

26. Juli 2019

DRINGENDE AKTUALISIERTE SICHERHEITSINFORMATION FÜR KUNDEN

Empfängerkreis: Ärzte, die das InterVapor-System anwenden

Produktdetails

Uptake Medical unterbreitet Ihnen hiermit aktualisierte Sicherheitsinformationen, die bei Verwendung des InterVapor Systems, Modell-Nr. UM-GEN-100, zu berücksichtigen sind. Uptake Medical Technology ist seit 2017 geschäftstätig und stellt das aktuelle, mit der CE-Kennzeichnung versehene InterVapor[®]-System (CE 661757) her.

Das InterVapor-System ist für die Behandlung von Patienten mit heterogenem, oberlappenbetontem Emphysem vorgesehen, um eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion zu erzielen.

Beschreibung der Ereignisse

Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, sowie Patienten mit instabilen kardiovaskulären Leiden oder sonstigen Begleiterkrankungen unterliegen nach der InterVapor-Behandlung einem erheblich erhöhten Komplikationsrisiko.

Gemäß einer Prüfung der Sicherheitsdaten, die während des kommerziellen Einsatzes des InterVapor-Systems (vom 1. Mai 2017 bis zum 30. Juni 2019) als Erfahrungswerte erhoben wurden, sind nahezu 300 erfolgreiche bronchoskopische thermische Dampfablationsverfahren (BTVA-Verfahren) durchgeführt worden. Dabei unterzogen sich die Patienten aufeinander folgenden Behandlungen und einige Patienten wurden bilateral behandelt. In dieser Population wurden insgesamt 42 mit dem Verfahren verbundene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Rahmen des Beschwerdebearbeitungsprozesses von Uptake Medical Technology gemeldet (dies schließt das BTVA-Datenregister ein). Diese unerwünschten Ereignisse sind nicht mit Funktionsstörungen des Produkts in Verbindung gebracht worden.

Im Laufe dieses Zeitraums wurden drei (3) schwerwiegende Hämoptyse-Ereignisse gemeldet, die bei zwei (2) Patienten zum Tode führten. Insbesondere nahm einer der Patienten Antikoagulanzen ein [Eliquis, 5 mg (Apixaban)]. Am 30. Tag nach der Behandlung wurden bei diesem Patienten Anzeichen einer schweren COPD-Exazerbation festgestellt. Ein Thorax-CT-Scan bestätigte die Präsenz von Lungeninfiltraten (Pneumonie). Sechs (6) Tage später entwickelte der Patient eine schwere Hämoptyse, und Reanimationsversuche schlugen fehl. Der Patient verstarb an Hämoptyse, die durch schwere COPD-Exazerbation und Pneumonie verursacht wurde.

Auf der Grundlage der Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfiehlt Uptake Medical, die folgenden Maßnahmen zu ergreifen.

Zu ergreifende Maßnahmen

Um das Risiko ähnlicher Vorfälle zu mindern, rät Ihnen Uptake Medical Technology, folgende Maßnahmen zu ergreifen:

1. Prüfen und erwägen Sie alle verfügbaren medizinischen und therapeutischen Optionen für die Patienten, einschließlich anderer LVR-Behandlungen.
2. Behandeln Sie Patienten nur dann mit dem InterVapor-System, wenn **keine erhöhte Blutungsneigung** (auch medikamentös induziert, z. B. durch orale Antikoagulation oder Plättchenaggregationshemmer) und/oder **keine Indikation zur dauerhaften Antikoagulation / Plättchenaggregationshemmung** besteht und bei denen diese auch nicht wahrscheinlich wird. Aus diesem Grund sollten auch keine Patienten behandelt werden, bei denen es als zulässig erachtet wird, Antikoagulations- oder Thienopyridinbehandlung periinterventionell zu unterbrechen. Eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure bis zu 100 mg pro Tag kann nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Betrachtung der behandelnden Ärzte ggf. weitergeführt werden.
3. Machen Sie sich mit den in der Bedienungsanleitung aufgeführten Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen, Warnhinweisen und dem Umgang mit Patienten vertraut.

