

Evaluation Clinique des Stents Actifs

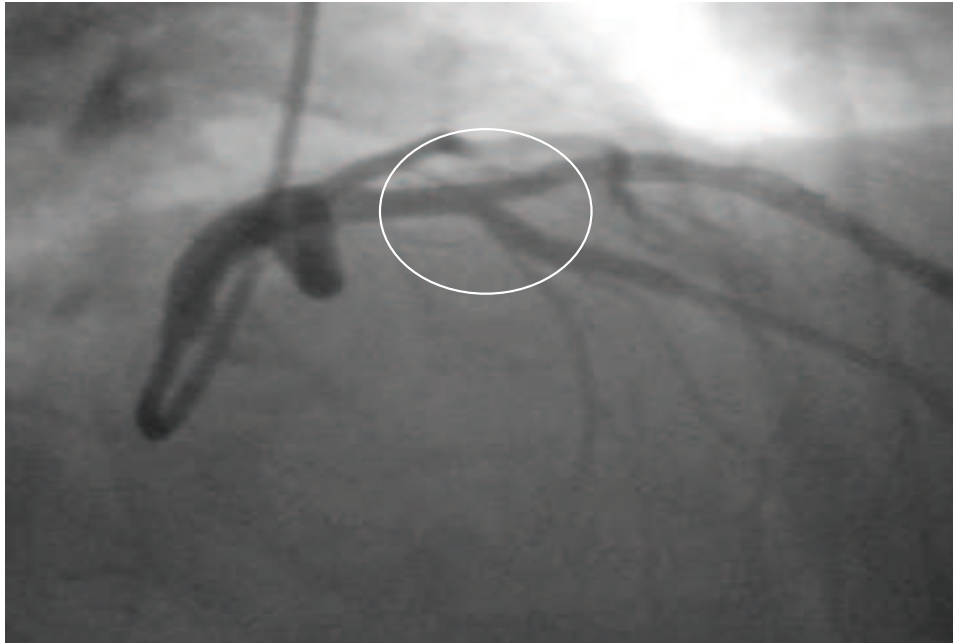
Place des Ballons Actifs

D.Crochet, P.Guérin

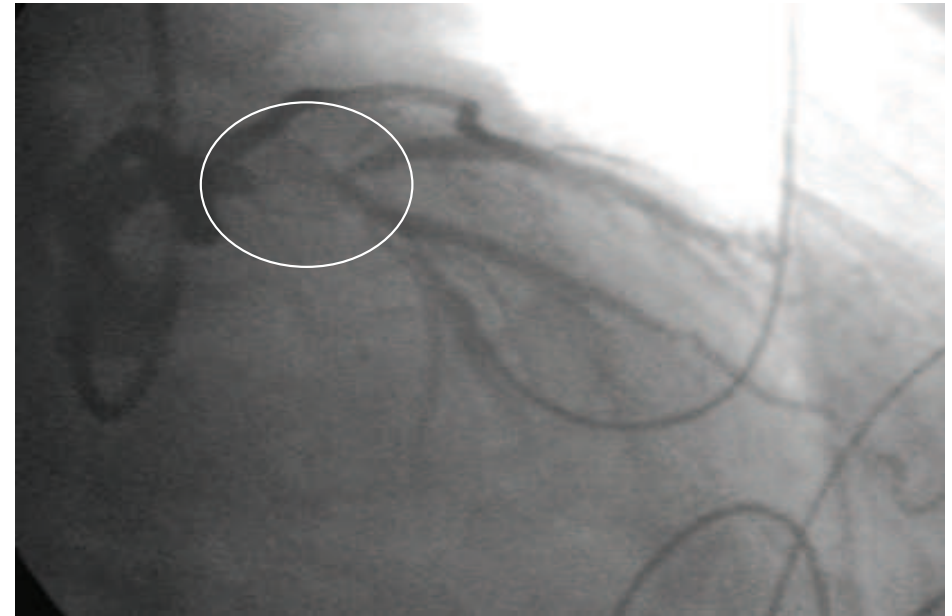
Inserm U915 – l'institut du thorax



Angioplastie Coronaire: le problème de la Resténose



Résultat immédiat

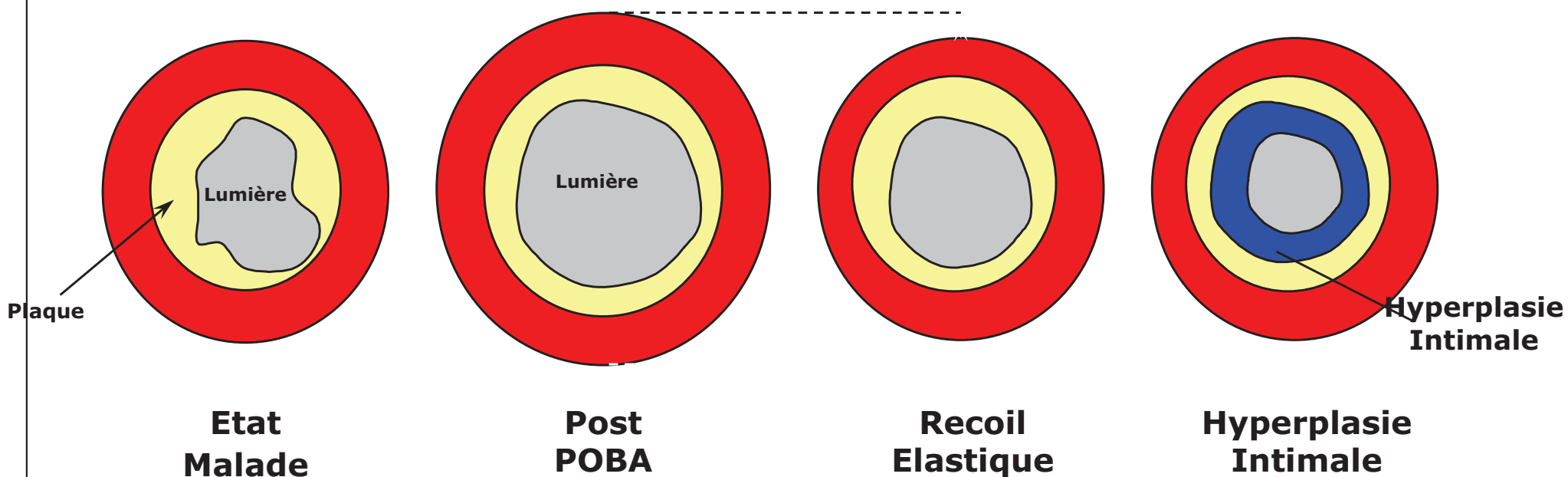


Récidive Angor à M4



Mécanisme de Resténose après Angioplastie au Ballon seul(1977-90)

- Incidence: **40-60%** resténose binaire
 - Recoil élastique
 - Hyperplasie néointimale

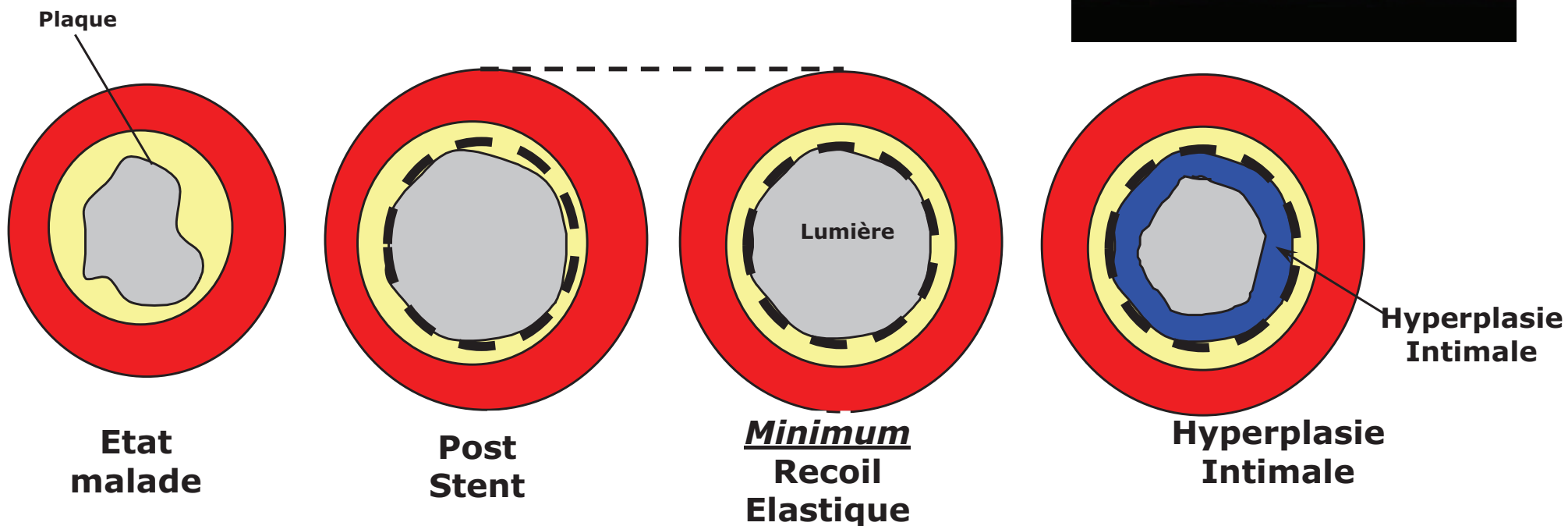
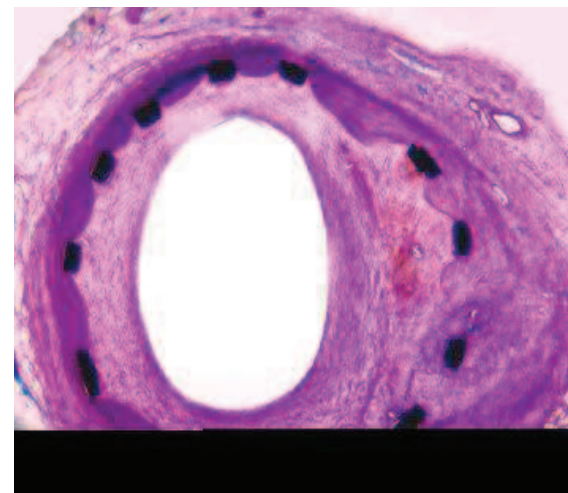




