8,0 – 8,9	16
5,0 – 5,6	10	9,0 – 10,9	18
5,7 – 6,3	11	11,0 – 13,5	20
6,4 – 7,2	12		
7,3 – 7,8	13		
7,9 – 8,4	14		

SUPERSEDED

4. Implantering av enhet

a. Avlägsna försiktigt handtagsenheten och kassetten ur förpackningsbrickan och låt inte kassetten röra på sig i förhållande till handtaget. Kontrollera att implantatet förblir i höljet i kassetten och att det inte förs framåt ut ur kassetten i förtid. Om implantatet oavsiktligt kommer delvis ut ur höljet under hanteringen ska instrumentet bytas ut mot ett nytt

b. Efter att handtagsenheten och kassetten har tagits ur förpackningen rotera medurs höljets låsknapp på motsatta sidan av pilen som ser svart ut (bild 4.1) och säkerställ att det proximala låsninghöljet är helt och hållet indraget .

Bild 4.1: Rotering moturs höljets låsknapp

c. Avlägsna RHV från den raka öppningens CMCS-införingskateter och anslut Luer Lock med hankoppling i den distala delen av kassetten till införingskatetern (Bild 4.2).

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 4.2: Anslutning av kassetten till den raka öppningen på införingskatetern

d. Skjut fram implantatet ut ur kassetten och in i införingskatetern genom att manuellt skjuta fram höljet/inmatningsenheten vid den proximala delen av kassetten. Skjut in med små steg (1-2 cm ökning) för att inte slå knut på höljet/inmatningsenheten (Bild 4.3). Fortsätt skjuta in höljet/inmatningsenheten tills handtaget och kassetten förenas.

Bild 4.3: Implantatet skjuts in i införingskatetern

e. För in den distala delen av kassetten i den distala hylsan på handtaget och vrid kontrollknappen i den svarta pilens riktning för att koppla till kassetten. Kontrollera att införingskatetern förblir i ett fast läge vid införingshöljet medan du roterar kontrollknappen och kopplar på kassetten. Sluta vrida kontrollknappen då den proximala delen av kassetten är synlig i kassettfönstret (Bild 4.4).

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 4.4: Kassetten är synlig i handtagets kassettfönster

OBSERVERA: De återstående stegen för implantering av instrumentet (f-p) måste utföras under fluoroskop styrning

SUPERSEDED

f. Placera den distala förankringen i målområdet i GCV genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning tills den distala förankringen är exponerad. Det är vanligtvis nödvändigt att försiktigt dra tillbaka på handtaget och införingskatetern under det att kontrollknappen vrids för att korrekt leverera den distala förankringen till målområdet. Fortsätt vrida kontrollknappen i samma riktning tills den distala förankringens titthål är helt utanför införingskatetern (Bild 4.5).

Bild 4.5: Vridning av kontrollknappen för att placera ut den distala förankringen

g. Lås den distala förankringen i målläget genom att vrida kontrollknappen i den vita pilens riktning tills införingskatetern skjuter titthålet så att det är jämnt med det distala krympröret. Dra tillbaka införingskatetern genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning för att kontrollera att det distala förankringstitthålet förblir jämnt med det distala krympröret i det låsta läget. Om nödvändigt, vrid kontrollknappen i samma riktning som den vita pilen för att åter skjuta fram införingskatetern för ett andra försök att låsa.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

VARNING: **När den distala förankringen är låst kan ytterligare vridning av kontrollknappen i den vita pilens riktning orsaka att införingskatetern återtar förankringen.**

VARNING: **Fånga upp och avlägsna hela implantatet om de distala förankringsstöden oavsiktligt har kollapsat på grund av att leveranskatetern har gått för långt fram till DA-böjningen. Se steg 5 – Fånga upp implantatet**

h. Utför vid behov arteriogram för att bedöma de arteriella dimensionerna och flödet i området omkring implantatet. Fånga upp och avlägsna implantatet om det på ett betydande sätt inverkar på de arteriella dimensionerna eller flödet och detta inte kan lösas genom dragspänning på systemet (se steg 5 – Fånga upp implantatet).

OBS: Överväg administrering av intrakoronart nitroglycerin för att utesluta kärlspasm närhelst koronar kompromettering på grund av implantatet misstänks.

i. Dra tillbaka införingskatetern till den distala delen av det proximala förankringskrympröret genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning. Rotera kontrollknappen endast tills ~2 cm exponerad stadiumgud är synlig på kassetten för att säkerställa att den proximala förankringen förblir i höljet på införingskatetern.

j. Placera gradvis spänning på implantatet genom att försiktigt dra i handtagsenheten och/eller i CMCS-införingskatetern samtidigt som det venösa introduktionshöljet stabiliseras. Fortsätt långsamt med dragspänningen tills det proximala förankringskrympröret är i det proximala förankringsmålområdet (avgränsat på fluorskärmen) i CS med fluoroskopi som vägledning.

k. Dra inte det proximala förankringskrympröret in i höger förmak. Använd den venösa fasen av arteriogrammet för att hjälpa bekräfta att den proximala förankringen blir kvar i koronarsinus. Alternativt kan kontrastmedel injiceras genom sidoöppningen på införingskatetern för att bestämma det proximala förankringskrympprörets läge i förhållande till CS-anatomin. Noga uppmärksamhet krävs för att garantera att spänningen i systemet inte förändras under dessa manövrar.

OBS: Utför vid behov arteriogram för att mäta de relevanta arteriella dimensionerna och flödet innan den proximala förankringen tas ut ur höljet och utplaceras. Om det förekommer en betydande inverkan på arteriella dimensioner eller flödet som inte kan avhjälpas genom att delvis underlätta spänningen, minska då spänningen på implantatet för att återställa arteriella dimensioner. Fånga upp och avlägsna implantatet. Om koronarblodkärlen döljs av en del av CARILLON-instrumentet bör utförande av arteriogram i en alternativ projektion övervägas, såsom RAO kaudal, för att lämpligt visualisera koronara blodkärl och flöde. Denna manöver kräver noggrann planering för att garantera att bordets och bildförstärkarens placering återförs till samma läge då man går tillbaka från RAO kaudalt till LAO kaudalt läge för att möjliggöra att den proximala förankringen placeras i det avsedda läget.

OBS: Fånga upp och avlägsna implantatet om den distala förankringen glider då spänningen ökas (se steg 5 – Fånga upp implantat).

l. Placera ut den proximala förankringen i mållläget i CS genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning, samtidigt som du upprätthåller spänningen på handtagsenheten och/eller CMCS-införingskatetern. Justera spänningen efter behov för att hålla den proximala förankringen i mållläget. Fortsätt att vrida kontrollknappen tills det inte mera är möjligt att vrida (Bild 4.6).

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

Bild 4.6: Vridning av kontrollknappen för att placera den distala förankringen

SUPERSEDED

m. Lås den proximala förankringen i CS mållägesgeometri genom att vrida höljets knapp i låsningspilens riktning tills höljet skjuter det proximala förankringstitthålet jämnt mot det proximala krympröret. Dra tillbaka höljet genom att vrida höljets knapp i motsatt riktning på motsatta sidan om låsningspilen. Kontrollera att det proximala förankringstitthålet blir kvar mot det proximala krympröret i det låsta läget. Överväg att se på den proximala förankringen i en LAO kranial projektion för att bättre kunna visualisera och bekräfta proximal förankring. Om nödvändigt, vrid höljets knapp i låsningspilens riktning för att åter skjuta fram höljet för ett ytterligare försök att låsa (Bild 4.7).

Bild 4.7: Vridning av höljets knapp för att låsa den proximala förankringen

n. Avlägsna all yttre spänning på systemet genom att försiktigt föra fram införingskatetern vid införselhöljet. Bekräfta att implantatet inte migrerar eller ändrar läge i CS/GCV då kraftigt yttre systemtryck lättar.

o. Utför alla följande steg innan implantatet kopplas från handtagsenheten:

   i. Utvärdera hemodynamiken och patientens stabilitet.

   ii. Utför arteriogram för att verifiera att det inte förekommer någon inverkan på de vänstra och högra koronarartärerna.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

VARNING: **Fånga upp och avlägsna implantatet om placeringen av implantatet orsakar en betydande förändring av elektrokardiogrammet (EKG).**

VARNING: **Återta och avlägsna implantatet om placeringen av implantatet orsakar en betydande minskning i de koronararteriella dimensionerna i en viktig artär. Bekräfta en återgång till standard arteriell storlek.**

iii. Bekräfta att båda förankringarna är låsta genom att använda ett flertal fluoroskopigranskningar.

Exempel på låsta och olåsta förankringar visas på bilderna 4.8 till 4.11.

SUPERSEDED

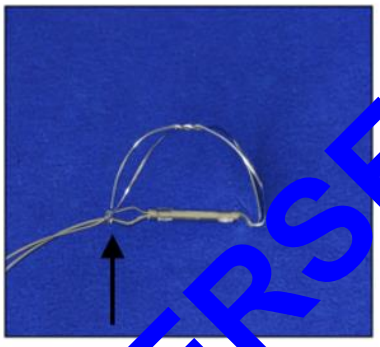


Bild 4.8: Olåst distal förankring

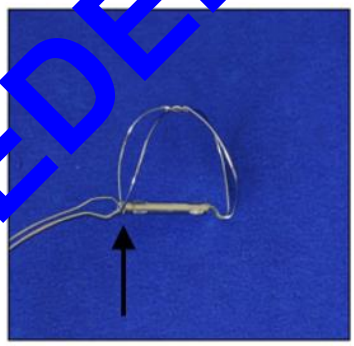


Bild 4.9: Låst distal förankri

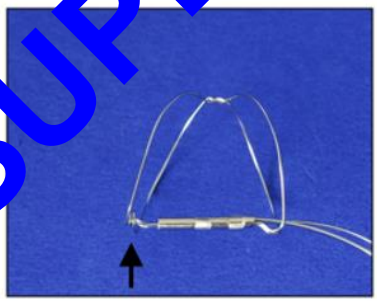


Bild 4.10: Olåst proximal förankring

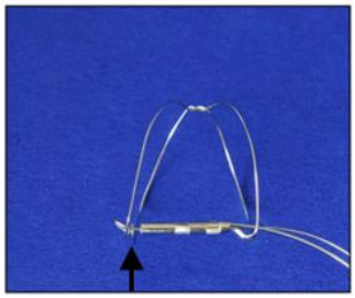


Bild 4.11: Låst proximal förankrin

iv. Använd ett ekokardiogram för utvärdera MI-reduktion.

