

Data: 8 maggio 2022

Notifica volontaria su richiamo normativo

Produttore: Keystone Heart, Israele.

Dispositivo: Dispositivo di protezione embolica cerebrale TriGUARD 3™, Modello: FG00005, Lotti:

- 3.0HS20210904
- 3.0HS20211007
- 3.0HS20210924

Sintesi:

La presente lettera è una notifica volontaria alle autorità nazionali competenti relativamente ad un errore di produzione che ha portato all'immissione sul mercato dell'UE di dispositivi con un rivestimento non approvato. È stato stabilito che questi dispositivi non presentano un rischio grave e non daranno luogo ad alcun incidente grave che richieda segnalazioni di vigilanza o azioni correttive di sicurezza sul campo. Questi prodotti sono in fase di ritiro dal mercato a seguito di un richiamo normativo per togliere dal mercato dell'UE questi dispositivi non approvati. Il rappresentante autorizzato, l'organismo notificato e i distributori sono stati informati di questo richiamo normativo.

Contesto e motivo del richiamo normativo:

Keystone Heart è venuta a conoscenza di un errore di produzione relativo a un fornitore terzo, che ha portato a un richiamo normativo pianificato per TriGUARD 3™, un dispositivo di protezione embolica cerebrale.

Il prodotto non conforme è stato identificato durante la produzione di un recente lotto di TriGUARD 3™, a causa dell'uso di eparina 2,6U prodotta da Bioiberica, invece che dal fornitore approvato Smithfield Bioscience (formalmente noto come Celsus Laboratories). Bioiberica non è un fornitore approvato per TriGUARD 3™. Pertanto, l'uso della materia prima fornita da Bioiberica non soddisfa i requisiti Keystone Heart elencati nella specifica del rivestimento con eparina di TriGUARD 3™.

L'indagine relativa al prodotto non conforme ha incluso una revisione completa di tutti i lotti rilasciati in precedenza. Attraverso le registrazioni dei lotti, sono stati identificati tre lotti rilasciati in precedenza nei quali era stata utilizzata, come materia prima, eparina sodica di Bioiberica per il rivestimento. Tutti i requisiti dei test funzionali in entrata, in corso e finali sono stati soddisfatti per i lotti interessati.

Valutazione del rischio

Keystone Heart ha completato una valutazione della sicurezza e delle prestazioni e ha concluso che non vi è alcun impatto intrinseco sulla sicurezza o sulle prestazioni del prodotto e non vengono rilevati nuovi o più gravi rischi clinici a seguito di questo errore di produzione di TriGUARD 3™. È stata completata una valutazione d'impatto da parte di esperti terzi

indipendenti, dalla quale è emerso che non vengono rilevati nuovi rischi a causa del rivestimento dei dispositivi TriGUARD 3™ con eparina di Bioiberica. Queste valutazioni hanno incluso una revisione della qualità e delle prestazioni dell'eparina, la sicurezza e le prestazioni del rivestimento, i risultati dei test di rilascio dei lotti, i risultati finali del rilascio dei lotti e le considerazioni sull'origine animale.

L'eparina prodotta da Bioiberica era utilizzata nella generazione precedente di TriGUARD 3™, TriGuard HDH. Nell'ambito del processo di certificazione CE per l'MDD TriGuard HDH, l'MHRA ha fornito un parere scientifico sulla qualità, la sicurezza e l'utilità dell'eparina prodotta da Bioiberica e la certificazione CE (581463) è stata rilasciata da BSI.

La sicurezza del dispositivo TriGUARD 3™, rivestito con HP01, è stata dimostrata nello studio clinico di fase II REFLECT di Keystone Heart (CIR-09, Rapporto sullo studio clinico). Nello studio di fase II REFLECT, la sicurezza del dispositivo TriGUARD 3™ è stata valutata in 157 soggetti (116 trattati nell'ambito dello studio randomizzato di fase II; in aggiunta a ulteriori 41 soggetti arruolati). Da notarsi che 40 dei dispositivi TriGUARD 3™ erano rivestiti con eparina Bioiberica. Questo ampio studio multicentrico, randomizzato e controllato ha dimostrato che il profilo di TriGUARD 3™ era sufficiente per dimostrare la sicurezza del dispositivo nell'uso clinico.