Mécanisme de Resténose après angioplastie avec Stent nu (1991- 2003)

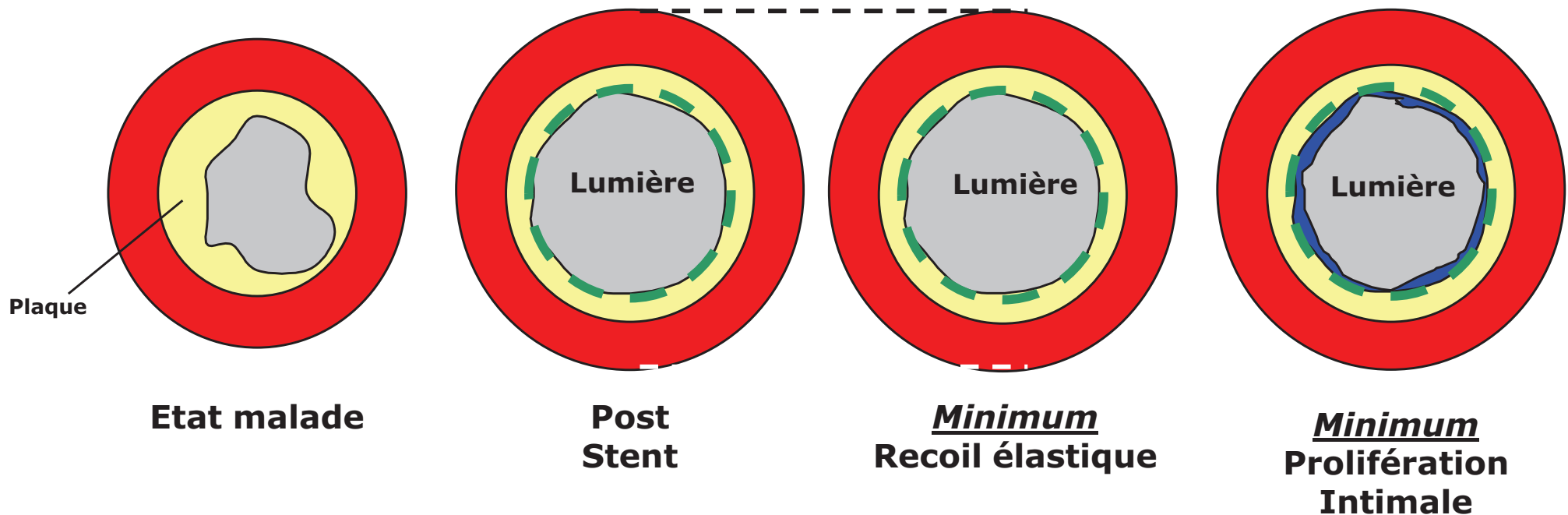
Incidence: **20-30%** resténose binaire

- ~~recoil élastique~~ (*présence du stent*)
- hyperplasie néointimale



La Solution: les Stents recouverts d'un principe actif (2003.....)

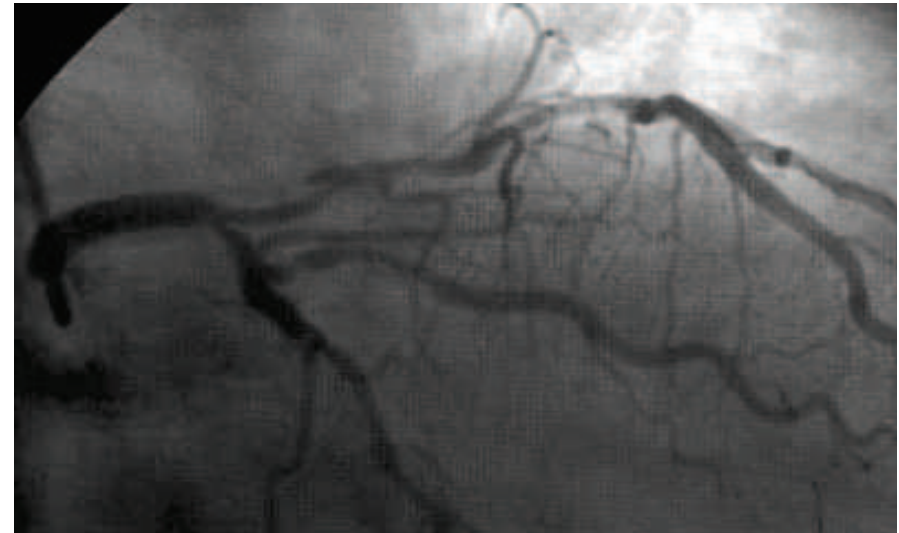
- Le stent supprime le recoil
- Le principe médicamenteux actif limite l'hyperplasie intimale



Lésions à Risque de Resténose

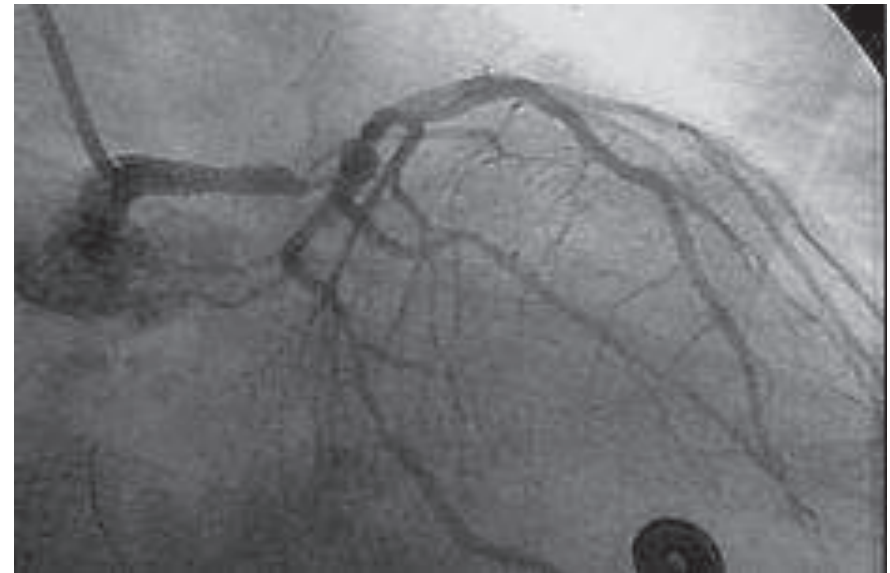
Données Cliniques

- Les patients Diabétiques



Critères Angiographiques

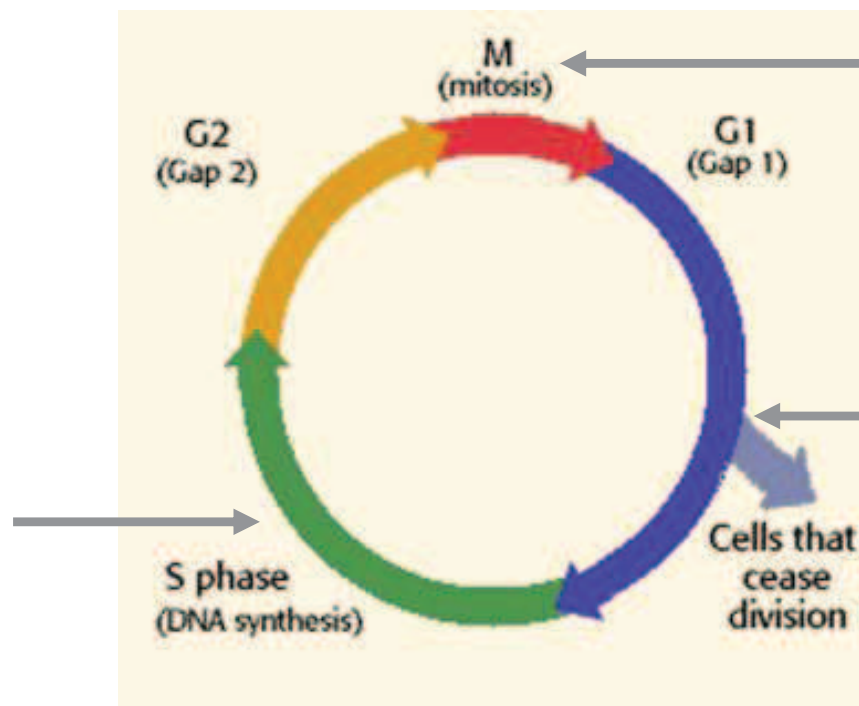
- Les lésions longues: $\geq 15\text{mm}$
- Les vaisseaux $\leq 3\text{mm}$
- Les interdits de la resténose:
TCG
- Les occlusions coronaires
- Les pontages veineux
coronaires





