CARILLON Mitral Contour System® (XE2)

Bruksanvisning

CE
0344

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

EG Representant:
ICON (LR) Limited
South County Business Park
Leopardstown, Dublin 18
D18 X5R3
Ireland

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

BRUKSANVISNING

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

I. Avsett syfte

CARILLON Mitral Contour System är avsett att minska sekundär mitral regurgitation inom 12 månader efter implantation.

II. Indikation

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; och
- förekomst av annulus-dilatation som primär bidragsgivare till signifikant MR; och
- 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/GCV
- patienter som har haft mitralt klaffbyte eller mitralt annuloplastiskt ringimplantat

IV. Avsedda användare

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.

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.

V. Varningar

- Avbryt proceduren om patienten drabbas av förlängt tredje gradens AV-block eller av asystoli vid någon tidpunkt under proceduren.
- 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 avsnitt IX, step 5 – Uttag av implantatet.
- Implantatet kan inte fångas upp med hanteringsenheten då det har kopplats från hanteringsenheten.
- Avsluta implantatproceduren och övervaka patienten om det vid koronar venografi under någon tid under proceduren syns tecken på en klinisk signifikant venös dissektion.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

- 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.

VI. 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
- 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
- **Flerorgansvikt**
- 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
- Förvärrad hjärtsvikt

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

VII. 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.
- **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

- Carillon-implantatet rekommenderas när ett multidisciplinärt och specialiserat kardiologiteam fastställer att en reduktion av regurgitationsvolym rimligen kan förväntas inom 12 månader efter implantation. Den förväntade reduktionen av regurgitationsvolym bygger på tidigare studiedata. Se avsnitt XIV för information om säkerhet och prestanda för kliniska prövningar.
- 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 nickeltitan (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-compaction 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).

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

- För in en kanyl endast i den högra inre halspulsådern för att introducera CARILLON Mitral Contour System.
- Resultat från kliniska studier indikerar att vissa patienter kan ha ett kranskärl intill stora hjärtvenen, vilket kan leda till akut kranskärlskompromiss och återtag av implantatet under Carillon-ingreppet. Den förväntade förekomstfrekvensen bygger på tidigare studiedata. Se avsnitt XIV för information om säkerhet och prestanda för kliniska prövningar.
- 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.

  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 frånkopplingen 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 kärlåtkomststället.

Specifika försiktighetsåtgärder vid vården efter proceduren

- För att undvika infektion ska 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)

VIII. 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

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Implantatet är fastsatt i handtagsenheten och förs in genom 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 titan 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 förenar förankringarna), ett proximalt krymprör och ett distalt krymprör. Låsknölen och pilspetsen hjälper till att fästa de respektive titthålen i det låsta läget (Bild 1). Implantatet är designat för att utplaceras, spännas och fästas i koronarvenen.

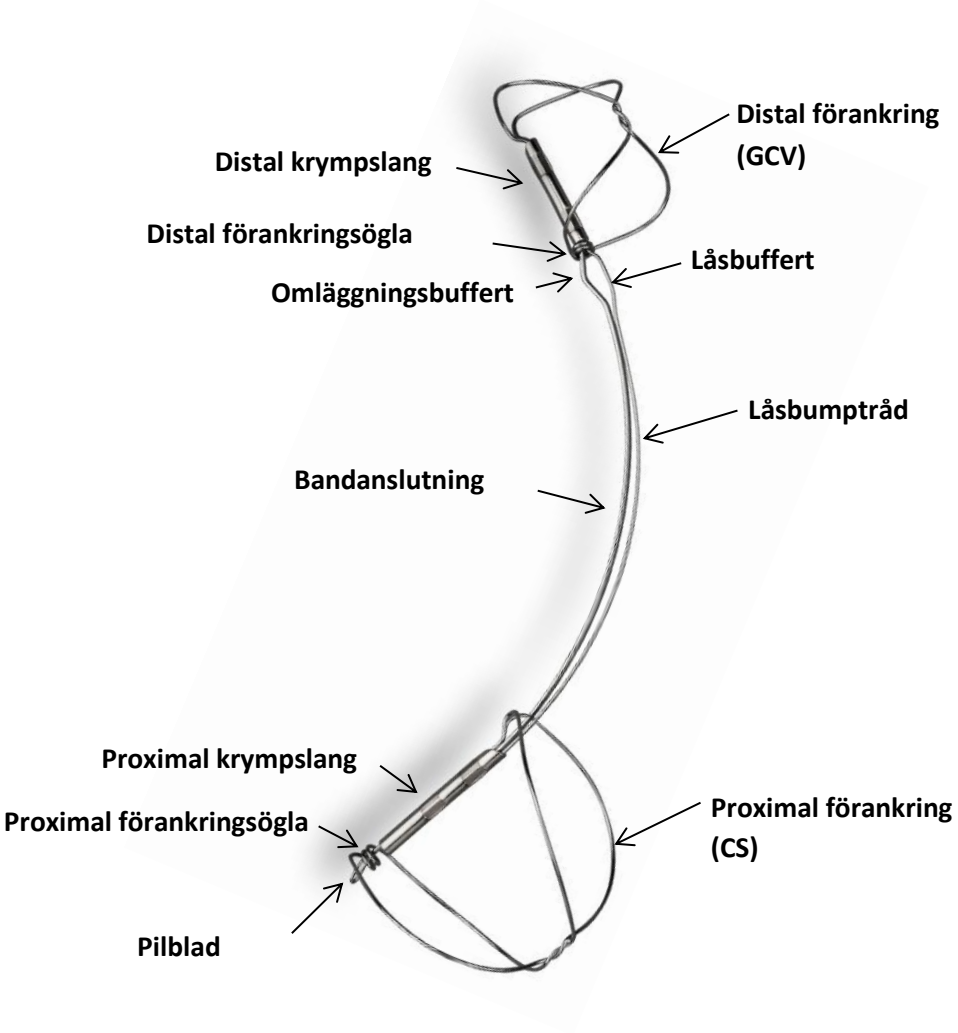


Bild 1: Illustration av CARILLON XE2- implantat

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

- **Införingssystem**

  CMCS-införingskateter:

  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.

  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.

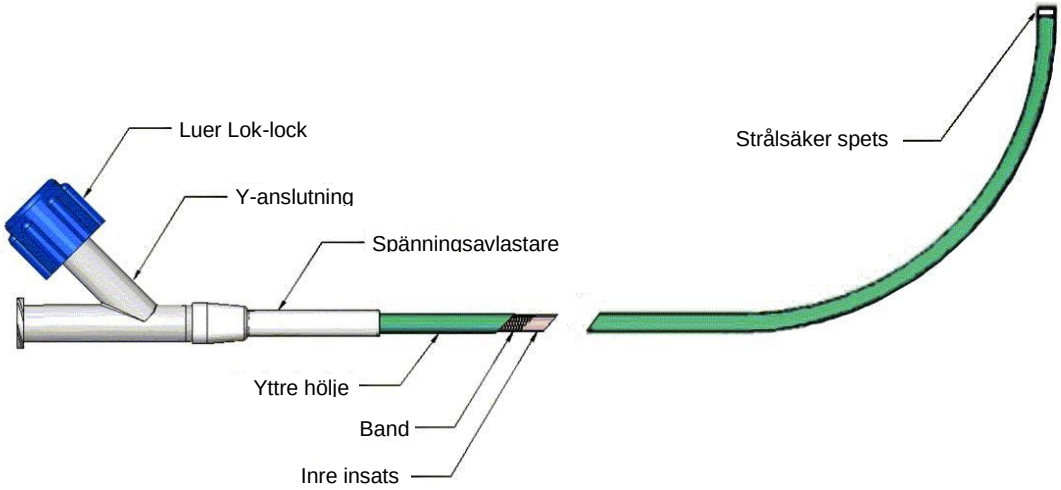


Bild 2: CMCS-införingskateter

  Handtagsenheten:

  Handtagsenheten består av kassett, hölje/framskjutningsenhet och handtagsenhet med ett kassettfönster, roterande knappar och utlösningssäkring (Bild 3). Den distala delen av kassetten (Luer Lok med hankoppling) ansluts till den raka öppningens Luer Lok med honkoppling på den proximala delen 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,

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

implantatets, höljets/inmatarens och frånkopplingsmekanismens rörelser. Utlösningssäkringen måste tas bort innan implantatet kan kopplas från handtagsenheten.