VARNING: **Implantatet kan inte fångas upp med hanteringsenheten då det har kopplats från hanteringsenheten.**

Överväg att återta och avlägsna implantatet om det slutliga läget för implantatet inte är i den avsedda koronarsinusstrukturen eller om implantatförankringens vajerform verkar vara svårt missformad (se steg 5 Fånga upp implantat).

p. För att koppla från implantatet från införingssystemet, vrid den röda utlösningssäkringen i pilens riktning och avlägsna säkringen från handtaget (Bild 4.12). Vrid sedan utlösningsknappen i frånkopplingspilens riktning tills implantatet är helt separerat från handtagsenheten (Bild 4.13).

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 4.12: Vridning och avlägsnande av upplösningsäkringen

Bild 4.13: Vrid frånkopplingsknappen för att frånkoppla implantatet från handtagsenheten

SUPERSEDED

q. Dra tillbaka handtagsenheten och tillhörande CMCS-införingskateter ut ur det venösa införselhöljet. För inte fram systemet efter att implantatet har kopplats från.

r. Avlägsna införingssystemet.

5. Fånga upp implantat

Om kliniska omständigheter motiverar det kan implantatet fångas upp och avlägsnas från koronarvenen **före** frånkoppling från handtagsenheten. Fånga upp och avlägsna implantatet om implantatets prestanda, utseende eller slutliga läge är otillfredsställande.

a. Om den proximala förankringen har utplacerats, vrid höljets knapp i låsningspilens riktning tills höljet är stadigt emot det proximala förankringskrympröret. Dra inte åt för mycket. Fortsätt sedan till (b). Om den proximala förankringen inte har utplacerats, fortsätt direkt till (d).

b. Vrid kontrollknappen i den vita pilens riktning för att åter skjuta fram CMCS-införingskatetern över de proximala förankringsvajrarna (Bild 5.1).

c. Dra därefter tillbaka katetern ungefär 1 cm genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning vilket gör spetsen på de proximala förankringsvajrarna synlig utanför införingskateterns spets. Detta görs för att ”normalisera” eller avlägsna all införingskateterspetsinversion innan den distala förankringen infångas.

d. För att återta den distala förankringen, vrid kontrollknappen i den vita pilens riktning för att skjuta fram CMCS-införingskatetern över återstående del av implantatet. Förhindra för kraftig spänning på systemet under uppfångning genom att manuellt föra fram införingskatetern vid

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

införselhöljet medan kontrollknappen vrids. Spänningen i systemet kan övervakas genom det proximala förankringskrymprörets läge med avseende på hjärtats anatomi.

Bild 5.1: Vrid kontrollknappen för att fånga upp implantatet

OBS: Om det förekommer betydande motstånd vid försök att fånga upp en förankring, dra tillbaka katetern ungefär 2 cm från förankringen genom att vrida kontrollknappen i den svarta pilens riktning. Applicera spänning på handtagsenheten eller CMCS-införingskatetern för att räta ut vinkeln mellan införingskatetern och förankringen. Vrid sedan kontrollknappen i den vita pilens riktning för att åter skjuta fram införingskatetern för att inleda uppfångningen av förankringen. Utlös den extra spänningen på systemet då förankringen börjar kollapsa, genom att manuellt föra fram införingskatetern vid införselhöljet. Fortsätt sedan att vrida kontrollknappen för att fullborda uppfångningen.

e. Då hela implantatet är inne i CMCS-införingskatetern, koppla från kassetten från införingskatetern och stabilisera införingskatetern. Dra i handtagsenheten för att helt och hållet dra ut implantatet ur införingskatetern och lämna på det sättet den använda införingskatetern i koronarvenen med bibehållen åtkomst till koronarvenen. För att fastställa venös dissektion kan ett venogram göras. Alternativt, dra handtagsenheten och införingskatetern tillsammans tillbaka genom det venösa införselhöljet då hela implantatet är inne i införingskatetern.

VARNING:	**Försök inte placera ytterligare ett implantat om venogrammet visar tecken på kliniskt betydande venös dissektion eller perforation efter uppfångning.**
VARNING:	**Försök inte placera ytterligare ett implantat om kliniskt betydelsefull blottlagd venös vävnad observeras på en CARILLON Mitral Contour System-komponent efter återtagande. Övervaka patienten för vätska i perikardium.**

f. Om ett ytterligare implantatprocedurförsök planeras, upprepa implantatproceduren med en ny införingskateter, handtagsenhet och nytt implantat. CARILLON Mitral Contour System - systemets komponenter är endast avsedda för engångsbruk. Om införingskatetern lämnades kvar i koronarvenen efter uppfångning, ska en riktig utbytesledningsvajer av rätt längd (t.ex. en 0,035” (0,89 mm) ledningsvajer med mjuk spets) användas för att avlägsna den använda katetern och en ny CMCS-införingskateter föras in över en diagnoskateter för följande procedurförsök. Upprepa implantatproceduren med början från avsnitt IX, 3.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

X. Uppföljningsprocedurer

Följande patientbedömningar rekommenderas efter det att implantatet placerats:

- thoraxröntgen eller cinefluoroskopi för att utvärdera implantatets korrekta läge och integritet.
- ekokardiogram för att utvärdera vänster ventrikelfunktion och mitralt återflöde.
- elektrokardiogram (EKG) för att utvärdera potentiell hjärtinfarkt.
- patienthistoria för att utvärdera om det förekommer symtom på ischemi.

XI. Magnetresonanstomografi (MRT) kompatibilitet: MR-säker

Preklinisk testning har visat att CARILLON XE2 implantatet är MR-säkert enligt den terminologi som har specificerats i ASTM International Standard F2503. Det kan tryggt MR-undersökas under följande betingelser:

- Statiskt magnetfält på 3,0 Tesla
- Spatialt gradientfält på 720 Gauss/cm
- Maximal genomsnittlig specifik absorptionshastighet för hela kroppen (SAR) på 2,9 W/kg under en 15 minuters undersökning

I icke klinisk testning utvecklade CARILLON XE2-implantatet en temperaturökning på mindre än eller lika med 2,3°C vid en maximal absorptionshastighet för hela kroppen (SAR) på 2,9 W/kg, mätt med kalorimetri under 15 minuter i en MR-undersökning i ett 3,0 Tesla (3,0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, Software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR-system.

MR-bildkvaliteten kan åtentyra om området som undersöks är i exakt samma område eller relativt nära CARILLON XE2-implantatets läge. För att kompensera för närvaron av denna enhet kan det därför vara nödvändigt att optimera MR-bildparametrarna. Artefakterna var i formen av signalförluster enligt följande:

Pulssekvens	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Storlek på signalförlust	1 951 mm^2	384 mm^2	2 279 mm^2	644 mm^2
Planorientering	Parallell	Lodrät	Parallell	Lodrät

XII. Sterilisering

Implantatet, handtagsenheten, införingskatetern och måttkatetern levereras sterila och pyrogenfria. Implantatet är laddat i kassetten och är fäst vid handtagsenheten. Införingskatetern och måttkatetern är separat förpackade. Alla systemkomponenter är steriliserade med etylenoxid och är ENDAST FÖR ENGÅNGSBRUK—FÅR INTE STERILISERAS PÅ NYTT. Använd inte om förpackningen har öppnats eller är skadad.

XIII. Förvaringsförhållanden

Förvara alla CARILLON Mitral Contour System-komponenter i respektive förvaringsförpackningar på ställe som är svalt och torrt.

Använd inte efter utgångsdatum.

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

XIV. Klinisk prövningsinformation

6. Översikt av kliniska prövningar

Denna kliniska utvärdering inkluderar en sammanfattning av resultaten från CARILLON Mitral Contour Systems prospektiva kliniska prövningar.

Resultaten från AMADEUS-studien som använder en tidigare iteration av CARILLON Mitral Contour System har publicerats i Circulation.[2]

Kliniska data i detta avsnitt inkluderar information som fåtts från TITAN och TITAN II kliniska genomförbarhetsprövningar.

TITAN- och TITAN II -prövningarna utfördes uteslutande på patienter med funktionell mitral regurgitation och hjärtsvikt med bestående symtom (NYHA-grad ≥ II) trots behandling med riktlinjerekommenderad medicinsk behandling.

