

DATUM: MM JJJJ

## Veiligheidsbericht

### Met paclitaxel gecoate ballonnen en paclitaxel-afgeevende stents

**Toevoeging van een waarschuwing en een klinische samenvatting in de gebruiksaanwijzing van met paclitaxel gecoate ballonnen en paclitaxel-afgeevende stents, die worden gebruikt voor de behandeling van perifere vaatziekte in de onderste ledematen.**

Lijst met betrokken medische  
hulpmiddelen: BioPath™  
ELUVIA™  
IN.PACT Admiral™  
IN.PACT Pacific™  
Luminor  
Lutonix®  
Passeo-18 Lux  
Ranger™  
Ranger™ SL  
SeQuent® Please OTW  
Stellarex  
Zilver® PTX®

Geachte medische zorgverlener,

In december 2018 publiceerden Katsanos et al. een meta-analyse van het "Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg"<sup>1</sup>. Na publicatie van deze meta-analyse heeft de bevoegde instantie van Frankrijk, de Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des produits de santé (ANSM), alle producenten gevraagd een waarschuwing en een klinische samenvatting van de meta-analyse van paclitaxel van Katsanos toe te voegen aan de Europese gebruiksaanwijzingen. De auteurs van de meta-analyse beschrijven dat er in de geanalyseerde onderzoeken 2 en 5 jaar na plaatsing van met paclitaxel gecoate ballonnen en paclitaxel-afgeevende stents in de a. femoropoplitealis een toegenomen overlijdensrisico was.

Het doel van deze brief is uw aandacht te vestigen op updates van de gebruiksaanwijzingen voor deze hulpmiddelen in heel Europa. Deze updates omvatten een waarschuwing en een samenvatting van de publicatie van Katsanos in Bijlage Eén, aangevuld met de klinische gegevens voor elk specifiek hulpmiddel. De indicaties en contra-indicaties van de betrokken hulpmiddelen blijven onveranderd.

Geen productbatch/-partij wordt in verband met dit veiligheidsbericht teruggedroepen. Zoals in Bijlage Eén vermeld "moeten de voordelen van met paclitaxel gecoate hulpmiddelen (bijv. minder herinterventies) voor iedere afzonderlijke patiënt, samen met de mogelijke risico's (bijv. late sterfte) worden overwogen". Artsen moeten dit late mortaliteitssignaal en de voordelen en risico's van de beschikbare behandelopties met hun patiënten bespreken. Het is ook belangrijk in gedachten te houden dat medische zorgverleners hun patiënten en de artsen die de nacontrole uitvoeren dienen te informeren over de hulpmiddelen die tijdens de ingreep worden gebruikt.

Lees dit bericht zorgvuldig door en geef het door aan alle betrokken personen binnen uw organisatie.

Als u vragen hebt of hulp wenst naar aanleiding van de inhoud van deze brief, kunt u contact opnemen met uw gebruikelijk vertegenwoordiger van het bedrijf dat de betreffende hulpmiddelen aan uw instelling levert.

Hoogachtend,

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

## **Bijlage Eén: Tekst voor de Europese gebruiksaanwijzingen voor de medische hulpmiddelen met paclitaxel**

### **Waarschuwing**

Een mogelijk toegenomen risico op late mortaliteit is geïdentificeerd na het gebruik van met paclitaxel gecoate ballonnen en paclitaxel-afgevend stents voor aandoeningen van de a. femoropoplitealis vanaf ongeveer 2-3 jaar na de behandeling vergeleken met het gebruik van hulpmiddelen die niet met een geneesmiddel zijn bedekt. Er is onzekerheid over de omvang en het mechanisme van het toegenomen late sterfterisico, inclusief de invloed van herhaaldelijk blootstelling aan een met paclitaxel gecoat hulpmiddel. Artsen moeten dit late mortaliteitssignaal en de voordelen en risico's van de beschikbare behandelopties met hun patiënten bespreken.