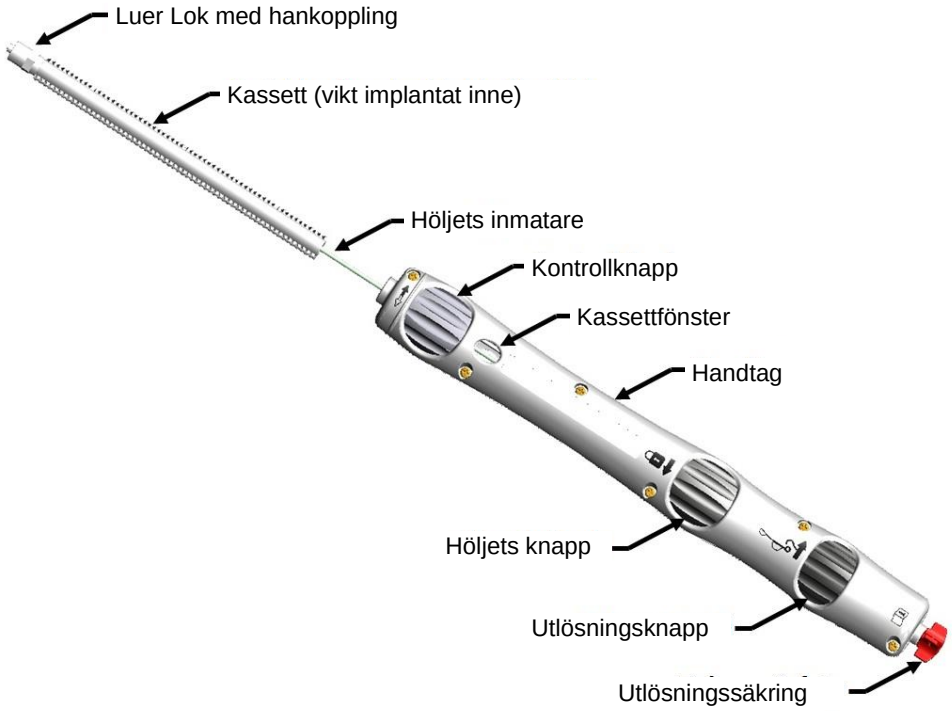


Bild 3: CARILLON-handtagsenhet

- **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 4).

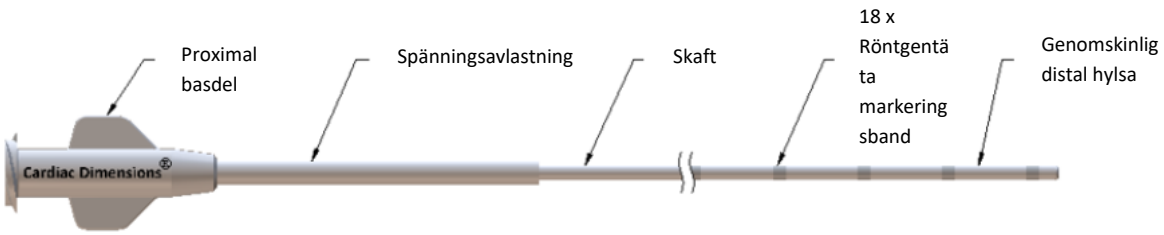


Bild 4: CARILLON-måttkateter

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

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
   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 till 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.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

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 AP/kaudal. Det slutliga arteriogrammet och fullföljt venogram ska vara i LAO/kaudalt (eller AP/kaudalt) läge så att fluoroskopiskärmen 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.

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

d. 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.

e. Om CMCS-införingskatetern måste skjutas framåt för att vara närmare GCV/AIV förgreningspunkten, avlägsna först måttkatetern och återinför diagnoskatetern och ledarvajern (eller böjbara katetern (och ledarvajer, om sådan används)) in i CMCS-införingskatetern.

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

f. 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.

g. 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.

h. Använd fluoroskopisk projektion och venogrambild eller -bilder som ger de största vendiametrarna för att mäta vendiametrarna i implantatets målområden. Bestäm medeltalet för 3 jämt spridda diametermätningar för att bestämma medeldiametern för GCV i det 1,5 - 2 cm långa distala förankringsmålområdet (Bild 5). 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 6) 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.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

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.