Mécanisme d'Action des Principes Actifs sur le Cycle Cellulaire

**ActinomycineD
(ADN)**



**Paclitaxel
(microtubules)**

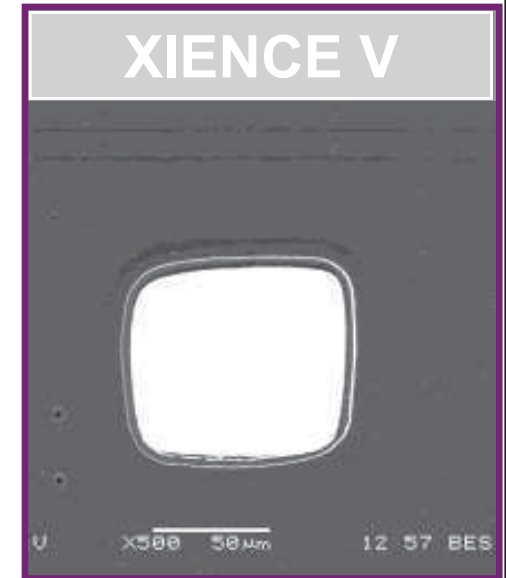
Sirolimus

Everolimus

Zotarolimus

Biolimus

Stents Actifs Première Génération: mailles, Principe actif et polymère



Strut Thickness:
140 μm
Polymer Thickness:
13.7 μm

Strut Thickness:
97 μm
Polymer Thickness
17.8 μm

Strut Thickness:
91 μm
Polymer Thickness
4.8 μm

Strut Thickness
81 μm
Polymer Thickness
7.8 μm

Sirolimus

Paclitaxel

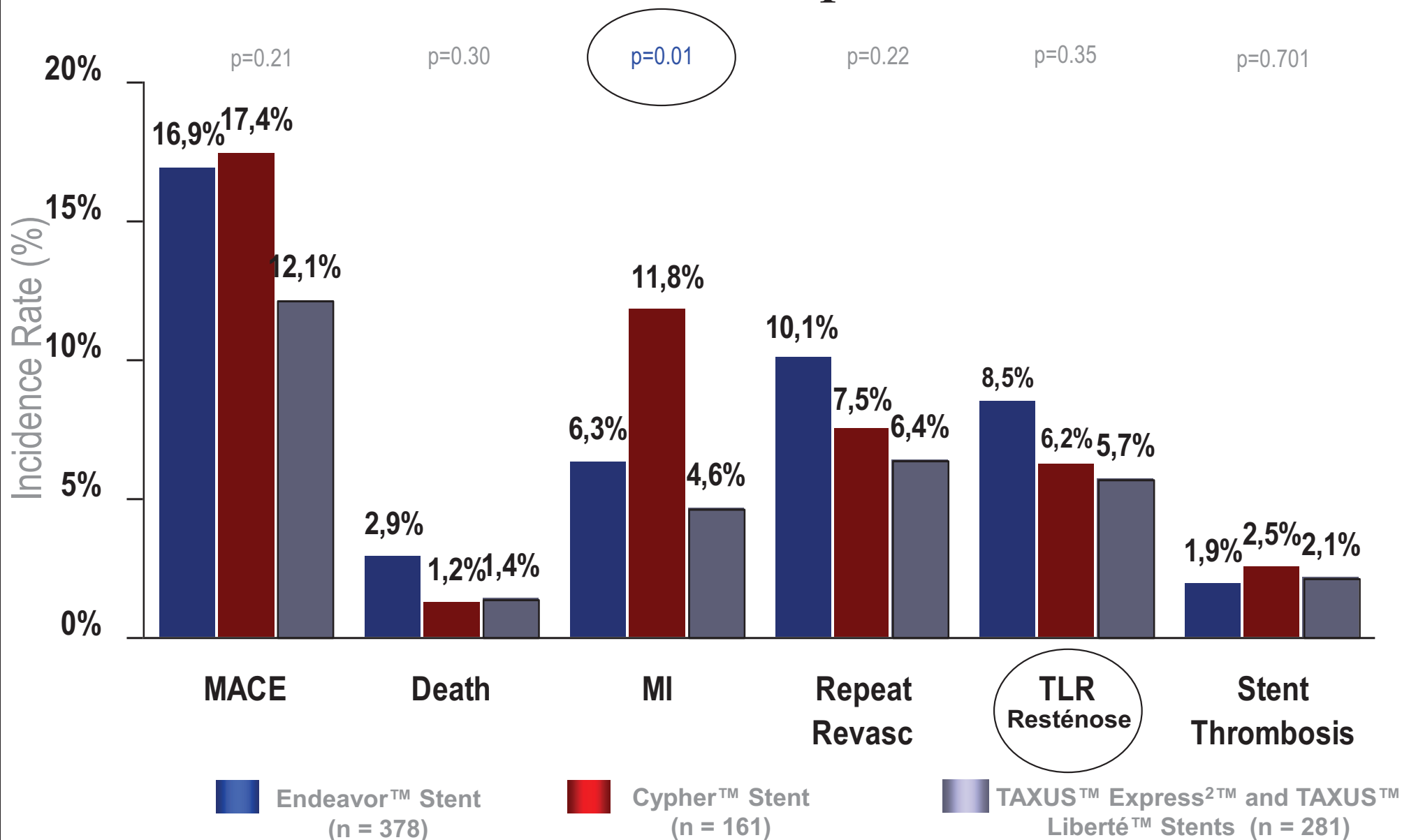
Zotarolimus

Everolimus



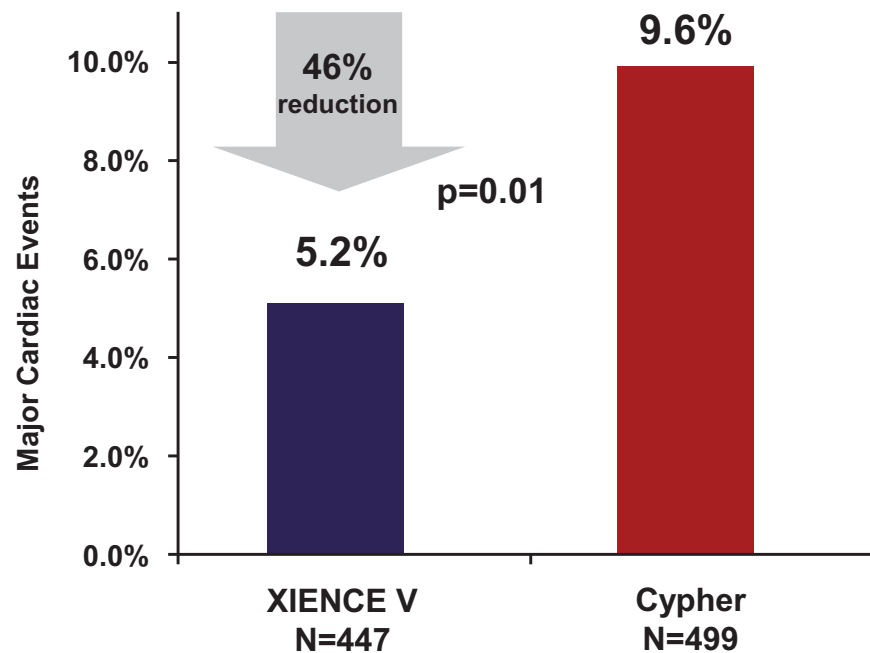
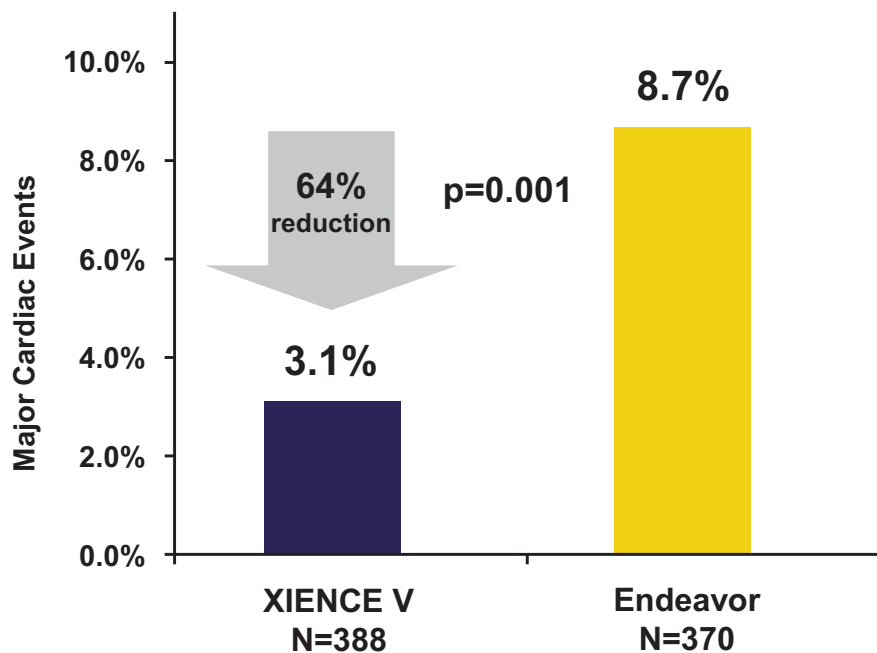
Etude FAME sur les Stents Actifs

Résultats cliniques à 1 an





Stent à l'Everolimus versus Endeavor-Cypher: Résultats cliniques à 1 an



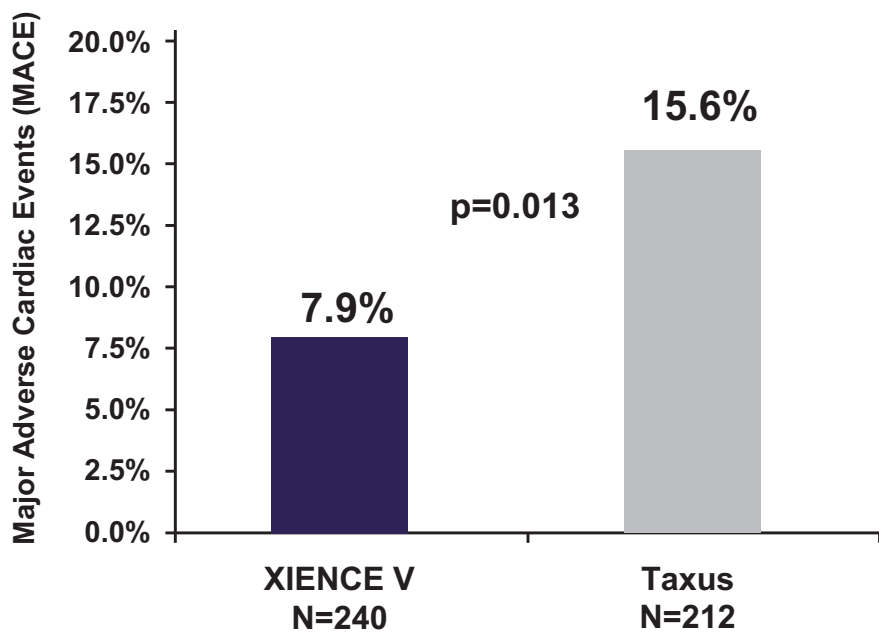
Major Cardiac Events = Cardiac death, myocardial infarction and target vessel revascularization

Source: G Richardt. One-year Clinical Outcomes from the ProEnCy Study. PCR 2011.



