

**22.06.2020**

## **Avviso di sicurezza**

### **Palloncini rivestiti di Paclitaxel e stent a rilascio di Paclitaxel**

**Aggiunta di una sezione di avvertenza e sintesi clinica nelle istruzioni per l'uso ("Instructions for use", IFU) dei palloncini rivestiti di Paclitaxel e degli stent a rilascio di Paclitaxel utilizzati nel trattamento dell'arteriopatia periferica degli arti inferiori.**

Elenco dei dispositivi medici interessati:

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®

Gentile operatore sanitario,

a dicembre 2018, Katsanos et al. ha pubblicato una meta-analisi in merito al rischio di morte a seguito dell'applicazione di palloncini e stent rivestiti di Paclitaxel nell'arteria femoro-poplitea della gamba ("Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg")<sup>1</sup>. Dopo la pubblicazione di questa meta-analisi, l'Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des produits de santé (ANSM), l'autorità francese competente, ha richiesto a tutti i fabbricanti l'aggiunta alle istruzioni per l'uso europee (IFU) di un'avvertenza e di una sintesi clinica relative alla meta-analisi di Katsanos su Paclitaxel. Gli autori della meta-analisi descrivono un aumento del rischio di morte tra i 2 e i 5 anni successivi all'applicazione di palloncini e stent rivestiti di Paclitaxel nell'arteria femoro-poplitea negli studi analizzati.

Lo scopo della presente comunicazione è ora quello di attirare la vostra attenzione sugli aggiornamenti che verranno apportati alle IFU per questi dispositivi in tutta Europa. Questi aggiornamenti comprenderanno un'avvertenza e una sintesi della pubblicazione Katsanos, riportata nell'Appendice 1 e integrata con i dati clinici specifici di ogni dispositivo interessato. Si ricorda che le indicazioni e le controindicazioni dei dispositivi interessati rimangono invariate.

Nessun lotto di prodotti è soggetto a richiamo in relazione al presente avviso di sicurezza. Come osservato nell'Appendice 1, "i benefici dei dispositivi rivestiti di Paclitaxel (ad esempio, reinterventi ridotti) devono essere considerati per ogni singolo paziente insieme ai potenziali rischi (ad esempio, la mortalità tardiva)".

I medici sono tenuti a discutere con i loro pazienti di questo segnale di mortalità tardiva e dei benefici e dei rischi delle opzioni di trattamento disponibili. È inoltre importante ricordare che gli operatori sanitari devono informare i pazienti e i loro medici preposti ai follow-up della natura dei dispositivi utilizzati durante la procedura.

Leggere attentamente il presente avviso e fornirlo a qualsiasi persona interessata nella vostra organizzazione.

Se avete domande o desiderate assistenza in merito al contenuto di questa lettera, contattate il vostro rappresentante abituale dell'azienda che fornisce i dispositivi in questione nel vostro istituto.

Cordiali saluti,

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, 22.06.2020**

## **Appendice 1: Formulazione per le IFU per l'UE dei dispositivi medici contenenti Paclitaxel**

### **Avvertenza**

È stato identificato un segnale di aumento del rischio di mortalità tardiva successivo all'uso di palloncini rivestiti di Paclitaxel e stent a rilascio di Paclitaxel nel trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea a partire da circa 2 – 3 anni dopo il trattamento rispetto all'uso di dispositivi non rivestiti di farmaci. Vi è incertezza riguardo all'entità e al meccanismo di azione dell'aumento del rischio di mortalità tardiva, compreso l'impatto dell'esposizione ripetuta a dispositivi rivestiti di Paclitaxel. I medici sono tenuti a discutere con i loro pazienti di questo segnale di mortalità tardiva e dei benefici e dei rischi delle opzioni di trattamento disponibili.

