



## « BALLON ACTIF : RETOUR VERS LE FUTUR »

Dr Georgios Sideris Et Dr Benoit Merat, Lariboisière, Paris (AP-HP)

- 1) Introduction : du ballonnet au ballon actif
- 2) Une nouvelle génération de ballon actif
- 3) Les (dernières) données cliniques dans la resténose intra-stent (RIS)
- 4) Quid de la préparation de la lésion? Retour d'expérience d'une série à Lariboisière.

- 1) Introduction : du ballonnet au ballon actif**
- 2) Une nouvelle génération de ballon actif
- 3) Les (dernières) données cliniques dans la resténose intra-stent (RIS)
- 4) Quid de la préparation de la lésion? Retour d'expérience d'une série à Lariboisière.

# Histoire de l'angioplastie coronaire

## 1. Ballonnet

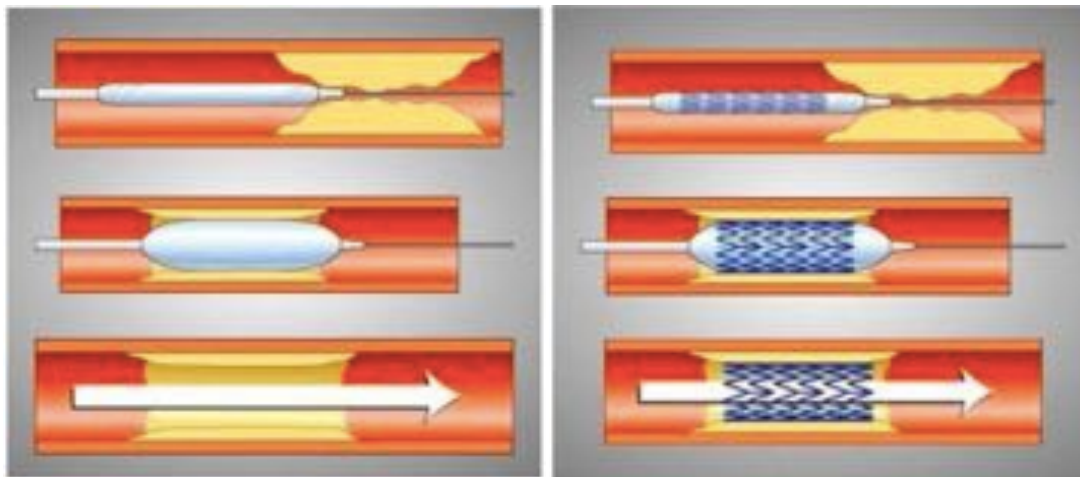
Dr Gruentzig  
À Zurich

1977

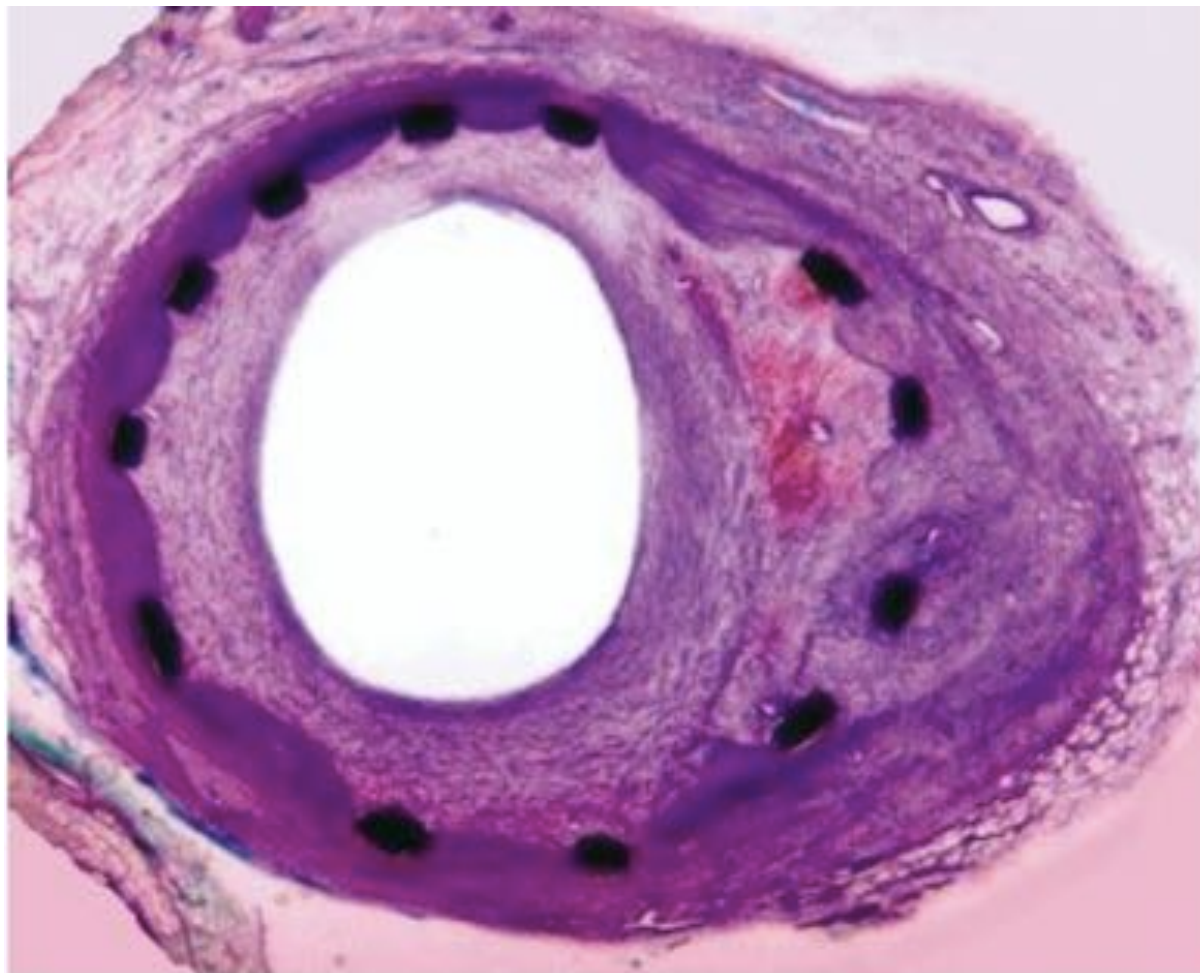
## 2. Stent nu

Développé par les  
Dr Palmaz et Schatz  
Implanté par Dr Puel à  
Toulouse

1985 - 1986



# Problème : Hyperplasie néo-intimale



*D'après Bonaventura*

# Histoire de l'angioplastie coronaire

## 1. Ballonnet

Dr Gruentzig  
À Zurich

1977

## 2. Stent nu

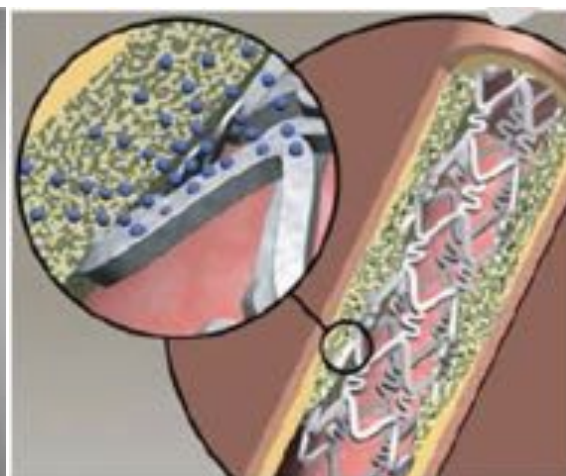
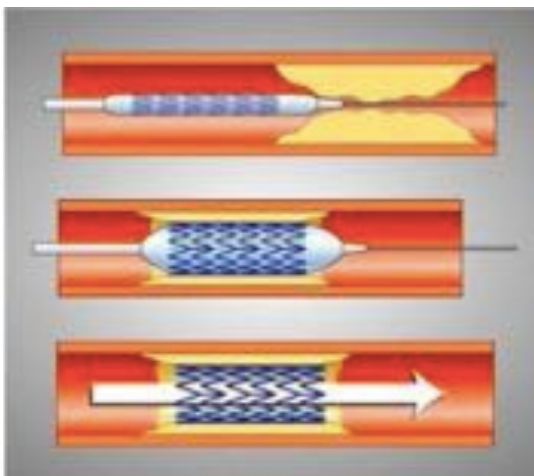
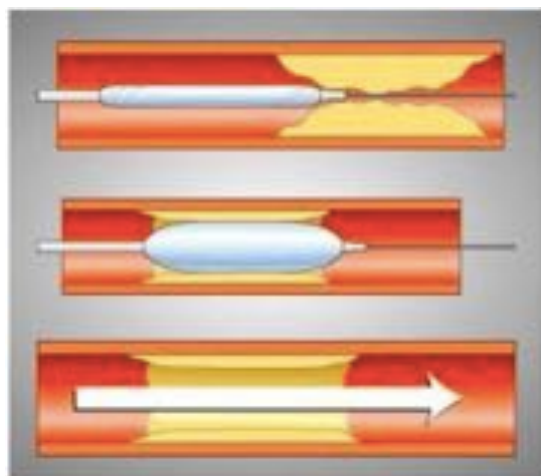
Développé par les  
Dr Palmaz et Schatz  
Implanté par Dr Puel à  
Toulouse

1985 - 1986

## 3. Stent actif

Dr Souza  
À Sao Paulo

1999



# Incidence de la RIS

- Taux de resténose binaire à 9-12 mois
  - Environ 30% avec les stents nus

*Moses et al, NEJM 2003*

*Stone et al, NEJM 2004*

- Environ 5-10 % avec les stents actifs de 1<sup>ère</sup> génération

*Moses et al, NEJM 2003*

*Morice et al, JAMA 2006*

- Environ 5% avec les stents actifs de 2<sup>ème</sup> génération »

*Nikolsky et al, AHJ 2009*

*Bokov et al, STV 2011*

# Facteurs favorisant la RIS

Liés au patient	Liés à la lésion	Liés à la procédure
<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge élevé</li> <li>- sexe féminin</li> <li>- présence d'un diabète</li> <li>- insuffisance rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lésion de RIS</li> <li>- lésion sur pontage saphène</li> <li>- occlusion chronique totale</li> <li>- vaisseau de petit diamètre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- angioplastie en urgence</li> <li>- traitement de lésions multiples</li> <li>- stent long</li> <li>- stent de petit diamètre</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de resténose sur un autre site</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diamètre luminal minimal (DLM) avant et après stenting</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sous-expansion et malapposition du stent</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie coronaire pluri-tronculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lésion calcifiée</li> <li>- lésion ostiale</li> <li>- lésion de bifurcation</li> <li>- lésion touchant l'artère IVA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- type de stent actif utilisé : pour les stents de 1<sup>ère</sup> génération, ceux au paclitaxel sont plus pourvoyeurs de RIS que ceux au sirolimus. Les stents de 2<sup>ème</sup> génération sont plus efficaces.</li> <li>- DLM à la fin de la procédure</li> </ul>

*D'après Bhargava et al, BMJ 2003*

*D'après Zahn et al, Am J C 2005*

*D'après Kastrati et al, Circulation 2006*



# Quel traitement pour la RIS?

## Inutile

Ballonnet simple inférieur au stent actif

*Kastrati et al, JAMA 2005*

Cutting balloon équivalent au ballonnet

*Albiero et al, JACC 2004*

*Park et al, Circulation J 2010*

Atherectomie rotationnelle équivalent au ballonnet

*Mehran et al, Circulation 2000*

*Vom Dahl et al, Circulation 2002*

Angioplastie au laser équivalent à l'athérectomie rotationnelle

*Mehran et al, Circulation 2000*

Stent nu équivalent au ballonnet (sauf pour les gros vaisseaux > 3mm)

*Alfonso et al, JACC 2003*

Et inférieur au stent actif

## Utile

Brachythérapie (supérieure au ballonnet et à l'athérectomie)

*Teirstein et al, NEJM 1997*

*Leon et al, NEJM 2001*

Mais inférieure au stent actif

*Holmes et al, JAMA 2006*

*Stone et al, JAMA 2006*

Stent actif = gold standard

*Kastrati et al, JAMA 2005*

*Holmes et al, JAMA 2006*

Ballon actif (cf plus loin)

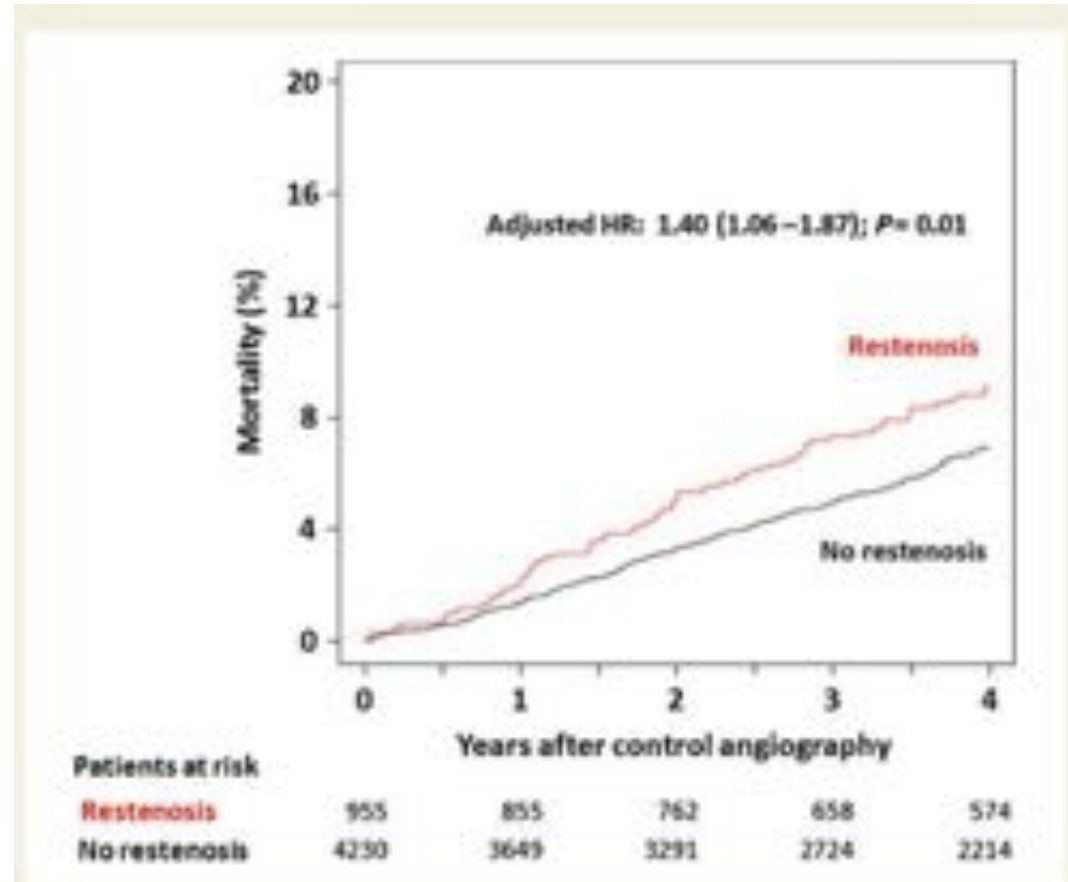
Scoring balloon Angiosculpt®?