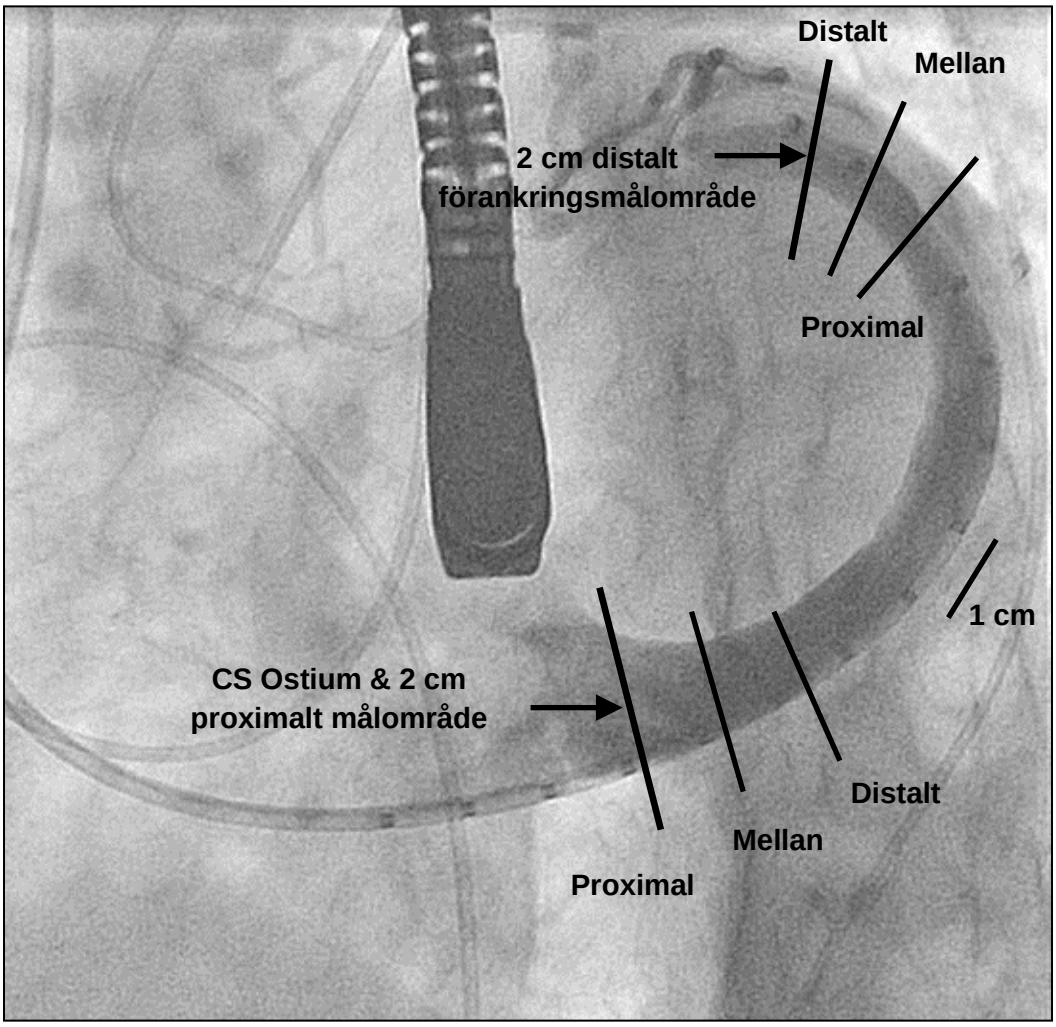


Bild 5: GCV/CS Venogram – Venmätning

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

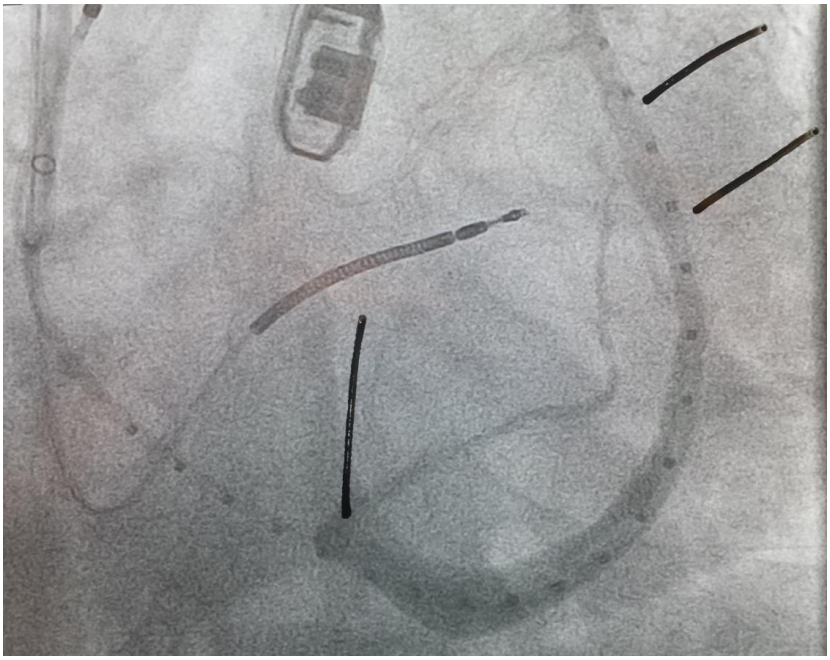


Bild 6: Exempel på en markerad bildskärm för förankringsplacering

i. 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 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.

Tabell 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

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 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)**
6.4 – 7.2	12		
7.3 – 7.8	13		
7.9 – 8.4	14		

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 7) och säkerställ att det proximala låsninghöljet är helt och hållet indraget.

Bild 7: 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 8).

Bild 8: 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

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

steg (1-2 cm ökning) för att inte slå knut på höljet/inmatningsenheten (Bild 9). Fortsätt skjuta in höljet/inmatningsenheten tills handtaget och kassetten förenas.

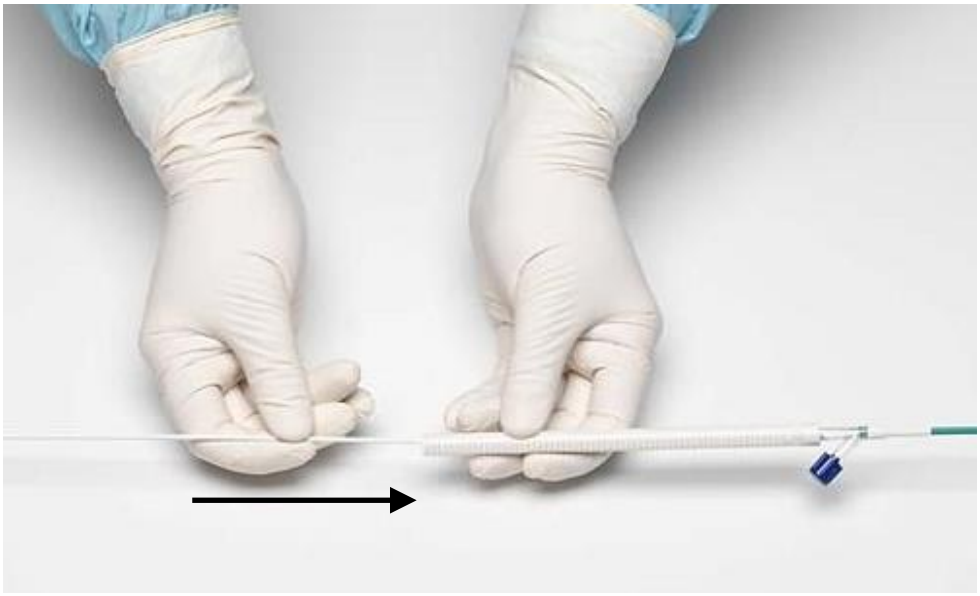


Bild 9: Implantatet skjuts in i införingskatetern

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 10).

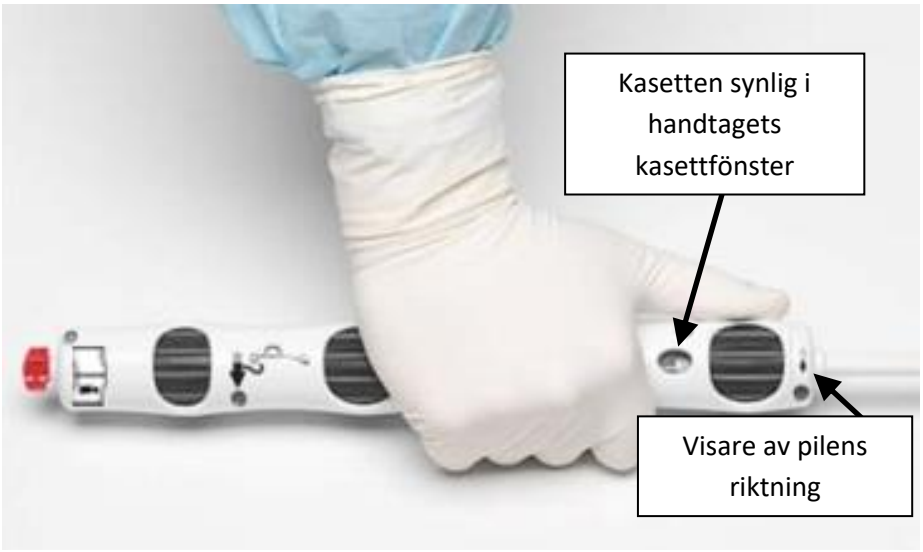


Bild 10: Kassetten är synlig i handtagets kassettfönster

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

f. Bekräfta med användning av fluoroskopi (och/eller cinefluoroskopi) korrekt distal förankring, innan det distala ankaret tas ut ur införingskateterns hylsa. Omläggningsbufferten ska befinna sig närmare (och vara riktad mot) införingskateterns inre kurvatur (Bild 11a). Om omläggningsbufferten befinner sig närmare (och är riktad

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

mot) införingskateterns yttre kurvatur (Bild 11b), är det distala ankaret fel orienterat och ska ej placeras.