SUPERSEDED

[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.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 6.1: Sammandrag av TITAN och TITAN II kliniska prövningar

Studiens namn och inskrivningsdatum	Studietyp	Instrumentets namn	Huvudsakliga inklusions- och exklusionskriterier	Effektmått	Antal kliniker och patienter
TITAN [3] 2008 - 2009	Genomförbarhet Prospektiv, icke-randomiserad, tvåarmad Uppföljning: Baslinje, 1, 6, 12 månader och årligen i 5 år	CARILLON XE2	**Inklusion**: • Dilaterad ischemisk/icke-ischemisk kardiomyopati • Måttlig till svår funktionell mitralisinsufficiens (2+-4+) • LVEF < 40 % • NYHA Klass II - IV • Ålder 18-80 • stabil HF-medicinering **Exklusion**: • Inläggning på sjukhus inom de senaste tre månaderna för ○ Hjärtinfarkt, koron bypassoperation, in bil angina • Inläggning på sjukhus inom de senaste dagarna för koronar angioplastik Patienterna kan behöva två hjärtoperationer med ett år	**Primär**: Incidens av allvarligare biverkningar (Major Adverse Event - MAE) under 30 dagar. MAE definierad som: • fall • Hjärtinfarkt • hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention • embolisering med instrumentet • kirurgihändelse eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet **Allvarligare sekundär**: • mortalitet inom 5 år • kvantitativ MI • Mätningar av vänster ventrikelfunktion • NYHA-funktionell klass • 6 minuters promenadavstånd • Livskvalitet (KCCQ)	7 kliniker 53 intent-to-treat patienter 36 patienter med implantat (uppföljda under 5 år) 17 patienter utan implantat (uppföljda under endast 1 år)
TITAN II 2011 - 2013	Genomförbarhet Prospektiv, enarmad bekräftelse Uppföljning: Baslinje, 1, 6, & 12 månader	CARILLON XE2	Samma som TITAN	**Primär**: Incidens av allvarligare biverkningar (Major Adverse Event - MAE) under 30 dagar. MAE definierad som: • dödsfall • hjärtinfarkt • hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention • embolisering med instrumentet • kirurgihändelse eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet **Allvarligare sekundär**: • Mortalitet inom 5 år • kvantitativ MR • Mätningar av vänster ventrikelfunktion • NYHA-funktionell klass • 6 minuters promenadavstånd	5 kliniker 36 intent-to-treat patienter med implantat 30 patienter med implantat (uppföljda under endast 1 år) 6 patienter utan implantationer (uppföljda under endast 30 dagar)

SUPERSEDED

[2] Siminiak, T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. Eur J Heart Fail. 2012 Aug; 14(8): 931-8.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

7. TITAN Klinisk prövning

Resultaten från TITAN-prövningen har publicerats i **European Journal of Heart Failure**.[2]

Utveckling av TITAN Klinisk prövning

Det främsta målet med TITAN-prövningen var att utvärdera säkerheten av utplacering och implantering av CARILLON Mitral Contour System i patienter med FMI. Sekundära mål inkluderade en utvärdering av långtidssäkerhet samt en bedömning av hemodynamiska och kliniska förändringar. Hemodynamiska förändringar karakteriserades med hjälp av ekokardiografi. Klinisk effektivitet bedömdes med hjälp av förändringar i NYHA-klassificering, träningstolerans och livskvalitet.

Oberoende övervakning

Protokollet, samtyckesformuläret och annan studiedokumentation godkändes av den behöriga myndigheten (European Member Competent Authority) och respektive etikprövningsnämnder. Denna studie inkluderade en oberoende data- och säkerhetsövervakningsnämnd (Data Safety Monitoring Board - DSMB). DSMB granskade säkerhetsmaterialet mot etablerade kriterier och sammanhang med andra säkerhetsdata som insamlats hittills och studiens fortsatta validitet. DSMB granskade också incidensen biverkningar och utvärderade studiens fortskridande när oväntade biverkningar uppträdde. Om säkerhetsdata föreföll visa att skada uppstod hade DSMB rätt och skyldighet att stoppa studien.

Statistisk analys

Data som insamlades i den kliniska studien dokumenterades med hjälp av sammanfattningstabeller och patientdataförteckningar. Statistisk signifikanstestning finns rapporterat där lämpligt och ger en jämförelse mellan kohorterna med implantat och utan implantat. Datoruträkningar utfördes med hjälp av SAS version 9.1.

För den specifika statistiska testning som användes ges detaljer i form av fotnoter till de relevanta tabellerna och graferna. All statistisk testning baserades på en tvåsidig alfa= 0,05 signifikansnivå. Ingen imputation gjordes för saknade data.

Resultaten av TITAN Klinisk prövning

Patientdisposition

Flödesschemat av patientdispositionen för alla patienter som uppfyllde de slutliga lämplighetskriterierna visas nedan.

Definitioner:

Intent-to-treat (ITT)-populationen: Fullt kvalificerade patienter hos vilka försök till implantation av CARILLON gjordes.

Framgångsrik implantationspopulation: Patienter som fick permanent implantat, fem års uppföljning.

Population utan implantat: Patienter som togs med i studien och i vilka försök till implantation av CARILLON gjordes, men som inte fick ett permanent implantat.

LTFU: (Lost to Follow Up) patienter som inte deltog i uppföljningsperioden.

Totalt 53 patienter var fullt kvalificerade att genomgå CARILLON-proceduren och de utgjorde intent-to-treat-populationen (“ITT-patienter).

SUPERSEDED

DCO 18-2645
9/6/2018

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

På trettiosex (36) patienter gjordes en lyckad implantation med CARILLON Mitral Contour System (”patienter med implantat”) med 68 % framgång.

Av de 36 patienterna med implantat:

- behövde tjugosex (26) patienter bara ett försök med ett instrument för att uppnå tillräcklig MI-reduktion med ingen kranskärlsobstruktion vilket resulterade i permanent placering av CARILLON-instrumentet.
- behövde tio (10) flera än ett försök för att uppfylla kraven för permanent placering.

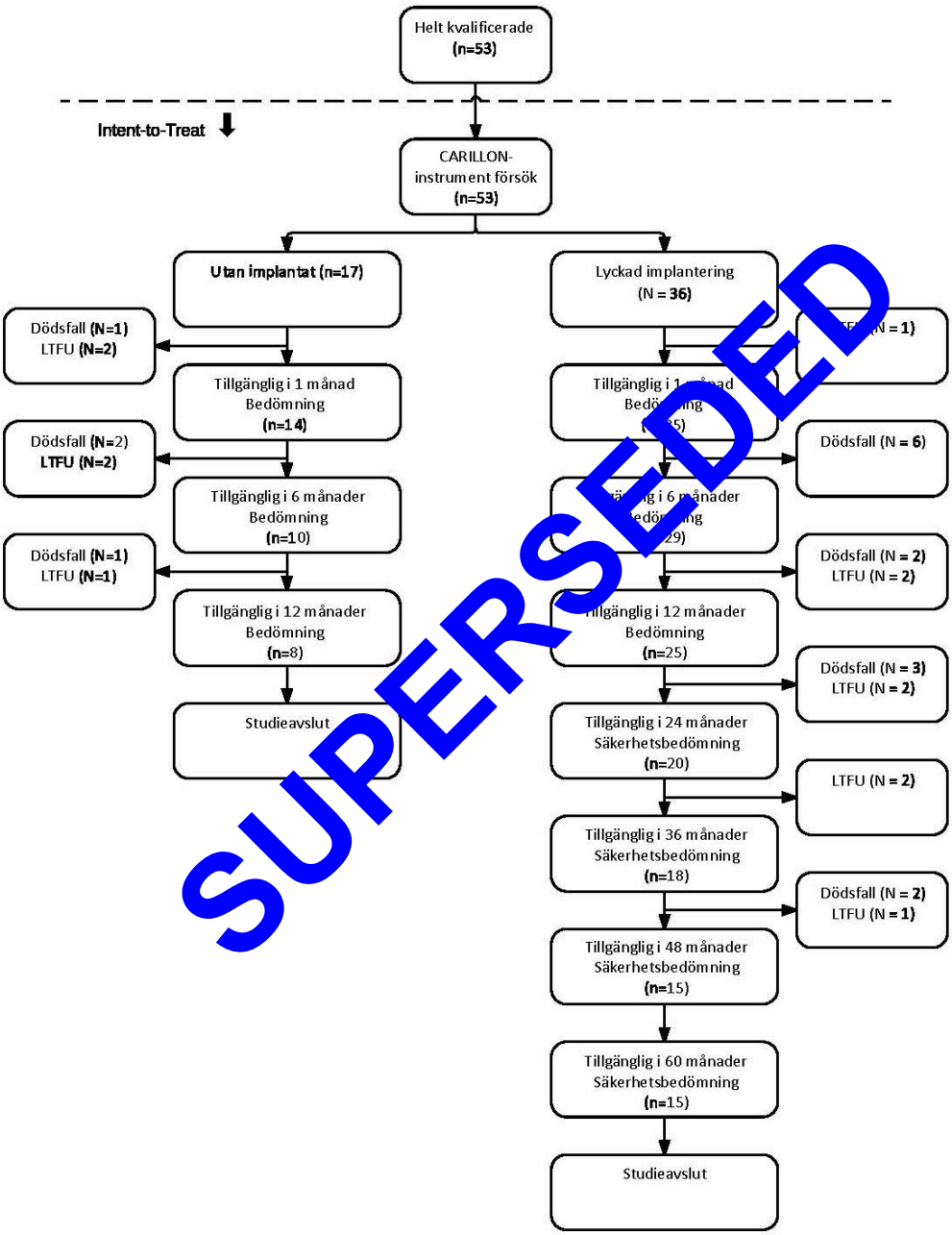
Sjutton (17) patienter uppfyllde inte kriterierna för ett framgångsrikt implantat (ingen MI-reduktion och/eller ingen kranskärlsobstruktion) och fick inte ett permanent implantat (”patienter utan implantat”).