*Aucune étude DES versus Angiosculpt®...*

Pontage aorto-coronarien

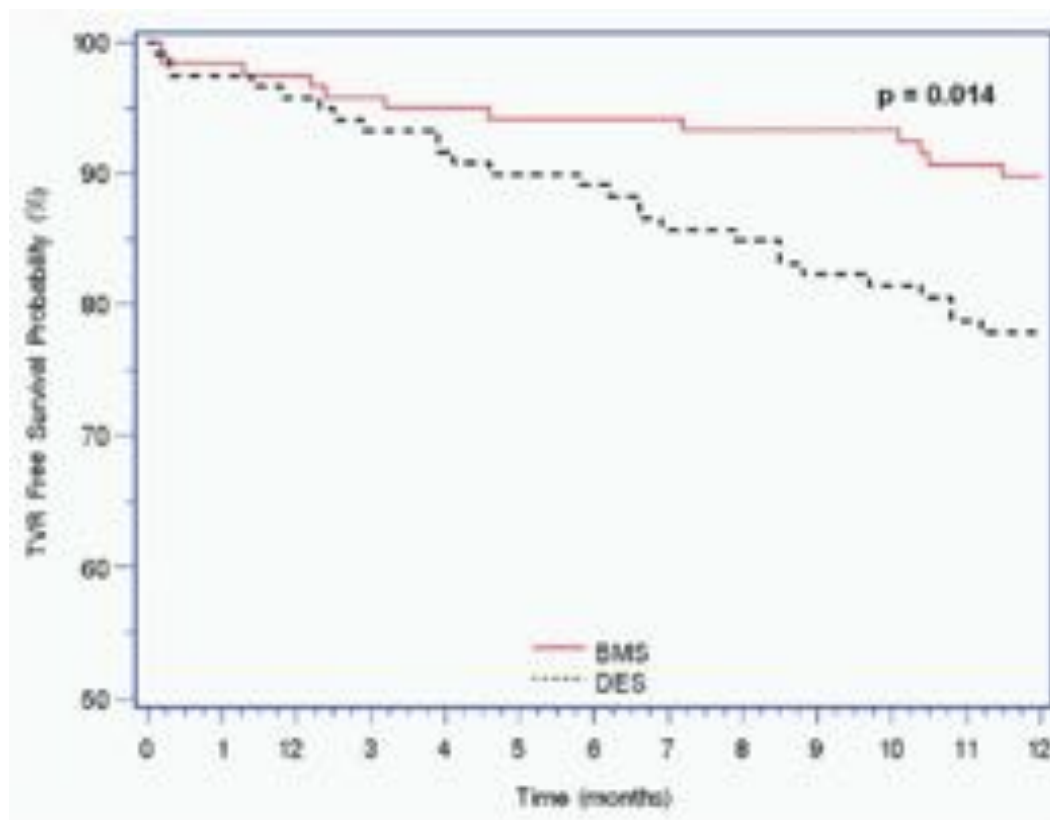
# Pronostic de la RIS

- Cohorte de 10004 patients
- Entre 1998 et 2009
- Contrôle coronarographique systématique 6 à 8 mois après implantation d'un DES



**Figure 3** Kaplan–Meier curves of 4-year mortality according to the presence of restenosis at routine control angiography among asymptomatic patients. HR, hazard ratio.

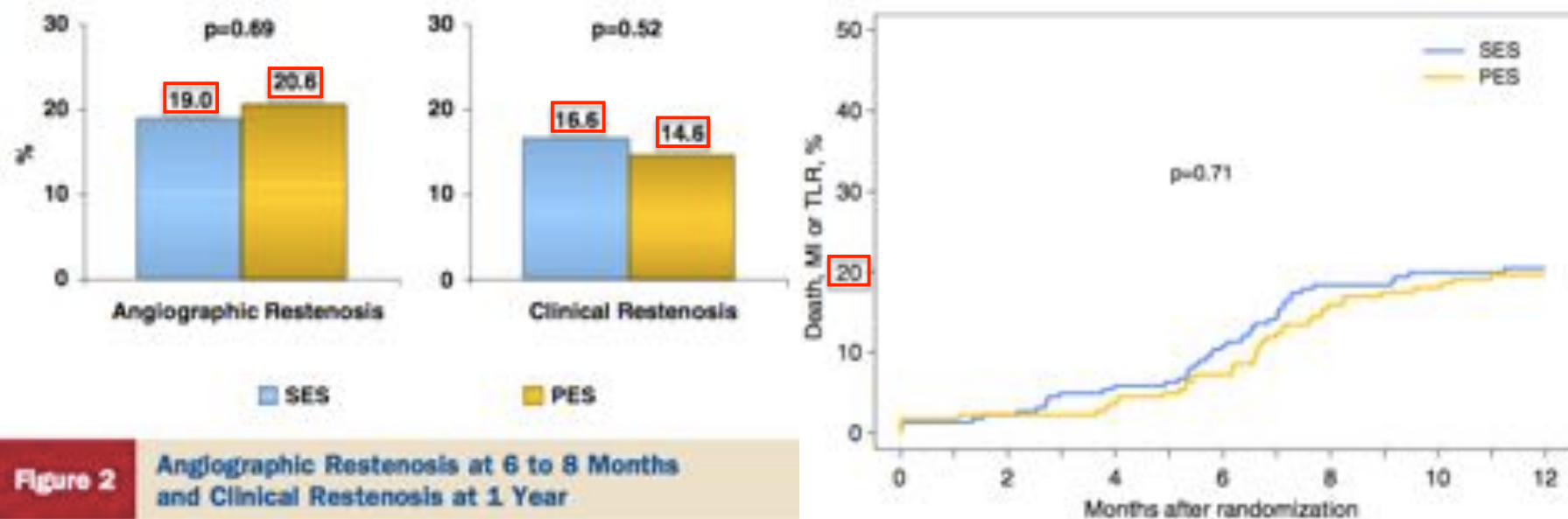
# Une resténose sur DES n'est pas anodine



- Une RIS sur un DES a un + mauvais pronostic qu'une RIS sur un BMS
- Un patient déjà « résistant » au produit antiprolifératif du DES et plus à risque de récidiver une RIS en cas d'implantation d'un nouveau DES
- Risque de RIS à répétition

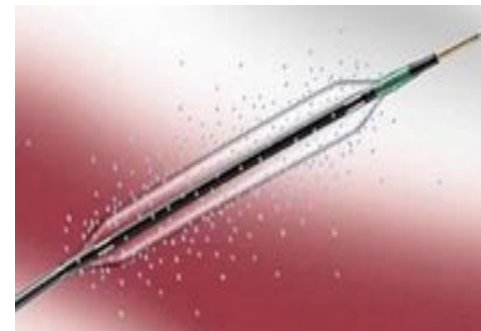
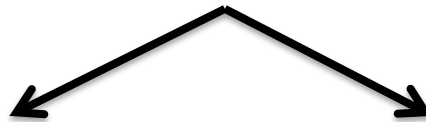
# Le stent actif a ses limites

Etude ISAR-DESIRE 2 : SES (Cypher®) ou PES (Taxus®) sur SES-ISR



Mehilli et al, JACC 2010

## Alternatives restantes ?

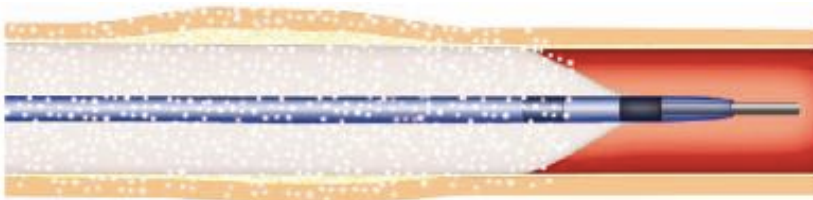
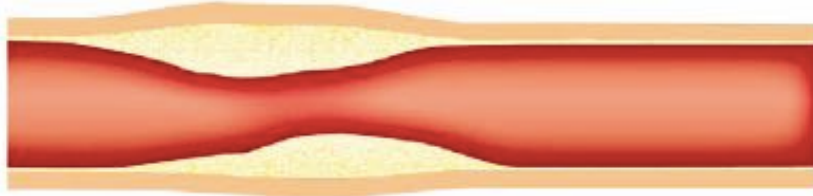


- 1) Introduction : du ballonnet au ballon actif
- 2) Une nouvelle génération de ballon actif**
- 3) Les (dernières) données cliniques dans la resténose intra-stent (RIS)
- 4) Quid de la préparation de la lésion? Retour d'expérience d'une série à Lariboisière.

# Rationnel du développement du ballon actif

- Le taux de RIS n'est pas négligeable même avec les DES de 2<sup>ème</sup> génération
- La RIS est un facteur de mauvais pronostic
- Le taux de nouvelle RIS après implantation d'un DES pour une 1<sup>ère</sup> RIS est élevé (15-20%)
- Le taux de RIS augmente
  - en cas d'antécédent de RIS
  - en cas de superposition de plusieurs couches de stent
- Le ballon actif a comme intérêt d'essayer de traiter cette RIS **sans ajouter une nouvelle couche de stent** afin d'éviter le cercle vicieux de la RIS

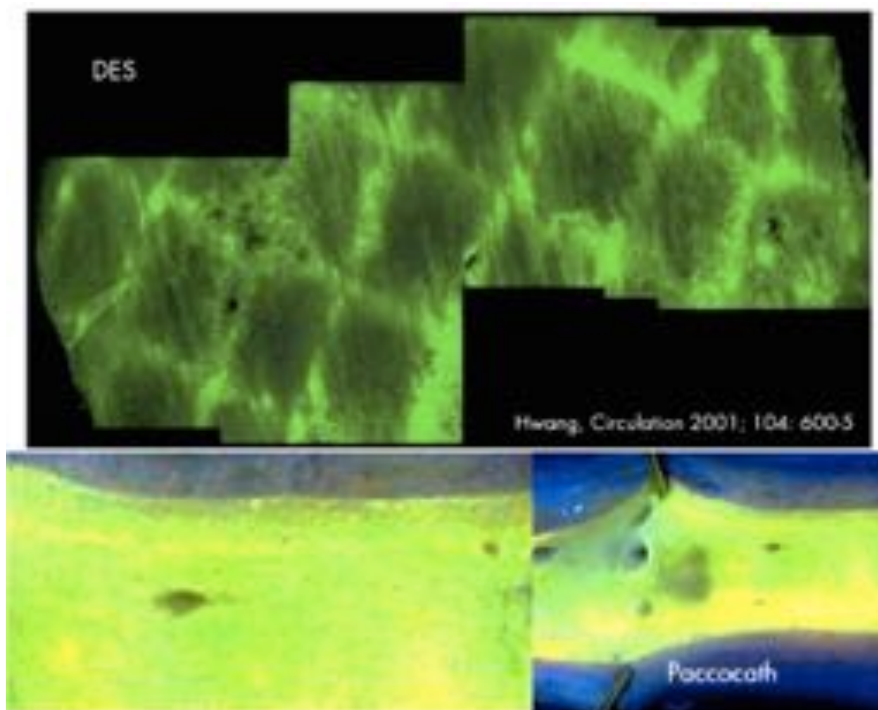
# Principe du ballon actif



- Délivrer dans la paroi artérielle un produit antiprolifératif
- Sans nécessité de laisser en place du matériel au sein de cette paroi

# Pharmacocinétique

- Etude chez le porc avec ballon actif Paccocath®
- Analyse au microscope de la distribution de produit actif sur la paroi artérielle révélée par la fluorescéine
- Lors de l'implantation d'un stent, 85% de la surface du vaisseau traité n'est pas couverte par les mailles du stent, ce qui entraîne des doses faibles du produit antiprolifératif transféré au niveau de ces zones

