

Beslut

Datum: 2006-12-06

Dnr: 43:2005/64079

Nobel Biocare AB
P O Box 5190
SE- 402 26 Göteborg

Marknadskontroll av implantaten NobelDirect och NobelPerfect

Beslut

Läkemedelsverket förelägger Nobel Biocare AB att

- i användarinstruktioner och utbildningsprogram knutna till implantaten NobelDirect och NobelPerfect tydligt ange tänkbara orsaker till förhöjd marginal benresorption samt beskriva hur dessa undviks
- i användarinstruktioner och marknadsföringsmaterial tydligt ange vilka förkunskaper och färdigheter som behövs för att använda implantaten på ett säkert sätt
- i ett s.k. viktigt meddelande (Advisory Notice) informera kunder och berörda länders tillsynsmyndigheter för medicintekniska produkter om ovanstående åtgärder och bakgrunden till dem
- tillställa kunder och nämnda myndigheter de omarbetade användarinstruktionerna när dessa färdigställts
- senast den 8 januari 2007 till Läkemedelsverket inkomma med en plan inklusive tidsschema för ovanstående åtgärder
- intill åtgärderna i planen genomförts avhålla sig från säljfrämjande aktiviteter för implantaten NobelDirect och NobelPerfect.

Inkommer inte Nobel Biocare AB med begärd plan inklusive tidsschema inom angiven svarstid kan Läkemedelsverket komma att fatta beslut om marknadsförbud för produkterna.

Författningsrum

5, 6, 9, 12 och 13 §§ lagen (1993:584) om medicintekniska produkter, 3 och 12 §§ samt bilaga 1, 2 och 10 Läkemedelsverkets föreskrifter om medicintekniska produkter (LVFS 2003:11)

Redogörelse för ärendet

Söndagen den 16 oktober 2005 framträdde professor Tomas Albrektsson, chef för avdelningen för biomaterialvetenskap vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, i SVT:s Aktuellt 21 med uppgifter om oväntat hög benresorption hos tandimplantatet NobelDirect tillverkat av Nobel Biocare AB (bolaget).

Käkkirurgen Mats Hellman, som i likhet med Albrektsson ingår i den gruppering som i fortsättningen benämns Göteborgsgruppen, inkom den 17 oktober 2005, med en kortfattad anmälan till Läkemedelsverket med uppgifter om att det nya implantatet NobelDirect uppvisar snabb marginal benförlust vilket normalt ej ses kring standardimplantat. Benförlusten uppgavs i många fall troligen kunna komma att medföra slemhinneproblem och förlust av implantat.

Samma dag kontaktade Nobel Biocare AB Läkemedelsverket och informerade bl.a. om att företaget den 23 maj 2005 hade informerats av professor Lars Sennerby från avdelningen för biomaterialvetenskap vid Göteborgs universitet och medlem av Göteborgsgruppen, om en observation av högre benresorption än förväntat. Bolaget uppgav att de vid detta tillfälle hade begärt att få ta del av Sennerbys material men hade i oktober 2005 ännu ej fått ta del av detta.

Efter begäran från Läkemedelsverket inkom Hellman med följande komplettering. Under perioden den 29 oktober 2003 till den 23 augusti 2004 hade Hellman behandlat 42 patienter med 104 NobelDirect implantat från Nobel Biocare AB. 21 patienter har ingått i en vetenskaplig studie tillsammans med Nobel Biocare AB. Studien hade tillstånd från forskningsetiska granskningsnämnden i Uppsala.

Hellman hade noterat avvikande vävnadssvar mot NobelDirect-implantat jämfört med tidigare utförd implantatbehandling med Brånemarksimplantat. Fyra implantat i tre patienter hade avlägsnats. Röntgenanalyser visade att mer än 30 % av implantaten uppvisade mer än 2 mm marginal bennedbrytning under första året vilket är 3-4 ggr så mycket som behandlingsteamets erfarenheter med Brånemarksimplantat under liknande behandling. Ett 10-tal implantat uppvisade periimplantitliknande kraterformade defekter, något som mycket sällan ses vid Brånemarksimplantat under första året i belastning. Därtill leder den gråa råa oxiderade ytan i kontakt med mjukvävnaden till dålig estetik med gråfärgade band kring kronskarvarna. Ovan beskrivna avvikande vävnadsreaktioner uppgavs tidigare ha kommunicerats med Nobel Biocare AB vid upprepade tillfällen.

