

Deutsche Gesellschaft für Angiologie · Schiffbauerdamm 40 · 10117 Berlin

Dr. Alexander Stein
BfArM-Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt.9/Medizinprodukte
Fachgebiet: Nichtaktive Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Via Email

DGA-Geschäftsstelle

Haus der Bundespressekonferenz
Schiffbauerdamm 40
10117 Berlin

Tel. 030/20 88 88-31
Fax 030/20 88 88-33
info@dga-gefaessmedizin.de
www.dga-gefaessmedizin.de

Berlin, 04.02.2019

Anfrage zu Paclitaxel-beschichteten Stents und Ballons - BfArM Fall Nr. 00092/19

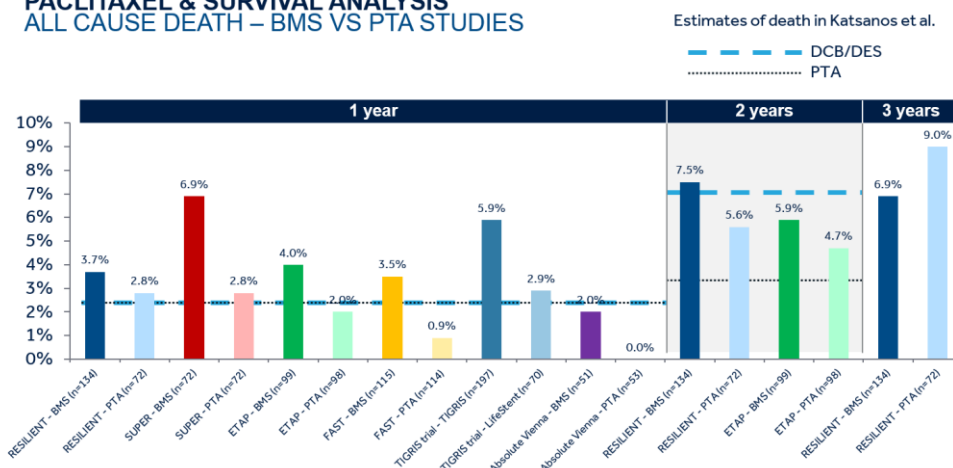
Sehr geehrter Herr Dr. Stein,

vielen Dank für Ihre Anfrage und für die Gelegenheit, zu dem Sachverhalt Stellung zu beziehen.
Gerne beantworten wir Ihre Fragen wie folgt:

1. *Wie bewerten Sie alternative Medizinprodukte im Vergleich zu Paclitaxel-beschichteten Stents und Ballons hinsichtlich der Sterblichkeitsraten nach Kenntnis dieses Artikels?*

Dem Schreiben ist ein Artikel beigefügt, der vor wenigen Tagen im Journal JACC erschienen ist, und eine Tabelle enthält, die die Todesraten verschiedener alternativer Therapieverfahren zur Behandlung femoro-poplitealer Läsionen vergleicht (auch hier im Text eingefügt). Daraus geht hervor, dass Paclitaxel beschichtete Devices zu keiner Übersterblichkeit im Vergleich zu z.B. unbeschichteten Stents führen.

PACLITAXEL & SURVIVAL ANALYSIS ALL CAUSE DEATH – BMS VS PTA STUDIES



Vorstand Prof. Dr. med. Sebastian Schellong (Präsident), Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann (Vorheriger Präsident), Dr. med. Dipl. oec. med. Michael Lichtenberg (Geschäftsführer), Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Prof. Dr. med. Christine Espinola-Klein, Dr. med. Ralf Langhoff, Dr. med. Holger Lawall, Prof. Dr. med. Oliver Müller, Prof. Dr. med. Reinhardt Sternitzky, Dr. Marcus Thieme

Bankverbindung Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG · Niederlassung Frankfurt · IBAN DE 06 3006 0601 0001 8340 29 · BIC DAAEEDDD
Postbank Frankfurt am Main · IBAN DE 32 5001 0060 0057 7406 01 · BIC PBNKDEFF

Vereinsregisternummer VR 6237 · Registergericht / Amtsgericht Frankfurt am Main

Steuernummer 045/250/87514

2. *Wie bewerten Sie alternative medizinische Verfahren wie zum Beispiel Direktionale Atherektomie?*

Atherektomie, im Speziellen direktionale Atherektomie als einzige Atherektomie-Methode, die in einer relevanten Patientenzahl in der Indikation femoro-popliteale Läsionen untersucht wurde (DEFINITIVE LE, 800 Patienten, keine Kontrollgruppe), hat für Läsionen von 1-15cm im Vergleich zu den Paclitaxel-beschichteten Devices annähernd vergleichbare Ergebnisse erreicht. Die Methode ist aufwändig und für längere Läsionen eher nicht geeignet. Sogenannte „Vessel Preparation Devices“ Cutting Balloon, Scoring Balloon etc. sind nur in kleinen Fallzahlen untersucht und ohne zusätzliche DCB-Anwendung der unbeschichteten Ballonangioplastie nicht überlegen.

3. *Welche möglichen Ursachen werden innerhalb der Fachgesellschaft für die erhöhten Sterblichkeitsraten diskutiert (zum Beispiel spät einsetzende Toxizität von Paclitaxel)?*

Die erhöhte Sterblichkeit in der Katsanos-Arbeit ist am ehesten ein Artefakt, der auf der Art der Durchführung der Metaanalyse beruht. In der Metaanalyse waren nur 3 Studien eingeschlossen, die eine (passagere) Übersterblichkeit zur Folge hatten: INPACT SFA, THUNDER und ZILVER PTX. Eine patientenbasierte Analyse der INPACT SFA Studie (Schneider et al. JACC 2019) zeigt nach 5 Jahren keine erhöhte Mortalität in der DCB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl die Kontrollgruppe eine unterdurchschnittlich niedrige Mortalitätsrate aufwies.