Il rivestimento HP01 con foto-eparina, utilizzato su TriGUARD 3™, è stato sviluppato da un fornitore terzo, Surmodics, e impiega la tecnologia di rivestimento PhotoLink, basata sui raggi UV, che consente al rivestimento di essere legato in modo covalente alla superficie del dispositivo. Il Drug Master File SurModics (DMF)-MFD-16994-2-10225-0010 [3.2.S.2.3 Controllo dei materiali (HP01)] indica due fonti approvate di eparina con posizioni geografiche distinte (Smithfield-USA, Bioiberica-Spagna), per fornire flessibilità alla supply chain per Surmodics. Sulla base delle informazioni tecniche fornite, Surmodics considera l'eparina, proveniente da Smithfield e Bioiberica, come equivalente e può usarla in modo intercambiabile, se consentito da un cliente. La materia prima proveniente da Bioiberica è approvata e supportata dai risultati dell'analisi dei lotti-qualificazione del materiale (3.2.S.4.4), Tabella 1-3. I risultati dei test hanno soddisfatto i criteri di accettazione.

La produzione di eparina sodica da parte di Bioiberica è conforme alle specifiche contenute nelle monografie della farmacopea europea (monografia n. 0333), edizione corrente (documento HP007-M3-01 DMF modulo 3.2.S.4.5). L'analisi batch dell'eparina sodica (documento HP007-M3-01 DMF modulo 3.2.S.4.4T) utilizzata per il rivestimento dei dispositivi TriGUARD 3™ (19/0001), è conforme alla Farmacopea UE, monografia 0333, edizione attuale.

Sia Smithfield BioScience che Bioiberica producono eparina a partire da una materia prima di tessuto intestinale suino, certificata ISO 22442-2. Bioiberica ha fornito informazioni sulla sicurezza dell'origine animale (AO) nel documento HP-007-M3-01 DMF, "Modulo 3.2S - 3.2A, eparina sodica EP" e altre corrispondenze con Keystone Heart. Le specie animali, i tessuti e le cellule di origine animale provengono da animali che sono stati sottoposti a controlli veterinari e informazioni sulla provenienza geografica degli animali in conformità a EN ISO 22442-1 e -2:2020. Le informazioni su approvvigionamento, lavorazione, conservazione, test e manipolazione di tessuti, cellule e sostanze di origine animale per garantire la sicurezza di pazienti, utenti e altre persone, risultano

in conformità con EN ISO 22442-1 e -2:2020. La letteratura recente dimostra che i metodi di inattivazione dell'eparina di TriGUARD 3™ sono considerati "lo stato dell'arte" in conformità con ISO 22442-3. Esiste un rischio molto basso dovuto alla trasmissione di agenti avventizi non virali (TSE, batteri e funghi) e la sicurezza virale viene raggiunta tramite metodi convalidati di trattamenti di inattivazione virale durante la produzione e i controlli di approvvigionamento, in conformità con EN ISO 22442-1:2020 e EN ISO 22442-3:2007.

Un riepilogo dettagliato del test di biocompatibilità sui dispositivi TriGUARD 3™ finali e rivestiti con eparina sodica, prodotta da Bioiberica, ha concluso che i dispositivi TriGUARD 3™ non sono citotossici, sensibilizzanti, imitanti, tossici, pirogeni, emolitici e attivatori. Il dispositivo TriGUARD 3™, rivestito con eparina Bioiberica, ha superato tutti gli endpoint di biocompatibilità, fornendo ulteriore garanzia che Bioiberica non rappresenta un rischio per la sicurezza.

Si conclude che non sono stati introdotti rischi clinici (per la sicurezza o per le prestazioni) a seguito di questo errore di produzione; tuttavia, si è verificata una violazione della conformità normativa. Non è richiesta un'azione correttiva di sicurezza sul campo per prevenire o ridurre il rischio di incidenti gravi in relazione ai dispositivi messi a disposizione sul mercato; tuttavia, tutti i dispositivi interessati sono stati richiamati per motivi di conformità normativa.

Descrizione delle azioni correttive/preventive intraprese

Un errore di produzione ha comportato l'uso di eparina da parte di un fornitore non approvato. Le indagini condotte, sia dallo stabilimento produttivo di TriGUARD 3™ che da Keystone Heart, indicano che tutti gli altri lotti rilasciati utilizzano eparina proveniente dal fornitore approvato, Smithfield Bioscience.

È stato stabilito che il processo di revisione e verifica per garantire la corretta fonte della materia prima eparina sodica, utilizzata per rivestire TriGUARD 3™, non era sufficiente. Un'azione di sensibilizzazione è stata condotta come correzione immediata.