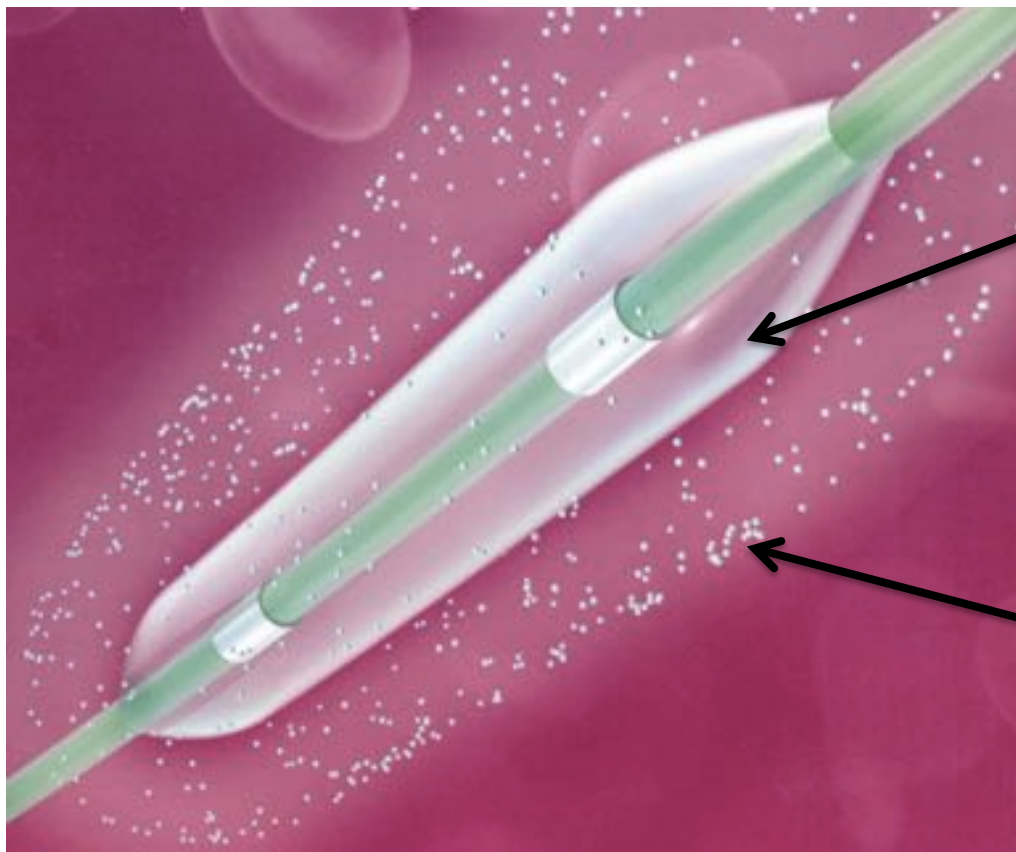




# Pharmacocinétique

- Etude chez le porc avec ballon actif Paccocath®
- Résultats :
  - 10% de produit actif perdus lors de l'acheminement du ballon jusqu'à la lésion
  - 80% du produit est relargué lors de l'inflation
    - **sur la totalité de produit relargué, seulement 20% s'incorporent dans le mur artériel (soit 15% du de la quantité initiale)**
  - 10% restent dans le ballon

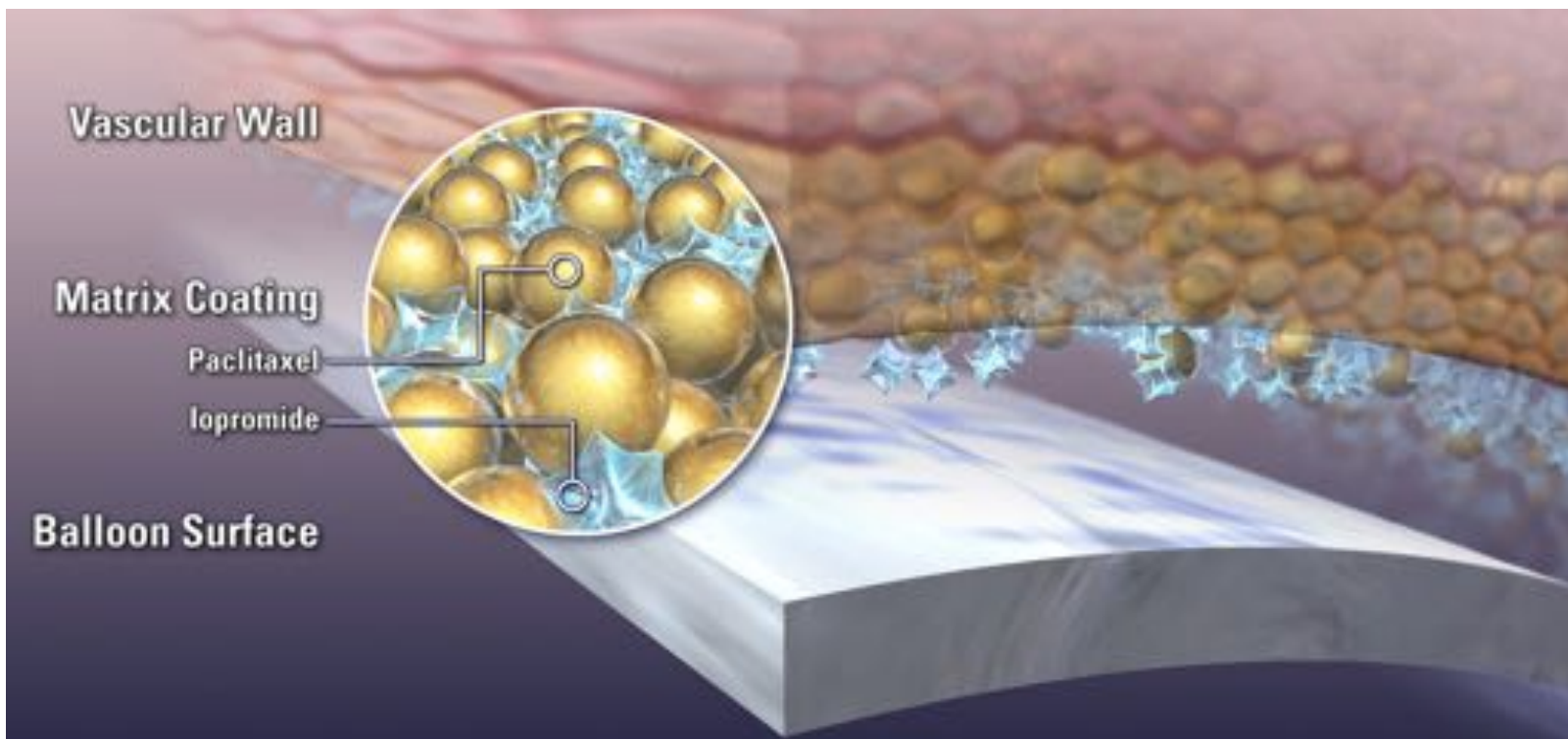
# Composants du ballon actif



Ballon

Mélange  
produit actif  
+ excipient

# Mélange produit actif excipient



Excipients : iopromide / urée Freepac<sup>®</sup> / citrate tri-hexyl-butyrique / sulfate de méthyle / gomme-laque

# Produit actif

- La quasi-totalité des ballons actifs utilisent le paclitaxel
- Effet = arrêt de la mitose (en phase G2/M du cycle) avec inhibition de la synthèse d'ADN → apoptose
- La concentration en paclitaxel varie de 2 à 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$
- Le paclitaxel est le produit le plus adapté car il est :
  - hydrophobe : pas besoin de polymère pour le protéger du lavage pendant le passage du ballon dans le sang
  - lipophile : il y a des lipides en haute concentration dans la paroi vasculaire ce qui favorise le transfert du produit dans la paroi artérielle.

*Herdeg et al, JACC 2000*

*Creeg et al, Circ Res 2000*

# Pourquoi un excipient ?

- Améliore la solubilité du paclitaxel.
- Maintient le paclitaxel sous la forme microcristalline = meilleure absorption par la paroi artérielle
- Aide à la délivrance du paclitaxel et sa pénétrabilité à travers le tissu artériel
- Différents excipients ont montré leur efficacité :
  - **Technologie Paccocath<sup>®</sup> : formule paclitaxel - iopromide**  
**=> Cotavance<sup>®</sup>, SeQuent Please<sup>®</sup>, SeQuent Please Neo<sup>®</sup>**
  - urée Freepac => Inpact Falcon<sup>®</sup>
  - citrate tri-hexyl-butyrique ou BTHC => Pantera Lux<sup>®</sup>
  - sulfate de diméthyle => ballon Dior I<sup>®</sup>
  - gomme-laque => ballons Dior II<sup>®</sup> et Freeway<sup>®</sup>

# Type de revêtement

- Ballons avec revêtement composé du mélange excipient - Paclitaxel
  - technologie Paccocath<sup>®</sup> : SeQuent Please<sup>®</sup>, SeQuent Please Neo<sup>®</sup>, Cotavance<sup>®</sup>
  - formulation urée Freepac<sup>®</sup> : In-Pact Falcon<sup>®</sup>
  - citrate tri-hexyl-butyrique/BHTC : Pantera Lux<sup>®</sup> et Danubio<sup>®</sup>
  - formulation inconnue : Protégé<sup>®</sup> et Moxy<sup>®</sup>
  - revêtement sans excipient : Elutax<sup>®</sup>
- Ballons sans revêtement : Dior 1<sup>®</sup> et Dior 2<sup>®</sup>
  - mélange Paclitaxel-excipient (sulfate de diméthyle) chargé dans des micropores à la surface du ballon

# Ballons actifs sur le marché

Name; manufacturer	Drug delivery technology & excipient	Paclitaxel dosage
PACCOCATH <sup>®</sup> ; Bayer, Leverkusen, Germany	PACCOCATH <sup>®</sup> technology (paclitaxel embedded in hydrophilic iopromide coating); matrix coating (paclitaxel + iopromide)	3 µg/mm <sup>2</sup>
SeQuent <sup>®</sup> Please; B. Braun Melsungen, Berlin, Germany	Improved PACCOCATH <sup>®</sup> technology (paclitaxel embedded in hydrophilic iopromide coating); matrix coating (paclitaxel + iopromide)	3 µg/mm <sup>2</sup>
DIDR <sup>®</sup> I; Eurocor, Bonn, Germany	Paclitaxel-coated onto microporous balloon surface and folded—delivery by simple diffusion; crystalline coating (paclitaxel + dimethyl sulphoxide)	3 µg/mm <sup>2</sup>
DIDR <sup>®</sup> II; Eurocor, Bonn, Germany	Paclitaxel-coated onto microporous balloon surface with bioabsorbable polymer coating; 1:1 mixture of aleuritic and shellolic acid with paclitaxel (shellac coating)	3 µg/mm <sup>2</sup>
IN-PACT Falcon <sup>™</sup> ; Medtronic, Santa Rosa, CA, USA	Delivery by simple diffusion; crystalline coating (paclitaxel + urea: FreePac <sup>™</sup> )	3 µg/mm <sup>2</sup>
Genie <sup>™</sup> ; Acrostak, Geneva, Switzerland	Nanoporous double balloon liquid release; no excipient	10 µmol/L
Pantera <sup>®</sup> Lux; Biotronik, Bulach, Switzerland	Paclitaxel + BTHC	3 µg/mm <sup>2</sup>
Moxy <sup>®</sup> ; Lutonix, Maple Grove, MN, USA	Paclitaxel + non-polymeric	3 µg/mm <sup>2</sup>
Elutax <sup>®</sup> ; Aachen Resonance, Aachen, Germany	Two layers of paclitaxel (the first on the inflated balloon; the second as a crystal powder); no excipient	2 µg/mm <sup>2</sup>
Danubio <sup>®</sup> ; Minvasys, Gennevilliers, France	Paclitaxel + BTHC	2.5 µg/mm <sup>2</sup>
RESTORE <sup>®</sup> DEB; Cardionovum, Bonn, Germany	Shellac	3 µg/mm <sup>2</sup>
Protégé <sup>®</sup> & Protégé <sup>®</sup> NC; Blue Medical, Helmond, Netherlands	Paclitaxel + BTHC	3 µg/mm <sup>2</sup>
MagicTouch <sup>™</sup> ; Concept Medical, Surat, India	Sirolimus + nanocarriers	1.27 µg/mm <sup>2</sup>

# Quelle marque de ballon actif utiliser?

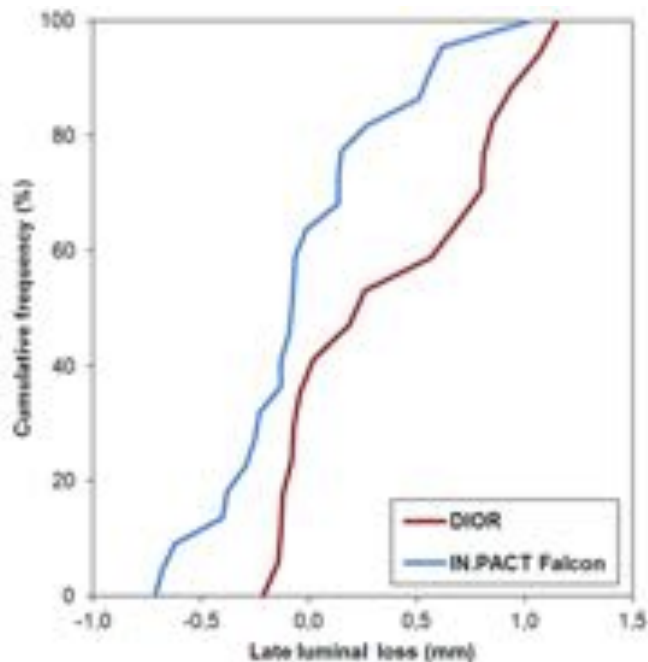
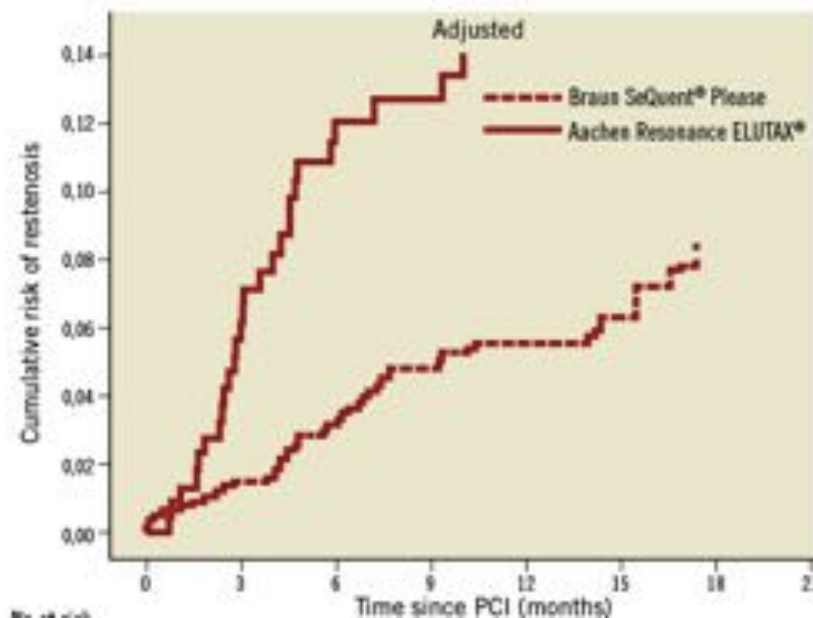
- Pas d'effet de classe
- Peu d'études comparant les ballons entre eux
- Les ballons actifs utilisant la technologie d'enduction Paccocath<sup>®</sup> sont ceux ayant été le plus étudiés
- Recommandations de l'ESC / EACTS établies sur la base d'études réalisées avec la technologie Paccocath<sup>®</sup> (*études PACCOATH ISR 2, PEPCAD II, PEPCAD DES, HABARA, ISAR-DESIRE 3, RIBS V*)



