

22.Juni 2020

Sicherheitsanweisung im Feld

Mit Paclitaxel beschichtete Ballons und Paclitaxel-freisetzende Stents

Aufnahme eines Warnhinweises und einer klinischen Zusammenfassung in die Gebrauchsanweisung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Paclitaxel-freisetzenden Stents bei der Anwendung zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten.

Verzeichnis der betroffenen Medizinprodukte:

BioPath™
ELUVIA™
IN.PACT Admiral™
IN.PACT Pacific™
LEGFLOW OTW
LEGFLOW RX
Luminor
Lutonix®
Passeo-18 Lux
Ranger™
Ranger™ SL
SeQuent® Please OTW
Stellarex
Zilver® PTX®

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Dezember 2018 haben Katsanos et al. eine Metaanalyse zum „Sterberisiko nach Anwendung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Stents in der femoro-poplitealen Arterie des Beins“ veröffentlicht¹. Nach Veröffentlichung dieser Metaanalyse hat die zuständige französische Behörde (Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des produits de santé (ANSM)) von allen Herstellern die Aufnahme eines Warnhinweises und einer klinischen Zusammenfassung bezüglich der Paclitaxel-Metaanalyse von Katsanos in die europäischen Gebrauchsanweisungen gefordert. Die Autoren der Metaanalyse beschreiben ein erhöhtes Sterberisiko 2 und 5 Jahre nach der Anwendung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Stents in der femoro-poplitealen Arterie in den untersuchten Studien.

Diese Mitteilung soll auf die Aktualisierungen der Gebrauchsanweisungen für diese Produkte in ganz Europa aufmerksam machen. Die Aktualisierungen werden einen Warnhinweis und eine Zusammenfassung der Veröffentlichung von Katsanos umfassen, die in Anhang 1 aufgeführt sind und durch klinische Daten zu den jeweils betroffenen Produkten ergänzt werden. Die Indikationen und Kontraindikationen der betroffenen Produkte bleiben unverändert.

Im Zusammenhang mit dieser Sicherheitsanweisung im Feld werden keine Produktchargen/-lose zurückgerufen. Wie in Anhang 1 aufgeführt ist „sollte der Nutzen von mit Paclitaxel beschichteten Produkten (z. B. weniger Reinterventionen) im Einzelfall gegen die möglichen Risiken (z. B. Spätmortalität) abgewogen werden“. Ärzte sollten dieses Signal der Spätmortalität sowie Nutzen und Risiken vorhandener Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Patienten besprechen.

Es sei auch daran erinnert, dass medizinisches Fachpersonal Patienten und die nachbehandelnden Ärzte über die Art der beim Eingriff eingesetzten Produkte informieren muss.

Lesen Sie diese Mitteilung bitte sorgfältig durch, und geben Sie sie an alle zuständigen Personen in Ihrer Einrichtung weiter.

Wenn Sie Fragen zu diesem Schreiben haben oder Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren zuständigen Außendienstmitarbeiter des Unternehmens, das Ihre Einrichtung mit den betroffenen Produkten beliefert.

Mit freundlichen Grüßen

B. Braun Melsungen AG
Biosensors Europe SA
Biotronik AG
Boston Scientific International S.A.
CARDIONOVUM GmbH
Cook Ireland LTD
Lutonix, Inc
LVD Biotech SL
Medtronic, Inc
Spectranetics Corporation



Bonn, 22.Juni 2020

Anhang 1: Wortlaut für die EU-Gebrauchsanweisungen der Medizinprodukte mit Paclitaxel

Warnung

Nach der Anwendung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Paclitaxel-freisetzenden Stents bei der femoropoplitealen arteriellen Verschlusskrankheit wurde ein Signal bezüglich eines erhöhten Spätmortalitätsrisikos etwa 2 - 3 Jahre nach der Behandlung im Vergleich zur Anwendung von nicht mit Medikamenten beschichteten Produkten festgestellt. Umfang und Mechanismus des erhöhten Spätmortalitätsrisikos sowie auch die Auswirkung des wiederholten Kontakts mit Paclitaxel-beschichteten Produkten sind noch nicht geklärt. Ärzte sollten dieses Signal der Spätmortalität sowie Nutzen und Risiken vorhandener Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Patienten besprechen.