### **Sintesi della meta-analisi**

Una meta-analisi di studi controllati randomizzati pubblicata a dicembre 2018 da Katsanos et. al. ha identificato un aumento del rischio di mortalità tardiva a 2 anni e oltre per i palloncini rivestiti di Paclitaxel e gli stent a rilascio di Paclitaxel impiegati per il trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea. In risposta a questi dati, l'agenzia statunitense per gli alimenti e i medicinali Food and Drug Administration (FDA) ha eseguito una meta-analisi a livello di paziente dei dati di follow-up a lungo termine provenienti dagli studi randomizzati pre-commercializzazione dei dispositivi rivestiti di Paclitaxel impiegati per il trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea utilizzando i dati clinici disponibili fino a maggio 2019. La meta-analisi ha mostrato anche un segnale di mortalità tardiva nei soggetti di studio trattati con dispositivi rivestiti di Paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con dispositivi non rivestiti. In particolare, nei 3 studi randomizzati con un totale di 1 090 pazienti e dati disponibili a 5 anni, il tasso grezzo di mortalità è stato del 19,8% (percentuale che va dal 15,9% al 23,4%) nei pazienti trattati con dispositivi rivestiti di Paclitaxel rispetto al 12,7% (percentuale che va dall'11,2% al 14,0%) nei soggetti trattati con dispositivi non rivestiti. Il rischio relativo di aumento della mortalità a 5 anni era di 1,57 (intervallo di confidenza al 95% da 1,16 a 2,13), che corrisponde a un aumento relativo del 57% della mortalità nei pazienti trattati con dispositivi rivestiti di Paclitaxel. Come presentato alla riunione del comitato consultivo della FDA nel giugno 2019, una meta-analisi indipendente effettuata su dati simili a livello di paziente forniti da VIVA Physicians, un'organizzazione di medicina vascolare, ha riportato risultati simili con un rapporto di rischio di 1,38 (intervallo di confidenza al 95% da 1,06 a 1,80). Sono state condotte e sono attualmente in corso ulteriori analisi specifiche per valutare il rapporto tra la mortalità e i dispositivi rivestiti di Paclitaxel.

La presenza e l'entità del rischio di mortalità tardiva devono essere interpretate con cautela a causa di molteplici limitazioni nei dati disponibili, tra cui ampi intervalli di confidenza dovuti alla dimensione ridotta del campione, l'unione di studi di diversi dispositivi rivestiti di Paclitaxel che non erano destinati a essere combinati, quantità elevate di dati mancanti negli studi clinici, nessuna prova evidente del grado di influenza della dose di Paclitaxel sulla mortalità e nessun meccanismo fisiopatologico identificato per i decessi tardivi.

I palloncini rivestiti di Paclitaxel e gli stent a rilascio di Paclitaxel migliorano il flusso sanguigno alle gambe e riducono la probabilità di reinterventi per riaprire i vasi sanguigni bloccati rispetto ai dispositivi non rivestiti. I benefici dei dispositivi rivestiti di Paclitaxel (ad esempio, reinterventi ridotti) devono essere considerati per ogni singolo paziente insieme ai potenziali rischi (ad esempio, la mortalità tardiva).

#### **Ulteriori informazioni sui dati clinici su LEGFLOW OTW / RX**

Nello studio clinico RAPID (ISRCTN47846578), Kaplan Meier stima che l'assenza di mortalità totale a 12 mesi sia stata del 98,0% (intervallo di confidenza al 95% da 94,1% a 100%) nel solo gruppo Legflow + stent di metallo non rivestito contro il 96,1% (intervallo di confidenza al 95% da 90,8% a 100%; valore  $p = 0,483$ ) nel solo gruppo di stent in metallo non rivestito, come riportato da Katsanos et al. Sono stati pubblicati risultati simili che confermano la sicurezza di Legflow dopo un follow-up a 2 anni nello studio RAPID: de Boer SW, de Vries JP, Werson DA, Fioole B, Vroegindeweij D, Vos JA, van den Heuvel D; ricercatori dello studio clinico RAPID. 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 (Torino). 2019 Oct 9. doi: 10.23736/S0021-9509.19.11109-3.