Av de 17 patienterna utan implantat:

- fick nio (9) patienter inte ett permanent implantat på grund av protokollspecificerad orsak – otillräcklig peri-procedural MI-reduktion – som definieras som en eller flera graders reduktion i MI i minst en ekoderiverad MI-parameter (vena contracta återflödesvolym, effektivt återflödesöppningsområde eller MI-stråle/vänster förkammaromårde) vid tiden för proceduren.
- fick sju (7) inte ett instrument på grund av kranskärlsobstruktion.
- hade en (1) patient varken MI-reduktion eller kranskärlsobstruktionen som omöjliggjorde placering av ett permanent instrument.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna



SUPERSEDED

Bild 7.1: TITAN-prövningens patientdisposition

Patientdemografi

De viktigaste patientdemografiska egenskaperna för både patienter med implantat och patienter utan implantat sammanfattas i tabell 7.1.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

Tabell 7.1: Viktiga demografiska egenskaper:

Patientegenskaper	Patienter med implantat (N=36)	Patienter utan implantat (N=17)	P-värde*
Ålder, genomsnittlig (SD), år	62 (13)	63 (13)	0,95
Kön, n (%), man			
Man	27 (75)	14 (82)	0,73
NYHA-klassificering, % (n)			0,55
Klass I	0 % (0/35)	0 % (0/17)	
Klass II	0,0 % (0/36)	5,9 % (1/17)	
Klass III	94,4 % (34/36)	94,1 % (16/17)	
Klass IV	5,6 % (2/36)	0,0 % (0/17)	
6 minuters promenad, genomsnittlig (SD), m	302,5 (1	337,9 (83)	0,12
Sjukdomshistoria, n (%)			
Diabeteshistoria	6 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0,30
Anginahistoria	16 (44,4 %)	9 (52,9 %)	0,77
Kranskärlssjukdomshistoria	22 (61,1 %)	12 (70,6 %)	0,56
Historia av koronar bypassoperation	12/22 (54,5 %)	4/12 (33,3 %)	0,30
Antal sjukhusinläggningar under de senaste 12 månaderna på grund av hjärtsvikt, genomsnittlig (SD)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Ekoparameter, genomsnittlig (SD)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Mitralisringens diam. cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
LVEF, genomsnittlig (SD) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Ordningsmått bedömdes med hjälp medelresultatet i Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testet, dikotoma mått bedömdes med hjälp av Fishers test och kontinuerliga mått bedömdes med t-test eller Wilcoxon rangsummatest.

Större delen av patienterna var män, NYHA-klass III, med ett sex minuters promenadavstånd som överensstämde med måttlig hjärtsvikt. Det fanns ingen statistisk skillnad i komorbiditeten mellan de två patientkohorterna. Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader i ekoparametrar mellan patienterna med implantat och patienterna utan implantat.

CARILLON-instrumentet och procedurens egenskaper

Instrumentets, implantatets och procedurens framgång i sin helhet visas i tabell 7.2.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

Implantationsframgång definierades som:

- Framgångsrik implantation av CARILLONs prövningsinstrument och den kategoriserades vidare i fall som krävde bara ett försök och fall som krävde fler än ett försök.

Total implantationsframgång var 68 % med 36 av 53 patienter som fick ett permanent plantat. Det bör emellertid noteras att i 9 av de 17 fallen där CARILLON-instrumentet inte implanterades berodde på en protokollspecificerad orsak att avlägsna instrumentet, det vill säga om en gradreduktion i MI inte uppnåddes. Endast i 8 fall togs implantatet tillbaka och implanterades inte på grund av kranskärlsobstruktion.

I 72 % av fallen med implantat (26/36) kunde instrumentet reducera MI och implanteras vid första försöket. I de återstående 10 fallen kunde instrumentet tas tillbaka på lämpligt sätt (antingen på grund av utebliven MI-reduktion eller utebliven kranskärlsobstruktion) och efterföljande försök resulterade i ett tillfredsställande MI-resultat som tillät permanent implantation.

SUPERSEDED

Tabell 7.2: Instrumentets och proceduren's framgång

Patientegenskaper	Intent-to-treat-populationen (N=53)
Implantationsframgång	67,9 % (36/53)
Vid första försöket	72,2 % (26/36)
Krävde >1 försök	27,8 % (10/36)

Säkerhet – allvarligare biverkningar

Viktiga biverkningar har identifierats som förknippade specifikt med CARILLON® Mitral Contour Systems säkerhet. Dessa biverkningar kallades allvarligare biverkningar (major adverse events - MAE). Säkerhet bedöms som 30-dagars (eller datum för utskrivning från sjukhus, vilken som var längre) frekvens av MAE, definierade som det sammansatta effektmåttet av:

- Död
- Hjärtinfarkt
- Hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention
- Embolisering med instrumentet
- Kirurgisk händelse eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet (t.ex. infektion/sepsis förknippad med instrumentet)

30-dagars MAE-frekvens för ITT-populationen listas i tabell 7.3.

Tabell 7.3: Främsta säkerhetsresultat vid 30 dagar – intent-to-treat-population

Primärt säkerhetseffektmått under 30 dagars uppföljning (eller utskrivningsdatum från sjukhus)	Intent-to-treat-population (N=53)	Kaplan Meier händelsefrekvens	Kaplan Meier 95 % konfidensintervall
Allvarligare biverkningar	**1,9 % (1/53)**	**98,1 %**	**[87,4 %, 99,7 %]**
Död	1,9 % (1/53)		
Hjärtinfarkt	0 % (0/53)		

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Primärt säkerhetseffektmått under 30 dagars uppföljning (eller utskrivningsdatum från sjukhus)	Intent-to-treat-population (N=53)	Kaplan Meier händelsefrekvens	Kaplan Meier 95 % konfidensintervall
Hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention	0 % (0/53)		
Embolisering med instrumentet	0 % (0/53)		
Operation eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet	0 % (0/53)		

*ITT-patienterna omfattar alla patienter som skrevs in i prövningen och i vilka försök till implantation med CARILLON gjordes.

Vid 30 dagar var MAE-frekvensen 1,9 % (1/53) av ITT-populationen. Detta utgjordes av ett patientdödsfall med LVEF på 32,5 % och MI-grad 4+ som led av övergående asystoli under CS-access före en misslyckad placering av CARILLON-instrumentet den 2 april 2008. Patienten fick njursvikt och dog som ett resultat av flerorgansvikt den 2 maj 2008. Denna MAE-händelse granskades av DSMB och noterades som en icke-kardiell operativ mortalitet som förknippades med proceduren.

Tabell 7.4 visar de huvudsakliga säkerhetsresultaten (30 dagars MAE-frekvens) skilt för grupperna med implantat och utan implantat. Resultaten visar att vid 30 dagar var MAE-frekvensen i populationen med implantat 0 % (0/36).

Tabell 7.4: Främsta säkerhetsresultat vid 30 dagar – Jämförelse mellan patienter med implantat och patienter utan implantat

Primärt säkerhetseffektmått under 30 dagars uppföljning (eller utskrivningsdatum från sjukhus)	Patienter med framgångsrik implantation (N=36)				Patienter utan implantation (N=17)				P-värde***
	Proportion				Proportion				
	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterat	Totalt	95 % CI**	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterat	Totalt	95 % CI**	
Allvarligare biverkningar	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
Död	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
Hjärtinfarkt	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 %]	
Hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention	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 %]	
Embolisering med instrumentet	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 %]	
Operation eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5 %]	

*Data som presenteras i tabellen inkluderar alla patienter med framgångsrik implantation och med 30-dagars uppföljning (definieras som patienter med minst 24 dagars uppföljning) eller patienter

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

med framgångsrik implantation som fick MAE vid 30 dagar efter proceduren eller före utskrivning från sjukhuset.

** 95 % CI beräknades för totala proportioner av patienter med framgångsrik implantation och population utan implantat.

*** Jämförelse mellan population med implantat och population utan implantat. Fishers testvärde beräknades för jämförelse av totala proportioner för patienter som fick MAE inom 30 dagar.

12 månaders (365 + 30 dagar) MAE-frekvens för patienter med implantat var 27,8 % (10/36) vilket utgjordes av åtta (8) dödsfall och två (2) icke-ST-segment MI (tabell 7.5). 12-månaders MAE-frekvens för patienter utan implantat var 23,5 % (4/17) vilket utgjordes av fyra dödsfall. Det fanns ingen statistisk skillnad i vare sig totala MAE eller mortaliteten mellan de två patientpopulationerna.

Tabell 7.5: Långtidssäkerhetsresultat – Jämförelse mellan patienter med implantat och patienter utan implantat vid 2 år

MAE under 365 dagars uppföljning (eller utskrivningsdatum från sjukhus)	Patienter med framgångsrik implantation (N=36) Proportion				Patienter utan implantation (N=17) Proportion				P-värde***
	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterat	Totalt	95 % CI**	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterat	Totalt	95 % CI**	
Allvarligare biverkningar	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
Död	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
Hjärtinfarkt	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 %]	
Hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention	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 %]	
Embolisering med instrumentet	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%]	
Operation eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet	0 % (0/36)	0 % (0/36)	0 % (0/36)	[0,0 %, 9,7 %]	0 % (0/17)	0 % (0/17)	0 % (0/17)	[0,0 %, 19,5%]	

*Data som presenteras i tabellen inkluderar alla patienter med 365-dagars uppföljning som fick MAE under 365±30 dagar efter proceduren.

** 95 % CI beräknades för totala proportioner av patienter med framgångsrik implantation och population utan implantat.

*** Jämförelse mellan population med implantat och population utan implantat. Fishers testvärde beräknades för jämförelse av totala proportioner för patienter som fick MAE inom 365±30 dagar.

Efter ett års uppföljning i populationen med implantat har det inträffat endast 5 ytterligare dödsfall.

- Två (2) av dessa dödsfall inträffade efter att 2-års uppföljning avslutats och tre (3) dödsfall efter att 3-års uppföljning avslutats.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

- Tre (3) av dessa dödsfall konstaterades vara orelaterade till instrumentet. I de övriga två (2) uppgav patentens familj inte dödsorsaken trots otaliga förfrågningar.