# Etudes comparant les ballons actifs

- SeQuent Please® vs Elutax®
  - 1120 patients
  - 47% lésions de novo/53% RIS

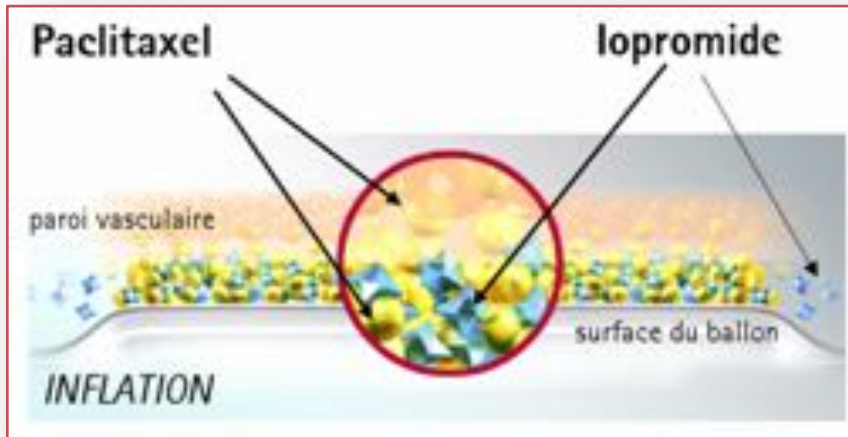
*Bondesson et al, Eurointervention 2011*



- InPact Falcon® vs Dior®
  - 45 patients
  - 100% RIS

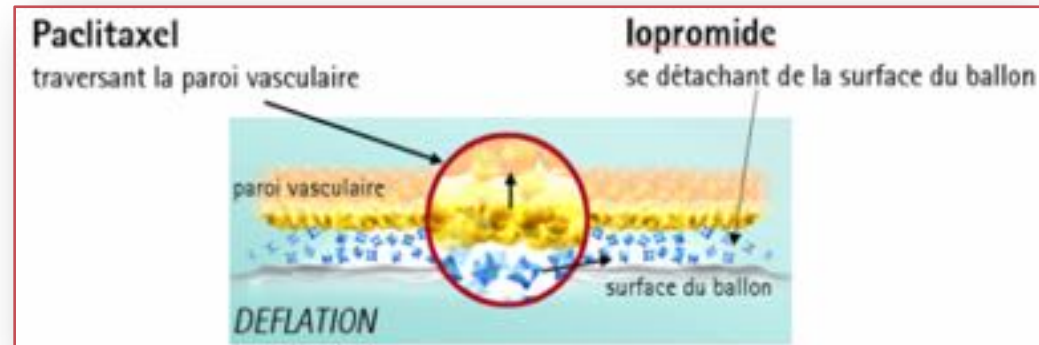
*Nijhoff et al, Clin Res Cardiol 2015*

# Technologie Paccocath®

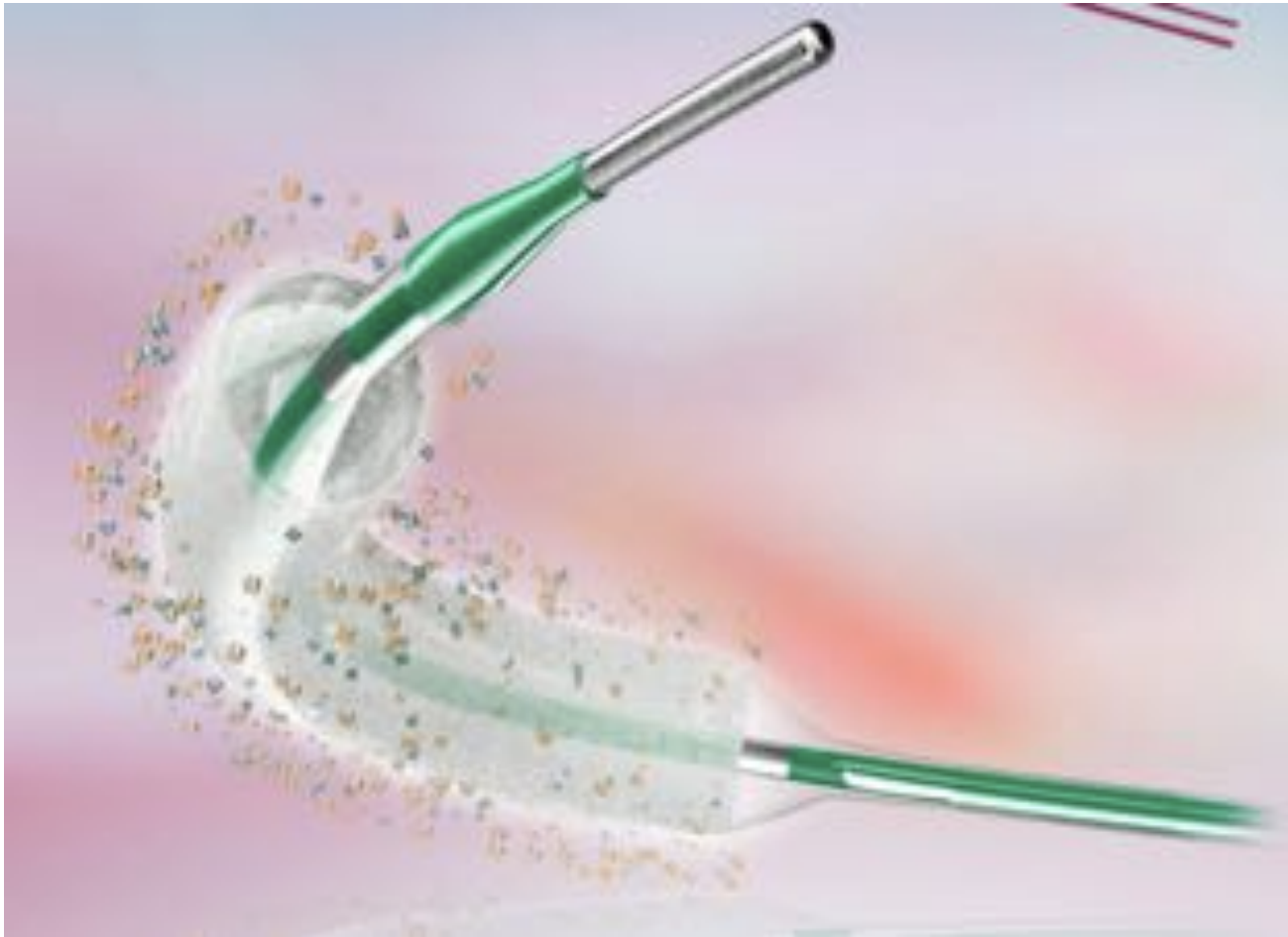


L'efficacité de la diffusion du principe actif est basée sur la combinaison de ces deux composants : la matrice hydrophile (Iopromide) libère le Paclitaxel lors de l'inflation du ballon

Une fois libéré, les propriétés lipophiles du Paclitaxel lui permettent de traverser la paroi vasculaire;  
Il diffuse alors vers les CML afin de réduire leur prolifération.



# Une nouvelle génération de ballon actif



SEQUENT PLEASE NEO

*Avec l'accord de BBraun*

# SeQuent Please Neo<sup>®</sup>

- Dernière génération des ballons à technologie Paccocath<sup>®</sup>
- Dans la continuité du ballon SeQuent Please<sup>®</sup>, le ballon actif le plus étudié
- **Amélioration par rapport au SeQuent Please<sup>®</sup> :**
  - nouveau design du nez et du ballon
  - nouvelle enduction hydrophile du cathéter
  - réduction de 20% de l'épaisseur du ballon
  - force de progression optimisée
  - Portfolio élargi : longueurs 35 et 40 mm, diamètre 2.25 mm
- Inflation de 30 secondes suffit à assurer une libération efficace du Paclitaxel

# SeQuent Please Neo<sup>®</sup>

Longueurs de 5 en 5 mm

Longueurs 35 & 40 mm désormais disponibles

Ballons disponibles dans toutes les longueurs pour chaque diamètre

Ballon diamètre	Ballon longueur					Longueurs 35 & 40 mm désormais disponibles	
	10 mm	15 mm	20 mm	25 mm	30 mm	35 mm	40 mm
2.0 mm	5023200	5023210	5023220	5023230	5023240	5023250	5023260
2.25 mm	5023201	5023211	5023221	5023231	5023241	5023251	5023261
2.5 mm	5023202	5023212	5023222	5023232	5023242	5023252	5023262
2.75 mm	5023203	5023213	5023223	5023233	5023243	5023253	5023263
3.0 mm	5023204	5023214	5023224	5023234	5023244	5023254	5023264
3.5 mm	5023206	5023216	5023226	5023236	5023246	5023256	5023266
4.0 mm	5023207	5023217	5023227	5023237	5023247	5023257	5023267

# SeQuent Please Neo®



COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDIMTS

28 JUIN 2016

## CONCLUSIONS

### SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de Paclitaxel

Demandeur : B BRAUN MEDICAL (France)

Fabricant : B BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)

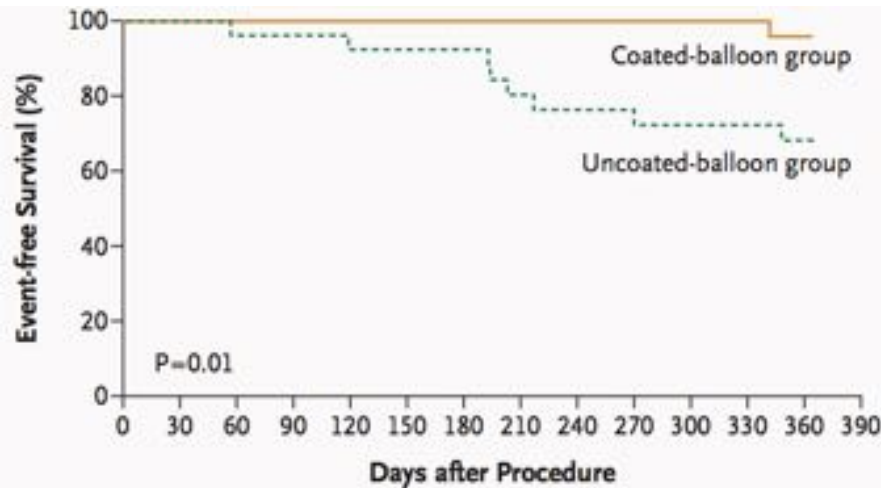
Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu</u> (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)</li> <li>- <u>Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif</u> (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).</li> </ul>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'intérêt thérapeutique de SEQUENT PLEASE NEO</li> <li>- l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.</li> </ul>
Comparateur retenu :	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif)
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

- 1) Introduction : du ballonnet au ballon actif
- 2) Une nouvelle génération de ballon actif
- 3) Les (dernières) données cliniques dans la resténose intra-stent (RIS)**
- 4) Quid de la préparation de la lésion? Retour d'expérience d'une série à Lariboisière.

# DEB versus ballon simple

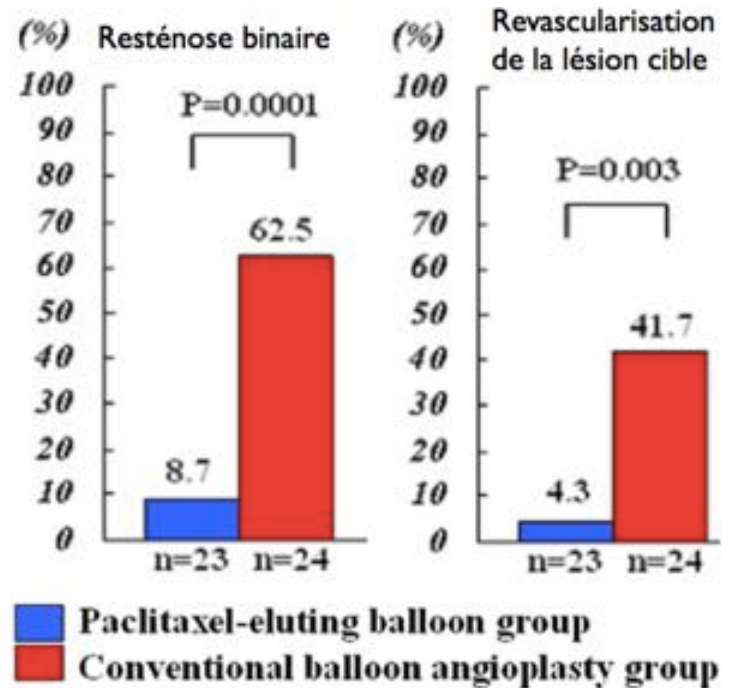
## Sur RIS nu



Etude Paccocath-ISR

Scheller et al. 2006

## Sur RIS actif



Habara et al. 2011



# DEB versus DES dans la RIS nu

# DEB versus DES de 1<sup>ère</sup> génération dans la RIS nu

## Etude PEPCAD II

### Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis

Martin Unverdorben, Christian Vallbracht, Bodo Cremers, Hubertus Heuer, Christian Hengstenberg, Christian Maikowski, Gerald S. Werner, Diethmar Antoni, Franz X. Kleber, Wolfgang Bocksch, Matthias Leschke, Hanns Ackermann, Michael Boxberger, Ulrich Speck, Ralf Degenhardt and Bruno Scheller