Uptake Medical Technology wird die Angaben in der Gebrauchsanweisung (Bedienungsanleitung) klarer formulieren. Sorgen Sie unterdessen dafür, dass eine gründliche Anamnese erhoben wird, und machen Sie sich vor der Behandlung mit dem InterVapor-System ein genaues Bild vom Gesundheitszustand und von der medizinischen Behandlung der Patienten. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass bei ihnen 2–4 Wochen nach dem Verfahren Symptome unterschiedlicher Schweregrade auftreten können, darunter Husten, Auswurf, Hämoptyse, Dyspnö, Fieber, Abgeschlagenheit und Beschwerden im Brustkorb. Die bei Entlassung aus dem Krankenhaus erstellten Röntgenaufnahmen oder CT-Scans sind auf Anzeichen von Infiltraten, Pneumonie oder anderen Anomalien zu überprüfen. Diese Patienten erfordern erhöhte Aufmerksamkeit. Die Überwachung nach dem Verfahren wird die anhaltende Sicherheit sowie positive Ergebnisse für Ihre Patienten sicherstellen.

Wie aus der Gebrauchsanweisung des InterVapor-Systems hervorgeht, ist die Sicherheit und Wirksamkeit des InterVapor-Verfahrens für Patienten mit bekannter Koagulopathie oder aktueller Anwendung von Antikoagulanzen nicht nachgewiesen. Auch sollten Patienten mit Blutgerinnungsstörungen und instabilen kardiovaskulären Leiden oder sonstigen Begleiterkrankungen, die mit einem signifikanten Komplikationsrisiko einhergehen könnten, nicht mit dem InterVapor-System behandelt werden.

Ergänzende Informationen

Ergebniswerte des kommerziellen Einsatzes des InterVapor-Systems weisen eine Ereignisrate von 1,1 % für schwere Hämoptyse, 0,75 % für schwere Hämoptyse mit Todesfolge sowie eine Gesamtsterblichkeitsrate von 2,3 % aus. Diese Raten stehen im Einklang mit denen, die im Rahmen der randomisierten klinischen Studie (RCT) STEP-UP zur Beurteilung des InterVapor-Systems vermeldet wurden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)

SUE-Kategorie	STEP-UP RCT (n = 85 Verfahren)	InterVapor nach Markteinführung (Post-Market) (n = 266 Verfahren)
Respiratorische SUE insgesamt	47 % (40)	–
Möglicherweise mit dem Verfahren verbundene SUE insgesamt	29,4 % (25)	15,8 % (42)
Hämoptyse	1,2 % (1)	1,1 % (3)

SUE-Kategorie	STEP-UP RCT (n = 85 Verfahren)	InterVapor nach Markteinführung (Post-Market) (n = 266 Verfahren)
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • möglicherweise mit dem Verfahren verbunden • mit der Erkrankung des Patienten verbunden 	1,2 % (1)	2,3 % (6) 0,75 % (2) 1,5 % (4)

Die Post-Market-Raten in Tabelle 1 stehen auch mit Fachliteratur zu anderen Methoden der Lungenvolumenreduktion im Einklang sowie mit veröffentlichter Literatur und erwarteten Raten für COPD-Patienten, die an einem schweren Emphysem leiden. Für diese Patientenpopulation gibt es nur wenige Behandlungsoptionen. Hämoptyse ist gut dokumentiert und stellt in Verbindung mit Behandlungen zur Lungenvolumenreduktion (LVR) ein bekanntes Risiko dar. Hämoptyse-Ereignisse, die im Zusammenhang mit klinischen Studien und klinisch ähnlichen Behandlungsoptionen (Lungenvolumenreduktion) gemeldet werden, sind in der Literatur dokumentiert und mit ähnlichen Raten und Häufigkeitswerten verbunden (siehe Übersicht in Tabelle 2).

