

DATE: MM YYYY

## Field Safety Notice

## Paclitaxel-coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents

**Addition of a warning and a clinical summary section in the instructions for use (IFU) of paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents used in the treatment of peripheral arterial disease of the lower limbs.**

List of affected Medical Devices:

BioPath™

ELUVIA™

IN.PACT Admiral™

IN.PACT Pacific™

Luminor

Lutonix®

Passeo-18 Lux

Ranger™

Ranger™ SL

SeQuent® Please OTW

Stellarex

Zilver® PTX®

Dear Healthcare Professional,

In December 2018, Katsanos et al published a meta-analysis on the “Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg”<sup>1</sup>. After the publication of this meta-analysis, Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des produits de santé (ANSM), French competent authority, has requested of all manufacturers the addition of a warning and clinical summary related to the Katsanos Paclitaxel meta-analysis to European Instructions for Use (IFUs). The meta-analysis authors describe an increased risk of death at 2 and 5 years following the application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery in the studies analyzed.

The purpose of this communication is now to draw your attention to updates that will be made to the IFUs for these devices throughout Europe. These updates will include a warning and a summary of the Katsanos publication, provided in Appendix One and supplemented with the clinical data specific to each device concerned. Please note that the indications and contraindications of the concerned devices remain unchanged.

No product batch/lot is being recalled in relation to this field safety notice. As noted in Appendix One, “the benefits of paclitaxel-coated devices (e.g., reduced reinterventions) should be considered in individual patients along with potential risks (e.g., late mortality)”. Physicians should discuss this late mortality signal and the benefits and risks of available treatment options with their patients. It is also important to remember that health professionals should inform patients and their follow-up physicians of the nature of the devices used during the procedure.

Please read this notice carefully and provide it to any relevant person in your organization.

If you have any questions or would like assistance regarding the content of this letter, please contact your usual representative of the company that supplies you with the devices concerned in your institution.

Yours sincerely,

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

## Appendix one: Wording for EU IFUs of the paclitaxel medical devices

### Warning

**A signal for increased risk of late mortality has been identified following the use of paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal arterial disease beginning approximately 2-3 years post-treatment compared with the use of non-drug coated devices. There is uncertainty regarding the magnitude and mechanism for the increased late mortality risk, including the impact of repeat paclitaxel-coated device exposure. Physicians should discuss this late mortality signal and the benefits and risks of available treatment options with their patients.**

### Summary of the meta-analysis

A meta-analysis of randomized controlled trials published in December 2018 by Katsanos et. al. identified an increased risk of late mortality at 2 years and beyond for paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents used to treat femoropopliteal arterial disease. In response to these data, the United States Food and Drug Administration (FDA) performed a patient level meta-analysis of long-term follow-up data from the pivotal premarket randomized trials of paclitaxel-coated devices used to treat femoropopliteal disease using available clinical data through May 2019. The meta-analysis also showed a late mortality signal in study subjects treated with paclitaxel-coated devices compared to patients treated with uncoated devices. Specifically, in the 3 randomized trials with a total of 1090 patients and available 5-year data, the crude mortality rate was 19.8% (range 15.9% - 23.4%) in patients treated with paclitaxel-coated devices compared to 12.7% (range 11.2% - 14.0%) in subjects treated with uncoated devices. The relative risk for increased mortality at 5 years was 1.57 (95% confidence interval 1.16 - 2.13), which corresponds to a 57% relative increase in mortality in patients treated with paclitaxel-coated devices. As presented at the June 2019 FDA Advisory Committee Meeting, an independent meta-analysis of similar patient-level data provided by VIVA Physicians, a vascular medicine organization, reported similar findings with a hazard ratio of 1.38 (95% confidence interval 1.06 - 1.80). Additional analyses have been conducted and are underway that are specifically designed to assess the relationship of mortality to paclitaxel-coated devices.