Baserat på dessa knapphändiga uppgifter inledde Läkemedelsverket en utredning för att bringa klarhet om omständigheterna. Läkemedelsverket begärde under hand att få mer "hårda" data från Hellman och Sennerby.

Förutom tandimplantatet NobelDirect ingår i verkets marknadskontroll även det snarlika implantatet NobelPerfect. Bägge är medicintekniska produkter i riskklass IIb.

Läkemedelsverket granskade i november 2005 bl.a. den dokumentation som legat till grund för CE-märkningen och fann inte att den avvek från kraven i regelverket. Nobel Biocares kliniska utvärdering byggde på att material, ytor och stora delar av den geometriska utformningen av de nya implantaten redan tidigare hade använts i befintliga mer beprövade produkter. Inga tillkommande hanteringssvårigheter förutsågs i den ursprungliga riskanalysen.

Nobel Biocare AB redovisade, vid ett möte med Läkemedelsverket 20 december 2005, bl.a. sin syn på bennivåuppföljning samt aktuell information om sina pågående prospektiva studier T-106 A+B och T-108 där en tidigare studie T-091 med bolagets implantat Brånemark System används som jämförelsematerial. Tolvmånadersdata visade bl.a. att för 14 % av 122 implantat uppmättes den marginala bennivåsänkningen till 3 mm eller mer.

I skrivelse daterad den 9 januari 2006 redovisade bolaget utdrag från sin registrering av kundklagomål rörande implantattypen NobelDirect. Det noterades 743 implantatförluster på 55017 sålda implantat motsvarande 1.35% vilket uppges ligga i nivå med bolagets övriga implantat.

Vid ett möte med Läkemedelsverket 25 januari 2006 presenterade medlemmar ur den s.k. Göteborgsgruppen (Lars Sennerby, Mats Hellman och Pär-Olof Östman) preliminära uppgifter om marginal bennivåsänkning med 3 mm eller mer i ca 30% av studerade implantat. Definitiva uppgifter avsåg de publicera i vetenskapliga publikationer framdeles. Vid mötet överlämnades inte någon systematisk faktadokumentation i form av artiklar eller röntgenbilder.

Läkemedelsverket arrangerade den 6 februari 2006 ett möte mellan representanter för Nobel Biocare AB och de forskare och kliniker som under ledning av Tomas Albrektsson kritiserat implantatet NobelDirect. Ett syfte med mötet var att återupprätta en konstruktiv dialog mellan forskargruppen och bolaget. Vid mötet deltog även professor Björn Klinge som anlitas som Läkemedelsverkets externa vetenskapliga expert i frågan. Inte heller vid detta möte överlämnades någon efterfrågad faktadokumentation i form av vetenskapliga artiklar eller röntgenbilder.

Albrektsson och Sennerby begärde i ett brev, som inkom till Läkemedelsverket den 23 februari 2006, ”att Läkemedelsverket omgående stoppar användningen av Nobel Direct i kombination med stansprocedur vid insättningen, nedslipningen och direkt belastning av detsamma”. De hävdar i sitt brev att ”NobelDirect är ett olämpligt implantat *om det används på det sätt som Nobel Biocare rekommenderar.*” Professorerna anger att det vid direktsamtal med de kliniker som i Nobel Biocares studier uppvisat goda behandlingsresultat, framkommit att dessa kliniker inte följt de av Nobel Biocare AB uppsatta rekommendationerna för implantatets användning. Bl.a. hävdar Albrektsson och Sennerby att dessa kliniker i samtliga fall använt s.k. lambåprocedur och/ eller undvikit direkt belastning av implantatet genom att inte placera det i direkt ocklusion efter operationen.

I maj 2006 tillsatte Läkemedelsverket en expertgrupp bestående av professor Björn Klinge, professor Per-Olof Glantz och docent Per Åstrand för att biträda Läkemedelsverket med en oberoende expertgranskning. Sammansättningen av expertgruppen godkändes av Nobel Biocare och Göteborgsgruppen.

Expertgruppens utlåtande inkom till Läkemedelsverket den 18 juli 2006. I utlåtandet konstateras bl.a. att ”Särskilt det kompletterande material, som Nobel Biocare AB, tillsänt LMV efter den 15 juni 2006 innehåller data som understryker möjligheterna att uppnå goda behandlingsresultat vid användning av implantat typ

NobelDirect. I materialet finns dock inga förklaringar till observerade oväntat stora benförluster hos ett relativt stort antal patienter exempelvis i bolagets egen studie T-106.”