Stent à l'Everolimus versus Taxus: Résultats Cliniques à 2 ans

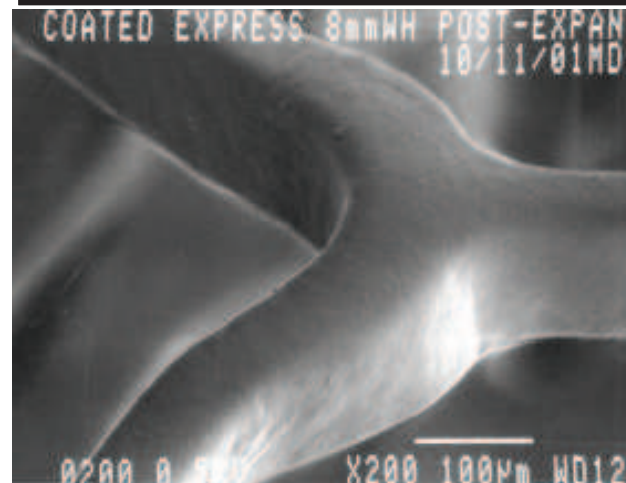
COMPARE AMI : MACE Rate at 2 Year



MACE = All cause mortality, non-fatal MI and ischemic driven Target Vessel Revascularization

Source: Dr. E. Kedhi, COMPARE AMI 2-year results presentation, TCT 2010

Taxus Liberté



3.0%

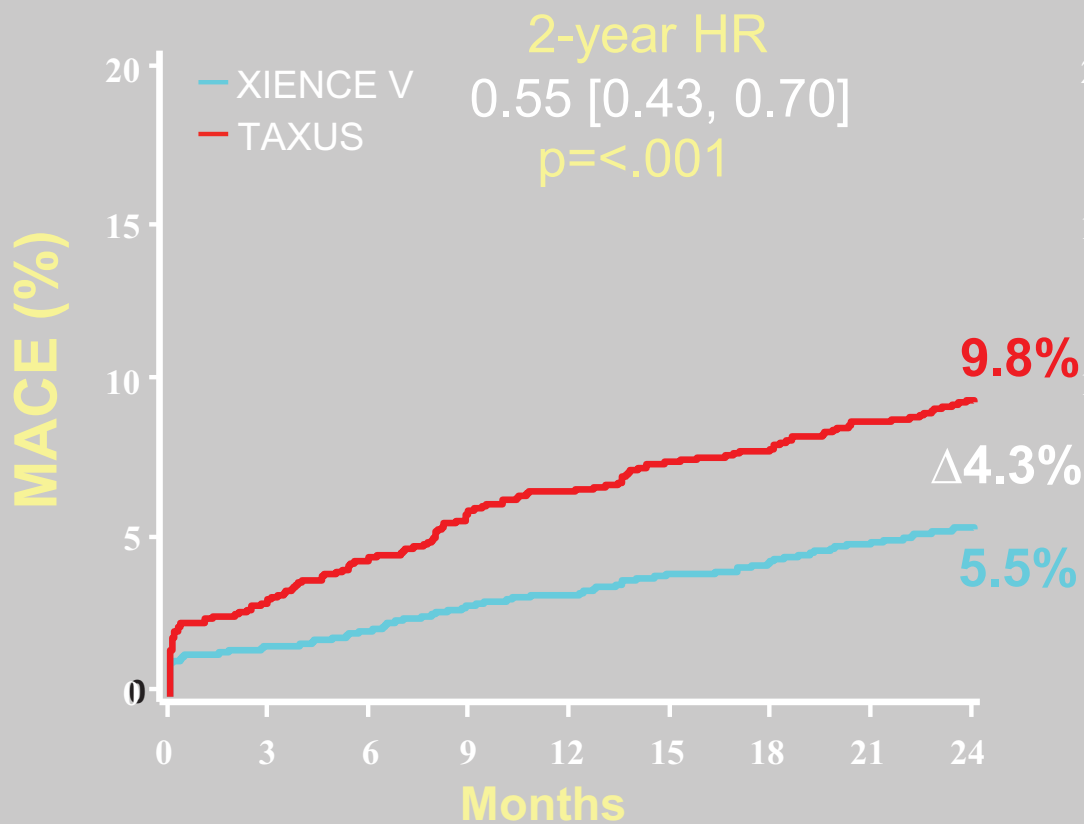
Xience V



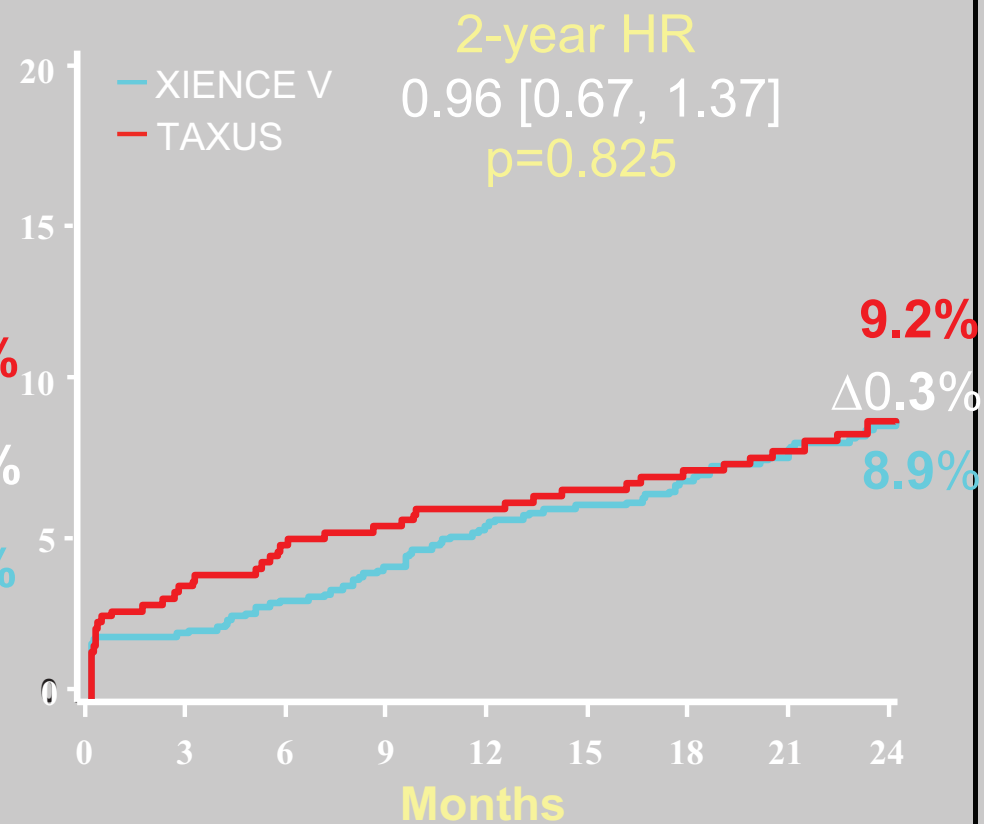


Evenements Cliniques observés à 2 ans chez le diabétique après implantation de Xience versus Taxus

No Diabetes



Diabetes



Number at Risk

| | | | | | |
|----|------|------|------|------|------|
| XV | 2497 | 2426 | 2356 | 2285 | 1967 |
| T | 1472 | 1388 | 1336 | 1295 | 1164 |

Number at Risk

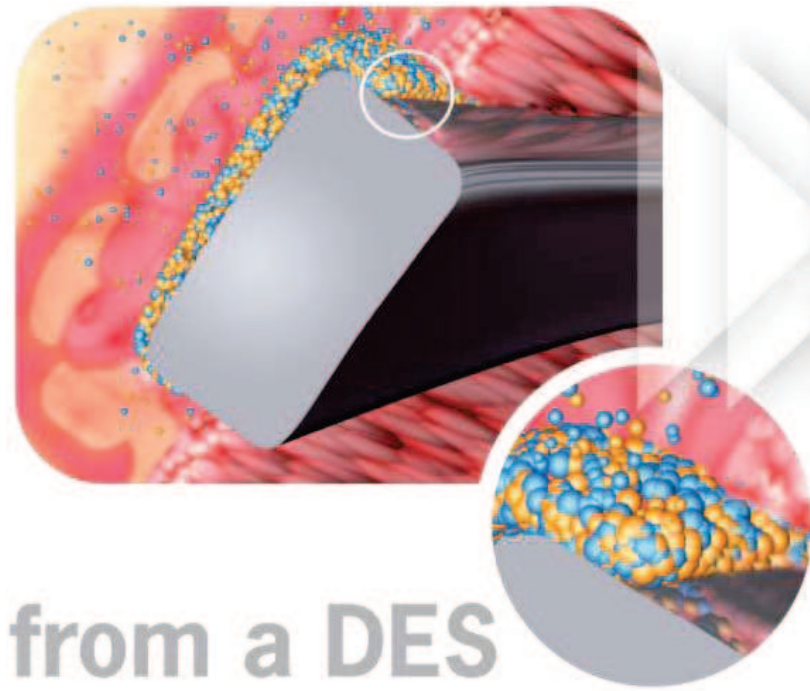
| | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 958 | 906 | 864 | 837 | 698 |
| | 532 | 492 | 477 | 463 | 388 |