Zusammenfassung der Metaanalyse

In einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien, die von Katsanos et. al. im Dezember 2018 veröffentlicht wurde, wurde ein erhöhtes Spätmortalitätsrisiko nach 2 Jahren und länger für mit Paclitaxel beschichtete Ballons und Paclitaxel-freisetzende Stents festgestellt, die zur Behandlung der femoropoplitealen arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt wurden. Aufgrund dieser Daten hat die Food and Drug Administration (FDA) der USA eine patientenweite Metaanalyse von langfristigen Nachkontrolldaten der entscheidenden randomisierten Zulassungsstudien vor der Marktzulassung von mit Paclitaxel-beschichteten Produkten, die zur Behandlung der femoropoplitealen arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt wurden, durchgeführt. Hierzu wurden verfügbare klinische Daten bis Mai 2019 herangezogen. Bei dieser Metaanalyse wurde bei Patienten, die mit Produkten behandelt wurden, die mit Paclitaxel beschichtet waren, ebenfalls ein Spätmortalitätssignal im Vergleich zur Anwendung von unbeschichteten Produkten festgestellt. Insbesondere in den drei randomisierten Studien mit insgesamt 1090 Patienten und vorliegenden Fünfjahresdaten betrug die allgemeine Mortalitätsziffer bei Patienten, die mit Produkten behandelt wurden, die mit Paclitaxel beschichtet waren, 19,8 % (Schwankungsbereich 15,9 - 23,4 %) und bei Patienten, die mit unbeschichteten Produkten behandelt wurden, 12,7 % (Schwankungsbereich 11,2 - 14,0 %). Das relative Risiko einer erhöhten Mortalität betrug nach 5 Jahren 1,57 (95%-Konfidenzintervall 1,16 - 2,13). Dies entspricht einer relativen Erhöhung der Mortalität um 57 % bei Patienten, die mit Produkten behandelt wurden, die mit Paclitaxel beschichtet waren. Wie bei der Sitzung des FDA-Beratungsausschusses vom Juni 2019 dargelegt, hat eine von der gefäßmedizinischen Organisation VIVA Physicians durchgeführte unabhängige Metaanalyse ähnlicher patientenweiter Daten ähnliche Ergebnisse ergeben. Die Hazard-Ratio betrug 1,38 (95%-Konfidenzintervall 1,06 - 1,80). Es wurden weitere Analysen auf den Weg gebracht, die speziell konzipiert wurden, um den Zusammenhang zwischen Mortalität und mit Paclitaxel beschichteten Produkten zu klären.

Präsenz und Ausmaß des Spätmortalitätsrisikos sollten aufgrund der vielfach vorhandenen Einschränkungen der vorliegenden Daten wie beispielsweise große Konfidenzintervalle aufgrund kleiner Stichproben, Bündelung von Studien zu verschiedenen mit Paclitaxel beschichteten Produkten, deren Zusammenlegung nicht vorgesehen war, erhebliche Lücken der Studiendaten, kein eindeutiger Beleg eines Paclitaxel-Dosiseffekts auf die Mortalität und keine erkannten pathophysiologischen Mechanismen für die späten Todesfälle mit Vorsicht ausgelegt werden.

Mit Paclitaxel beschichtete Ballons und Stents verbessern die Durchblutung der Beine und senken die Wahrscheinlichkeit wiederholter Eingriffe zur erneuten Öffnung verschlossener Blutgefäße im Vergleich zu unbeschichteten Produkten. Der Nutzen von mit Paclitaxel beschichteten Produkten (z. B. weniger Reinterventionen) sollte im Einzelfall gegen die möglichen Risiken (z. B. Spätmortalität) abgewogen werden.

Zusatzinformationen zu den klinischen Daten über LEGFLOW OTW / RX

In der RAPID-Studie (ISRCTN47846578) betrugen die Kaplan-Meier-Schätzer nach Angaben von Katsanos et al. für den nicht eingetretenen Todesfall beliebiger Ursache nach 12 Monaten 98,0 % (95%-KI 94,1 bis 100 %) in der Gruppe mit LEGFLOW + reinem Metallstent und 96,1 % (95%-KI 90,8 % bis 100 %, $p=0,483$) in der Gruppe nur mit dem reinen Metallstent. Es wurden ähnliche Ergebnisse veröffentlicht, welche die Sicherheit von LEGFLOW nach 2 Jahren Nachkontrolle in der RAPID-Studie bestätigen: de Boer SW, de Vries JP, Werson DA, Fioole B, Vroegindewij D, Vos JA, van den Heuvel D; Prüfarzte der RAPID-Studie. Drug coated balloon supported Supera stent versus Supera stent in intermediate and long-segment lesions of the superficial femoral artery: 2-year results of the RAPID trial. J Cardiovasc Surg (Turin). 2019 Oct 9. doi: 10.23736/S0021-9509.19.11109-3.