Vidare kom Läke-medelsverkets expertgrupp fram till följande slutsats:

”Studerade dokument och röntgenbilder visar att, under ifrågavarande korta observationstider, kan implantat av typ NobelDirect fungera tillfredsställande som protetiskt retentionselement. För vissa patienter är dock redovisade benförluster mer omfattande än vad man förväntar sig. Det procentuella antalet patienter med oväntat stor benförlust är också större än väntat, speciellt med hänsyn till de av Nobel Biocare uppgivna fördelarna med NobelDirect.

Analysen av det tillgängliga underlaget visar dessutom att ett flertal av de i företagens produktokumentation angivna fördelarna med NobelDirect, saknar stöd i vårt underlag. Dokumentationen ifråga måste följaktligen revideras så att dess rekommendationer, råd och anvisningar blir korrekta. Det är vår uppfattning att NobelDirect inte bör marknadsföras innan denna revision slutförts.

Slutligen är det, med hänvisning till patientsäkerhet och principen om Primum non nocere, vår bedömning att även efter en revision av produktokumentationen bör implantat av typ NobelDirect användas med stor försiktighet till dess att Nobel Biocare presenterar godtagbar vetenskaplig dokumentation med genomgående gott behandlingsresultat för NobelDirect.”

Expertgruppen hade utöver material i Läke-medelsverkets akt i ärendet även granskat manuskript till tre vetenskapliga artiklar och en CD-skiva med de röntgenbilder de mottagit av Albrektsson och Sennerby. De tre manuskripten och CD-skivan inkom till Läke-medelsverket den 11 augusti 2006 och kopior vidarebefordrades omgående till Nobel Biocares ombud.

Nobel Biocare AB hade dessförinnan i brev till Läke-medelsverket den 9 augusti 2006 meddelat att man avsåg att temporärt upphöra med distribution av säljfrämjande material för NobelDirect och NobelPerfect tills Läke-medelsverket fattat beslut i ärendet.

Efter att ha analyserat expertgruppens utlåtande och Göteborgsgruppens material inkom Nobel Biocare AB den 31 augusti 2006 med sitt yttrande över expertgruppens utlåtande.

Nobel Biocare AB påpekar att expertgruppens utlåtande upprättats innan bolaget fått tillgång till Göteborgsgruppens material och därmed har Nobel Biocare AB inte kunnat göra en egen analys innan utlåtandet färdigställts. Efter att med hjälp av intern och extern expertis ha analyserat materialet anser Nobel Biocare AB att den underliggande dokumentationen uppvisar stora brister och bedömer därför att värdet av expertgruppens rapport är begränsat.

Nobel Biocare AB

- hävdar att Göteborgsgruppen material inte är transparent på en rad punkter.
- anser att det är en nyckelfråga hur röntgenbilderna analyseras och hävdar att Göteborgsprofessorernas material överskattar bennivåförändringarna jämfört med företagets egen analys.
- anser också att den enda relevanta jämförelsen mellan enstycksimplantat och "two-piece implant" är bennivån i relation till referenspunkten på implantatet, pga av fenomenet med benremodellering i det tidiga inläkningsförloppet. Nobel Biocare uttrycker förvåning över att expertgruppen valt att inte kommentera denna fråga om metod för jämförelser mellan implantattyperna.

I yttrandet redovisar även Nobel Biocare AB sin översikt över tillgängliga resultat över 1 år respektive 2 år eller längre tid.

Nobel Biocare AB har lämnat kommentarer till Göteborgsgruppens manuskript och har också beskrivit resultaten av en egen analys av tillhörande röntgenbilder. I yttrandet redovisas tabeller och diagram över de egna studiernas resultat jämfört med de av anlitad expertis omvärderade resultaten från Göteborgsgruppen material.

På Nobel Biocare ABs begäran anordnade Läkemedelsverket ett möte med bolaget den 10 oktober 2006 där bolaget gavs tillfälle att förtydliga sina tidigare lämnade uppgifter.

Nobel Biocare AB inkom den 13 oktober 2006 och den 31 oktober 2006 till Läkemedelsverket med kompletterande information inklusive vissa 2-årsdata som visar att för 8 % av 62 redovisade implantat uppmättes den marginala bennivåsänkningen till 3 mm eller mer. Expertgruppen granskar rapporten över 2-årsdata och lämnar ett yttrande den 21 november 2006 där de vidhåller den tidigare framförda kritiken.

Därutöver har ytterligare skriftväxling förekommit i ärendet.