Die Daten der Zilver PTX Studie wurden von Katsanos et al. nicht korrekt ausgewertet, da die Doppelrandomisierung der Studie nicht berücksichtigt wurde. Eine Power-Point-Präsentation, aus der sich die korrekten Daten ergeben, ist beigefügt.

Die Auswertung der THUNDER Studie ist ebenfalls nicht korrekt, da die Mortalitätsdaten nicht auf die Patienten, die nach 5 Jahren zum Follow-up zur Verfügung standen, sondern auf das Gesamtkollektiv bezogen sind. Bei korrekter Auswertung ergibt sich die in der Tabelle beschriebene Veränderung der Risiko-Ratio:

- 5-year Follow-up: Significant Loss for Follow-up (n)
 - POBA: 13 vs. DCB: 7
- Patient Population at Baseline (n):
 - POBA: 54 vs. DCB: 48
- 5-year Number of Reported Deaths (n):
 - POBA: 8 vs. DCB: 12
- Katsanos et al. Mortality Rate and Risk Ratio:
 - POBA 14.8% (8/54) vs. DCB: 25% (12/48) (DCB) RR 1.69
- Correct Correlation of Events to the Numbers at Risk:
 - POBA: 19.5% (8/(54-13) vs. DCB: 29.2% (12/(48-7) RR 1.49
- Counting Patients Lost for FU as Deaths:
 - POBA: 38.9% (13+8)/54 vs. DCB: 39.5% (12+7)/48 RR 1.01

4. *Gibt es Anlass zu einer Empfehlung für Einschränkungen von Indikationen und Kontraindikationen?*

Nach unserer Einschätzung sollte die Metaanalyse von einem unabhängigen Statistiker und Toxikologen auf die Korrektheit der Studienergebnisse und des möglichen Zusammenhangs zwischen einer Paclitaxel-Exposition durch beschichtete Produkte und einer erhöhten Mortalität hin untersucht werden. Bisher konnten alle sekundären Mortalitätsanalysen der großen Paclitaxel Device Studien (INPACT SFA, INPACT Japan, Zilver PTX, LEVANT II, ILLUMINATE Europe, ILLUMINATE DIE, CONSEQUENT) keine signifikant erhöhte Mortalität nachweisen. Entsprechend fiel auch die kürzliche FDA-Kommunikation aus (als Anlage beigefügt): aktuell besteht kein Anlass für eine Indikationseinschränkung.

Führende Experten – sowohl Statistiker als auch Pathologen / Toxikologen – bezweifeln die Korrektheit der Katsanos-Publikation.

5. *Worin liegen die Vorteile paclitaxelbeschichteter Stents und Ballonkatheter, die bei einer Marktrücknahme zu einem Versorgungsengpass bei bestimmten Patienten oder Indikationen führen könnten?*

Der Vorteil der medikamentenbeschichteten Devices liegt darin, dass mit ihnen komplexe und langstreckige Verschlüsse klinisch anhaltend erfolgreich behandelt werden können. Alle alternativen Methoden haben eine klare inverse Korrelation im Sinne einer mit der Läsionslänge zunehmenden Restenose / Verschlussrate und damit erhöhten Reinterventionsrate.

Als Ergänzung noch eine Auswertung konsekutiver amerikanischer Real-World-Daten von über 80.000 Patienten (Referenz 22 in dem Vasa-Editorial): Diese zeigt eine signifikant niedrigere Mortalität, Hospitalisations- und Amputationsrate für Patienten, die mit DCB im Vergleich zu unbeschichteten Ballons behandelt wurden.

Table 1. One-year post-procedure outcomes of CMS documented femoro-popliteal interventions 2015 to 2016 [22]

	DCB	POBA	P-value	Weight HR	P-value
All-cause mortality	12.4%	17.3%	< 0.001	0.86	< 0.001
All-cause hospitalization	46%	52.9%	< 0.001	0.88	< 0.001
Major amputation	9.8%	12.4%	< 0.001	0.91	0.001

CMS: Centers for Medicare and Medicaid Services; DCB: drug coated balloon; POBA: plain old balloon.

Vasa (2019), 48 (2), 1–3

© 2019 Hogrefe

Mit den besten Grüßen

Prof. Dr. med. Wulf Ito
Dr. med. Ralf Langhoff
Dr. med. Michael Lichtenberg
Prof. Dr. med. Sebastian Schellong
Prof. Dr. med. Thomas Zeller

Vorstand Prof. Dr. med. Sebastian Schellong (Präsident), Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann (Vorheriger Präsident), Dr. med. Dipl. oec. med. Michael Lichtenberg (Geschäftsführer), Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Prof. Dr. med. Christine Espinola-Klein, Dr. med. Ralf Langhoff, Dr. med. Holger Lawall, Prof. Dr. med. Oliver Müller, Prof. Dr. med. Reinhardt Sternitzky, Dr. Marcus Thieme

Bankverbindung Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG · Niederlassung Frankfurt · IBAN DE 06 3006 0601 0001 8340 29 · BIC DAAEEDDD
Postbank Frankfurt am Main · IBAN DE 32 5001 0060 0057 7406 01 · BIC PBNKDEFF

Vereinsregisternummer VR 6237 · Registergericht / Amtsgericht Frankfurt am Main

Steuernummer 045/250/87514