Sono state riviste tutte le spedizioni dei lotti 3.0HS20210904; 3.0HS20211007; 3.0HS20210924 e sono stati identificati i prodotti immessi sul mercato dell'UE. I distributori e gli utenti che hanno ricevuto i lotti identificati hanno restituito i dispositivi non utilizzati.

In conclusione:

Keystone Heart ha valutato l'impatto dell'errore di produzione sulla sicurezza e sulle prestazioni dei dispositivi TriGUARD 3™ tramite un esperto terzo.

Keystone Heart ha concluso che non vengono introdotti rischi clinici nuovi o aumentati a causa dell'errore di produzione di TriGUARD 3™, sulla base di quanto segue:

- Requisiti di Surmodics per la conformità dell'eparina alle monografie dell'UE e dell'USP.
- Test di Surmodics e Keystone Heart dei dispositivi TriGUARD 3™ rivestiti con l'eparina Bioiberica.
- Documentazione sull'origine animale, inclusa la conformità agli standard attuali per ISO 22442-1, -2 e -3.
- Informazioni sulla produzione di Bioiberica che garantiscono la qualità dell'eparina
- Test di stabilità dell'eparina Bioiberica.

- Test di biocompatibilità di Keystone Heart dei dispositivi TriGUARD 3™ rivestiti con eparina Bioiberica.
- Valutazione clinica di Keystone Heart dei dispositivi TriGUARD 3™ rivestiti con eparina Bioiberica.
- L'eparina prodotta da Bioiberica era utilizzata nella generazione precedente di TriGUARD 3™, TriGuard HDH. Nell'ambito del processo di certificazione CE per l'MDD TriGuard HDH, l'MHRA ha fornito un parere scientifico sulla qualità, la sicurezza e l'utilità dell'eparina prodotta da Bioiberica e la certificazione CE (581463) è stata rilasciata da BSI.
- I dispositivi di precedente generazione, utilizzati nell'ambito dello studio clinico statunitense e forniti ai sensi della CE nell'UE, non sono stati associati ad alcun incidente di vigilanza segnalabile e/o non segnalabile.
- I dati sulla vigilanza PMS del lotto attuale non sono stati associati ad alcuna incidenza riportata sulla sicurezza.
- Nessun impatto riportato sulla sicurezza di pazienti, utenti o salute pubblica.

È necessario un richiamo normativo per rimuovere dal mercato tutti i dispositivi esistenti non approvati. [MDR Art 10.12: *I produttori che ritengono o hanno motivo di ritenere che un dispositivo immesso sul mercato o messo in servizio non sia conforme al presente Regolamento, adotteranno immediatamente le misure correttive necessarie per rendere conforme tale dispositivo, ritirarlo o richiamarlo, a seconda dei casi. Informeranno i distributori del dispositivo in questione e, se del caso, il rappresentante autorizzato e di conseguenza gli importatori*].

La presente lettera è una notifica volontaria alle autorità nazionali competenti riguardante un errore di produzione che ha portato all'immissione sul mercato dell'UE di dispositivi con un rivestimento non approvato e poi richiamati dal mercato a seguito di un richiamo normativo per eliminare questi dispositivi non approvati dal mercato dell'UE. Il rappresentante autorizzato, l'organismo notificato e i distributori sono stati informati di questo richiamo normativo.

Il recupero dei dispositivi per soddisfare i requisiti normativi (Appendice A: elenco dei prodotti distribuiti) è in corso.

Keystone Heart ha già fatto ricorso a tutti i possibili mezzi immediati per assicurarsi che non vengano utilizzati i dispositivi residui.

Cordiali saluti
Yulia Seriogin-Ashkenazi
Sr. Director RA/QA

yulia seriogin ashkenazi

Appendice A: Elenco dei prodotti distribuiti

Cliente	Totale	Utilizzato	Non utilizzato	Paese
AKH Wien	10	9	1	Austria
Amphia Ziekenhuis	4	4	0	Paesi Bassi
CARDION s.r.o.	12	11	1	Repubblica Ceca
CARDIVA 2, S.L.	24	10	14	Spagna
Centre Cardiologique du Nord	6	1	5	Francia
Charité - Universitätsmedizin Berlin	4	2	2	Germania
INCCI	4	2	2	Lussemburgo
INNOVA HTS	22	12	10	Italia
Klinik Floridsdorf	6	6	0	Austria
UMC Utrecht	28	28	0	Paesi Bassi
Universitätsmedizin Essen	8	8	0	Germania
Totale UE	128	93	35	MERCATO UE