P_{interaction} = 0.003

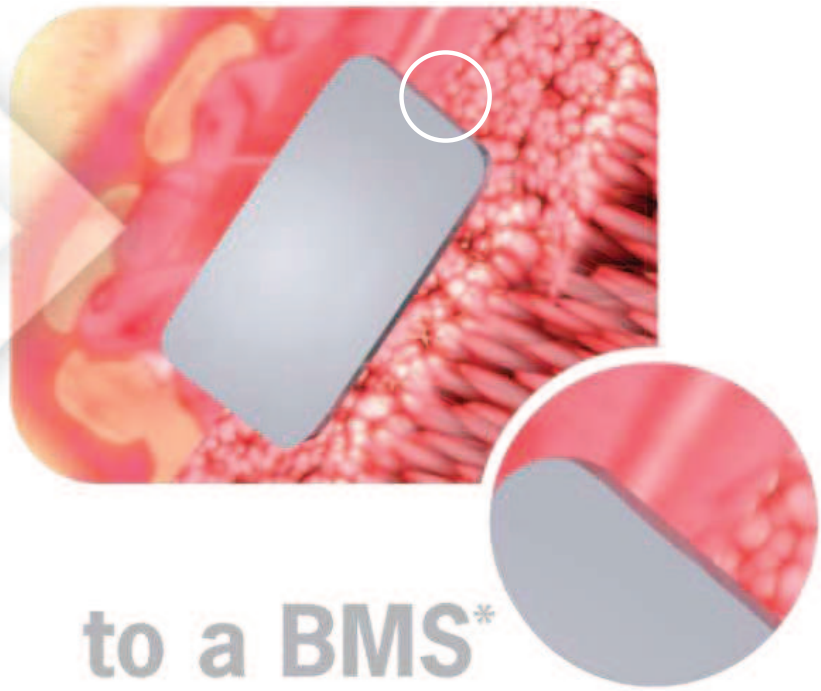
MACE = cardiac death, All MI, or ischemia-driven TLR



BioMatrix Flex™ : un Stent actif avec polymère Biodégradable

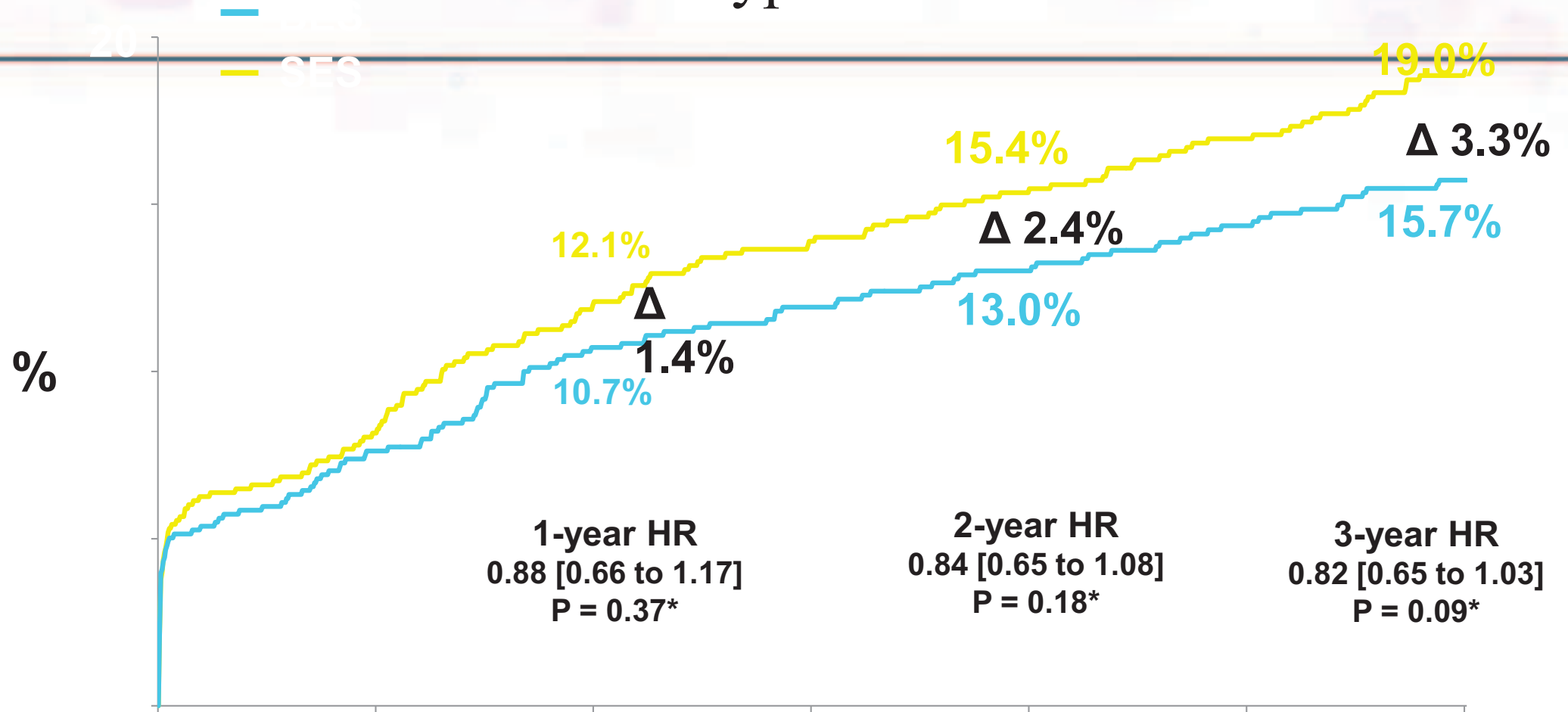


from a DES



to a BMS*

Evènements Cliniques à 3 ans: Comparaison Biomatrix-Cypher



Number at risk

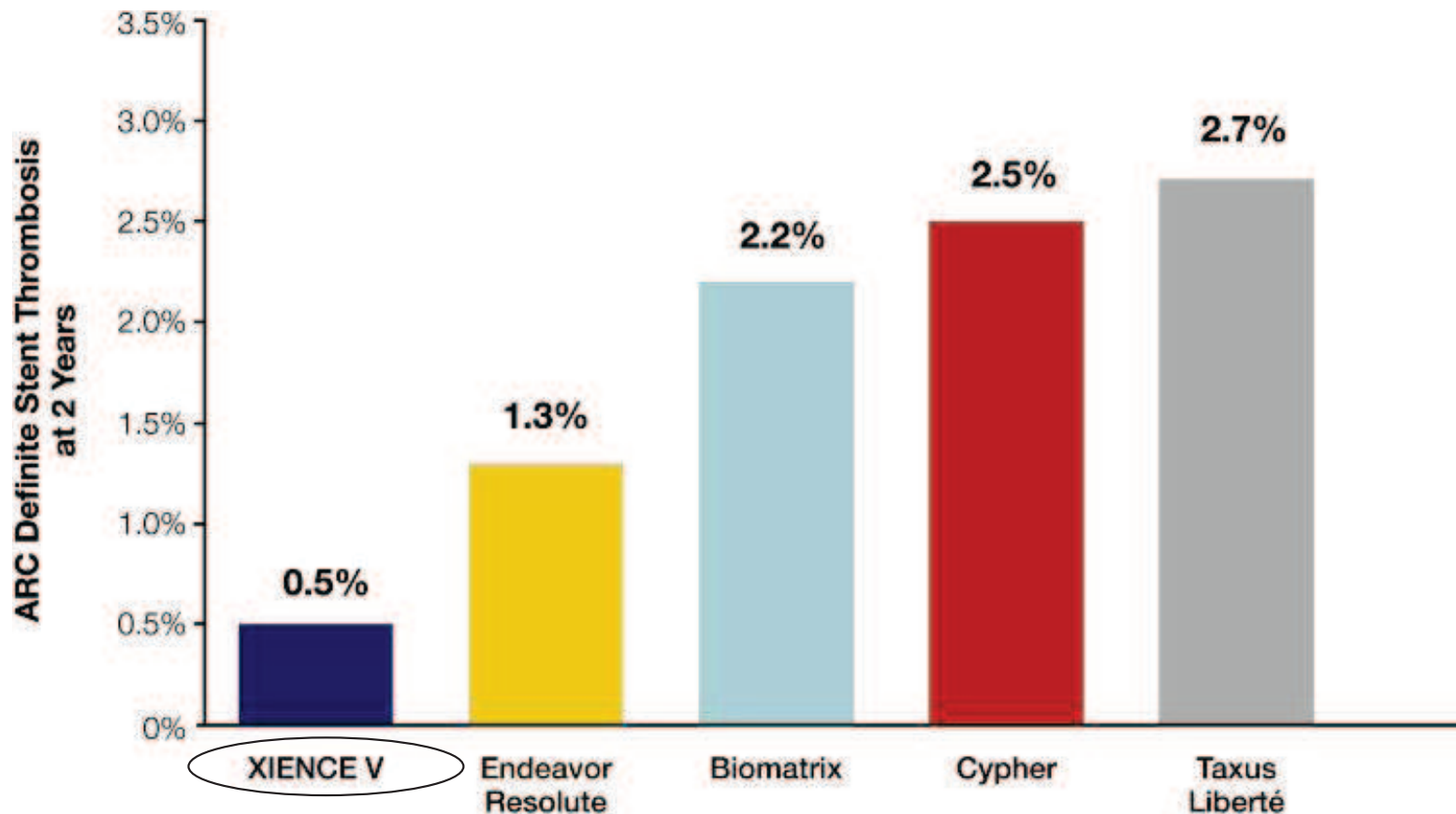
| | 0 | 12 | 24 | 36 |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| BES | 857 | 851 | 761 | 743 |
| SES | 850 | 846 | 749 | 732 |

Months

* P values for superiority
MACE = Cardiac Death, MI, or Clinically-Indicated TVR
Serruys P.W., oral presentation, TCT 2010



Thrombose de Stent survenant dans les 2 ans après implantation



Source: S Silber et al. Unrestricted randomized use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *The Lancet*. April 9, 2011; 377:1241-47.