Gällande lagstiftning

Allmänt

Den medicintekniska lagstiftning som tillämpas i samtliga EES-länder bygger på tre direktiv. Ett av dessa är rådets direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter. Detta direktiv är införlivat i svensk rätt genom lagen (1993:584) om medicintekniska produkter, förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter samt LVs föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2001:8) om tillverkares skyldighet att rapportera olyckor och tillbud med medicintekniska produkter.

I artikel 2 nämnda direktiv stadgas att medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att endast säkra produkter släpps ut på marknaden. Läkemedelsverket har genom förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter ansvaret för tillsynen av hur lagen om medicintekniska produkter och de föreskrifter som verket utfärdat i anslutning till lagen efterlevs.

I 12 § lagen om medicintekniska produkter stadgas att Läkemedelsverket har rätt att för tillsynen på begäran få de upplysningar och de handlingar som erfordras för tillsynen över efterlevnaden av lagen.

Enligt 13 § samma lag får Läkemedelsverket meddela de förelägganden och förbud som behövs för att denna lag och de föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen skall efterlevas.

Av 2 § tredje stycket lagen om medicintekniska produkter är tillverkaren den fysiska eller juridiska person som har ansvaret för utformningen, tillverkningen, paketeringen och märkningen av en produkt innan den av honom själv eller av annan för hans räkning släpps ut på marknaden som hans produkt.

Enligt 12 § LVFS 2003:11 skall tillverkaren eller dennes representant inom EES ansvara för att CE-märkningen inte har utförts otillbörligt och är skyldig att tillse att överträdelser upphör.

Om Läkemedelsverket konstaterar att kraven i Läkemedelsverkets föreskrifter inte är uppfyllda, skall reglerna i 13 § lagen om medicintekniska produkter tillämpas för att begränsa eller förbjuda utsläppandet av produkter på marknaden eller för att säkerställa att dessa återkallas från marknaden.

Krav på produkten

Enligt 9 § lagen om medicintekniska produkter får en medicinteknisk produkt släppas ut på marknaden eller tas i bruk i Sverige endast om den uppfyller de krav och villkor som gäller enligt 5 § eller enligt föreskrifter som meddelats med stöd av 6 §.

En medicinteknisk produkt skall enl. 5 § nämnda lag vara *lämplig för sin användning* när den släpps ut på marknaden. Produkten är lämplig om den vid normal användning för sitt ändamål uppnår de prestanda som tillverkaren avsett och tillgodoser höga krav på skydd för liv, personlig säkerhet och hälsa hos patienter, användare och andra.

Väsentliga krav

Enligt 3 § LVFS 2003:11 framgår att medicintekniska produkter måste uppfylla de *väsentliga krav*, som anges i bilaga 1, och som är tillämpliga på dem med hänsyn tagen till deras avsedda ändamål.

Bilaga 1, Väsentliga krav, I Allmänna krav, består av ett antal krav som alla skall uppfyllas av tillverkaren för att en medicinteknisk produkt skall få sättas ut på marknaden och tas i bruk.

I punkten 1, stadgas att produkterna skall konstrueras och tillverkas på ett sådant sätt att de *inte äventyrar patienternas kliniska tillstånd eller säkerhet*, användarnas eller i förekommande fall andra personers hälsa och säkerhet, när de används under avsedda förhållanden och för sitt avsedda ändamål. Riskerna med att använda produkterna skall vara acceptabla med tanke på fördelarna för patienten och förenliga med en hög hälso- och säkerhetsnivå

Av punkten 2 framgår följande. De lösningar som tillverkaren väljer vid konstruktion och tillverkning skall överensstämma med säkerhetsprinciper och ta hänsyn till det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet.

För att komma fram till de lämpligaste lösningarna skall tillverkaren tillämpa nedanstående principer i följande ordning:

- Risker skall elimineras eller minskas så mycket som möjligt (inbyggd säkerhet skall integreras i konstruktion och tillverkning).
- I de fall riskerna inte kan elimineras, skall tillräckliga skyddsåtgärder vidtas, t. ex. larm.
- Användarna skall upplysas om kvarvarande risker.

Enligt punkten 3 skall produkterna, i enlighet med tillverkarens specifikation, *uppnå de prestanda* som tillverkaren har angivit och vara konstruerade, tillverkade och förpackade på ett sådant sätt att de är lämpliga för en eller flera av de funktioner som anges i 2 § lagen om medicintekniska produkter.

Vidare framgår det av punkten 6 att oönskade bieffekter endast får utgöra acceptabla risker när de vägs mot avsedd prestanda.