Tabelle 2: In Zusammenhang mit ähnlichen Behandlungsoptionen (Lungenvolumenreduktion) berichtete Hämoptyse-Ereignisse

Studie (Produkt)	Ergebnisse in Bezug auf Rate und Häufigkeit von Hämoptyse oder Todesfällen
STEP-UP (InterVapor) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 1,2 % schwere Hämoptyse in Behandlungsgruppe • 1,2 % Sterblichkeitsrate in Behandlungsgruppe, nicht mit Hämoptyse verbunden
LIBERATE-Studie (Klappen) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 3 % Sterblichkeitsrate in 45 Tagen, keine schwere Hämoptyse berichtet
VENT-Studie (Klappen) ²	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5 % schwere Hämoptyse mit Todesfolge • 0,9 % Sterblichkeitsrate in 6 Monaten (mit dem Verfahren/Produkt verbunden) • Hämoptyse (definiert als Blutung, die eine Untersuchung mittels Bronchoskopie erfordert) trat sowohl im frühen als auch im späten Fenster in der EBV-Gruppe erheblich häufiger auf (5,6 % der Patienten im frühen Fenster und 6,1 % im späten Fenster) als in der Kontrollgruppe (keine der Patienten) (P = 0,02 für beide Vergleiche)
Post-Market-Registerstudie (Coils) ³	<ul style="list-style-type: none"> • 0,9 % schwere Hämoptyse
RENEW-Studie (Coils) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • 4,0 % schwere Hämoptyse (SUE) in 12 Monaten, 1 % Hämoptyse mit erheblichen, einen chirurgischen Eingriff erfordernden Komplikationen • 4,5 % Sterblichkeitsrate in Behandlungsgruppe, möglicherweise mit dem Verfahren/Produkt verbunden • 3 % Sterblichkeitsrate in Crossover-Behandlungsgruppe, möglicherweise mit dem Verfahren/Produkt verbunden • 2 % Sterblichkeitsrate in Crossover-Gruppe aufgrund massiver Hämoptyse

Uptake Medical ist es ein wichtiges Anliegen, ein Produkt mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil und niedriger Ereignisrate bereitzustellen.

Bitte bestätigen Sie uns den Erhalt dieser Sicherheitsinformation und geben Sie sie an alle Personen in Ihrem Krankenhaus oder andere Mitarbeiter mit Kenntnisbedarf weiter. Sollten Sie im Zusammenhang mit dieser Mitteilung Fragen haben, wenden Sie sich bitte an dne für Sie zuständigen Vertreter oder an das klinische Team bei Uptake Medical (clinical@uptakemedical.com).

Mit freundlichen Grüßen



Robin Bush
VP Regulatory/Quality
rbush@uptakemedical.com



Todd Cornell
President
tcornell@uptakemedical.com

¹ Criner, G. J., Sue, R., Wright, S., Dransfield, M., Rivas-Perez, H., Wiese, T., ... Slebos, D. J. (2018). ORIGINALARTIKEL: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE), *198*, 1151–1164. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC>

² Sciruba, F. C. M. D., Armin Ernst, M. D., Felix J.F. Herth, M. D., Strange, C., Criner, G. J., Marquette, C. H., ... McLennan, G. (2010). A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *The New England Journal of Medicine*, 1233–1244.

³ Deslée, G., Klooster, K., Hetzel, M., Stanzel, F., Kessler, R., Marquette, C. H., ... Slebos, D. J. (2014). Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax*, *69*(11), 980–986. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205221>

⁴ Deslée, G., Mal, H., Dutau, H., Bourdin, A., Vergnon, J. M., Pison, C., ... Marquette, C. H. (2016). Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema. *Jama*, *315*(2), 175. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17821>

⁵ Herth, F. J. F., Valipour, A., Shah, P. L., Eberhardt, R., Grah, C., Egan, J., ... Gompelmann, D. (2016). Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, *2600*(16), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00045-X)