Remboursement des Stents Actifs: Conditions d'éligibilité

Patient ou Lésions à Haut Risque de Resténose

- Diabétique
- Lésion longue, artère < 3mm, occlusion chronique....

Stent labellisé par organisme compétent ou tutelle sur les résultats des Etudes Cliniques

- Niveau 1: LPPR
- Niveau 2: HAS
- Niveau 4: Service médical justifié

STENTS ACTIFS: 50% des Stents implantés en France



INDICATION DES STENTS ACTIFS

Mise à jour août 2011

Pluri-Tronculaire

Mono-Tronculaire

Discussion médico-chirurgicale

Cas particuliers

Cas général

Cas général

Cas particuliers

Sténose isolée du Tronc commun non protégée

Patients à haut risque de resténose

Patients à haut risque de resténose

Occlusion coronaire total

1^{er} resténose intrastent (nu)

IVA prox

Vx < 3 mm

diabétiques

Vx < 3 mm

Lésion > 15 mm

diabétiques

Stent nu

IDM ST+ < 72h

HAS
Cypher, Cypher select

HAS
Taxus, Cypher, Cypher select

LPPR
Cypher select +

LPPR
Taxus liberté, Taxus Element, Cypher select +, Endeavor, Endeavor Sprint, Xience V, Xience Prime, Promus, Promus Element

LPPR
Cypher select +, Taxus liberté, Taxus Element

LPPR
Nobori, Biomatrix*, Promus*, Endeavor*, Xience*, Taxus*, Cypher*
* Gamme complète

HAS
Cypher, Cypher select

LPPR
Taxus*, Cypher select
* Gamme complète

LPPR
Taxus*, Cypher*

LPPR
Taxus, Cypher, Cypher select

Dans les autres situations = stents nus ou Justification Médicale (SMJ)

- Publication internationale avec comité de lecture
- Avis d'une société savante
- limites techniques dimensionnelle (ex TCG 4mm et Cypher 3.5)

HAS
Taxus, Taxus liberté, Taxus Element, Cypher, Cypher select, Cypher select +, Xience V, Xience Prime

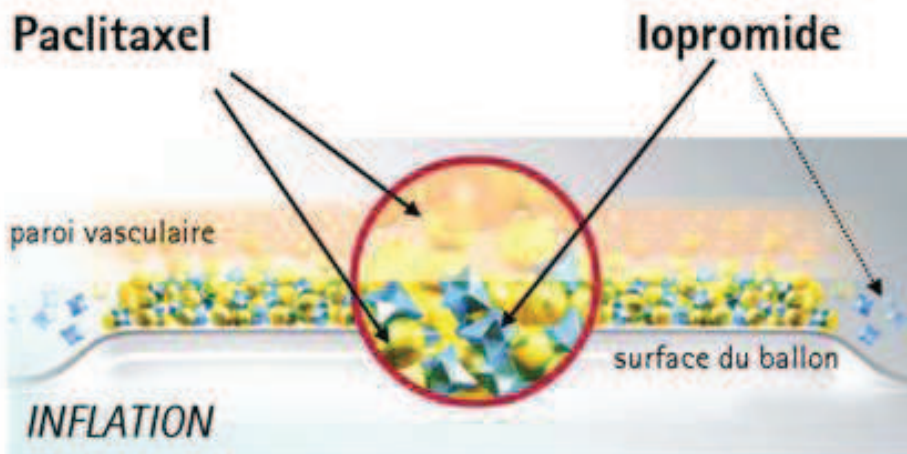


Arbre décisionnel de la bonne utilisation des Stents Actifs pour Remboursement....

1. Caractère évolutif permanent du Référentiel en fonction des résultats cliniques avec évaluation par les commissions Ad Hoc
2. Décalage entre « l'état de l'Art » et l'introduction de nouvelles indications labellisées
3. Multiplicité des stents avec indications spécifiques
4. Multiplicité des références
5. Modification des gammes de produits chez les constructeurs liées aux restructurations
6. **Des STENTS NUS sont implantés dans 50% des angioplasties
QUE FAIRE DES RESTENOSES ?**

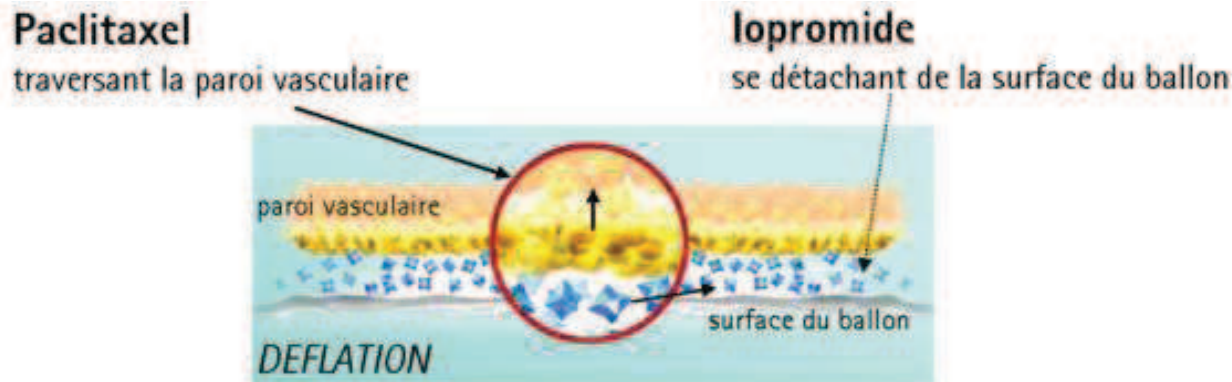


le Concept du Ballon Actif? Mécanisme de diffusion du Principe Actif



L'efficacité de la diffusion du principe actif est basée sur la combinaison de ces deux composants : la matrice hydrophile (soluble dans un liquide aqueux) libère le Paclitaxel lors de l'inflation du ballon ...

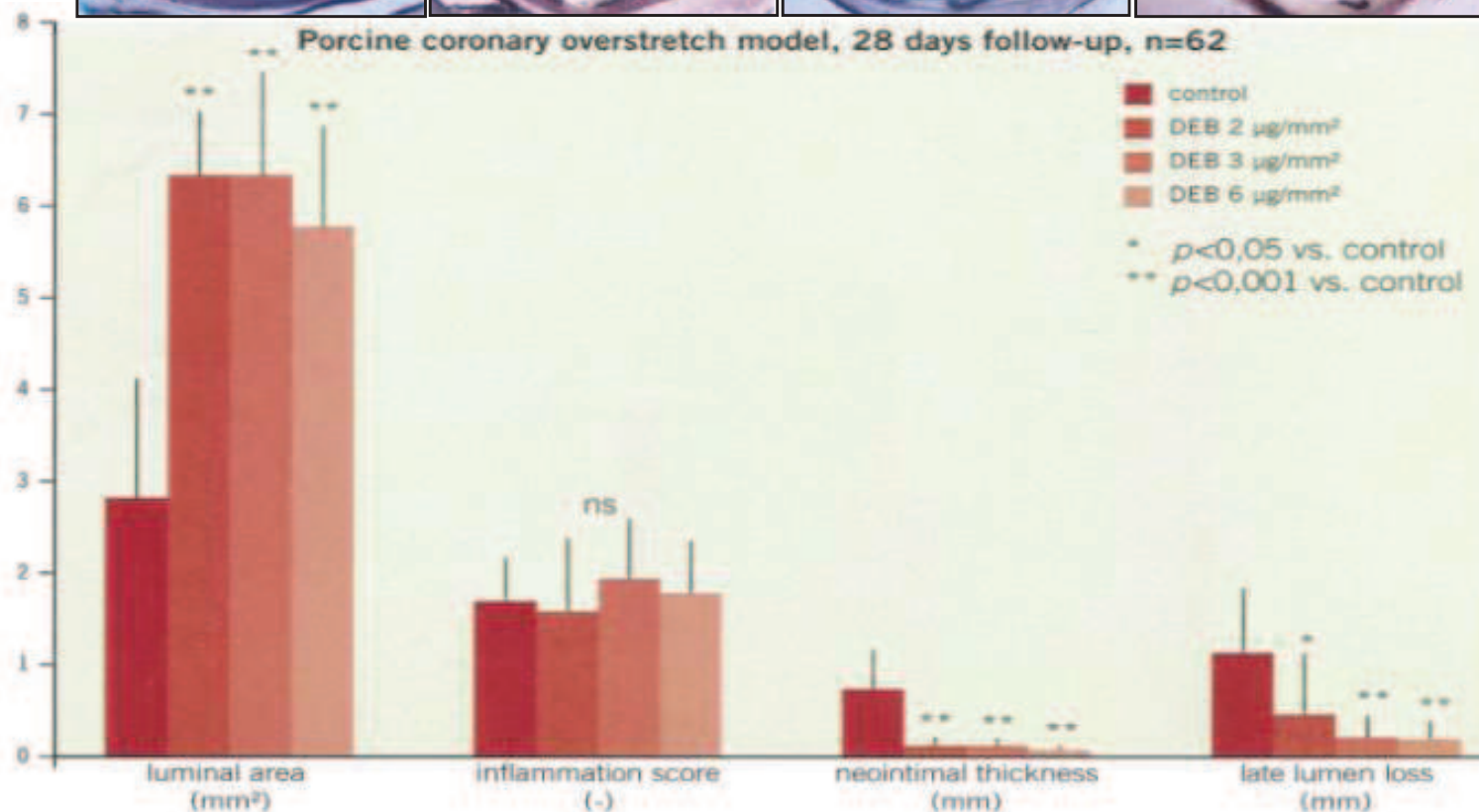
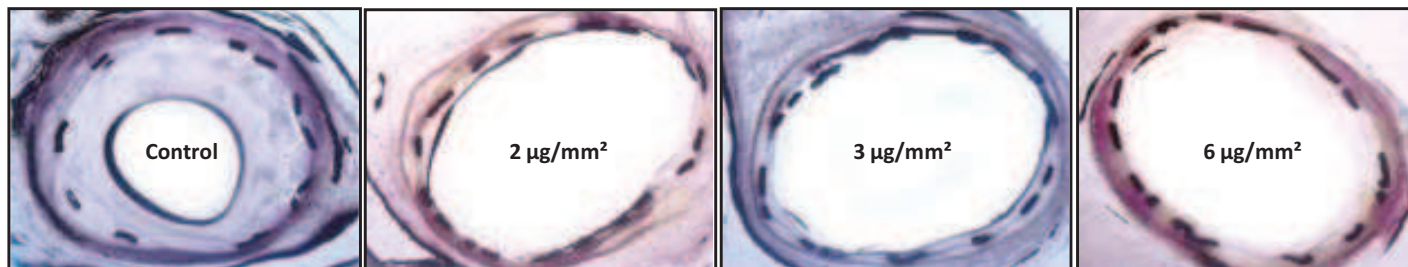
... Une fois libéré, les propriétés lipophiles du Paclitaxel (forte affinité pour les lipides) lui permettent de traverser la paroi vasculaire; il diffuse alors vers les cellules musculaires lisses afin de réduire leur prolifération.