De produkter som befunnits uppfylla regelverkets *väsentliga krav* skall förses med CE-märket. Märkning, förpackning och brukarinformation ingår som en integrerad del i den CE-märkta produkten.

De väsentliga kraven får anses vara uppfyllda i fråga om sådana produkter som överensstämmer med de nationella standarder som har antagits till följd av de harmoniserade standarder, vars beteckningar har offentliggjorts i Europeiska gemenskapernas officiella tidning, vilket framgår enligt 5 § 1 i LVFS 2003:11.

Information från tillverkaren

I LVFS 2003:11, bilaga 1, avsnitt 13 framgår vilken information tillverkaren är skyldig att lämna om produkterna.

Av punkten 1 framgår att varje produkt skall åtföljas av den information som användarna behöver, med den utbildning och kunskap de har, för att de dels skall kunna använda produkten på ett säkert sätt, dels kunna identifiera tillverkaren. Denna information skall framgå av produktens märkning och i bruksanvisningen.

Den information som är nödvändig för att produkten skall kunna användas på ett *säkert sätt* skall, i så stor utsträckning som är möjligt och lämpligt, finnas på själva produkten eller på varje produkts förpackning eller i förekommande fall på försäljningsförpackningen. Om det inte är lämpligt att förpacka varje produkt för sig, skall informationen finnas i det informationsblad som medföljer en eller flera produkter. En bruksanvisning skall medfölja förpackningen till varje produkt.

I förekommande fall skall bruksanvisningen innehålla uppgifter om de prestanda som tillverkaren angivit och eventuella oönskade bieffekter. Vidare skall tillverkaren i förekommande fall lämna information om hur vissa risker i samband med implantation kan undvikas, se LVFS 2003:11, punkten 13.6.

Enligt LVFS 2003:11 4 § skall produkternas märkning och bruksanvisning vara avfattade på svenska språket när produkterna når slutanvändaren, oavsett om produkterna är avsedda för yrkesmässig eller annan användning.

Procedurer för bedömning om överensstämmelse

För att en tillverkare av produkter i klass IIb skall få utföra CE-märkning av sin produkt krävs att tillverkaren tillämpar något av de förfaranden som anges i LVFS 2003:11, 7 § punkten 3. Ett av dessa förfaranden är ”system för fullständig kvalitetssäkring” som regleras i bilaga 2 nämnda föreskrift.

Tillämpningen av kvalitetssystemet skall garantera att produkterna i varje led från konstruktion till slutkontroller överensstämmer med de bestämmelser i lagen om medicintekniska produkter och i dessa föreskrifter som berör dem.

Tillverkaren skall ansöka om bedömning av sitt kvalitetssystem hos ett anmält organ. Tillverkare är då bl.a. skyldig att åta sig att hålla kvalitetssystemet giltigt och effektivt.

Tillverkaren skall även upprätta och hålla aktuellt ett system för att granska erfarenheterna som har vunnits om produkter som har släppts ut på marknaden, samt införa lämpliga metoder för att vidta nödvändiga korrigerande åtgärder.

Nämnda åtagande skall även innefatta en skyldighet för tillverkaren att omedelbart efter att ha fått kännedom om följande förhållanden underrätta Läkemedelsverket

i) varje felfunktion eller försämring av en produkts egenskaper och/eller prestanda och alla felaktigheter i bruksanvisningen som kan leda till, eller har lett till, en patients eller användares död eller allvarlig försämring av patientens hälsotillstånd

ii) varje tekniskt eller medicinskt skäl som har samband med en produkts egenskaper eller prestanda och som av de skäl som anförs i punkt i) leder till att tillverkaren systematiskt återkallar produkter av samma typ från marknaden.

Vidare finns det i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om tillverkares skyldighet att rapportera olyckor och tillbud, LVFS 2001:8, ytterligare bestämmelser som ålägger tillverkaren att i förekommande fall vidta åtgärder. Nämnda föreskrift och allmänna råd hänvisar till vägledande dokument, MEDDEV 2.12/1, Guidelines on a Medical Device Vigilance System.

Av bilaga 2, punkten 3.2 andra stycket framgår att alla faktorer, krav och bestämmelser som tillverkaren har antagit för sitt kvalitetssystem skall dokumenteras på ett systematiskt och metodiskt sätt i form av skriftliga riktlinjer och rutiner såsom kvalitetsprogram, kvalitetsplaner, kvalitetsmanualer och kvalitetsprotokoll.