Etude randomisée  
Multicentrique

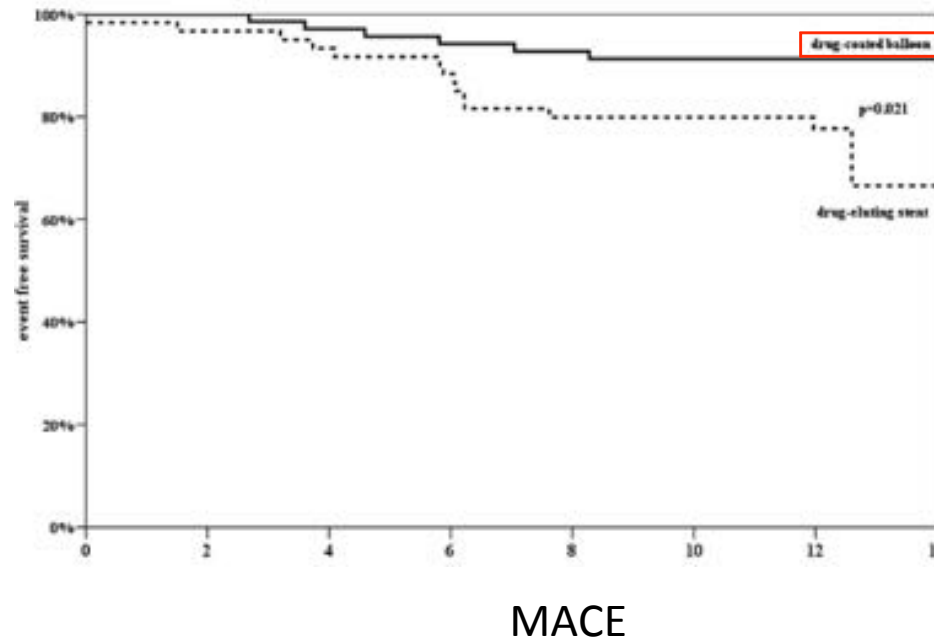
131 patients

SeQuent Please<sup>®</sup>

vs Taxus Liberté<sup>®</sup>

Suivi clinique 12 mois

Suivi angio 6 mois



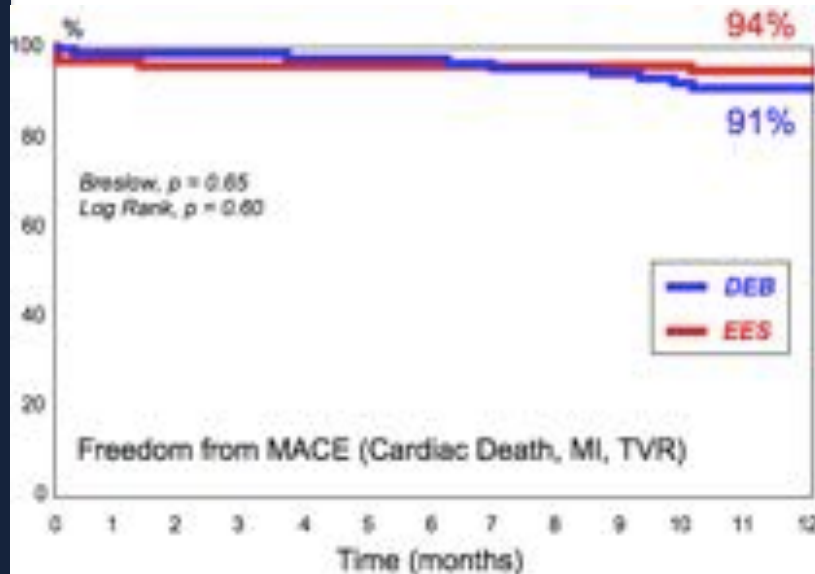
# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS nu

## A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent-In-Stent Restenosis

The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent)

Fernando Alfonso, MD,\*† Maria Jose Pérez-Vizcayno, MD,† Alberto Cárdenas, MD,†

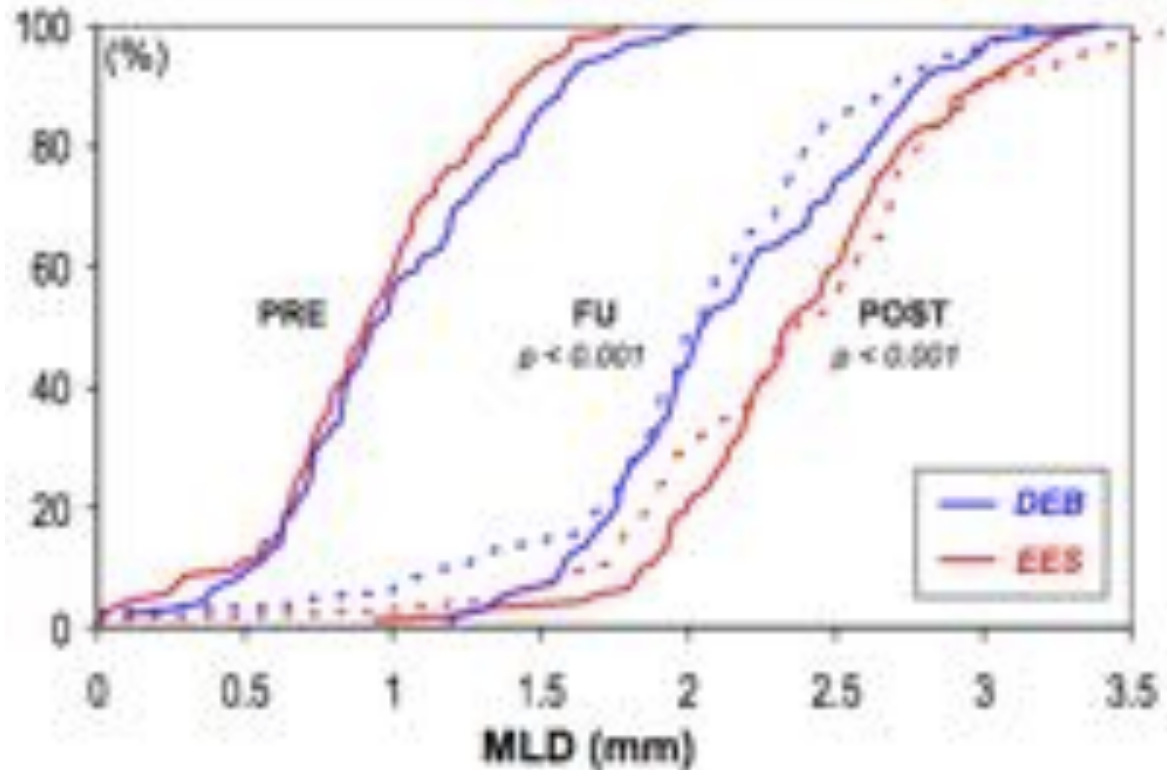
Etude randomisée  
 Multicentrique  
 189 patients  
 SeQuent Please®  
 vs Xcience Prime®  
 Suivi clinique et angio  
 9 et 12 mois



	DEB (n = 95)	EES (n = 94)	p Value
<b>Events at 9 months</b>			
Death	3 (3)	0 (0)	0.38
Cardiac death	0 (0)	0 (0)	1.00
Myocardial infarction	2 (2)	4 (4)	0.41
Target lesion revascularization	4 (4)	0 (0)	0.31
Target vessel revascularization	4 (4)	1 (1)	0.21
Coronary angioplasty	4 (4)	1 (1)	0.21
Coronary surgery	0 (0)	0 (0)	1.00
Composite MACE	5 (5)	5 (5)	0.97

# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS nu

The RIBS V Clinical Trial



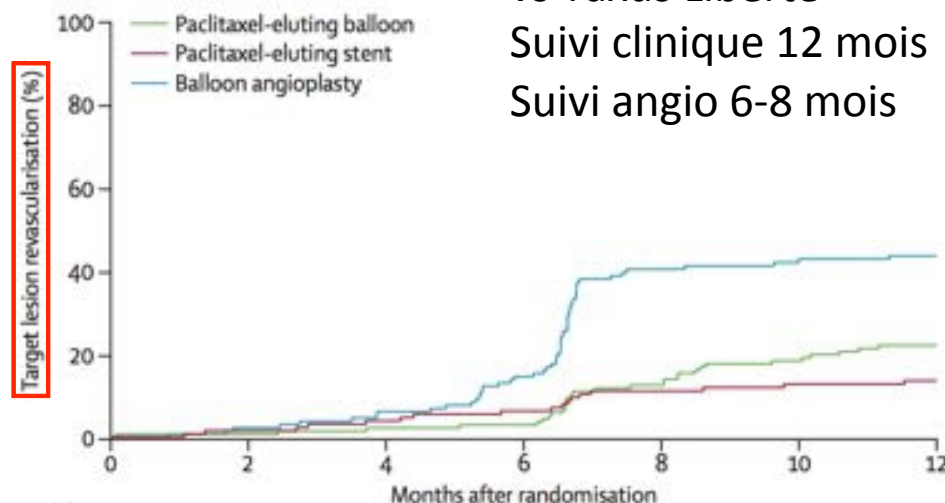
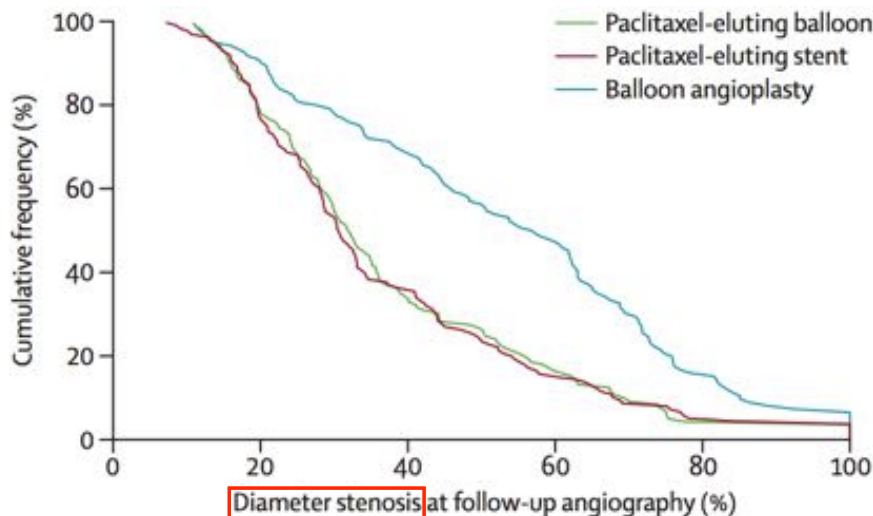
	DEB (n = 84)	EES (n = 86)	p Value
Quantitative findings at follow-up, in lesion			
Reference vessel diameter, mm	2.70 ± 0.5	2.81 ± 0.5	0.18
Minimal lumen diameter, mm	2.03 ± 0.6	2.44 ± 0.6	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	24 ± 20	13 ± 15	<0.001
Binary restenosis	8 (9.5)	4 (4.7)	0.22

# DEB versus DES dans la RIS actif

# DEB versus DES de 1<sup>ère</sup> génération dans la RIS actif

**Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial**

Etude randomisée  
Multicentrique  
402 patients  
SeQuent Please®  
vs Taxus Liberté®  
Suivi clinique 12 mois  
Suivi angio 6-8 mois



	PEB	PES	Balloon angioplasty	p values		
				PEB vs PES	PEB vs balloon angioplasty	PES vs balloon angioplasty
Death	3 (2.2%)	6 (4.6%)	7 (5.3%)	0.27	0.17	0.80
Myocardial infarction	3 (2.1%)	3 (2.4%)	2 (1.5%)	0.92	0.70	0.63
Q wave myocardial infarction	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0.95	0.34	0.32
Target lesion thrombosis	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0.97	0.33	0.31
Target lesion revascularisation	30 (22.1%)	17 (13.5%)	56 (43.5%)	0.09	<0.0001	<0.0001

# DEB versus DES de 1<sup>ère</sup> génération dans la RIS actif

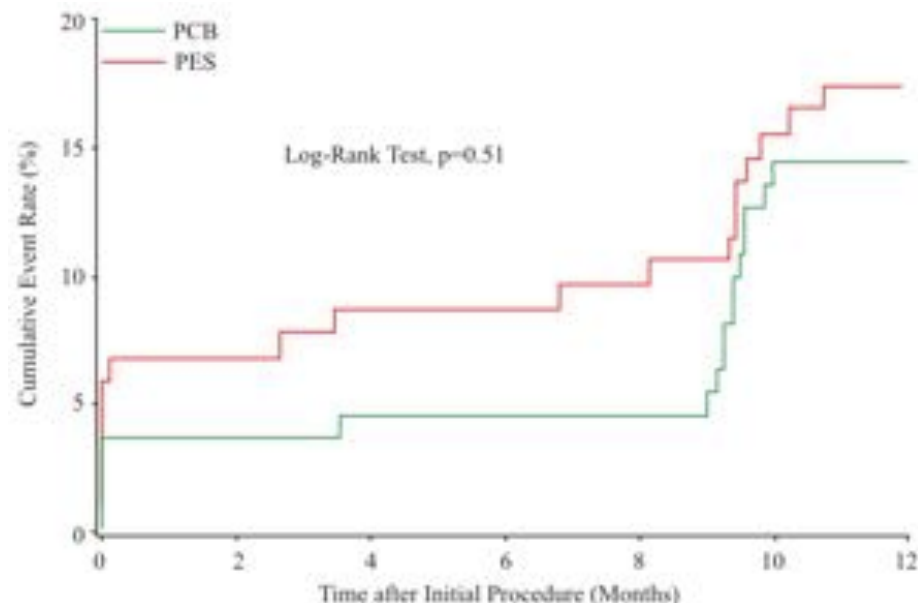
## A Prospective, Multicenter, Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloon Versus Paclitaxel-Eluting Stent for the Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis

Results From the PEPCAD China ISR Trial

Etude randomisée  
 Multicentrique  
 220 patients  
 SeQuent Please®  
 Vs Taxus Liberté®  
 Suivi clinique 12 mois  
 Suivi angio 6 mois

Table 4. Angiographic Follow-Up Results at 9 Months

	PCB (n = 93)	PES (n = 82)	p Value
Minimal lumen diameter, mm			
In-device	1.85 ± 0.60	1.89 ± 0.75	0.66
Proximal edge	2.63 ± 0.43	2.45 ± 0.61	0.03
Distal edge	2.20 ± 0.59	2.14 ± 0.66	0.50
In-segment	1.80 ± 0.58	1.76 ± 0.71	0.69
Late lumen loss, mm			
In-device	0.54 ± 0.46	0.62 ± 0.68	0.36
Proximal edge	0.10 ± 0.30	0.27 ± 0.41	0.002
Distal edge	0.20 ± 0.42	0.25 ± 0.44	0.44
In-segment	0.46 ± 0.51	0.55 ± 0.61	0.32
Binary restenosis			
In-device	17.5 (17)	21.4 (18)	0.51
Proximal edge	1.0 (1)	2.4 (2)	0.60
Distal edge	4.1 (4)	6.0 (5)	0.74
In-segment	18.6 (18)	23.8 (20)	0.39



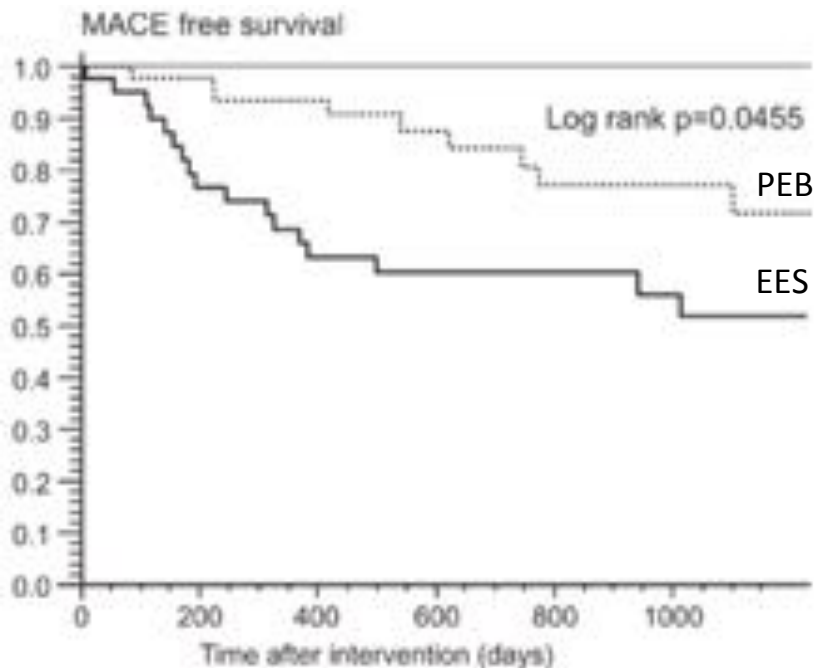
Qu'en est-il avec les DES de 2<sup>ème</sup>  
génération?



# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS actif

## Paclitaxel-Eluting Balloon versus Everolimus-Eluting Stent for Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis

SeQuent Please versus Xcience V<sup>®</sup>



Variable	Everolimus-eluting stent (N = 40)	Drug-eluting balloon (N = 46)	P-value
<b>One year follow-up</b>			
Major adverse cardiac events	11 (27.5%)	4 (8.6%)	0.046
Death	1 (2.5%)	2 (4.3%)	0.903
Myocardial infarction	2 (5%)	1 (2%)	0.595
Target lesion revascularization	9 (22.5%)	2 (4.3%)	0.029
Target vessel revascularization	9 (22.5%)	3 (6.5%)	0.073
Definite stent thrombosis	1 (2.5%)	0 (0%)	0.945

Mais étude observationnelle, non randomisée  
Petits effectifs (40 versus 46 patients)

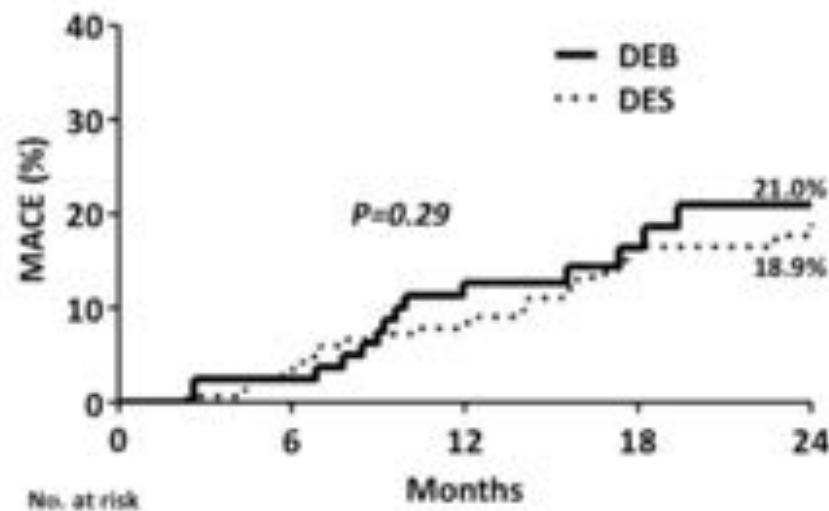
# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS actif

## Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: Comparison Between Drug-Eluting Balloon Versus Second-Generation Drug-Eluting Stents From a Retrospective Observational Study

InPact Falcon<sup>®</sup> versus DES de 2<sup>e</sup> génération (EES, BES ou ZES)

TABLE III. Clinical Follow-Up at 12 months

	DEB group (patient number = 81)	DES group (patient number = 166)	P value
MACE	10 (12.3)	14 (8.4)	0.3
Cardiac death	2 (3.7)	0	0.04
MI	0	1 (0.6)	0.5
TVR	19 (23.4)	30 (18.1)	0.32
TLR per patient	16 (19.8)	26 (15.7)	0.42
TLR per lesion	3/104 (2.9)	5/198 (2.5)	0.853



Mais étude observationnelle, non randomisée, rétrospective...

# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS actif

**Comparison between drug-coated balloon angioplasty and second-generation drug-eluting stent placement for the treatment of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation**

Etude rétrospective  
 327 patients  
 SeQuent Please®  
 Vs DES de 2<sup>è</sup> G  
 (Endeavor®, Nobori® ou  
 Xcience®)  
 Suivi clinique à 12 mois

**Table 3** Cumulative MACE data for the 2-year follow-up period

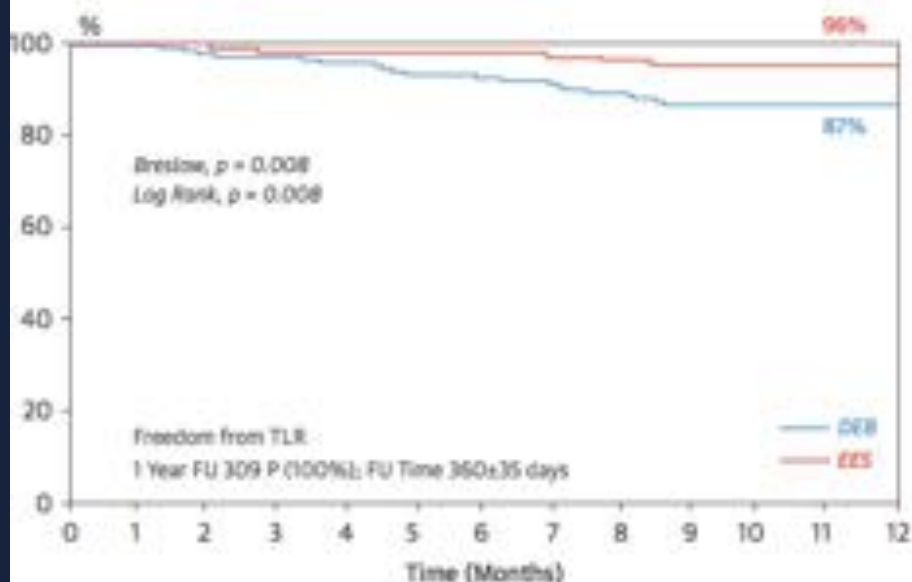
	DCB (n = 182)	DES (n = 56)	p value
Target-vessel revascularization	18 (9.9)	5 (8.9)	0.831
Non-fatal myocardial infarction	1 (0.5)	0 (0)	0.578
Stent thrombus	0	0	
Cardiac death	2 (1.1)	0 (0)	0.431
MACEs	20 (11.0)	5 (8.9)	0.660

# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS actif

## A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents

The RIBS IV Randomized Clinical Trial

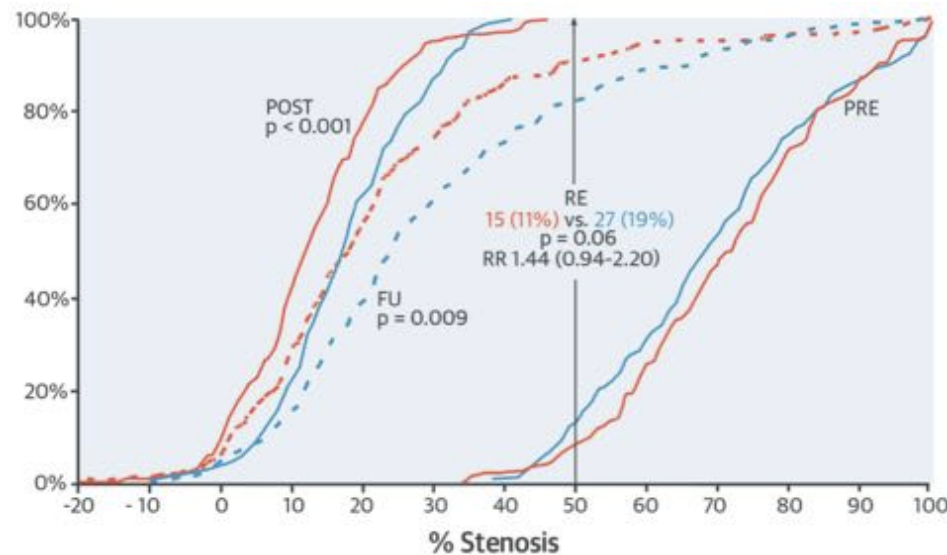
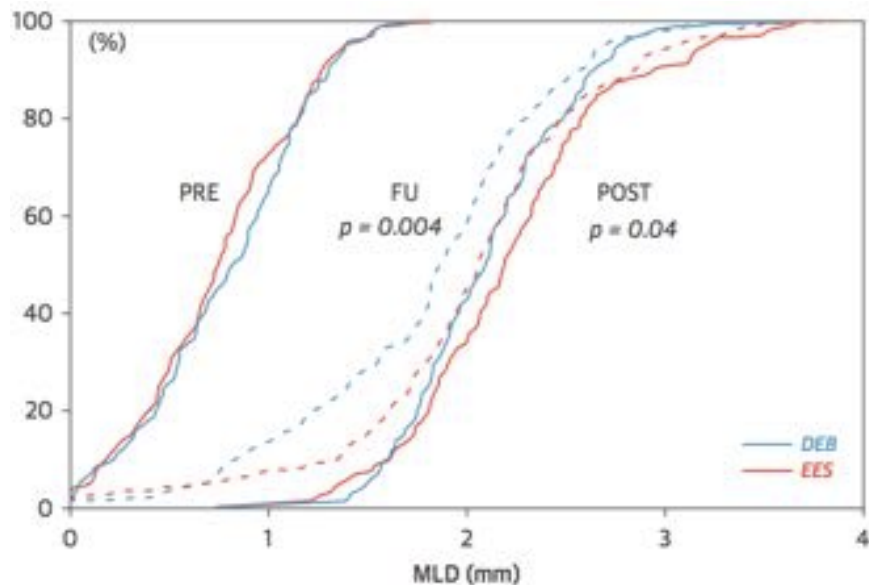
Etude randomisée  
Multicentrique  
309 patients  
SeQuent Please®  
Vs Xcience Prime®  
Suivi clinique 12 mois  
Suivi angio 9 mois



TLR

	DEB (n = 154)	EES (n = 155)	p Value*	RR (95% CI)
<b>Events at 1 year</b>				
Patients on DAPT at 1 year	88 (64.0)	109 (79.0)	0.007	
Death	3 (1.9)	4 (2.6)	0.71	1.32 (0.30-5.90)
Cardiac death	2 (1.3)	2 (1.3)	0.99	0.99 (0.14-7.02)
Mi	5 (3.2)	2 (1.3)	0.24	0.40 (0.08-2.04)
TLR	20 (13.0)	7 (4.5)	0.007	0.33 (0.14-0.79)
Coronary angioplasty TLR	19 (12.3)	6 (3.9)	0.005	0.30 (0.12-0.75)
Coronary surgery TLR	1 (0.6)	1 (0.6)	0.99	0.99 (0.06-15.9)
TVR	25 (16.2)	13 (8.4)	0.03	0.49 (0.25-0.97)
Composite MACE (with TLR)	24 (16.0)	10 (7.0)	0.009	0.39 (0.19-0.83)
Composite MACE (with TVR)†	28 (18.0)	16 (10.0)	0.042	0.58 (0.35-0.98)

# DEB versus DES de 2<sup>ème</sup> génération dans la RIS actif



	DEB	EES	p Value
Post-procedure (in lesion)	154	155	
RVD, mm	2.64 ± 0.5	2.70 ± 0.5	0.30
MLD, mm	2.20 ± 0.4	2.49 ± 0.5	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	16 ± 10	8 ± 11	<0.001
Acute gain, mm	1.40 ± 0.5	1.75 ± 0.6	<0.001

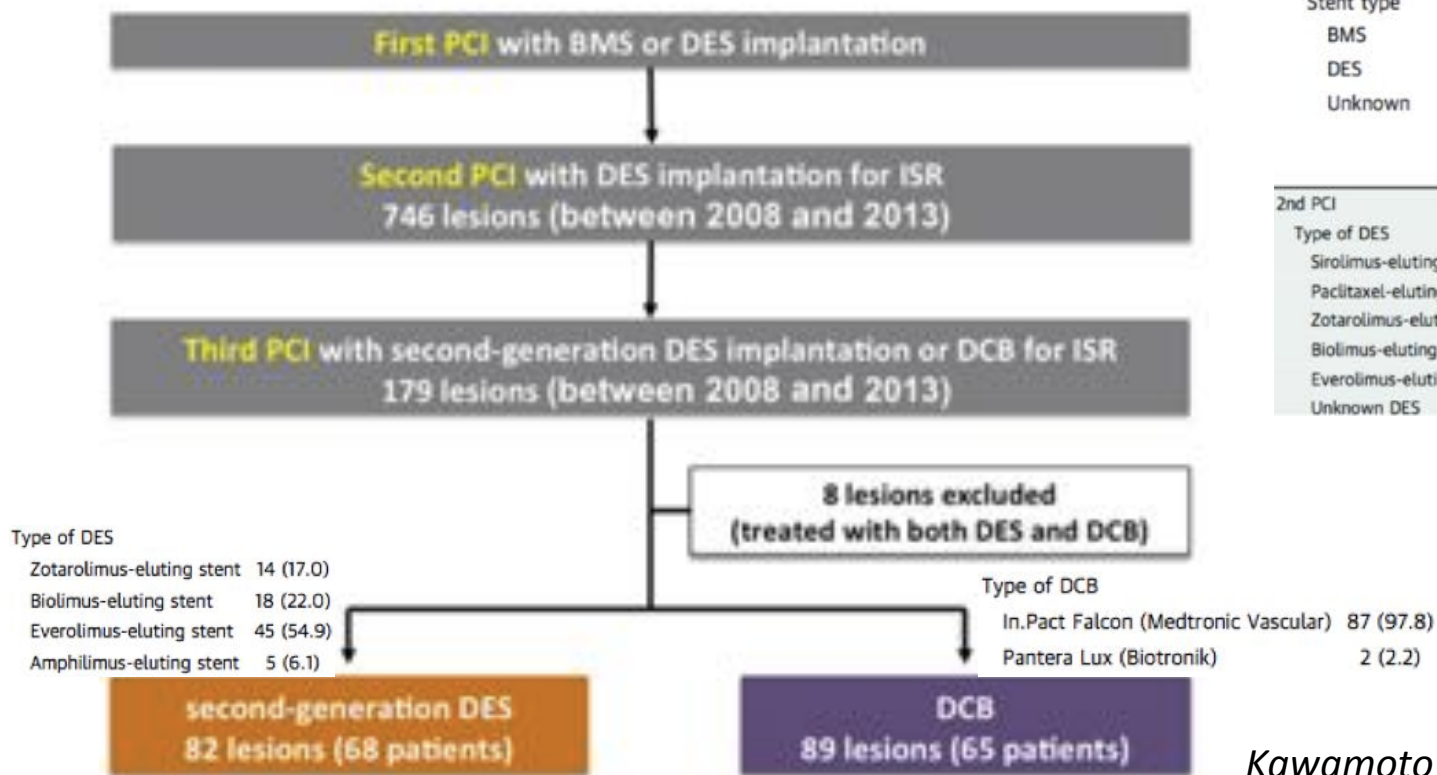
# Encore une place pour le ballon actif malgré RIBS IV ?