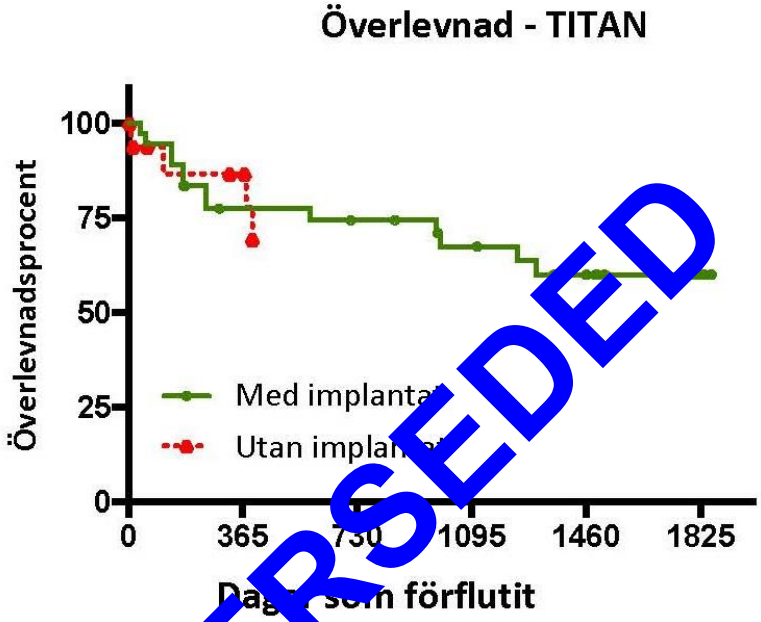


Bild 2: TITAN - överlevnadskurva

SUPERSEDED

Frånsett mortalitet uppträdde ingen andra allvarligare långtidsbiverkningar. I synnerhet noterades inga senare hjärtinfarkter fram till slutet av studieuppföljningen

I slutet av 5-års studieuppföljning, av de ursprungliga 36 patienterna med implantat:

- levde fortfarande 15 patienter,
- hade 13 patienter avlidit,
- kunde 8 patienter inte följas upp (1 @1M, 2 @12M, 2 @18M, 2 @36M och 1 @48M).

Instrumentets integritet

I TITAN-prövningen avslutades inskrivningen av patienter i februari 2009 och insamlingen av uppföljningsdata i februari 2014.

Cardiac Dimensions noterade instrumentintegritetshändelser (brott på ledning) hos en liten procentandel av patienter som implanterats med CARILLON XE2-instrumentet i TITAN-prövningen. Brott på ledningar är en potentiell risk och har tydligt dokumenterats i TITAN-protokollet, bruksanvisningen och patientens informerade samtycke.

Förlust av instrumentintegritet har inte associerats med några kliniska biverkningar och CARILLON-instrumenten förblev implanterade hos 5 av de 9 patienterna med frakturer under 5-års uppföljning och inga frakturrelaterade biverkningar noterades. Effektivitetsdata

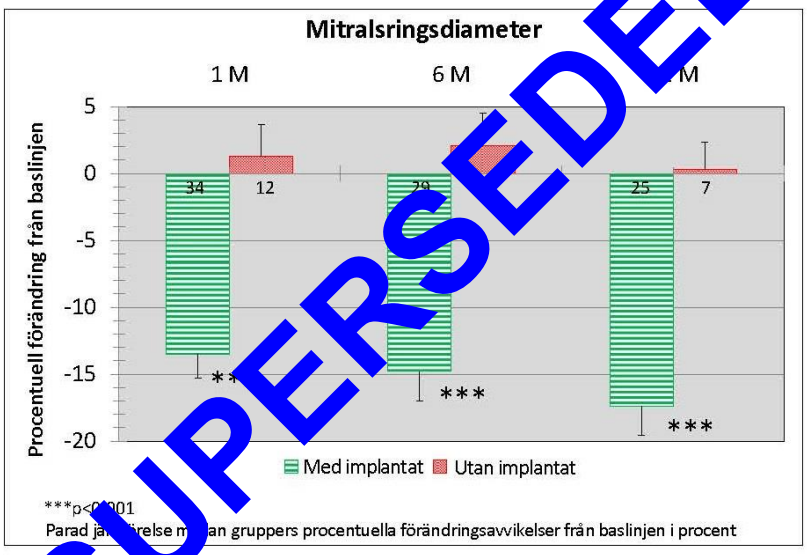
Denna analysrapport presenterar effektivitetsdata för alla patienter (med implantat och utan implantat) under 12 månaders uppföljningsutvärderingar.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

CARILLON-instrumentets effekter på MI-bedömningar

I gruppen med implantat minskade mitralisringens diameter (mätt i det anteroseptala-posteroseptala planet) märkbart vid 1 månad och visade en 13,5 % minskning från baslinjen. Denna minskning i ringens diameter förblev under 6 och 12 månaders uppföljningar.

Till skillnad från detta visade gruppen utan implantat ingen förändring eller en liten ökning i ringens diameter under 12 månaders uppföljning. Skillnaden i förändringarna av ringens diameter mellan grupperna var statistiskt mycket olika (P<0,001) vid alla uppföljningspunkter.



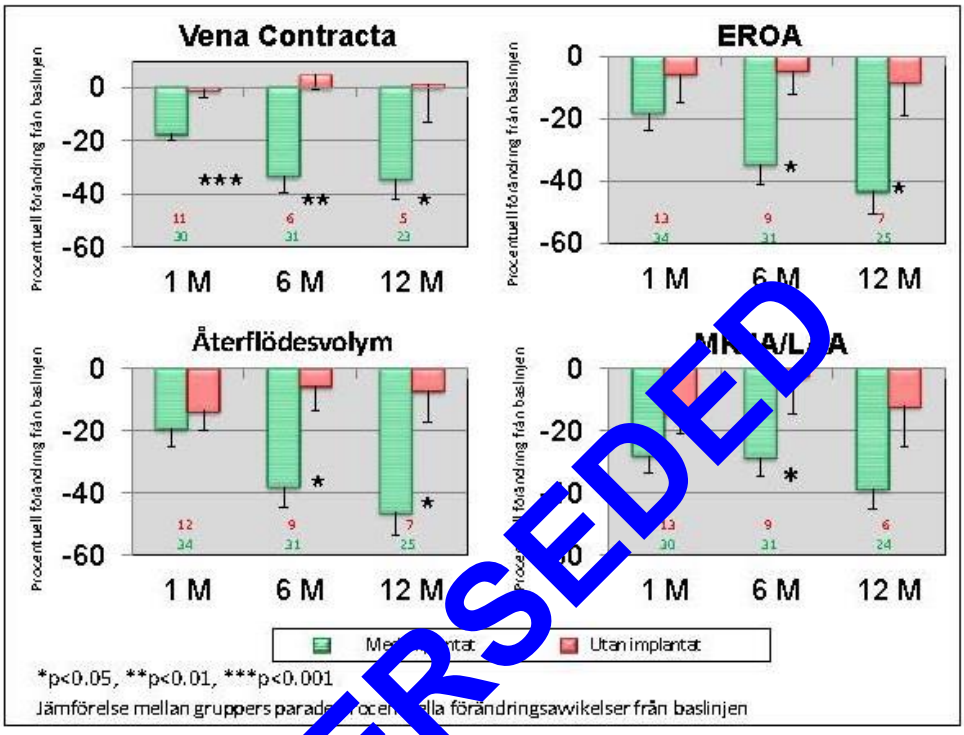
SUPERSEDED

Bild 7.3: Mitralisringens diameter – patienter med implantat jämfört med patienter utan implantat.

De fyra viktiga ekokardiografiska indexen av MI – effektivt återflödesöppningsområde (effective regurgitant orifice area - EROA), vena contracta, återflödesvolym (RV) och återflödesfraktion (RF) – visade alla minskningar från baslinjen under 1 månad mellan -17 % och -28 %. Dessa förändringar minskade ytterligare för alla dessa parametrar vid 12 månader (minskningar mellan -34 % och -46 %) I märkbar motsats till detta visade gruppen utan implantat ökningar av alla MI-parametrar.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL



SUPERSEDED

Bild 7.4: Mitralisinsufficiensreduktion – patienter med implantat jämfört med patienter utan implantat.

Den totala MI-graden hos gruppen med implantat förbättrades från baslinjen så att 81 % av patienterna var MI-grad 3+ eller 4+ vid baslinjen; vid 1 månad minskade detta till bara 45 % och vid 12 månader till bara 20 %. Vid 12 månader är större delen av patienterna (80 %) nu MI-grad 2+ eller bättre. I synnerhet visade 12 % (3/25) av patienterna i gruppen med implantat vid 12 månader inga eller endast spår av mängder av MI (MI-grad 0).

Det fanns ingen indikation på systolisk anterior rörelse eller av mitralisstenos hos någon av de patienter med implantat vid något av uppföljningstidsintervallen.

CARILLON-instrumentets effekter på hemodynamiska bedömningar

De genomsnittliga vänstra ventrikulära slutdiastoliska och slutsystoliska volymerna minskade från baslinjen i gruppen med implantat och visade de största minskningarna vid 12 månader på respektive -9,5 % och -12,1 %. Detta återspeglades i ökningar i vänster ventrikulär ejektionsfraktion på 18,7 % vid 12 månader. Dessa förändringar tyder på omvänd remodellering av den vänstra ventrikeln som svar på minskningen av mitralisinsufficiens.

I märkbar motsats visade gruppen utan implantat en ytterligare förstoring av både vänstra ventrikulära slutdiastoliska och slutsystoliska volymerna vid 12 månader på respektive 12,2 % och 9,6 %, som är karakteristiskt för progressiv hjärtsvikt.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 7.5: Vänstra ventrikulära dimensioner hos patienter med implantat jämfört med patienter utan implantat.

SUPERSEDED

CARILLON-instrumentets effekter på funktionella bedömningar

Effekterna av CARILLON Mitral Contour System på förbättring av funktionell prestanda beskrivs av förändringarna i NYHA-klass, ansträngningstolerans som den mäts av sex minuters promenad-testet (6MWT) och livskvaliteten (KCCQ) såsom de bedöms av KCCQ-bedömningen.