Dokumentationen skall enligt tredje stycket bl.a. innehålla följande. Tillverkarens kvalitetsmål, metoder för övervakning av att kvalitetssystemet fungerar effektivt och särskilt dess förmåga att uppnå den önskade kvaliteten vid konstruktionen och hos produkterna, inklusive kontroll av produkter som inte överensstämmer med kraven.

Dokumentationen skall även innefatta kliniska uppgifter enligt bilaga 10.

Klinisk utvärdering

Bestämmelser om kliniska utvärderingar och kliniska provningar återfinns i LVFS 2003:11, bilaga 10.

En tillverkares bekräftelse om att produktens egenskaper och prestanda överensstämmer med delar av de väsentliga kraven i bilaga 1 skall grundas på kliniska uppgifter, särskilt när det gäller implantat och produkter i klass III.

Bedömningen av tillförlitligheten hos de kliniska uppgifterna, i förekommande fall med hänsyn till relevanta harmoniserade standarder, skall grunda sig på en

- jämförelse med vid tillfället tillgänglig vetenskaplig litteratur som beskriver den avsedda användningen av produkten och de använda metoderna samt, i förekommande fall, en skriftlig rapport som utgör en kritisk bedömning av denna jämförelse eller

- resultaten av alla utförda kliniska provningar, inklusive de som har utförts i överensstämmelse med de krav som gäller för kliniska provningar enligt bilaga 10.

Den kliniska utvärderingen skall i tillräcklig omfattning genomföras innan produkten CE-märks och sätts på marknaden.

Kliniska provningar

Ändamålet med kliniska provningar är att kontrollera att produktens prestanda under normala användningsförhållanden överensstämmer med de prestanda som tillverkaren har angett (se punkt 3 i bilaga 1). Ytterligare ett ändamål är att fastställa alla icke önskvärda biverkningar under normala användningsförhållanden och bedöma huruvida de eventuella kvarstående riskerna kan accepteras mot bakgrund av den nytta patienten upplever.

Kliniska provningar skall utföras enligt en i förväg fastlagd plan som är vetenskapligt och tekniskt tidsenlig och som är konstruerad så att den bekräftar eller vederlägger tillverkarens uppgifter om produkten. Provningarna skall inkludera ett tillräckligt antal observationer för att garantera att resultaten är vetenskapligt giltiga.

De förfaranden som används för att utföra provningarna skall vara lämpliga för den produkt som skall undersökas. Alla relevanta egenskaper, inklusive dem som berör produktens säkerhet och prestanda och dess verkningar på patienterna, skall prövas.

Alla oavsiktliga händelser, såsom varje funktionsfel eller försämring av egenskaper eller prestanda hos en produkt, liksom alla brister i märkning eller bruksanvisning som kan leda till, eller har lett till, en patients eller användares död eller till en allvarlig försämring av patientens hälsotillstånd, skall dokumenteras fullständigt och anmälas till Läkemedelsverket.

Sammanfattningsvis framgår det av ovanstående krav att en tillverkare skall ha ett fungerande system för riskhantering (se vidare harmoniserad standard SS-EN ISO 14971:2000 Medicintekniska produkter – Tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter för närmare detaljer).

Läkemedelsverkets bedömning

Den sakfråga Läkemedelsverket haft att ta ställning till är om uppgifterna om tidigt uppträdande förlust av käkben, s.k. marginal benresorption, runt Nobel Biocares tandimplantat NobelDirect och NobelPerfect är av sådan betydelse att verket borde fatta beslut om begränsning eller förbud att saluföra denna typ av implantat eller annars förelägga tillverkaren vidtagna åtgärder verket finner befogade.

Faran med marginal benresorption är att när den når viss grad inträder risk för att implantatet förlorar stabilt fäste i käkbenet och lossnar eller att resorptionen påverkar mjukdelarnas anpassning till implantatet i sådan grad att implantationen anses misslyckad. Det händer att implantat av denna anledning avlägsnas.

Att implantatet varaktigt läker fast och i andra avseenden ger förväntat resultat är det avgörande målet med behandlingen. Hur väl det nås brukar redovisas som kumulerad överlevnad eller CSR efter engelskans cumulative survival rate. CSR anger andelen efter viss tid kvarsittande implantat av alla insatta. Sambandet mellan marginal benresorption och CSR kan uttryckas som att ju fler implantat i en behandlingsserie som uppvisar extraordinär marginal benresorption, desto högre blir sannolikheten att CSR påverkas negativt.