- Prédilatation sous-optimale de la lésion : 3-4% de cutting/scoring ballon dans les 2 groupes
  - En cas de déploiement du stent sous-optimal → ballon haute pression. Pas d'utilisation avec le ballon actif.
  - Donc MLD en post-angioplastie immédiat plus bas dans le groupe ballon actif
- On sait que le MLD et le résultat post-angioplastie immédiat sont des FDR de nouvelle resténose**
- Seulement 12% de lésions avec >1 couche de stent
- Que fera-t'on quand le patient resténosera de nouveau au même site, avec une nouvelle couche de stent en + ?**

# Multiples couches de stent

## Drug-Coated Balloons Versus Second-Generation Drug-Eluting Stents for the Management of Recurrent Multimetal-Layered In-Stent Restenosis

### Patient Flow



	Second-Generation DES	DCBs	p Value
<b>1st PCI</b>			
Stent type			0.19
BMS	25 (30.5)	26 (29.2)	
DES	52 (63.4)	52 (69.7)	
Unknown	5 (6.1)	1 (1.1)	
<b>Second-Generation DES</b>			
<b>2nd PCI</b>			
Type of DES			0.90
Sirolimus-eluting stent	21 (25.6)	20 (22.5)	
Paclitaxel-eluting stent	24 (29.3)	21 (23.6)	
Zotarolimus-eluting stent	11 (13.4)	14 (15.7)	
Biolimus-eluting stent	4 (4.9)	4 (4.5)	
Everolimus-eluting stent	19 (23.2)	25 (28.1)	
Unknown DES	3 (3.7)	5 (5.6)	

# Multiplés couches de stent

	Second-Generation		p Value
	DES	DCBs	
No. of patients	68	65	
No. of lesions	82	89	
MACE			0.21
At 1 yr	9 (14.0)	7 (12.3)	
At 2 yrs	17 (28.8)	19 (43.5)	
All-cause death			0.88
At 1 yr	1 (1.6)	1 (1.6)	
At 2 yrs	2 (3.3)	2 (3.6)	

	Second-Generation		p Value
	DES	DCBs	
Myocardial infarction			0.19
At 1 yr	0 (0)	1 (1.8)	
At 2 yrs	1 (1.8)	3 (7.6)	
Target lesion revascularization			0.40
At 1 yr	8 (12.5)	6 (10.9)	
At 2 yrs	16 (27.7)	16 (38.3)	
Stent thrombosis			0.83
At 1 yr	0 (0)	0 (0)	
At 2 yrs	1 (1.8)	1 (2.9)	

	Second-Generation		p Value
	DES	DCBs	
No. of patients	68	65	
No. of lesions	82	89	
Angiographic follow-up	40 (48.8)	48 (53.9)	0.50
Pre-procedural results			
Reference vessel diameter, mm	2.92 ± 0.54	2.84 ± 0.46	0.34
Minimal lumen diameter, mm	0.66 ± 0.43	0.74 ± 0.49	0.24
Stenosis, % of lumen diameter	81.2 ± 14.4	74.8 ± 15.8	0.004
Lesion length, mm	16.1 ± 9.6	18.7 ± 14.6	0.18
Post-procedural results			
Minimal lumen diameter, mm	2.65 ± 0.48	2.34 ± 0.54	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	13.8 ± 7.6	18.2 ± 8.6	<0.001
Acute gain, mm	2.09 ± 0.53	1.60 ± 0.62	<0.001

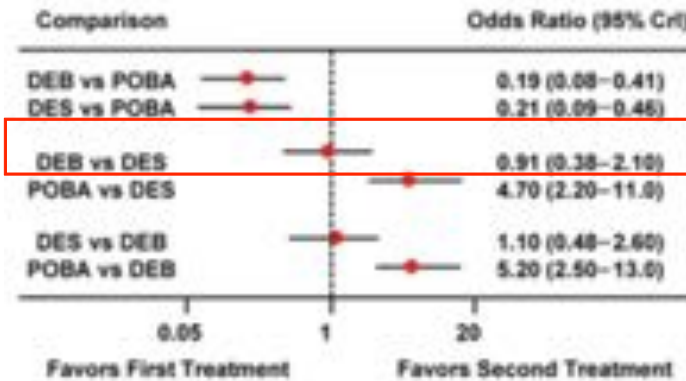
(semicompliant or noncompliant) was considered mandatory before either DES or DCB use. High-pressure post-dilation with noncompliant balloons was recommended after DES implantation. In the



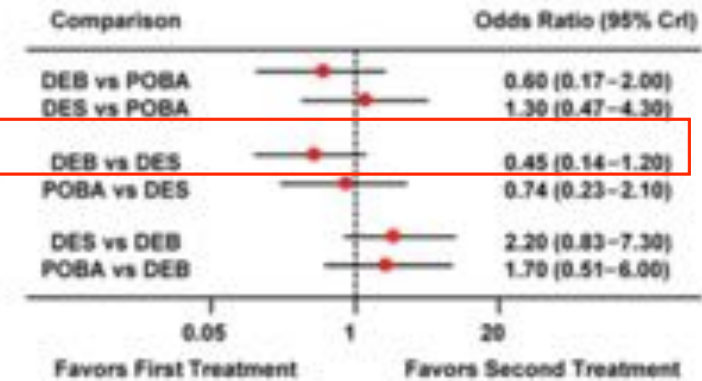
# En conclusion, le ballon actif a toujours sa place

## A Network Meta-Analysis of 11 Randomized, Controlled Trials

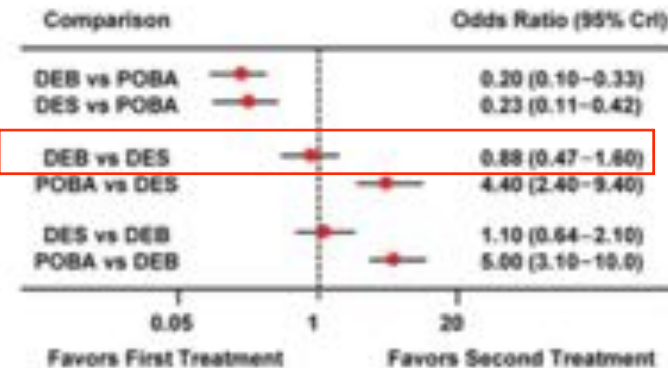
**A Target Lesion Revascularization**



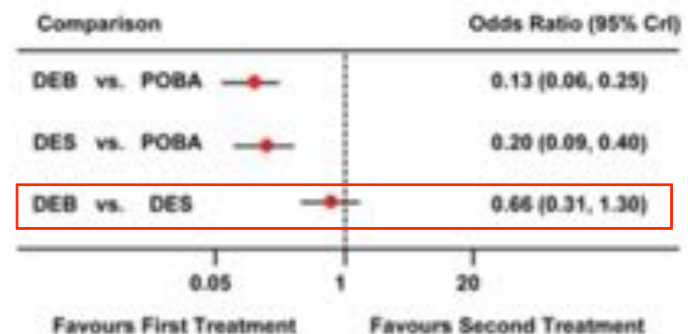
**B Myocardial Infarction**



**D MACE**



**A Binary Restenosis**



# Durée de la DAPT

- Certaines études ont été réalisées avec des durées de DAPT courtes sans sur-risque thrombotique.
- Durée de 1 mois : PACCOCATH-ISR 1
- Durée de 3 mois : Habara 2011, RIBS IV et V
- Durée même raccourcie à 15 j si haut risque hémorragique  
*Cortese et al, Cath Cardiovasc Inter 2015*  
*Miglionico et al, Am J Car 2015*
- Durée recommandée habituellement par les fabricants : 3 mois le plus souvent

# Quelles recommandations à l'heure actuelle?



European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619  
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

ESC/EACTS GUIDELINES



## 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Restenosis		
Repeat PCI is recommended, if technically feasible.	I	C
DES are recommended for the treatment of in-stent restenosis (within BMS or DES).	I	A
Drug-coated balloons are recommended for the treatment of in-stent restenosis (within BMS or DES).	I	A
IVUS and/or OCT should be considered to detect stent-related mechanical problems.	IIa	C

NB : Les recommandations de l'ESC / EACTS ont été établies uniquement sur la base d'études randomisées contrôlées réalisées avec la technologie d'enduction Paclitaxel (Paclitaxel – Iopromide)

# Avantages du DEB sur le DES

- **Transfert homogène** du produit antiprolifératif à l'ensemble de la surface de la paroi artérielle
- Persistance du produit dans le vaisseau pendant plusieurs jours
  - **effet antiprolifératif soutenu ;**
  - mais durée limitée, donc **meilleure cicatrisation endothéliale.**
- Pas de matériel laissé en place = **moins d'inflammation chronique et de risque de thrombose tardive**
- Réduction de la durée de la double antiagrégation plaquettaire

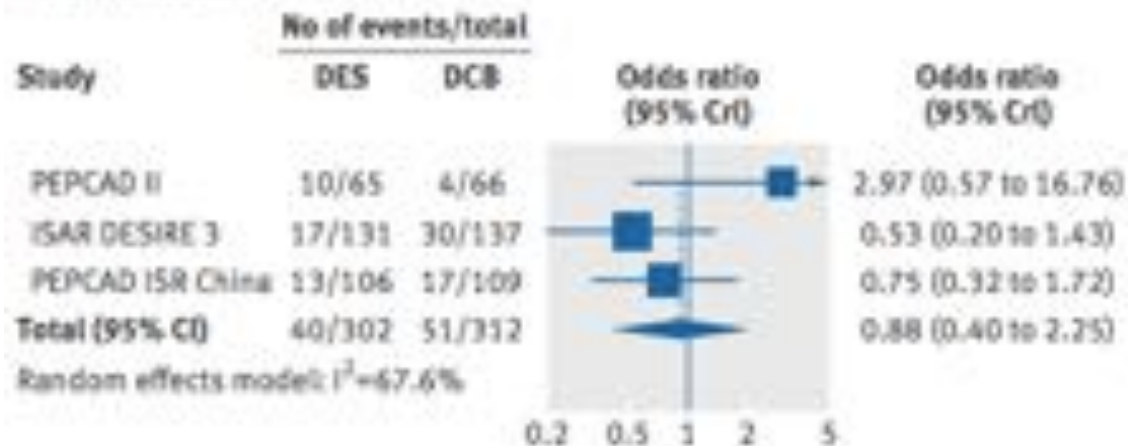
# Limites du DEB

- Études sur la resténose intra-stent : peu de DES de 2<sup>ème</sup> G ; souvent le même DEB utilisé
- Seul le Paclitaxel a été largement étudié comme produit actif
- Seulement 15% de la quantité du mélange Paclitaxel-excipient présente initialement dans le ballon est incorporée dans le mur artériel
- Coût important ( 1000-1200 euros)

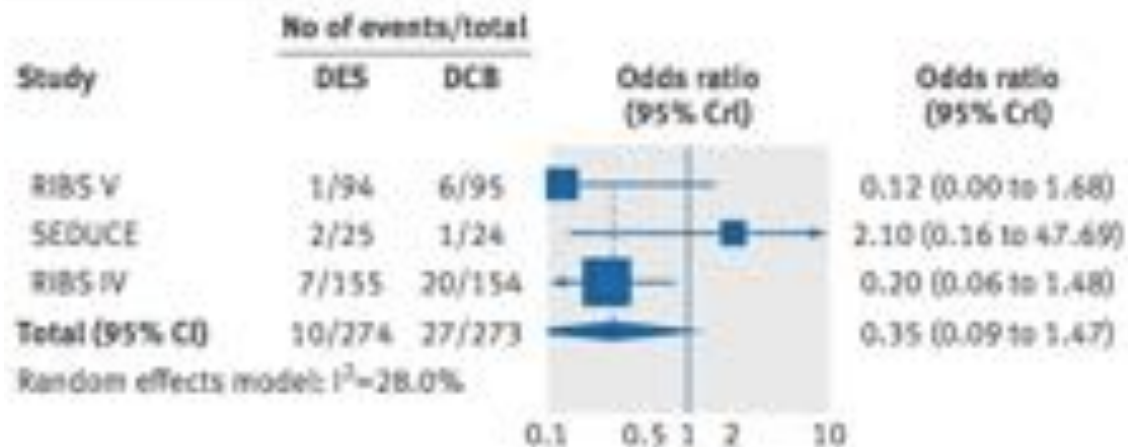
# Limites du ballon actif

- Méta-analyse
- 24 études / 4880 patients
- Comparaison entre ballon actif (DCB) et DES de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération sur le risque de TLR