The presence and magnitude of the late mortality risk should be interpreted with caution because of multiple limitations in the available data, including wide confidence intervals due to a small sample size, pooling of studies of different paclitaxel-coated devices that were not intended to be combined, substantial amounts of missing study data, no clear evidence of a paclitaxel dose effect on mortality, and no identified pathophysiologic mechanism for the late deaths.

Paclitaxel-coated balloons and stents improve blood flow to the legs and decrease the likelihood of repeat procedures to reopen blocked blood vessels compared to uncoated devices. The benefits of paclitaxel-coated devices (e.g., reduced reinterventions) should be considered in individual patients along with potential risks (e.g., late mortality).

### **Additional information regarding clinical data which will be adapted by each manufacturer in each IFU:**

In the [insert pivotal study trial name], Kaplan Meier mortality estimates at 2, 3 and 5 years are [x], [x], and [x], respectively, for the YYY treatment device and [x], [x] and [x], respectively, for the ZZZ control device. Additional information regarding long-term outcomes can be found in Section (XX).

DATE: MM AAAA

## **Notification d'information de sécurité**

### **Ballons recouverts de paclitaxel et stents à élution de paclitaxel**

**Ajout d'un avertissement et d'une section de résumé clinique dans les notices d'utilisation des ballons recouverts de paclitaxel et des stents à élution de paclitaxel utilisés dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.**

Liste des dispositifs concernés :

BioPath™

ELUVIA™

IN.PACT Admiral™

IN.PACT Pacific™

Luminor

Lutonix®

Passeo-18 Lux

Ranger™

Ranger™ SL

SeQuent® Please OTW

Stellarex

Zilver® PTX®

Cher Professionnel de Santé,

En décembre 2018, Katsanos et al. ont publié une méta-analyse sur le risque de décès suite à l'utilisation de ballons recouverts de paclitaxel et de stents à élution de paclitaxel dans l'artère fémoropoplitée de la jambe (Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg<sup>2</sup>). Après la publication de cette méta-analyse, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé à l'ensemble des fabricants d'ajouter un avertissement ainsi qu'un résumé clinique relatif à la méta-analyse de Katsanos dans les notices d'utilisation européennes. Dans les études analysées, les auteurs de la méta-analyse ont constaté un risque accru de décès à 2 et 5 ans après l'utilisation de ballons et de stents recouverts de paclitaxel dans l'artère fémoropoplitée.

L'objet de cette communication est d'attirer votre attention sur les mises à jour qui seront apportées aux notices d'utilisations européennes des dispositifs concernés. Ces mises à jour seront effectuées pour intégrer un avertissement et un résumé de la publication de Katsanos, fournis en Annexe 1 et complétés avec les données cliniques spécifiques à chaque dispositif concerné. Veuillez noter que les indications et contre-indications des dispositifs restent inchangées.

Ceci est une information de sécurité qui ne fait pas l'objet d'un rappel de lots. Comme précisé dans l'annexe I, « les avantages des ballons et stents enduits de paclitaxel (par exemple la réduction des réinterventions) doivent être évalués chez chaque patient en même temps que les risques potentiels (par exemple le risque de mortalité tardive) ». Les médecins doivent discuter avec leurs patients de ce signal de mortalité tardive et des avantages et des risques associés à chacune des options de traitement disponibles. Il est par ailleurs important de rappeler que les professionnels de santé doivent informer les patients et les professionnels de santé assurant leur suivi de la nature des dispositifs utilisés au cours des interventions.

Veuillez lire attentivement cette notification et la transmettre à toute personne concernée de votre établissement.

Pour toute question ou si vous souhaitez des informations complémentaires concernant ce courrier,

nous vous invitons à vous rapprocher du représentant habituel de l'entreprise qui vous fournit les dispositifs concernés.