Det finns stöd för synen att gränsen för acceptabel marginal benresorption under första året kan sättas vid 3 mm för implantat med benförankringsdel och fäststycke sammanfogade eller tillverkade i en enhet. Likartat stöd finns för hur stor andel i en behandlingsserie som kan tillåtas uppvisa marginal benresorption >3 mm. Av sammanställningar där frekvensfördelningar finns redovisade eller låter sig beräknas för denna typ av implantat kan slutsatsen dras att andelen förväntas hålla sig med god marginal inom ensiffriga procenttal. Tillverkaren Nobel Biocare AB har inte angivit några acceptanskriterier.

Gränsen för godtagbar CSR och i vilken takt den kan tillåtas sjunka över tid har inte fastställts. Aktuella sammanställningar talar dock för att nivån för vad som betraktas som lyckat behandlingsresultat ligger klart över 90% efter de första åren.

Beträffande orsakerna till marginal benresorption kan dessa principiellt indelas i faktorer relaterade till patienten, till själva implantatet och till handhavandet, dvs. insättning och efterföljande behandling. Det får antas att kombinationer av dessa faktorer förekommer i en behandlingsserie och även hos ett och samma fall. Allmänt gäller att det kan vara svårt att fastställa den exakta orsaken, den får ofta anges med någon grad av sannolikhet. Anhopning av marginal benresorption >3 mm i en behandlingsserie kan emellertid tala för att det finns en gemensam förklaring.

Uppgifterna om marginal benresorption och CSR i nedanstående tabell har hämtats från handlingar som ingår i ärendet. Sålunda ingår resultat tagna från rapporten ”Preliminary results from a retrospective study on the NobelDirect one-piece implant” av Lars Sennerby i den s.k. Göteborgsgruppen. Uppföljningstiden varierar mellan en och 18 månader med genomsnittet 10.8. De röntgenbilder som ligger till grund för Sennerbys siffror över marginal benresorption har på Nobel Biocares uppdrag granskats av oberoende radiologisk expertis. Av bilder från ursprungligen 220 implantat bedömdes 170 medge mätningar och resultatet redovisas i tabellen som Reviderad Sennerby.

I tabellen ingår vidare siffror från Nobel Biocares rapport ”Prospective studies on NobelDirect and NobelPerfect one-piece implants” som bygger på 1-årsuppföljningen i företagets prospektiva 3-årsstudie T-106 A+B. Fyra kliniker har deltagit i studien. En av dessa, Klinik 4, har anknytning till den s.k. Göteborgsgruppen och särredovisas i rapporten såväl som i tabellen. I rapporten ingår slutligen och som jämförelsematerial 1-årsdata från studien T-091 där ett av bolagets andra implantat, Brånemark System, använts. Även dessa siffror redovisas i tabellen.

	Sennerby	Reviderad Sennerby	T-106 A+B	Klinik 4	T-091
Antal implantat	220	170	122	67	95
Marginal benresorption, medelvärde(mm)	2.2	1.2	1.40	1.56	1.19
Standardavvikelse (mm)	1.4	2.2	1.44	1.43	0.85
Andel >3mm	30.7 %	15.3 %	14 %	13 %	1 %
CSR	92.8 %	-	98.3 %	-	97 %

Som framgår är procentuella andelen med marginal benresorption >3 mm genomgående tvåsiffrig för NobelDirect och NobelPerfect att jämföras med 1% för Brånemark System i T-091. CSR i T-106 A+B uppfyller höga krav medan 92.8 % i Sennerbys rapport torde uppfattas ligga vid nedre gränsen för det förväntade. Nobel Biocare AB har nyligen kompletterat T-106 A+B med resultat från 2-årsuppföljningen. Den omfattar 62 implantat varav inga från Klinik 4. Andelen implantat med marginal benresorption >3 mm uppgår nu till 8% och CSR till 98% vilket får anses tyda på att benresorptionen i denna grupp åtminstone inte progredierat under andra året. Det är dock Läkemiddelsverkets uppfattning att dessa 2-årsdata trots allt inte undanröjer bilden av att NobelDirect och NobelPerfect i dessa behandlingsserier oväntat ofta är förknippade med tidigt uppträdande förhöjd marginal benresorption.

I frågan om en trolig orsak till den oväntade förekomsten av marginal benresorption >3 mm kan utpekats, gör Läkemiddelsverket följande bedömning. När det gäller faktorer relaterade till patienten finns skäl att anta att de som ingått i ovanstående behandlingsserier inte skiljer sig från det ordinära och att de befunnits lämpade för det valda behandlingskonceptet. Implantaten NobelDirect och NobelPerfect är tillverkade

med benförankringsdel och fäststycke i en enhet och representerar såtillvida en ny konstruktion, men de överensstämmer i materialval, ytbehandling och andra utformningsdetaljer med andra dokumenterat välfungerande implantat från Nobel Biocare AB, exempelvis Brånemark System.