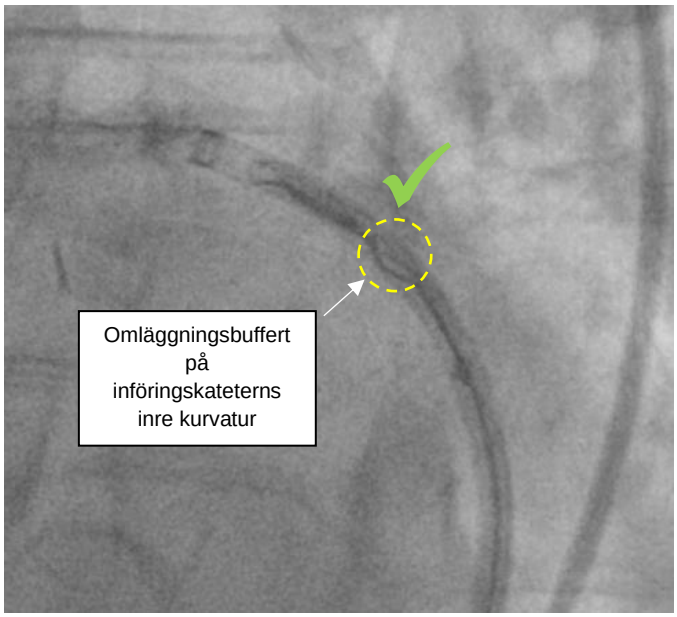


Bild 11a: Korrekt orientering av distalt ankare

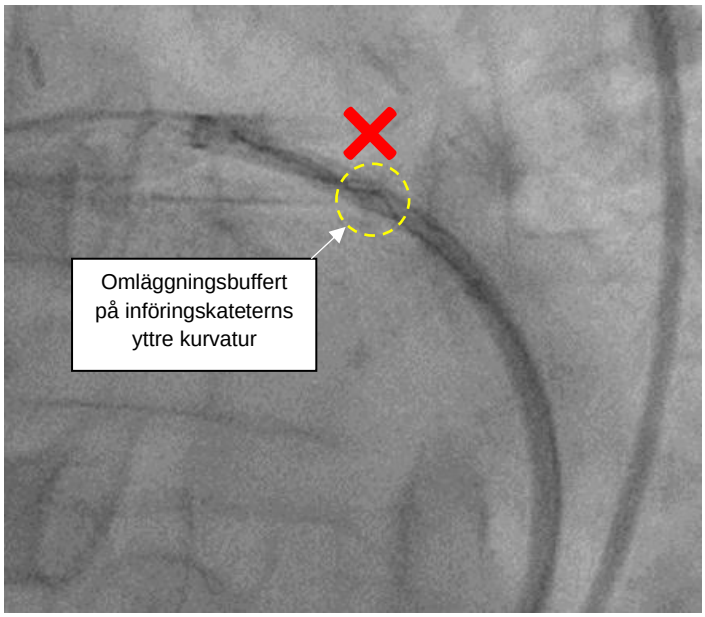


Bild 11b: Felaktig orientering av distalt ankare

Om ett distalt ankare med felaktig orientering av misstag tas ut ur införingskateterns hölje, ska implantatet fångas upp. Se avsnitt IX, steg 5 – Fånga upp implantat.

g. 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 ute ur införingskatetern (Bild 12).

Bild 12: Vridning av kontrollknappen för att placera ut den distala förankringen

h. Lås den distala förankringen i mållläget 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 © 2020 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

i. 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.

j. 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 trådlängd är synlig på kassetten för att säkerställa att den proximala förankringen förblir i höljet i införingskatetern.

k. 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 fluoroskopiskärmen) i CS med fluoroskopi som vägledning.

l. Dra inte det proximala förankringskrympröret in i höger förmak. Använd den venösa fasen i 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).

m. Placera ut den proximala förankringen i målläget 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 målläget. Fortsätt att vrida kontrollknappen tills det inte mera är möjligt att vrida (Bild 13).

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 13: Vridning av kontrollknappen för att placera den distala förankringen

n. Lås den proximala förankringen i CS målläge 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 andra försök att låsa (Bild 14).

Bild 14: Vridning av höljets knapp för att låsa den proximala förankringen

o. 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.

p. 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.

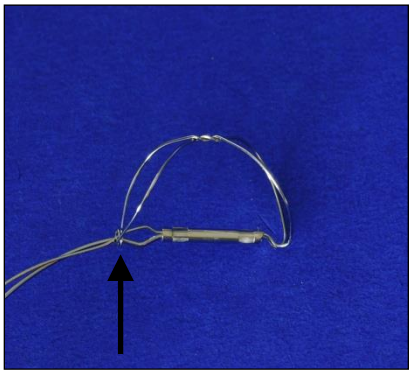
VARNING: Fånga upp och avlägsna implantatet om placeringen av implantatet orsakar en betydande förändring av elektrokardiogrammet (EKG).

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.

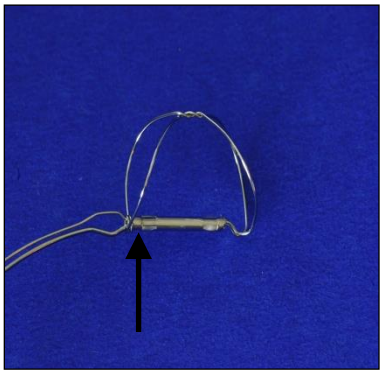
Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

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

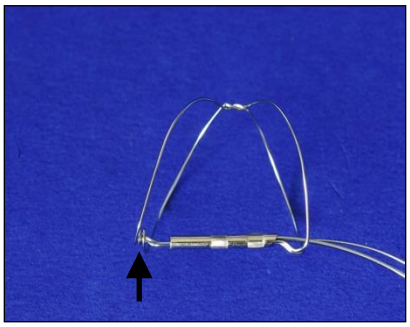
Exempel på låsta och olåsta förankringar visas på bilderna 15a till 15d.



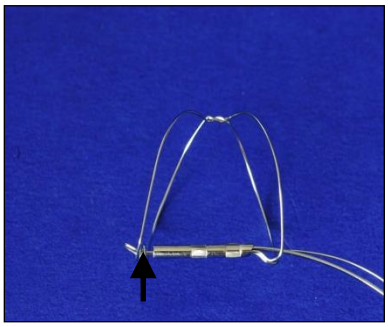
Figur 15a: Olåst distal förankring



Figur 15b: Låst distalt förankring



Figur 15c: Olåst proximal förankring



Figur 15d: Låst proximal förankring

iv. Använd ett ekokardiogram för utvärdera MI-reduktion.

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

v. 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).

q. För att koppla från implantatet från införingssystemet, vrid den röda utlösningssäkringen i pilens riktning och avlägsna säkringen från handtaget (Bild 16). Vrid sedan utlösningsknappen i frånkopplingspilens riktning tills implantatet är helt separerat från handtagsenheten (Bild 17).

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Bild 16: Vridning och avlägsnande av utlösningssäkringen

Bild 17: Vrid frånkopplingsknappen för att frånkoppla implantatet från handtagsenheten

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

s. 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 18).

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 © 2020 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 18: 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.

Copyright © 2020 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 äventyras 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 förladdat 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.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

XIV. Klinisk prövningsinformation

Cardiac Dimensions har slutfört tre kliniska studier (TITAN[1], TITAN II[2] och REDUCE FMR[3]) av den aktuella konfigurationen av Carillon Mitral Contour System. En översikt över studierna tillhandahålls nedan, och utformningen av studierna sammanfattas i Tabell 2.

TITAN

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. 36 patienter fick implantat i TITAN-prövningen.

TITAN II

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.

REDUCE FMR

Målet med denna prospektiva, multikliniska, slumpmässiga, dubbelblinda eftermarknadsstudien var att bedöma effektiviteten av Carillon Mitral Contour System för att behandla FMR associerad med hjärtsvikt jämfört med en slumpmässig kontrollgrupp som behandlades medicinskt enligt riktlinjerna för hjärtsvikt. Säkerhet bedömdes som ett sekundärt mål. 120 patienter fördelades slumpmässigt in i två studiegrupper enligt en 3:1-kvot (behandlade patienter och kontrollpatienter). 73 patienter fick ett implantat som en del av REDUCE FMR-eftermarknadsstudien.

Tabell 2: Sammanfattning av TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna

Prövning	TITAN	TITAN II	REDUCE FMR
Provstorlek	ITT (n=53) Implanterade (n=36)	ITT (n=36) Implanterade (n=30)	ITT (n=87) Implanterade (n=73) Kontroll (n=33)
Inskrivningsdatum	2008 - 2009	2011 – 2013	2015 - 2017
Studietyp	Genomförbarhet Prospektiv, multiklinisk, icke-randomiserad, tvåarmad Uppföljning: Baslinje, 1, 6, 12 månader och årligen under 5 år	Genomförbarhet Prospektiv, multiklinisk, icke-randomiserad, tvåarmad Uppföljning: Baslinje, 1, 6, & 12 månader	Eftermarknad Prospektiv, multiklinisk, dubbelblind, randomiserad kontroll Uppföljning: Baslinje, 1, 6, & 12 månader

[1] Siminiak T, et. al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: Results of the TITAN Trial. Eur J Heart Fail. 2012;14:931-38.
[2] Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, et al. Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. BMJ Open Heart. 2016; 3: e000411.
[3] Witte K, et al, A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation: The REDUCE FMR Trial. J Am Coll Cardiol, HFI, DOI: 10.1016/j, jchf.2019.06.011