6MWT

I gruppen med implantat visade 6MWT märkbara ökningar vid alla tidpunkter. De genomsnittliga absoluta ökningarna av promenadsträckan vid 1, 6 och 12 månader jämfört med baslinjen var respektive 93,7 meter (34,5 % ökning), 114 meter (40,1 % ökning) och 102,5 meter (36,7 %).

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

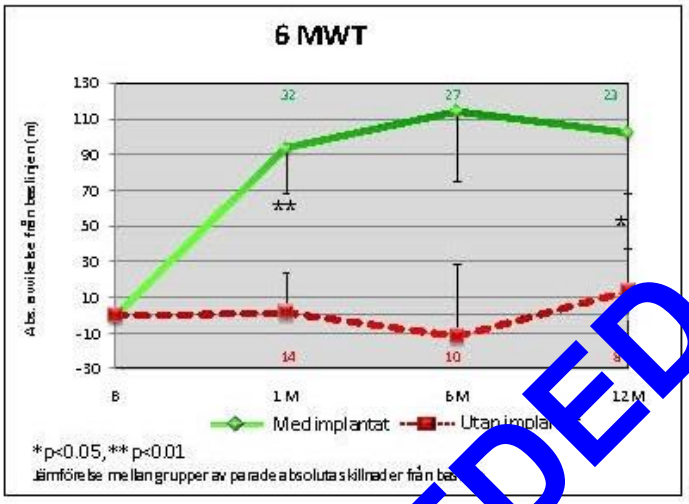


Bild 7.6: 6 minuters promenadsträcka – patienter med implantat jämfört med patienter utan implantat

SUPERSEDED

Till märkbar skillnad från detta visade kontrollgruppen utan implantat en genomsnittlig absolut förändring jämfört med baslinjen på bara 1,8 meter (3,2 % ökning) vid 1 månad, en minskning av promenadsträckan på 11,5 meter (-1,4 %) vid 6 månader och en ökning på 13,9 meter (1,4 %) vid 12 månader vilket inte indikerade någon förbättring alls i träningskapacitet för gruppen utan implantat.

NYHA

NYHA-klassen förbättrades i gruppen med implantat från baslinjen så att vid 1 månad 84,4 % av patienterna visade en förbättring på åtminstone en NYHA-klass; denna förbättring kvarstår vid 6 och 12 månader, då respektive 75,9 % och 76 % fortfarande nådde en förbättring på en klass i NYHA-klasskalan.

Till skillnad från detta visade gruppen utan implantat att bara 15,4 % av patienterna hade förbättrats med en NYHA-klass vid 1 månad, bara 40 % hade förbättrats vid 6 månader och 62,5 % hade förbättrats vid 12 månader. Förbättringsprocenten som sågs vid 12 månader är antagligen en återspegling av låga utvärderbara antal.

KCCQ

KCCQ-data, en återspegling av dessa patienters livskvalitet visade en genomsnittlig 20 poängs 109 % förbättring vid 1 månad, som kvarstår vid 6 (21,5 poäng, 73 % förbättring) och 12 månader (17.3 poäng, 62 % förbättring). Till skillnad från detta visade gruppen utan implantat att bara en 5 poängs förändring vid 1 månad, och ingen ytterligare förändring vid 6 (4 poängs förändring) och 12 månader (6 poängs förändring).

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

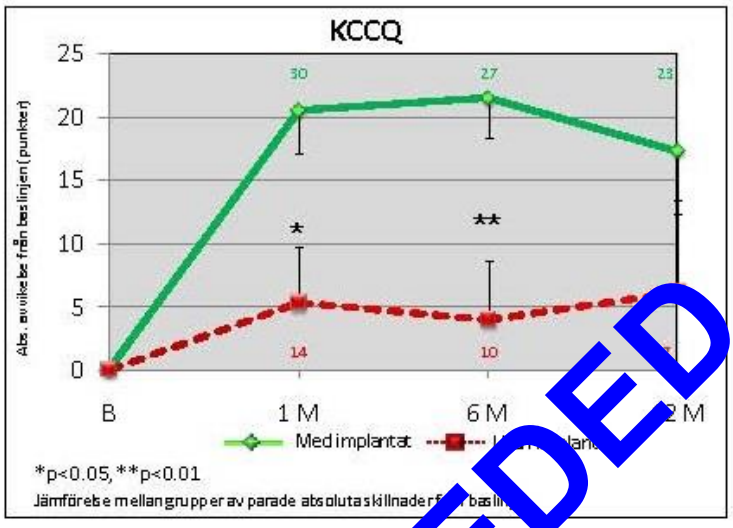


Bild 7.7: KCCQ-poäng (QoL-bedömning) – patienter med implantat jämfört med patienter utan implantat.

SUPERSEDED

8. TITAN II Klinisk prövning

TITAN II-prövningen startade som en bekräftande studie för att bedöma det modifierade CARILLON-instrumentet. Syftet var för att bestämma om det modifierade instrumentet antingen löste eller minimerade problem som förknippades med förlust av instrumentets integritet, samtidigt som förbättringarna av mitralisinsufficiens kvarstår, vilket leder till samtidiga förbättringar i funktionell prestanda och vänster ventrikulär hemodynamik, såsom ses i TITAN-prövningen.

Utveckling av TITAN II klinisk prövning

Liksom med TITAN-prövningen var det främsta målet med TITAN II-prövningen att utvärdera säkerheten av utplacering och implantering av CARILLON-instrumentet i sinus coronarius/stora hjärtvenen hos patienter med funktionell mitralisinsufficiens. De sekundära målen var att bestämma instrumentets långtidssäkerhet och instrumentets effekt på hemodynamik och patientens funktion.

Översyn av studiens säkerhet

Denna studie inkluderade en oberoende data- och säkerhetsövervakningsnämnd (Data Safety Monitoring Board - DSMB). DSMB granskade säkerhetsmaterialet mot etablerade kriterier och i samband med andra säkerhetsdata som insamlats dittills och studiens fortsatta validitet. DSMB granskade också biverkningsfrekvensen och utvärderade studiens fortskridande när oväntade biverkningar uppträdde.

Statistisk analys

Data som insamlades i denna studie dokumenterades med hjälp av sammanfattningstabeller och patientdataförteckningar. Statistisk signifikanstestning rapporterades där lämpligt. Ingen imputation gjordes för saknade data.

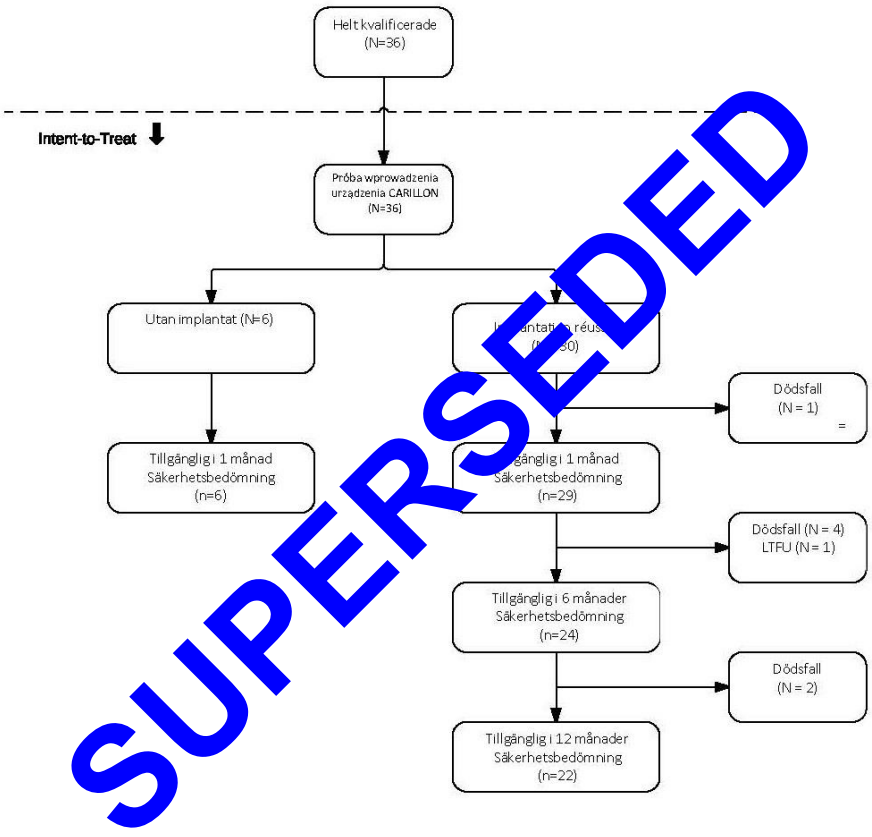
Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

Resultaten av TITAN II klinisk prövning

Patientdisposition

Flödesschemat av patientdispositionen för alla patienter som skrevs in i TITAN II-prövningen visas nedan i bild 8.1.



SUPERSEDED

Bild 8.1: TITAN II patientdisposition

Totalt 36 patienter utgjorde intent-to-treat populationen ´(“ITT-patienter). På trettio (30) patienter gjordes en lyckad implantation med CARILLON Mitral Contour System (”patienter med implantat”) med 83 % framgång och 6 patienter fick inte ett permanent implantat (”patienter utan implantat”). Patienter utan implantat följdes upp till utskrivning från sjukhus och eventuella biverkningar bedömdes under 30 dagar innan de togs ur studien. Patienter med implantat följdes upp under den av protokollet specificerade 12 månaders perioden.

Av de 30 patienter med implantat:

- behövde tjugosex (22) patienter bara ett försök med ett instrument för att uppnå tillräcklig MI-reduktion med ingen kranskärlskompromiss vilket resulterade i permanent placering av CARILLON-instrumentet.
- behövde sju (7) patienter två implantationsförsök för att uppfylla kraven för permanent placering.
- behövde en (1) patient tre implantationsförsök för att uppfylla kraven för permanent placering.