Concentration efficace : $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$

Résultats histomorphométriques et analyse QCA à 28 jours

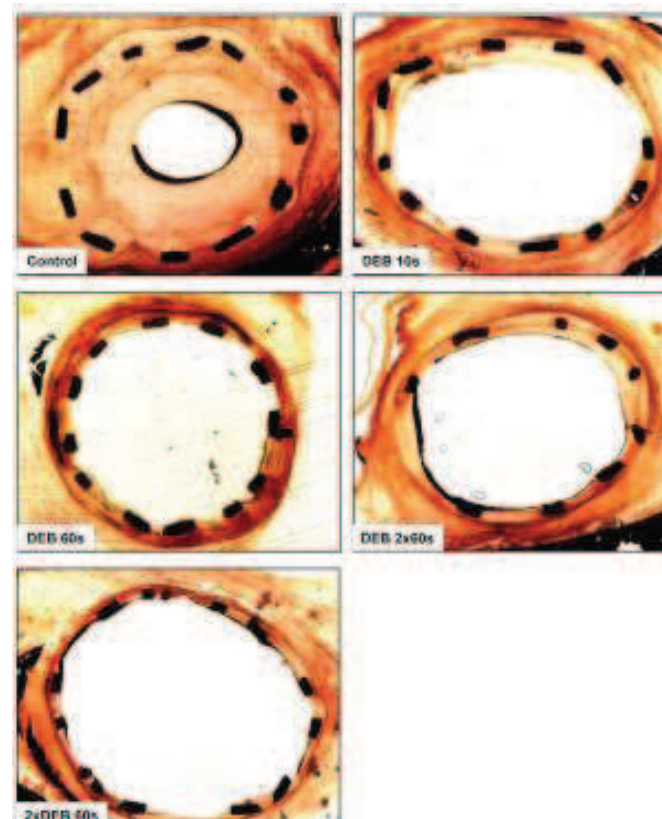
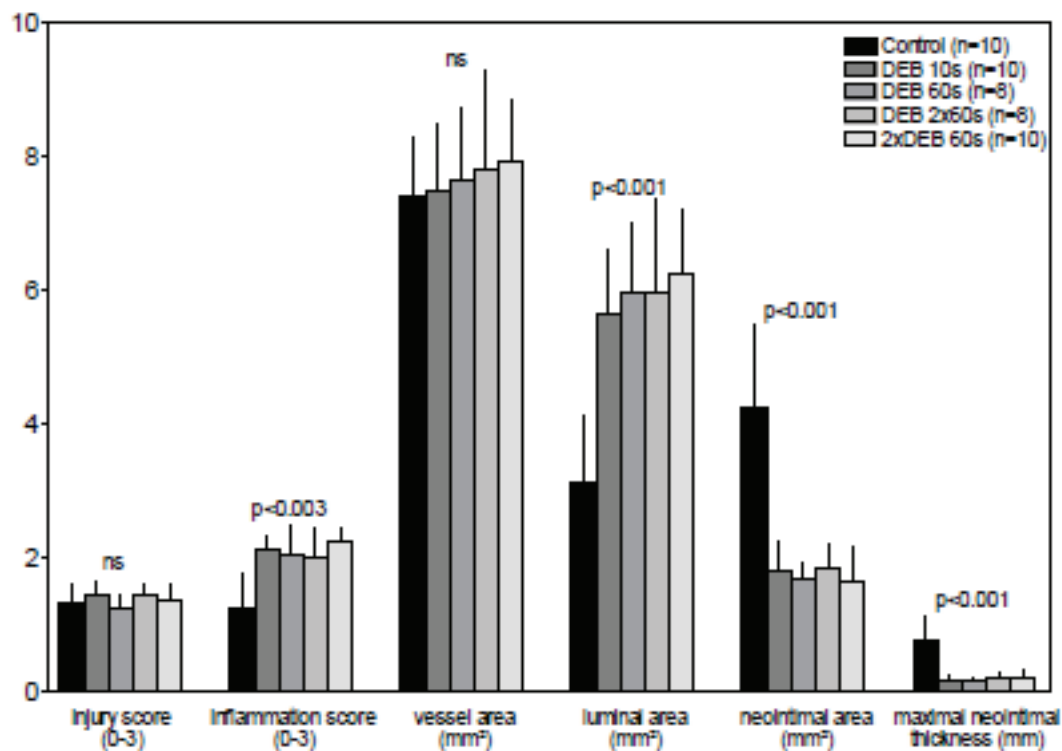


- Réduction significative de la prolifération néointimale pour une concentration $\geq 3\mu\text{g}/\text{mm}^2$
- Pas d'augmentation de l'inhibition néointimale avec concentration à $6\mu\text{g}/\text{mm}^2$

Cremers et al., Eur Heart J 2008; 29: 338



Temps d'exposition court au paclitaxel dans l'inhibition de la resténose



- Temps d'exposition court du ballon actif est suffisant pour inhiber la resténose dans le modèle animal.
- le ballon actif relargue le paclitaxel rapidement durant les premières secondes de l'inflation.



PACCOATH ISR I / II: Resténose intra-stent traitée par Ballon actif vs Ballon standard

- **2 études randomisées double-aveugle, multicentriques**
- Protocole identique pour les 2 études avec 108 patients au total:
 - Paccocath ISR I : 52 patients
 - Paccocath ISR II : 56 patients

Objectif

- Efficacité et sécurité du ballon actif dans le traitement des **resténoses de stent nu** versus ballonnet nu