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 2: Sammanfattning av TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna			
Prövning	TITAN	TITAN II	REDUCE FMR
Huvusakliga inklusions- och exklusionskriterier	**Inklusion**: • dilaterad ischemisk/icke-ischemisk kardiomyopati • måttlig till svår funktionell mitralisinsufficiens (2+, 3+, 4+) • LVEF < 40 % • NYHA-klass II - IV • åldrarna 18-80 år. • medicin för stabil hjärtfrekvens **Exklusion**: • sjukhusinläggning de senaste tre månaderna på grund av hjärtinfarkt, kärlkransoperation eller instabil angina • sjukhusinläggning de senaste 30 dagarna på grund av koronär angioplastik • patienter som förväntas behöva hjärtoperation inom ett år	**Inklusion**: • dilaterad ischemisk/icke-ischemisk kardiomyopati • måttlig till svår funktionell mitralisinsufficiens (2+, 3+, 4+) • LVEF < 40 % • NYHA-klass III - IV • åldrarna 18-80 år. • medicin för stabil hjärtfrekvens **Exklusion**: • sjukhusinläggning de senaste tre månaderna på grund av hjärtinfarkt, kärlkransoperation eller instabil angina • sjukhusinläggning de senaste 30 dagarna på grund av koronär angioplastikpatienter som förväntas behöva hjärtoperation inom ett år	**Inklusion**: • dilaterad ischemisk/icke-ischemisk kardiomyopati • måttlig till svår funktionell mitralisinsufficiens (2+, 3+, 4+) • LVEF ≤ 50 % • NYHA-klass II - IV • åldrarna 18-85 år. • medicin för stabil hjärtfrekvens **Exklusion**: • sjukhusinläggning de senaste tre månaderna på grund av hjärtinfarkt, kärlkransoperation eller instabil angina • sjukhusinläggning de senaste 30 dagarna på grund av koronär angioplastikpatienter som förväntas behöva hjärtoperation inom ett år

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 2: Sammanfattning av TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna			
Prövning	TITAN	TITAN II	REDUCE FMR
Slutpunkter	**Primära**: Incidens av allvarligare biverkningar (MAE) under 30 dagar. • död • hjärtinfarkt • hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention • embolisering med instrument • 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 gångavstånd • Livskvalitet (KCCQ)	**Primära**: Incidens av allvarligare biverkningar (MAE) under 30 dagar. • död • hjärtinfarkt • hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention • embolisering med instrument • kirurgihändelse eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet **Allvarligare sekundär**: • mortaliter inom 5 år • kvantitativ MI • mätningar av vänster ventrikelfunktion • NYHA-funktionell klass • 6 minuters gångavstånd	**Primära**: Avsevärd förbättring av regurgitationsvolym (RV) beträffande kontrollpatienter. **Allvarligare sekundär**: • Incidens av allvarligare biverkningar (MAE) under 30 dagar och 12 månader död • hjärtinfarkt • embolisering med instrument • kärlerosion • hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention[1] • kirurgihändelse eller perkutan koronar intervention förknippad med instrumentet Sjukhusinläggningar på grund av hjärtfrekvens 6 minuters gångavstånd Volym vänster ventrikel
Antal kliniker och patienter	7 kliniker 53 patienter avsedda att behandlas 36 patienter med implantat (uppföljda under 5 år) 17 patienter utan implantat (uppföljda under endast 1 år)	5 kliniker 36 patienter avsedda att behandlas 30 patienter med implantat (uppföljda under endast 1 år) 6 patienter utan implantat (uppföljda under endast 30 dagar)	31 kliniker 120 slumpmässiga patienter (uppföljda under 1 år) 87 patienter avsedda att behandlas 73 patienter med implantat 30 kontrollpatienter

1. Säkerhet

Nyckeldemografi

Demografiska egenskaper hos patienter med implantat i TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna visas i Tabell 3 nedan.

Tabell 3: Demografiska egenskaper hos patienter med implantat i TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna (säkerhet) - ITT				
Patientegenskaper	**TITAN N=53**	**TITAN II N=36**	**REDUCE FMR N=87**	**Alla studier N=176**
Ålder, genomsnittlig (SD), år.	62 ± 12,7	70,6 ± 8,5	70,1 ± 9,7	67,8±11,1
Kön, % (n), man	77,4 % (41)	66, 7% (24)	72,4 % (63)	72,7 % (128)

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 3: Demografiska egenskaper hos patienter med implantat i TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna (säkerhet) - ITT				
Patientegenskaper	**TITAN N=53**	**TITAN II N=36**	**REDUCE FMR N=87**	**Alla studier N=176**
NYHA-klassificering, % (n)				
Klass I	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
Klass II	1,9 % (1)	5,6 % (2)	44,8 % (39)	24,0 % (42)
Klass III	94,2 % (49)	88,9 % (32)	52,9 % (46)	72,6 % (127)
Klass IV	3,8 % (2)	5,6 % (2)	2,3 % (2)	3,4 % (6)
MI-grad % (n)				
1+	0,0 % (0)	0,0 % (0)	28,7 % (25)	14,6 % (25)
2+	17,0 % (9)	32,3 % (10)	39,1 % (34)	31,0 % (53)
3+	56,6 % (30)	45,2 % (14)	26,4 % (23)	39,2 % (67)
4+	26,4 % (14)	22,6 % (7)	5,7 % (5)	15,2 % (26)
6 minuters promenad, genomsnitt ± SD, m	313,8 ± 77,9 (53)	287,9 ± 86,8 (35)	306,4 ± 90,5 (86)	304,9 ± 86,1 (174)
Medicinsk anamnes, % (n)				
Diabetes	16,7 % (6)	30,0 % (9)	28,8 % (21)	26,1 % (58)
Angina	44,4 % (16)	70,0 % (21)	53,4 % (39)	43,2 % (76)
Koronarartärsjukdom	61,1 % (22)	60,0 % (18)	72,6 % (53)	52,8 % (93)
Kranskärlsoperation	*54,5 % (12/22)*	*38,9 % (7/18)*	*41,5 % (22/53)*	*44,1 % (41/93)*
Ischemisk kardiomyopati	67,9 % (36)	55,6 % (20)	67,8 % (59)	65,7 % (115)
Förmaksflimmer – % (n)	26,4 % (14)	47,2 % (17)	58,6 % (51)	46,9 % (82)
Ekoparameter, genomsnitt ± SD, (n)				
RV, mL	36,3 ± 12,2 (53)	34,4 ± 13,5 (24)	40,4 ± 23,9 (79)	38,1 ± 19,3 (156)
LVEDD, cm	6,7 ± 0,8 (53)	6,3 ± 0,9 (29)	6,6 ± 0,9 (83)	6,5 ± 0,9 (165)
Mitral ringformaddiam. (A-P), cm	3,74 ± 0,53 (53)	3,82 ± 0,54 (23)	3,9 ± 0,6 (82)	3,8 ± 0,57 (158)
EROA	0,26 ± 0,1 (53)	0,25 ± 0,11 (24)	0,26 ± 0,15 (79)	0,26 ± 0,13 (153)
LVEF, genomsnitt (SD) %	28 ± 8 (53)	32 ± 9 (29)	33 ± 9 (71)	31±9 (153)

Tabell 4 sammanfattar det studiespecifika och sammanslagna processuella (30-dagar) säkerhetsresultat för TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter avsedda att behandlas (ITT).

Tabell 4: Ingreppssäkerhet (MAE) - ITT				
30-dagars procedurhändelser	**TITAN N=53**	**TITAN II N=36**	**REDUCE FMR N=87**	**Alla studier N=176**
Alla MAE	**1,9 % (1)**	**2,8 % (1)**	**5,7 % (5)**	**4,0 % (7)**
Dödsfall (alla orsaker)	1,9 % (1)	2,8 % (1)	2,3 % (2)	2,3 % (4)

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 4: Ingreppssäkerhet (MAE) - ITT				
30-dagars procedurhändelser	**TITAN N=53**	**TITAN II N=36**	**REDUCE FMR N=87**	**Alla studier N=176**
Hjärtinfarkt	0 %	0 %	3,4 % (3) *	1,7 % (3)
Embolisering med instrument	0 %	0 %	0 %	0 %
Kärlerosion som kräver perkutant eller kirurgiskt ingrepp	0 %	0 %	0 %	0 %
Hjärtperforation som kräver kateter-baserad eller kirurgisk intervention	0 %	0 %	0 %	0 %
Kirurgiskt eller perkutant koronäringreppassocierat med enhetsfel	0 %	0 %	0 %	0 %

* MI på grund av troponinökning. Inga kliniska följder.