Bien cordialement

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

## **ANNEXE 1 - Libellé pour les notices européennes des dispositifs médicaux au paclitaxel**

### **Avertissement**

**Un signal d'augmentation du risque de mortalité tardive a été identifié à la suite de l'utilisation de ballons enduits de paclitaxel et de stents à élutions de paclitaxel dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs approximativement 2-3 ans après le traitement par rapport à l'utilisation de dispositifs sans enduction de paclitaxel. Il existe une incertitude quant à l'ampleur et au mécanisme de l'augmentation du risque de mortalité tardive, y compris l'impact d'une exposition répétée au dispositif enduit de paclitaxel. Les médecins doivent discuter avec leurs patients de ce signal de mortalité tardive et des avantages et des risques associés à chacune des options de traitement disponibles.**

### **Résumé de la méta-analyse**

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés publiée en décembre 2018 par Katsanos et al. a identifié un risque accru de mortalité tardive à 2 ans et au-delà pour les ballons enduits de paclitaxel et les stents à élutions de paclitaxel utilisés pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. En réponse à ces données, la Food and Drug Administration (FDA) a effectué une méta-analyse à partir des données cliniques à long terme disponibles jusqu'en mai 2019 de patients issus des essais pivots randomisés pré-marché de dispositifs à élution de paclitaxel utilisés pour traiter l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. La méta-analyse a également montré un signal de mortalité tardive chez les sujets de l'étude traités avec des dispositifs revêtus de paclitaxel par rapport aux patients traités avec des dispositifs non revêtus. Plus précisément, dans les 3 essais randomisés portant sur un total de 1 090 patients et les données disponibles sur 5 ans, le taux brut de mortalité était de 19,8% (intervalle 15,9% - 23,4%) pour les patients traités avec des dispositifs revêtus de paclitaxel, contre 12,7% (intervalle 11,2%- 14,0%) chez les sujets traités avec des dispositifs non revêtus. Le risque relatif d'augmentation de la mortalité à 5 ans était de 1,57 (intervalle de confiance à 95% [1,16-2,13]), ce qui correspond à une augmentation relative de 57% de la mortalité chez les patients traités avec des dispositifs revêtus de paclitaxel. Comme présenté lors de la réunion du comité consultatif de la FDA en juin 2019, une méta-analyse indépendante de données similaires au niveau du patient et fournies par VIVA Physicians, une organisation de médecine vasculaire, a rapporté des résultats similaires avec un rapport de risque de 1,38 (intervalle de confiance à 95% [1,06 - 1,80]). Des analyses supplémentaires ont été menées et sont en cours, spécialement conçues pour évaluer la relation entre la mortalité et les dispositifs revêtus de paclitaxel.

La présence et l'ampleur du risque de mortalité tardive doivent être interprétés avec prudence en raison des multiples limites des données disponibles, notamment des larges intervalles de confiance en raison de la petite taille des échantillons, de la mise en commun de résultats d'études portant sur différents dispositifs revêtus de paclitaxel qui n'étaient pas destinées à être combinées, de la quantité importante des données d'étude manquantes, de l'absence de preuve claire d'un effet dose-dépendant du paclitaxel sur la mortalité, et de l'absence d'identification du mécanisme physiopathologique à l'origine des décès tardifs.

Les ballons et les endoprothèses enduits de paclitaxel améliorent le flux sanguin vers les membres inférieurs et réduisent le risque d'une réintervention pour restaurer à nouveau le flux sanguin par rapport aux dispositifs non revêtus. Les avantages des ballons et stents enduits de paclitaxel (par exemple la réduction des réinterventions) doivent être évalués chez chaque patient en même temps que les risques potentiels (par exemple le risque de mortalité tardive).

### **Informations supplémentaires concernant les données cliniques qui seront adaptées par chacun des fabricants dans chacune des notices :**

Dans [insérer le nom de l'étude pivotale], les estimations de la mortalité de Kaplan Meier à 2, 3 et 5 ans sont [x], [x], et [x], respectivement, pour le dispositif de traitement YYY et [x], [x] et [x], respectivement, pour le dispositif de contrôle ZZZ. Des informations supplémentaires concernant les résultats à long terme se trouvent dans la section (XX).