•

Critères d'évaluation

- Late Loss à 6 mois / Resténose angiographique
- MACE à 6, 12 et 36 mois



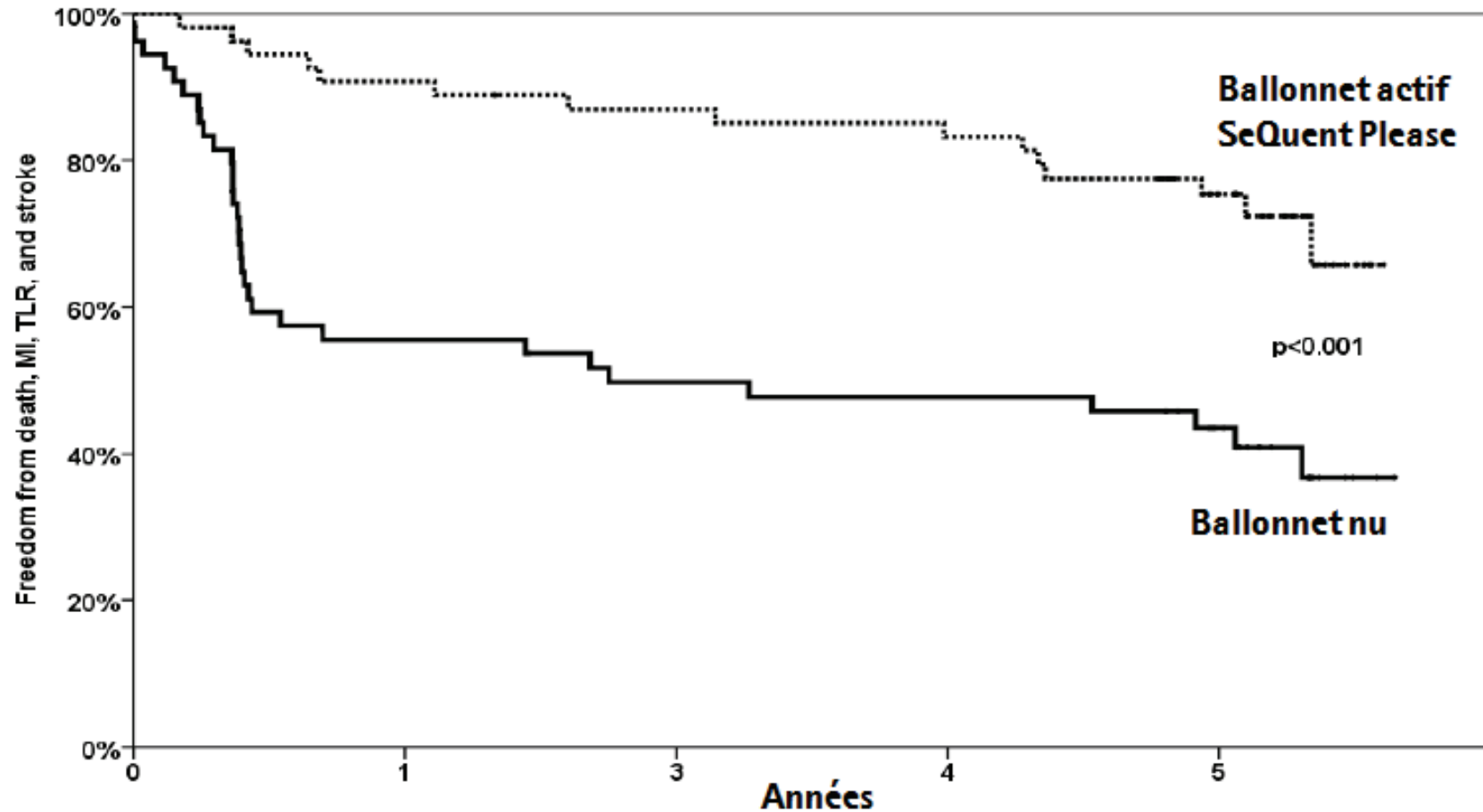
PACCOATH ISR I/II

Morphométrie basée sur les suivis angiographiques à 6 mois

| | Ballon sans revêtement | Ballon actif | p |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| N | 54 | 54 | |
| Suivi angiographique complété | 49 (91 %) | 47 (87 %) | 0.944 |
| Diamètre du vaisseau | | | |
| In-stent | 1.53 ± 0.81 mm | 2.30 ± 0.62 mm | 0.003 |
| In-segment | 1.50 ± 0.79 mm | 2.23 ± 0.57 mm | 0.004 |
| Perte tardive | | | |
| In-stent | 0.81 ± 0.79 mm | 0.14 ± 0.46 mm | 0.001 |
| In-segment | 0.80 ± 0.79 mm | 0.11 ± 0.44 mm | 0.001 |
| Taux de resténose binaire | | | |
| In-stent | 24 (49 %) | 3 (6 %) | 0.001 |
| In-segment | 25 (51 %) | 3 (6 %) | 0.001 |



PACCOATH ISR I / II : Courbe Kaplan-Meier des Evènements Cliniques sur 6 ans





PEPCAD II – Resténose Intra Stent (ISR): Comparaison Ballon actif Taxus vs Stent Actif Taxus

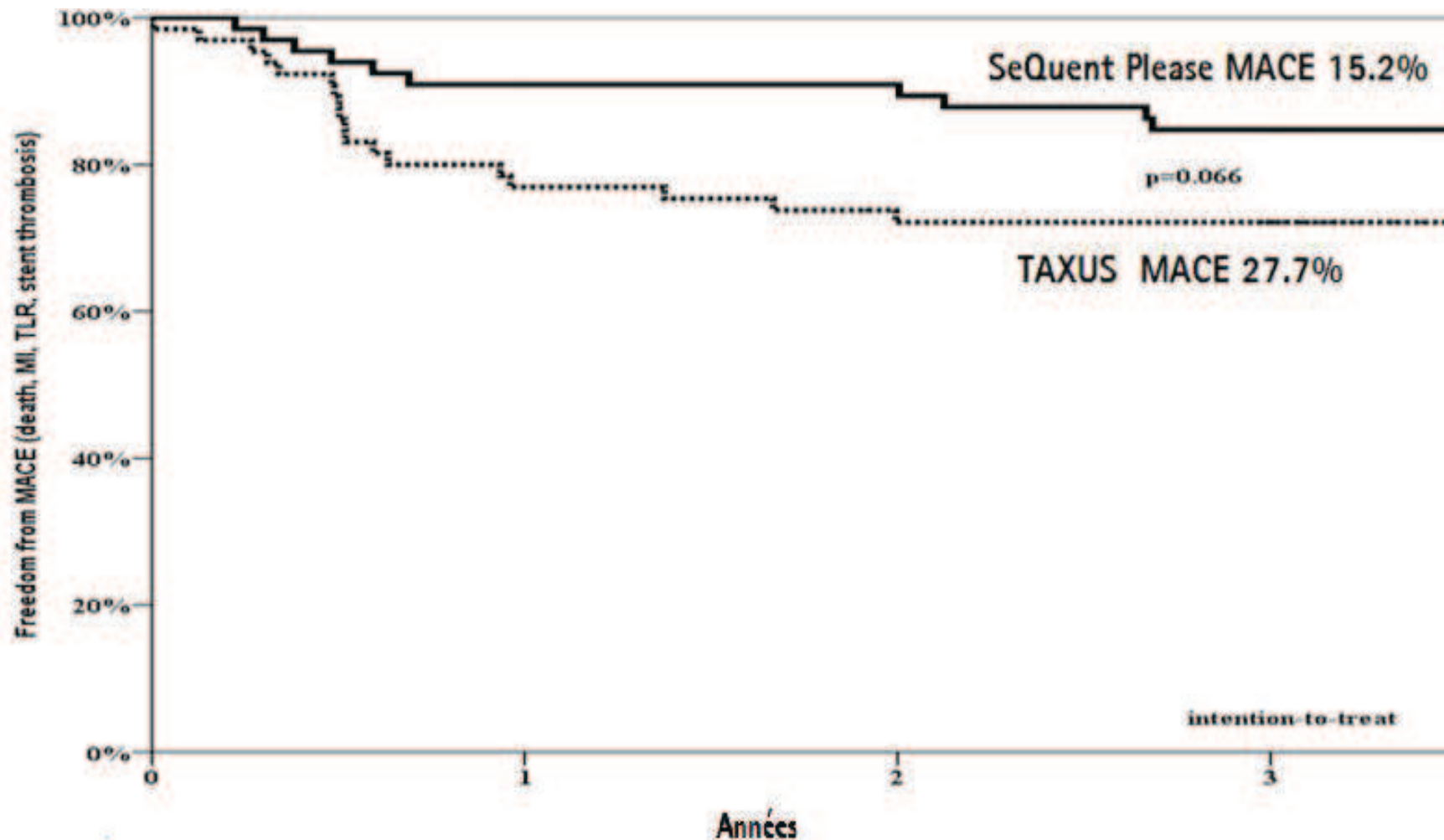
- **Etude pilote randomisée** (131 patients)
- **Évaluation de la sécurité et de l'efficacité du ballon actif SeQuent® Please dans le traitement des resténoses de stent nu par comparaison au **stent actif TAXUS****
- Critères d'évaluation
 - Late Loss à 6 mois / Resténose angiographique
 - MACE à 6, 12 et 36 mois
 - Unverdorben et al., Circulation 2009; 119:2963-2964
 - Sinning et al., Clin Res Cardiol 2011 100:553-560

PEPCAD II – Résultats angiographiques et cliniques

| | | SeQuent Please | Taxus stent | p |
|---------------------------------|-----------|----------------|-------------|-------|
| N | | 66 | 65 | |
| LLL in-stent | à 6 mois | 0.19 ± 0.39 | 0.45 ± 0.68 | 0.01 |
| Resténose binaire intra-segment | à 6 mois | 7% | 20.3% | 0.06 |
| TLR | À 12 mois | 6.3% | 15.4% | 0.15 |
| | À 3 ans | 7.6% | 18.5% | 0.055 |
| MACE | À 12 mois | 9.1% | 21.5% | 0.08 |
| | À 3 ans | 15.2% | 27.7% | 0.062 |



PEPCAD II : Courbe Kaplan-Meier des évènements MACE sur 3 ans





Recommandations de l'ESC 2010 : dans le traitement de la Resténose intra-Stent nu

Table 33 Recommendations for specific percutaneous coronary intervention devices and pharmacotherapy

| | Class ^a | Level ^b | Ref. ^c |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| FFR-guided PCI is recommended for detection of ischaemia-related lesion(s) when objective evidence of vessel-related ischaemia is not available. | I | A | 15, 28 |
| DES ^d are recommended for reduction of restenosis/re-occlusion, if no contraindication to extended DAPT. | I | A | 45, 46, 55, 215 |
| Distal embolic protection is recommended during PCI of SVG disease to avoid distal embolization of debris and prevent MI. | I | B | 171, 213 |
| Rotablation is recommended for preparation of heavily calcified or severely fibrotic lesions that cannot be crossed by a balloon or adequately dilated before planned stenting. | I | C | — |
| Manual catheter thrombus aspiration should be considered during PCI of the culprit lesion in STEMI. | IIa | A | 204–208 |
| For PCI of unstable lesions, i.v. abciximab should be considered for pharmacological treatment of no-reflow. | IIa | B | 55, 209, 212 |
| Drug-eluting balloons ^d should be considered for the treatment of in-stent restenosis after prior BMS. | IIa | B | 174, 175 |
| Proximal embolic protection may be considered for preparation before PCI of SVG disease. | IIb | B | 214 |
| For PCI of unstable lesions, intracoronary or i.v. adenosine may be considered for pharmacological treatment of no-reflow. | IIb | B | 209 |
| Tornus catheter may be used for preparation of heavily calcified or severely fibrotic lesions that cannot be crossed by a balloon or adequately dilated before planned stenting. | IIb | C | — |



Points-Clés à retenir

- **Les stents actifs** sont réservés aux patients et lésions à risque de resténose selon un référentiel évolutif
- **Les stents nus (passifs)** sont majoritairement utilisés et font l'objet d'une recherche active qui améliore encore la performance du matériel....
- La mise à jour du référentiel d'indications des DM, le référencement du matériel, le suivi des implantations pour le remboursement et les contrôles de l'assurance maladie..... **un véritable casse-tête pour le couple Pharmacien- cardiologue interventionnel.**
- **Les enjeux financiers pour un établissement de santé** conduit à mettre en place une véritable stratégie dans le choix des DM tenant compte aussi des restructuration des Fabricants