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Av de 6 patienter utan implantat:

- gjordes på tre (3) patienter ett implantationsförsök men fick inte ett instrument på grund av kranskärlsobstruktion.

Av de återstående tre (3) patienterna gjordes på två (2) patienter två implantationsförsök och på en patient gjordes tre implantationsförsök. Ingen av dessa patienter fick någon anordning på grund av kranskärlsobstruktion.

Patientdemografi

De viktigaste patientdemografiska elementen för både patienter med implantat och patienter utan implantat sammanfattas i 8,1.

Tabell 8.1: Viktiga demografiska egenskaper:

Patientegenskaper	Patienter med implantat (N=30)	Patienter utan implantat (N=6)
Ålder, genomsnittlig & SD, år	70,7 ±8,7	72,0 ±7,6
Kön, n (%), man		
Man	70,0 % (21/30)	50,0 % (3/6)
NYHA-klassificering, % (n)		
Klass I	0 % (0/30)	0 % (0/6)
Klass II	3,3 % (1/30)	16,7 % (1/6)
Klass III	90,0 % (27/30)	83,3 % (5/6)
Klass IV	6,7 % (2/30)	0,0 % (0/6)
6 minuters promenad, genomsnittlig & SD, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Sjukdomshistoria, n (%)		
Diabeteshistoria	30,0 % (9/30)	33,3 % (2/6)
Historia av högt blodtryck	70,0 % (21/30)	66,7 % (4/6)
Kranskärlssjukdomshistoria	60,0 % (18/30)	33,3 % (2/6)
Historia av koronar bypassoperation	38,9 % (7/18)	0,0 % (0/2)
Ischemisk kardiomyopati	60,0 % (18/30)	50,0 % (3/6)
Antal sjukhusinläggningar under de senaste 12 månaderna på grund av hjärtsvikt, genomsnittligt (SD)	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Större delen av patienterna var män, NYHA-klass III, med en sex minuters promenadsträcka som överensstämde med en patientpopulation med måttlig hjärtsvikt.

CARILLON-instrumentets och procedurens egenskaper

Instrumentets, implantatets och procedurens framgång i sin helhet visas i tabell 8.2.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

Implantationsframgång definierades som:

- Framgångsrik implantation av CARILLONs undersökningsinstrument och den kategoriserades vidare i fall som krävde bara ett försök och fall som krävde fler än ett försök.

Total implantationsframgång var 83 % med 30 av 36 patienter som fick ett permanent implantat. I 73 % av dessa fall (22/30) kunde instrumentet reducera MI och implanteras vid första försöket. I de återstående 8 fallen kunde anordningen tas tillbaka på lämpligt sätt (på grund av kranskärlsobstruktion) och efterföljande försök resulterade i ett tillfredsställande MI-resultat som tillät permanent implantation.

SUPERSEDED

Tabell 8.2: Instrumentets och procedurens framgång

Patientegenskaper	**Intent-to-treat-population (N=36)**
Implantationsframgång	83,3 % (30/36)
Vid första försöket	73,3 % (22/30)
Krävde >1 försök	26,7 % (8/30)

Det gjordes totalt 47 försök att placera instrumentet hos de 36 patienterna på vilka implanteringsproceduren utfördes. I populationen som fick implantat krävdes för åtta (8) av 30 patienter (27%) mer än ett instrumentförsök. I populationen utan implantat krävdes för två (2) av 6 patienter (33 %) mer än ett instrumentförsök.

Säkerhet – Allvarliga biverkningar

Viktiga biverkningar har identifierats som specifikt relaterade till CARILLON Mitral Contour Systems säkerhet. Dessa biverkningar har kallades allvarliga biverkningar (MAE, major adverse events). Säkerheten utvärderades som en 30-dagars (eller datum för utskrivning från sjukhus, det som var längre) frekvens av MAE som kombinerade effektmått för:

- Död
- Hjärtinfarkt
- Hjärtperforation som nödvändiggör ett kateterbaserat eller kirurgiskt ingripande.
- Embolisering med instrumentet
- Förekomsten av operation eller perkutan koronarintervention i samband med instrumentet (t.ex. instrumentrelaterad infektion/sepsis).

30-dagars MAE-frekvens för ITT-populationen räknas upp i tabell 8.3.

Tabell 8.3: Främsta säkerhetsresultat - Intent-to-Treat-populationen

Primärt säkerhetseffektmått: < 30 dagar efter proceduren (eller datum för utskrivning från sjukhus)	**Intent-to-Treat-populationen (N=36)**
Allvarliga biverkningar	**2,8 % (1/36)**
Död	2,8 % (1/36)
Hjärtinfarkt	0 % (0/26)

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Primärt säkerhetseffektmått: < 30 dagar efter proceduren (eller datum för utskrivning från sjukhus)	Intent-to-Treat-populationen (N=36)
Hjärtperforation som nödvändiggör ett kateterbaserat eller kirurgiskt ingripande.	0 % (0/36)
Embolisering med instrumentet	0 % (0/36)
Operation eller perkutan koronarintervention kopplat till instrumentet	0 % (0/36)

* ITT-patienterna inkluderar alla patienter som skrivits in i studien och i vilka ett CARILLON-implantatförsök gjordes (patienter med implantat och patienter utan implantat).

Vid 30 dagar var MAE-frekvensen 2,8 % (1/36) i ITT-populationen. Detta bestod av ett dödsfall (patient 802-001) hos en patient som hade tidigare ischemisk kardiomyopati, NYHA klass III, förmaksflimmer, ICD-implantat, CABG, hjärtinfarkt, rökning och hyperlipidemi. En lyckad placering av CARILLON-instrumentet skedde 28 mars 2012. Patienten dog 14 april 2012 som en följd av en initial GI infektion/inflammation som tillsammans med att patienten led av svår hjärtsvikt, tidigare nedsatt njurfunktion och svag hjärtreserv förorsakade ett flersystems hjärtdekompensation som slutligen ledde till patientens död. Biverkningarna bedömdes inte ha något samband med vare sig proceduren eller instrumentet.

Tabell 8.4 visar de viktigaste säkerhetsresultaten (30-dagars MAE-frekvens) åtskilda i grupper med implantat och utan implantat. Vid 30 dagar visar resultaten att MAE-frekvensen var 3,3 % (1/30) i populationen med implantat. Det förekom inga MAE i populationen utan implantat under 30-dagars uppföljningen. CARILLON-proceduren har således en mycket god säkerhetsprofil.

Tabell 8.4: Viktiga säkerhetsresultat – jämförelse mellan patienter med implantat och patienter utan implantat.

Primärt säkerhetseffektmått: < 30 dagar efter proceduren (eller datum för utskrivning från sjukhus)	Patienter med lyckad implantation (n=30)			Population utan implantat (n=6)		
	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterad	Totalt	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterad	Totalt
Allvarliga biverkningar	**0 % (0/30)**	**0 % (0/30)**	**5,9 % (1/30)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**	**0 % (0/6)**
Dödsfall	0 % (0/30)	0 % (0/30)	5,9 % (1/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
MI	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Hjärtperforation som nödvändiggör ett kateterbaserat eller kirurgiskt ingripande.	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Embolisering med instrumentet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)
Operation eller perkutan koronarintervention kopplat till instrumentet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/6)	0 % (0/6)	0 % (0/6)

Den totala MAE-frekvensen (alla MAE till datalåsning för denna rapport) för patienter med implantat visas i tabell 8.5. Långtids MAE-frekvensen var 23,3 % (7/30) hos de patienter med implantat. Av alla dessa fall som ledde till döden, bedömdes inget av dessa MAE emellertid vara procedur- eller instrumentrelaterade.

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

Tabell 8.5: Långtids säkerhetsresultat – patienter med implantat

Totala MAE*	Implanterad population (N=30) ---------- Proportion		
	Instrumentrelaterat	Procedurrelaterad	Totalt
Allvarliga biverkningar	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
Dödsfall	0 % (0/30)	0 % (0/30)	23,3 % (7/30)
MI	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Hjärtperforation som nödvändiggör ett kateterbaserat eller kirurgiskt ingripande.	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Embolisering med instrumentet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)
Operation eller perkutan koronarintervention kopplat till instrumentet	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/30)

*Inkluderar alla patienter med implantat som fick MAE till den slutliga datalåsningen för denna studie – 23 september 2014.

SUPERSEDED

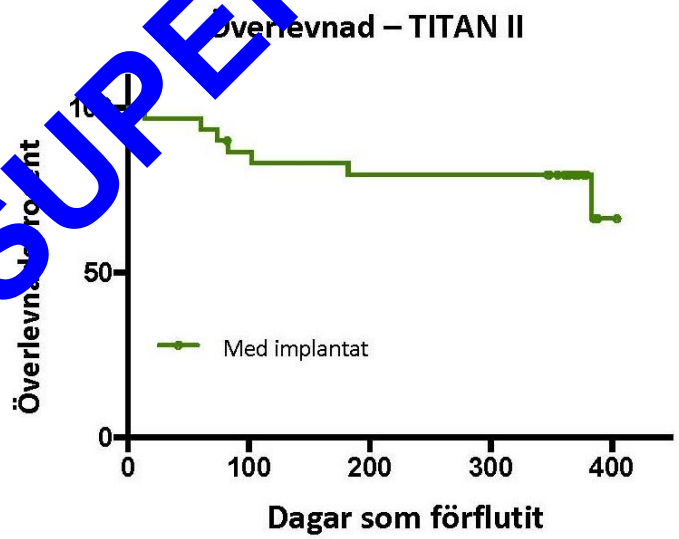


Bild 8.2: TITAN II överlevnadskurva

Instrumentets integritet

Tjugonio (29) av de 30 patienterna som framgångsrikt implanterades med CARILLON Mitral Contour Systemet i Titan II visade inga förankringsvajerformfrakturer vid uppföljningen. En implantatförankringsfraktur observerades vid 3-månaders uppföljningen som med största sannolikhet var en följd av skada från återplacering av implantatet efter att implantat uppfångats vilket är i strid med bruksanvisningen och läkarens utbildning

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

CARILLON-instrumentets effekter på MI-bedömningarna

CARILLON Mitral Contour Systems effekter på ekokardiografiskt härledda MI-parametrar (som beräknats vid baslinjen, 1 månads, 6 månaders och 12 månaders uppföljning) för gruppen med implantat presenteras nedan.