Tabell 5 sammanfattar de studiespecifika och sammanslagna långvariga (1 år) säkerhetsresultaten för TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter avsedda att behandlas (ITT).

Tabell 5: Långsiktig säkerhet (MAE) under 12 månader (ITT)				
Händelser under 12 månader (MAE)	**TITAN N=53**	**TITAN II N=36 ***	**REDUCE FMR N=87**	**Alla studier N=176**
Alla händelser	**26,4 % (14)**	**19,4 % (7)**	**16,1 % (14)**	**19,9 % (35)**
Dödsfall (alla orsaker)	22,6 % (12)	19,4 % (7)	12,6 % (11)	**17,0 % (30)**
Hjärtinfarkt	3,8 % (2)	0 %	3,5 % (3)	**2,8 % (5)**
Embolisering med instrument	0 %	0 %	0 %	**0 %**
Kärlerosion som nödvändiggör perkutant eller kirurgiskt ingrepp	0 %	0 %	0 %	**0 %**
Hjärtperforation som nödvändiggör ett kateterbaserat eller kirurgiskt ingrepp	0 %	0 %	0 %	**0 %**
Kirurgiskt eller perkutant koronäringrepp associerat med enhetsfel	0 %	0 %	0 %	**0 %**

* MI på grund av troponinökning. Inga kliniska följder.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

2. Prestanda

Nyckeldemografi

Nyckeldemografiska egenskaper hos patienter med implantat i TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna visas i Tabell 6.

Tabell 6: Demografiska egenskaper hos patienter med implantat i TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna (prestanda) – Med implantat

Patientegenskaper	TITAN N=36	TITAN II N=30	REDUCE FMR N=73	Alla studier N=139
Ålder, genomsnitt (SD), år.	62,4 ± 12,7	70,3 ± 8,7	70,0 ± 9,2	68,0 ± 10,7
Kön, % (n), man	75,0 % (27)	70,0 % (21/30)	78,1 % (57)	75,5 % (105)
NYHA-klassificering, % (n)				
Klass I	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Klass II	0 % (0)	3,3 % (1)	47,9 % (35)	26,1 % (36)
Klass III	94,4 % (34)	90,0 % (27)	49,3 % (36)	69,6 % (96)
Klass IV	5,6 % (2)	6,7 % (2)	2,7 % (2)	4,3 % (6)
MI-grad % (n)				
1+	0 % (0)	0 % (0/25)	34,2 % (25)	18,7 % (25)
2+	19,4 % (7)	36,0 % (9/25)	37,0 % (27)	321 % (43)
3+	55,6 % (20)	36,0 % (9/25)	23,3 % (17)	34,3 % (46)
4+	25,0 % (9)	28,0 % (7/25)	5,5 % (4)	14,9 % (20)
6 minuters promenad, genomsnitt ± SD, m	302,5 ± 74	294,07 ± 82,6	314,8 ± 92	307,2 ± 85,5 (137)
Medicinsk anamnes, % (n)				
Diabetes	16,7 % (6)	30,0 % (9)	28,8 % (21)	25,9 % (36)
Angina	44,4 % (16)	70,0 % (21)	53,4 % (39)	54,7 % (76)
Koronarartärsjukdom	61,1 % (22)	60,0 % (18)	72,6 % (53)	66,9 % (93)
Kranskärlsoperation	*54,5 % (12/22)*	*38,9 % (7/18)*	*41,5 % (22)*	*44,1 % (41/93)*
Patientegenskaper	TITAN N=36	TITAN II N=30	REDUCE FMR N=73	Alla studier N=139
Ischemisk kardiomyopati	66,7 % (24)	60,0 % (30)	69,9 % (51)	67,6 % (94)
Förmaksflimmer – % (n)	Ej tillämpligt	50,0 % (15)	57,5 % (42)	49,6 % (69)
Ekoparameter, genomsnitt ± SD, (n)				
RV, mL	34,5 ± 11,5 (36)	34,4 ± 13,6 (24)	38,6 ± 23,5 (66)	36,7 ± 19,0 (126)
LVEDD, cm	6,63 ± 0,85 (36)	5,32 ± 0,77 (24)	6,48 ± 0,91 (42)	6,6 ± 0,9 (129)
Mitral ringformad diam. A-P, cm	3,74 ± 0,56 (36)	3,82 ± 0,54 (23)	4,08 ± 0,47 (72)	3,9 ± 0,6 (127)
EROA	0,24 ± 0,09 (36)	0,25 ± 0,11 (24)	0,27 ± 0,14 (52)	0,25 ± 0,13 (126)
LVEF, genomsnitt (SD) %	28,7 ± 7,5 (36)	30,48 ± 8,7 (23)	33 ± 9 (48)	31,1 ± 8,4 (118)

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Sammanfattning av prestandadata för TITAN, TITAN II och REDUCE FMR

Tabell 7: Sammanfattning av prestandadata för TITAN, TITAN II och REDUCE FMR vid 12 månader (ändring från baslinje)				
Parameter	**TITAN N=36**	**TITAN II N=30 ***	**REDUCE FMR N=73**	**All Studies N=139**
Regurgitationsvolym (ΔRV), mL	-16,7 ± 14,21 (25)	-8,6 ± 10,0 (12)	-7,5 ± 15,6 (45)	-10.5 ± 14.9 (82)
LV endsystolisk volym volym (ΔLVESV), mL	-28,4 ± 56,6 (24)	-13,2 ± 26,0 (11)	-4,8 ± 21,0 (39)	-13,7 ± 38,0 (74)
LV enddiastolisk volym (ΔLVEDV), mL	-28,3 ± 59,9 (25)	-8,5 ± 14,9 (11)	-8,6 ± 26,6 (39)	-15,2 ± 40,6 (75)
MI-grad (motsvarande eller bättre)	100 % (25)	100 % (14)	73,7 % (42)	84,4 % (81)
NYHA-klass (motsvarande eller bättre)	100 % (23)	95,5 % (21)	88,1 % (52)	92,3 % (96)
ΔKCCQ-poäng	17,26 ± 23,6 (23)	Ej tillämpligt	9,35 ± 25,6 (59)	11,6 ± 25,2 (82)

Hemodynamiska mått (RV, LVESV, LVEDV)

Bild 19 nedan sammanfattar förändringen i hemodynamiska mått (regurgitationsvolym, vänster ventrikel LV endsystolisk volym och LV enddiastolisk volym) från baslinje till 12 månader i sammanslagen TITAN, TITAN II och REDUCE FMR- patienter med implantat.

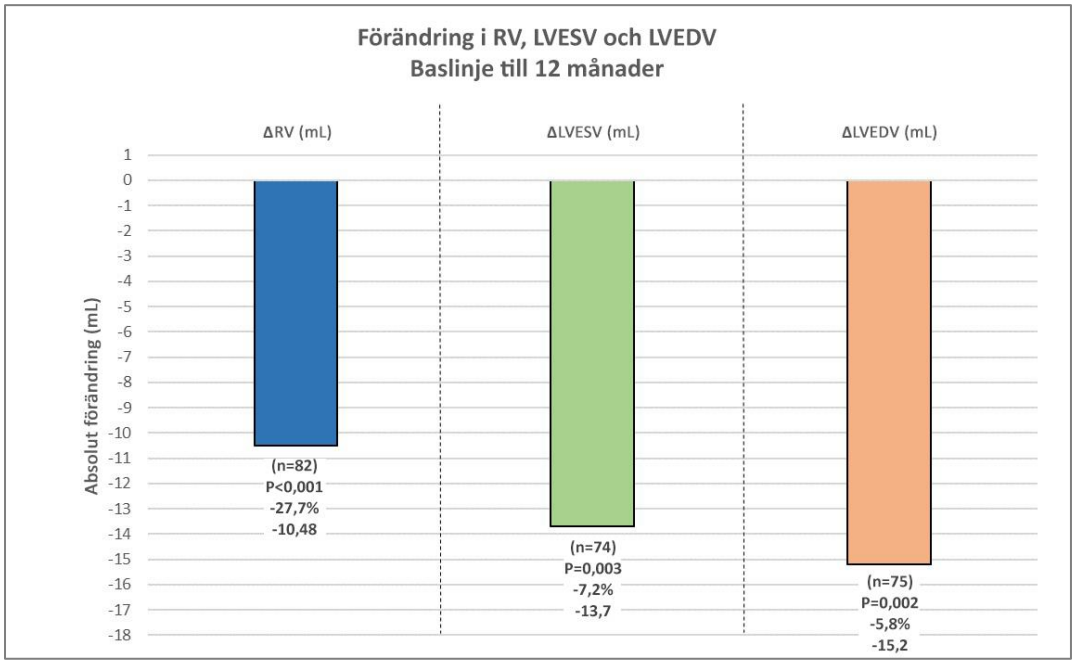


Bild 19: Hemodynamiska mått i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter med implantat