### **Samenvatting van de meta-analyse**

In een in december 2018 door Katsanos et al. gepubliceerde meta-analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken werd vanaf 2 jaar na de ingreep een toegenomen risico van late mortaliteit geïdentificeerd voor met paclitaxel gecoate ballonnen en paclitaxel-afgevend stents die worden gebruikt voor de behandeling van een aandoening van de a. femoropoplitealis. Naar aanleiding van deze gegevens heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) met gebruikmaking van beschikbare klinische gegevens tot en met mei 2019 op patiëntniveau een meta-analyse uitgevoerd van follow-upgegevens op de lange termijn van de belangrijkste gerandomiseerde onderzoeken naar met paclitaxel gecoate hulpmiddelen, voordat deze op de markt werden gebracht, die worden gebruikt voor de behandeling van aandoeningen van de a. femoropoplitealis. De meta-analyse liet ook een signaal van late mortaliteit zien bij onderzoekspatiënten die met paclitaxel gecoate hulpmiddelen waren behandeld, vergeleken met patiënten die met niet-gecoate hulpmiddelen waren behandeld. Meer specifiek: in de 3 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 1090 patiënten en gegevens van een periode van 5 jaar bedroeg het ruwe sterftepercentage 19,8% (spreiding 15,9% - 23,4%) bij patiënten die met paclitaxel gecoate hulpmiddelen waren behandeld vergeleken met 12,7% (spreiding 11,2% - 14,0%) bij patiënten die waren behandeld met niet-gecoate hulpmiddelen. Het relatieve risico van toegenomen mortaliteit na 5 jaar was 1,57 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,16 - 2,13), wat overeenkomt met een relatieve toename van 57% in de mortaliteit van patiënten die met paclitaxel gecoate hulpmiddelen waren behandeld. Zoals gepresenteerd tijdens de FDA Advisory Committee Meeting in juni 2019, maakte een onafhankelijke meta-analyse van vergelijkbare gegevens op patiëntniveau verstrekt door artsen van VIVA, een organisatie die zich bezighoudt met vasculaire medicatie, melding van vergelijkbare bevindingen met een hazard-ratio van 1,38 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,06 - 1,80). Er zijn en worden aanvullende analyses uitgevoerd die specifiek bedoeld zijn om de relatie tussen mortaliteit en met paclitaxel gecoate hulpmiddelen te evalueren.

De aanwezigheid en omvang van het sterfterisico moet voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de vele beperkingen in de beschikbare gegevens, zoals brede betrouwbaarheidsintervallen als gevolg van kleine steekproeven, samenvoegen van onderzoeken naar verschillende met paclitaxel gecoate hulpmiddelen die niet bedoeld waren om te worden gecombineerd, aanzienlijke hoeveelheden ontbrekende onderzoeksgegevens en het ontbreken van duidelijk bewijs van het effect van de paclitaxeldosis op de mortaliteit evenals een geïdentificeerd pathofysiologisch mechanisme voor de late sterfte.

Met paclitaxel gecoate ballonnen en stents verbeteren de bloedtoevoer naar de benen en verlagen de kans op herhaling van ingrepen om geblokkeerde bloedvaten opnieuw te openen vergeleken met niet-gecoate hulpmiddelen. De voordelen van met paclitaxel gecoate hulpmiddelen (bijv. minder herinterventies) moeten voor iedere afzonderlijke patiënt worden overwogen, in combinatie met de mogelijke risico's (bijv. late sterfte).

**Aanvullende informatie over de klinische gegevens die door iedere producent in elke gebruiksaanwijzing zullen worden aangepast:**

In het [naam kernonderzoek] bedroegen de Kaplan-Meier-schattingen voor de mortaliteit na 2, 3 en 5 jaar respectievelijk [x], [x] en [x] voor het behandelingshulpmiddel YYY en respectievelijk [x], [x] en [x] voor het controlehulpmiddel ZZZ. Aanvullende informatie over de uitkomsten op lange termijn kunt u vinden in paragraaf (XX).