Mitralisringens diameter

Mitralisringens diameter (mätt i det anteroseptala-posterolaterala planet) minskade märkbart vid 1 månad och visade en minskning på 15,3 % från baslinjen. Den minskade ringdiametern kvarstod under 6 och 12 månaders uppföljningarna. Denna förändring i mitralisringens diameter var liknande den som förekom i den tidigare TITAN-studien.

Bild 8.3: Mitralisringens diameter - förändring från baslinje

MI-parametrar

Den totala MI-graden i gruppen med implantat förbättrades från baslinjen på så sätt att 64 % av patienterna hade MI grad 3+ eller 4+ vid baslinjen, vid 1 månad sjönk den till 42 % och vid 12 månader var den endast 25 %.

Vid 12 månader var de flesta patienterna (75 %) MI-grad 2+ eller bättre (lägre), av patienterna uppvisade särskilt 13 % (2/16) vid 12 månader inga eller endast spår av MI (MI-grad 0).

De fyra ekokardiografiska MI-indexen – vena contracta, effektiva uppstötningsöppningsområden (EROA), uppstötningsvolym (RV) och MI strålområde/vänster förmaksområde (MRJA/LAA) – alla visade en minskning från baslinjen under 1 månad mellan -17 % och -25 %.

Dessa förändringar minskade vidare för alla dessa parametrar vid 12 månader (allt från minskningar på -24 % till -37 %).

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

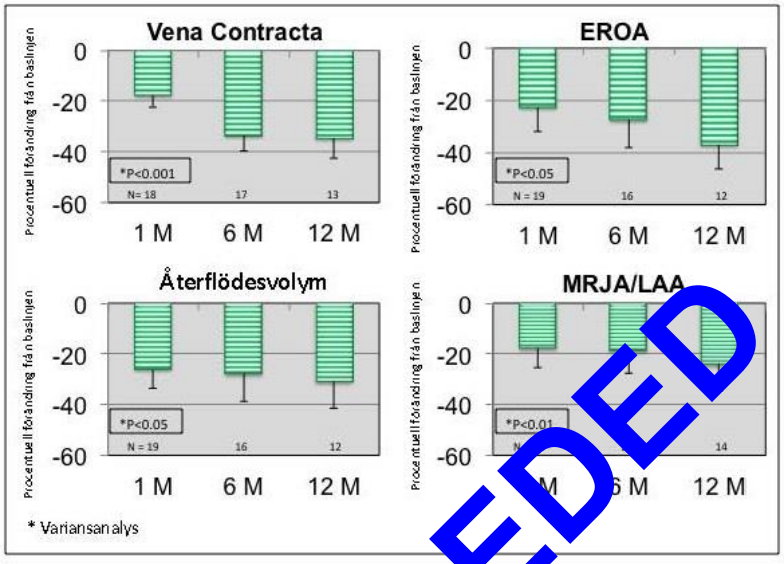


Bild 8.4: Kvantitativa mitralisinsufficiensparametrar – förändring från baslinje

Det fanns ingen indikation på systolisk anterior rörelse eller av mitralisstenos hos någon av de patienter med implantat vid något av uppföljningstidsintervallen.

CARILLON-instrumentets effekter på hemodynamiska bedömningar

De genomsnittliga vänstra ventrikulära (slutdiastoliska LVEDV) och slutsystoliska volymerna (LVESV) minskade från baslinjen och visade de största minskningarna vid 12 månader på respektive -5,2 % och 9,4 %. Detta återspeglades i ökningar i vänster ventrikulära ejektionsfraktion på 18,7 % vid 12 månader. Fastän inte statistiskt signifikanta, tyder dessa förändringar på omvänd remodellering av den vänstra ventrikeln som svar på minskningen av mitralisinsufficiens.

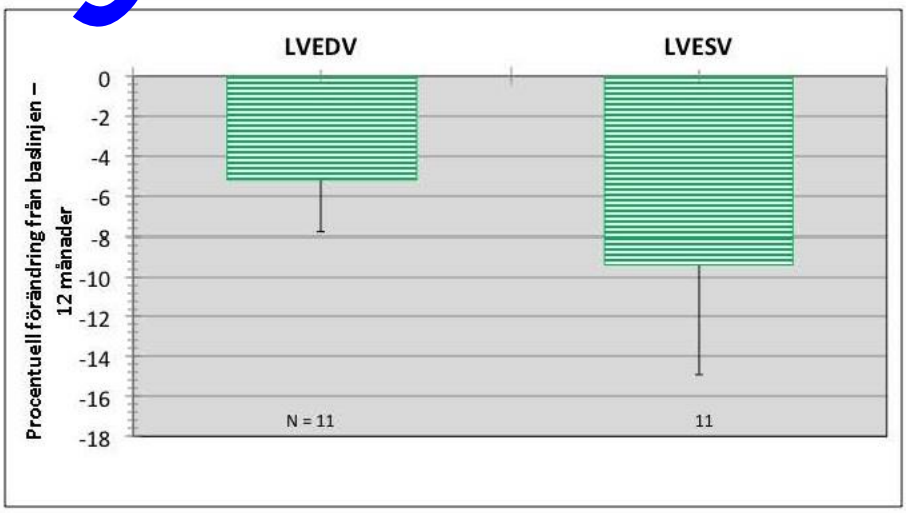


Bild 8.5: Vänstra ventrikulära volymetriska parametrar – förändring från baslinje

SUPERSEDED

CARILLON-instrumentets effekter på funktionella bedömningar

Effekterna av CARILLON Mitral Contour System på förbättring av NYHA-klass och träningstolerans, mätt med 6MWT-testet visas nedan.

NYHA

NYHA-klassen förbättrades från baslinjen så att vid 1 månad 79,3 % av patienterna visade en förbättring på åtminstone en NYHA-klass; denna förbättring kvarstår vid 6 och 12 månader, då respektive 83,3 % och 77,3 % fortfarande nådde en förbättring på en klass i NYHA-klasskalan.

6MWT

6MWT-testet visade en omedelbar ökning vid 1 månad efter proce ur och denna kvarstod hållbart under 12 månaders uppföljningen. De genomsnittliga absoluta ö in arna av promenadsträckan vid 1, 6 och 12 månader jämfört med baslinjen var respektive 77,2 me r (2 ,4 % ökning), 84,3 meter (27,2 % ökning) och 77,6 meter (26,4 %).

SUPERSEDED

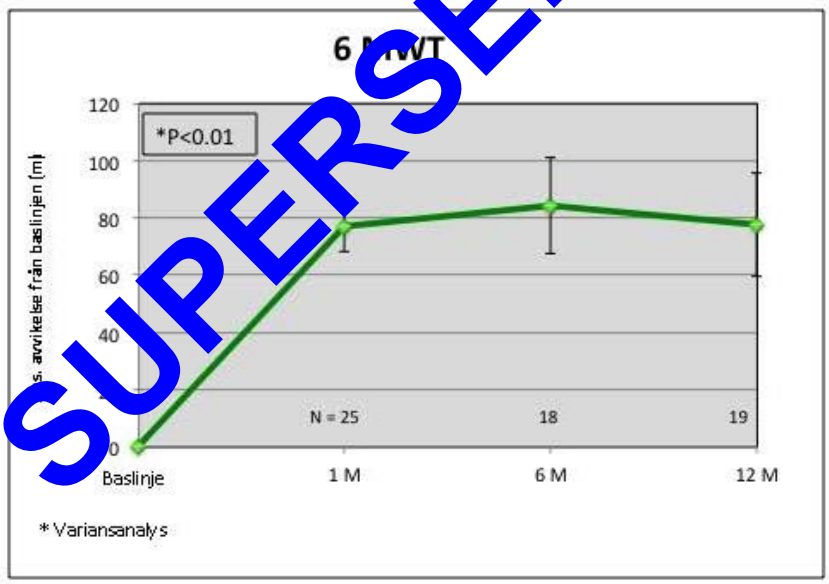


Bild 8.6: 6 minuters promenad – förändring från baslinje

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL

XV. Definitioner

Symboler som används på handtagsenheten och definitionerna på dem uppräknas här nedan:

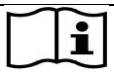
Symbol	Definition
	Försiktighet, se bruksanvisningen
	Kontrollsymbol
	Låssymbol
	Utlösningssymbol

SUPERSEDED

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Control Copy
ORIGINAL

Symbolerna som används på produktmärkningen och definitionerna på dem uppräknas här nedan:

Symbol	Definition
	Får inte återanvändas – Endast för engångsbruk
	Använd inte om förpackningen är skadad.
	Använd före
	Steriliseringsmetod - Etylenoxid
	Partinummer
	Katalog (modell) nummer
 http://www.cardiacdimensions.com/PhysicianResources/IFU	Se bruksanvisningarna på denna webbsida
	Tillverkare
	MR-säker
	Håll torrt
	Håll borta från solljus

SUPERSEDED

XVI. Tillverkare

Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, Washington, 98033, Förenta staterna
Telefon: +1 425-605-5900
Fax: +1 425-605-5901

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

Copyright © 2018 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

DCO 18-2645
9/6/2018
Control Copy
ORIGINAL