MI-grad

Bild 20 nedan sammanfattar MI-grad från baslinjen till 12 månader för de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMRprövningarna av patienter med implantat.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

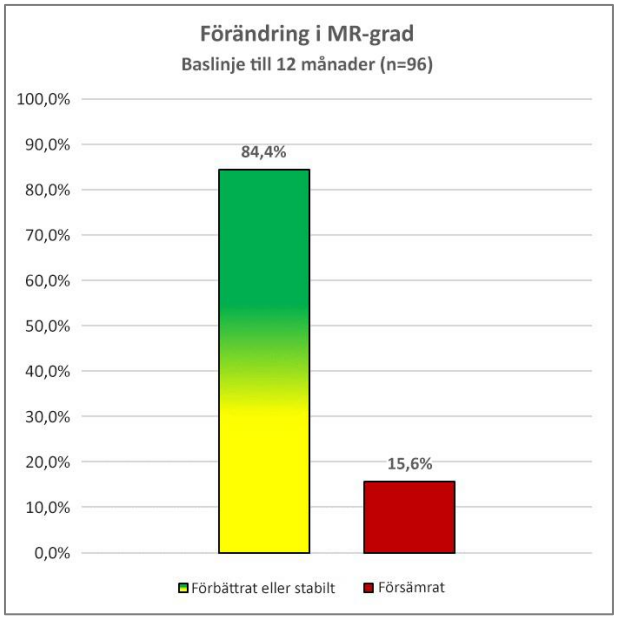


Bild 20: MI-grad i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter med implantat

NHYA-klassificering

Bild 21 nedan sammanfattar den relativa förändringen i NYHA-klassificering från baslinje till 12 månader i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter med implantat.

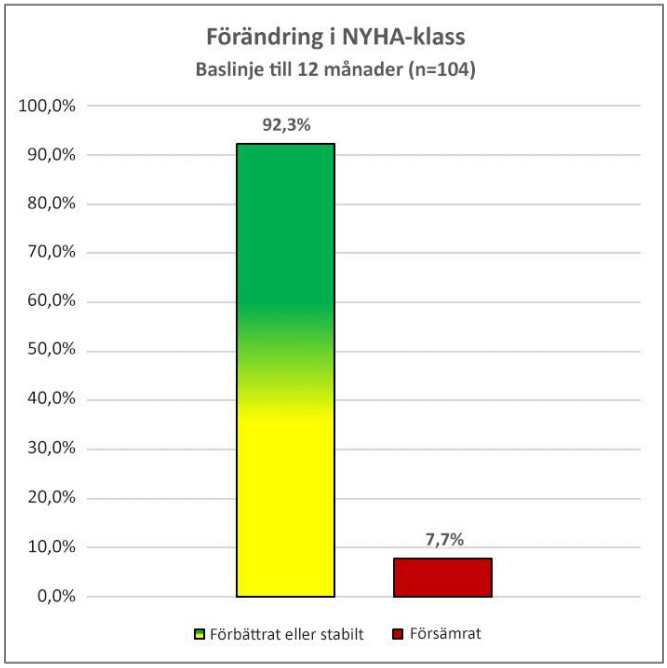


Bild 21: NYHA-klassificering i sammanslagen TITAN, TITAN II och REDUCE FMR-patienter med implantat

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Livskvalitet (KCCQ)

Tabell 8 nedan sammanfattar den relativa förändringen i KCCQ scores från baslinje till 12 månader i de sammanslagna TITAN- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter med implantat.

Tabell 8: Förändring i KCCQ-poäng från baslinje till 12 månader				
Tidpunkt	**TITAN**	**TITAN II ***	**REDUCE FMR**	**Alla studier**
12 månader	+17,3 (n=23)	-	+9,4 (n=59)	**+11,6** **(n=82)**

* KCCQ-poäng samlades inte in under TITAN II

Träningstolerans (6 minuters gångavstånd)

Bild 22 nedan sammanfattar den relativa förändringen I 6 minuters gångavstånd (6MWD) från baslinje till 12 månader i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna av patienter med implantat.

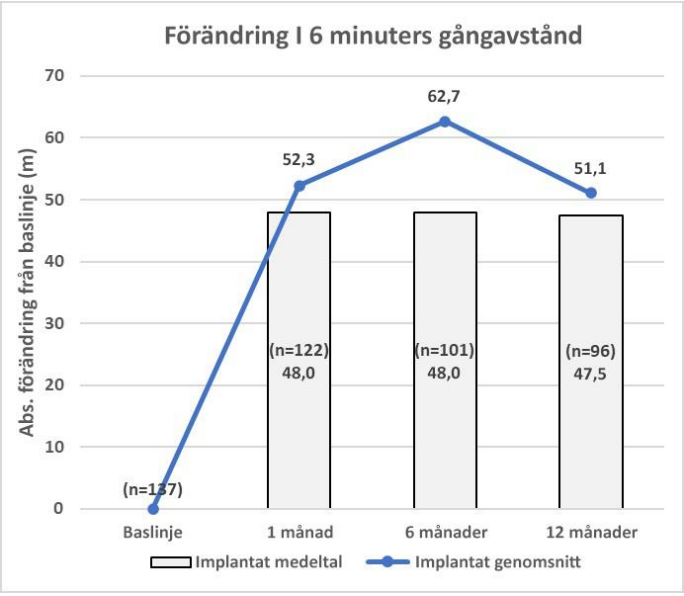


Bild 22: 6 minuters gångavstånd i sammanslagen TITAN, TITAN II och REDUCE FMR-patienter med implantat

Sammanfattning av kliniska nyttor

En sammanfattning av de kliniska resultaten för de tre viktigaste kliniska parametrarna och antalet patienter som gynnas i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna som listas i tabellerna 9 och 10 nedan.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Tabell 9: Kliniska nyttor för 6MWD, NYHA och KCCQ vid 12 månader (parad sammanslagen data från TITAN, TITAN II, REDUCE FMR)		
Klinisk parameter	**Patienter som förblev stabila eller förbättrades jämfört med baselinjen**	**Patienter som förbättrades jämfört med baslinjen**
6MWD (n=96)	76,0 % (73)	74,0 % (71)
NYHA (n=104)	92,3 % (96)	54,8 % (57)
KCCQ (n=82) *	70,7 % (58)	70,7 % (58)

* KCCQ inte bedömt i TITAN II-prövningen

Tabell 10: Patienter med 1 eller flera kliniska nyttor vid 12 månader (parad sammanslagen data från TITAN, TITAN II, REDUCE FMR)		
Förekomst av kliniska nyttor i 6MWD, NYHA eller KCCQ	**Patienter som förblev stabila eller förbättrades kliniskt**	**Patienter som förbättrades klinsikt**
Minst 1 klinisk nytta	96,2 % (102/106)	86,8 % (92/106)
Minst 2 kliniska nyttor	80,2 % (85/106)	65,1 % (69/106)
Minst 3 kliniska nyttor	37,7 % (40/106)	23,6 % (25/106)

* 106 patienter (parad data) bedömdes i TITAN, TITAN II och REDUCE FMR

Framgång för instrument, implantat och ingrepp

De övergripande framgångsfrekvenserna för instrument, implantat och ingrepp i de sammanslagna TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-prövningarna visas i Tabell 11.