När det gäller handhavandet har både Nobel Biocare AB och Göteborgsgruppen framfört att förklaringen till de avvikande resultaten mycket väl kan ha med enskildheter i förfarandet vid implantation och efterföljande behandling att göra. Läkemedelsverkets finner inget som övertygande motsäger detta.

Det leder uppmärksamheten till användarinstruktionerna. Nobel Biocares ståndpunkt är att de avvikande resultaten beror på att dessa inte följts och man utgår då från att de innehåller den vägledning som krävs. Läkemedelsverket har här följande kommentar. NobelDirect och NobelPerfect är avsedda att användas i ett behandlingskoncept där det kan ifrågasättas om det tillräckligt utprovats innan det sattes på marknaden. När erfarenheter från klinisk tillämpning nu börjar bli tillgängliga, åligger det bolaget att beakta dessa och vidtaga åtgärder så att de nyttiggörs. Nobel Biocare AB uppger att vissa ändringar i manualerna införts men fortfarande saknas exempelvis företagets underhandsuppgift att man får räkna med benresorption till översta gängen i implantatens benförankringsdel. Det behöver inte betyda att just detta haft betydelse för resultaten, men det utgör en påminnelse om att användarinstruktionernas ändamålsenlighet avgörs inte blott av den vägledning de innehåller utan även av den vägledning de saknar.

Läkemedelsverket finner det lämpligt att Nobel Biocare AB fördjupar sin riskanalys rörande handhavandet av de aktuella implantaten med sikte på att i användarinstruktioner, utbildningsaktiviteter och övrig marknadsföring införa modifikationer som framgent minskar sannolikheten för förhöjd marginal benresorption.

I avvaktan på att resultatet av denna process får genomslag är det också lämpligt att Nobel Biocare AB fortsätter iaktta samma återhållsamhet i marknadsföringen av NobelDirect och NobelPerfect som bolaget själv beslutade om i augusti 2006.

Mot bakgrund av ovanstående bedömning och med de angivna åtgärderna från Nobel Biocare ABs sida samt med hänsyn till att bolagets fortlöpande registrering av kundklagomål hittills visat att NobelDirect och NobelPerfect i detta avseende inte skiljer sig från bolagets övriga implantat, finner Läkemedelsverket inte skäl att i dagsläget förbjuda fortsatt utsläppande av de aktuella implantaten på marknaden.

Nobel Biocare AB skall slutligen fortsätta informera Läkemedelsverket om resultaten från pågående studier med de aktuella implantaten och då särskilt med avseende på marginal benresorption och implantatens överlevnad.

Läkemedelsverket har i bedömningen av sakfrågan och i sitt slutliga ställningstagande vägletts av expertgruppens slutsatser.

Beslut i ärendet har fattats av direktören Lennart Philipson. Föredragande har varit handläggaren Sven Jakobson. I den slutliga handläggningen har även gruppchefen Arne Kardell, juristen Ulrika Hörberg och t.f. chefsjuristen Bo Lindström deltagit.

Hur man överklagar:

- till Länsrätten i Uppsala län, se bilaga 1.

På Läkemedelsverkets vägnar

Lennart Philipson

Sven Jakobson

Bilaga 1

Hur man överklagar

Om Ni vill överklaga Läkemedelsverkets beslut skall Ni göra detta skriftligen hos Länsrätten i Uppsala. Överklagandet skall dock lämnas eller sändas till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, och inte till Länsrätten. Ert överklagande skall ha kommit in till Läkemedelsverket inom tre veckor från den dag då Ni fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Om sista dagen för överklagande infaller på en lördag, söndag, helgdag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton räcker det att skrivelsen kommer in nästa vardag.

Ange i skrivelsen vilket beslut Ni överklagar, hur Ni vill att beslutet skall ändras och vilka skäl som finns för ändringen. Ange det diarienummer som finns längst upp till höger på första sidan av beslutet. Lämna även uppgift om namn, postadress och telefonnummer under dagtid. Skrivelsen skall vara undertecknad av Er eller Ert ombud.

Om Läkemedelsverket inte ändrar beslutet på det sätt som Ni begärt, sänder verket överklagandet vidare till Länsrätten för prövning.

Om något är oklart kan Ni vända Er till Läkemedelsverket för ytterligare upplysningar.