Tablell 11: Framgångsfrekvens för instrument, implantat och ingrepp – Alla CARILLON-prövningar				
Patientegenskaper	**TITAN † (n=53)**	**TITAN II (n=36)**	**REDUCE FMR (n=86) ****	**Alla studier (n=175)**
Framgång för instrument	100 % (53/53)	97,2 % (35/36)	100,0 % (86/86)	**99,4 % (174/175)**
Framgång för implantat *	84,9 % (45/53)	83,3 % (30/36)	84,9 % (73/86)	**84,6 % (148/175)**
Framgång för ingrepp	98,1 % (52/53)	94,4 % (34/36)	95,3 % (82/86)	**96,0 % (168/175)**

* Patentanatomi kan leda till kranskärlskompromiss och återtag av implantatet. Detta är den främsta anledningen för icke-implanterade enheter och förekom hos 12,6 % av ITT-patienterna.

** Exkluderar patienter som inte fick implantat på grund av randomiseringsfel i REDUCE FMR.

† I enlighet med TITAN-protokoll fick patienter med protokoll, patienter med mindre än en eller flera graders minskning av MR fick inget implantat.

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Framgång för instrument: Framgångsrikt införande av undersökningsinstrument, inklusive återtagande av instrumentet vid behov eller bortkoppling av införingssystemet från instrumentet och återtagande av införingskatetern.

Framgång för implantat: *Framgångsrik permanent implantation av CARILLON-undersökningsinstrumentet.*

Framgång för ingrepp: *Framgång för instrument och ingen förekomst av 30-dagars (eller sjukhusutskrivning om mer än 30 dagar*) MAE.

3. Överlevnad

En Kaplan-Meier-graf för TITAN, TITAN II och REDUCE FMR under 12 månader visas nedan i Bild 23.

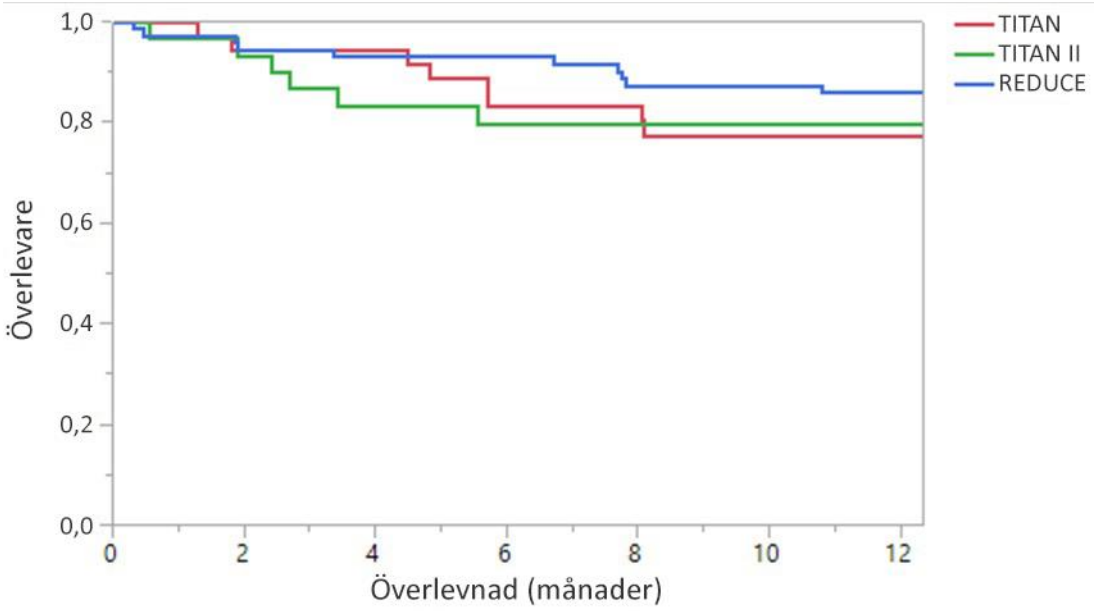


Bild 23: Kaplan-Meier-graf som visar överlevnad av patienter som fick implantat i samband med TITAN-, TITAN II- och REDUCE FMR-studier under 12 månader.

4. Effektivitet efter 12 månader (långsiktigt)

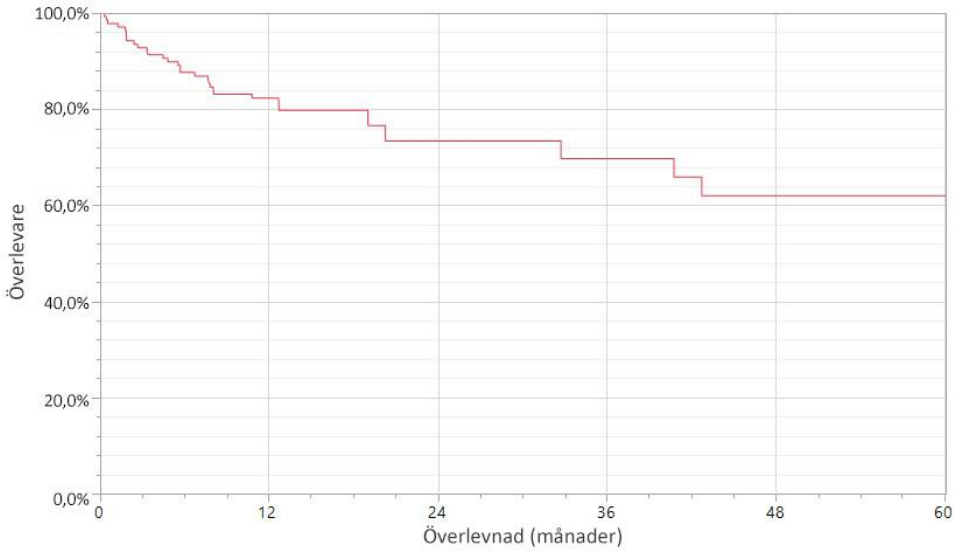
Hjärtsvikt med FMR är en progressiv sjukdom med en rapporterad två års dödlighet på 34,2 – 46,1 %.[4,5,6] En sammanslagen dataanalys (TITAN, TITAN II och REDUCE FMR) har visat en två års dödlighet på 26.6%. TITAN-prövningen visade att 80 % av Carillon-patienter med NYHA III/IV förbättrades till NYHA I/II vid två år (n=20) jämfört med baslinjen.

Effektiviteten för Carillon Mitral Contour System för att minska FMR utöver 12 månader håller på att undersökas.

[4] Stone et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Sep 23; 379:2307-2318
[5] Trichon et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. Am J Cardiol 2003; 91:538-43.
[6] Lung et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. European Journal of Heart Failure. 2019 Dec; Volume 21, Issue 12: 1619-1627

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

Kaplan-Meier-grafen för sammanslagen dataanalys (TITAN, TITAN II och REDUCE FMR) under fem år (60 månader) visas i Bild 24.



Tidpunkt	**0**	**12**	**24**	**36**	**48**	**60**
Antal i riskzon	139	76	23	20	15	7
P (överlevare)	100,0 % ± 0,0 %	82,3 % ± 6,4 %	73,4 % ± 11,2 %	69,7 % ± 12,7 %	62,0 % ± 15,2 %	62,0 % ± 15,2 %

Bild 24: Kaplan-Meier-graf och tabell över risk som visar kombinerad överlevnad av patienter med implantat i CARILLON-prövningarna (TITAN, TITAN II, REDUCE FMR) till 5 år.

Enligt vad som har publicerats i *Cardiovascular Revascularization Medicine*[7] Carillon Mitral Contour System visat sig resultera i en gynnsam femårig överlevnadsgrad jämfört med enbart riktlinjestyrd terapi. Överlevnadsfördelen var störst bland patienter med förbättring av kliniska och hemodynamiska parametrar under det första uppföljningsåret.

[7] J. Lipiecki, D.M. Kaye, K.K. Witte, et al., Long-term survival following transcatheter mitral valve repair: Pooled analysis of prospective trial..., Cardiovascular Revascularization Medicine, https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.02.012

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

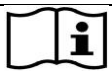
XV. Definitioner

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

Symbol	Definition
	Försiktighet, se bruksanvisningen
	Kontrollsymbol
	Låssymbol
	Utlösningsymbol

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

Copyright © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna

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

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 © 2020 Cardiac Dimensions®, Inc. Alla rättigheter förbehållna