## First generation drug eluting stent

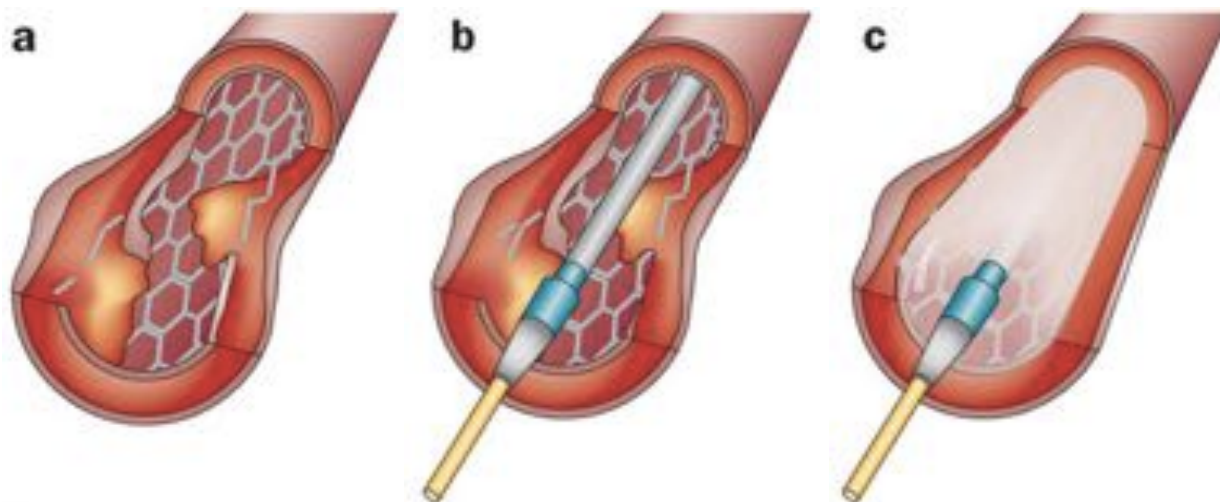


## Second generation drug eluting stent



- 1) Introduction : du ballonnet au ballon actif
- 2) Une nouvelle génération de ballon actif
- 3) Les (dernières) données cliniques dans la resténose intra-stent (RIS)
- 4) Quid de la préparation de la lésion? Retour d'expérience d'une série à Lariboisière.**

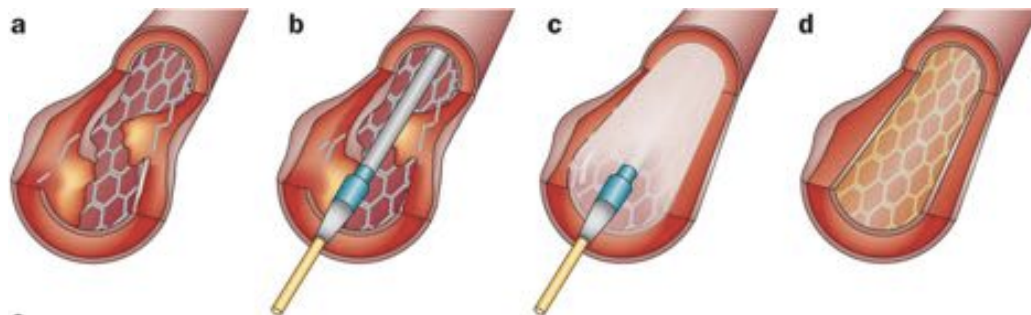
# Déroulement de la procédure



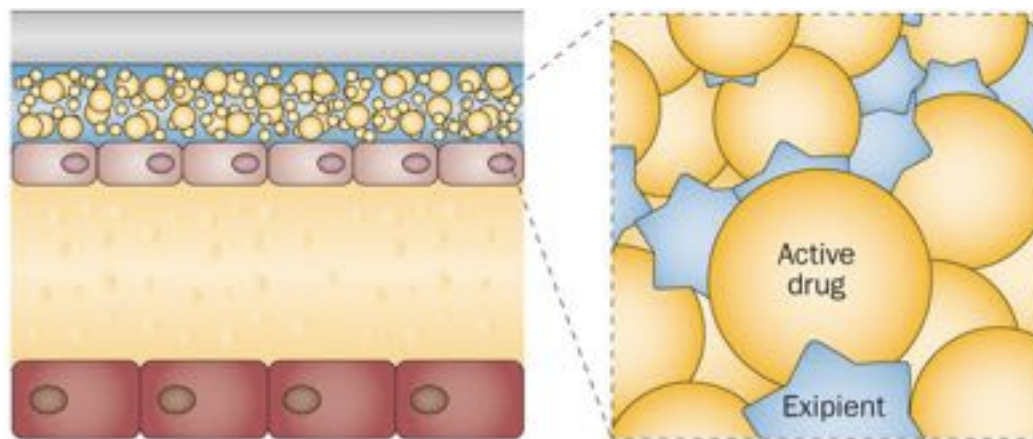
- a) Prédilatation avec un ballon sans produit actif
- b) Ballon actif acheminé jusqu'au site aussi vite que possible
- c) Inflation du ballon 30-60 secondes



# Mécanismes d'action du ballon actif sur la RIS



Effet **mécanique**  
immédiat



Effet  
**pharmacologique** à  
plus long terme

# Mécanismes d'action du ballon actif sur la RIS

- Etude sur 25 patients avec analyse angio, OCT et FFR
- Effet mécanique immédiat :
  - augmentation du volume de l'ancien stent
  - compression du tissu néo-intimal
  - visualisation de dissections **chez tous les patients**
  - augmentation de la lumière artérielle
  - amélioration de la FFR
- Effet pharmacologique à long terme :
  - persistance et même amélioration lors du suivi
  - augmentation supplémentaire du volume luminal
  - diminution du volume néointimal
  - **cicatrisation des dissections chez tous les patients**

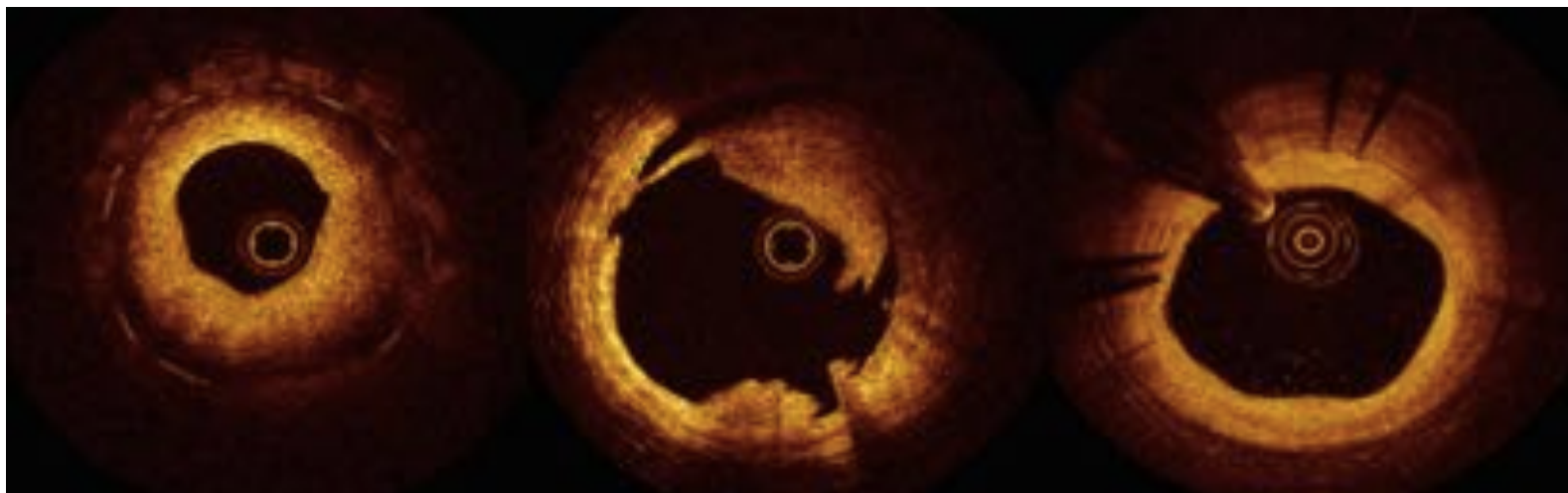
# Mécanismes d'action du ballon actif sur la RIS

initial

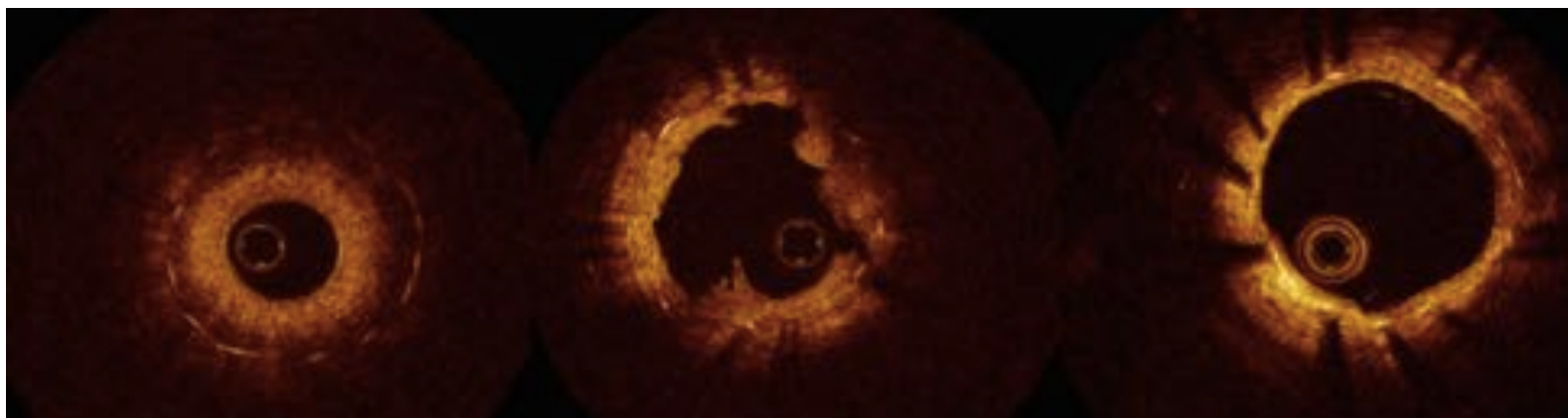
Post-angioplastie  
immédiate

Suivi à 6 mois

Large  
dissection



Micro-  
dissections



# Pourquoi une prédilatation optimisée avant le ballon actif?

- Le DLM final après une angioplastie (stenting) est un facteur de risque de RIS *Dangas et al, JACC 2010*
- La création de micro-dissections dans la néointima permettrait une meilleure incorporation du produit antiprolifératif dans la paroi artérielle et donc une meilleure efficacité *Agostoni et al, JACC 2013*
- Corriger une éventuelle malapposition / sous-expansion du stent initial

# Etude ISAR DESIRE 4

## Inclusion/exclusion criteria

### Inclusion criteria

- Stenosis >50 % in LES
- Symptoms/signs of ischemia

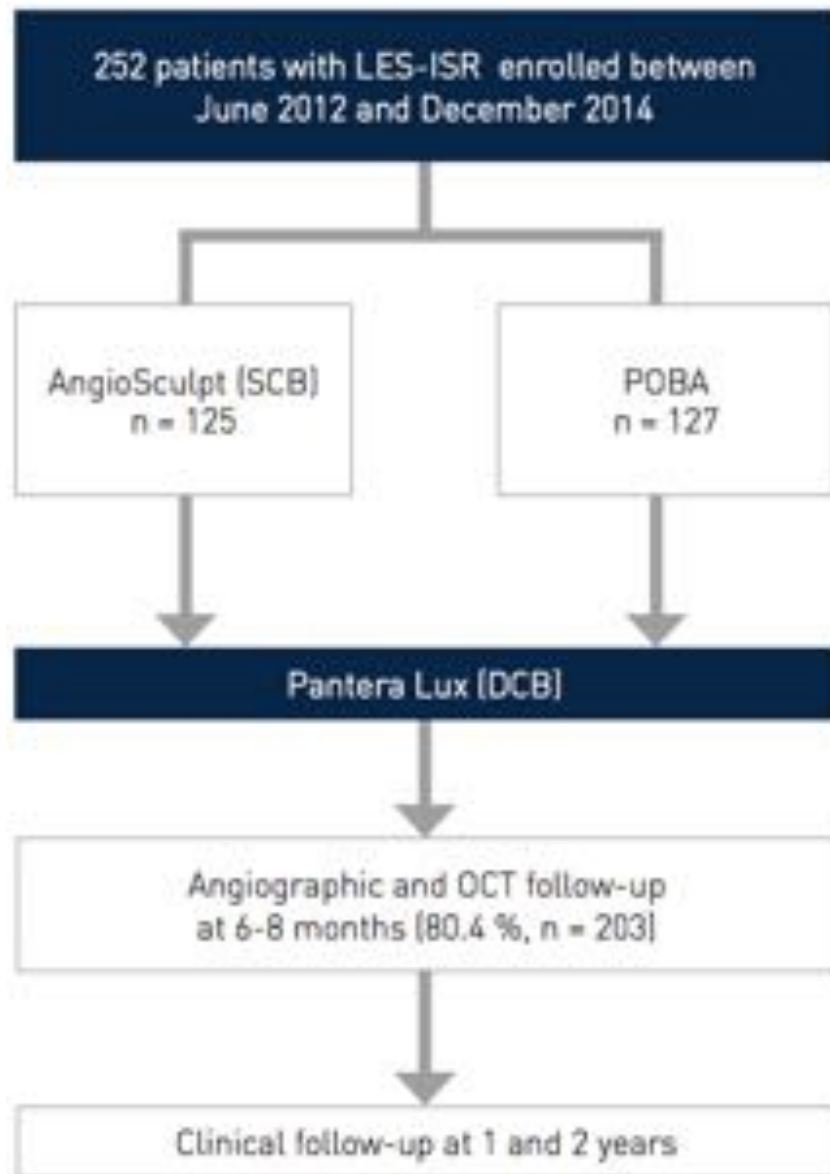
### Endpoints

#### Primary endpoint

- Percent diameter stenosis (% DS) at 6-8 months

#### Secondary endpoints

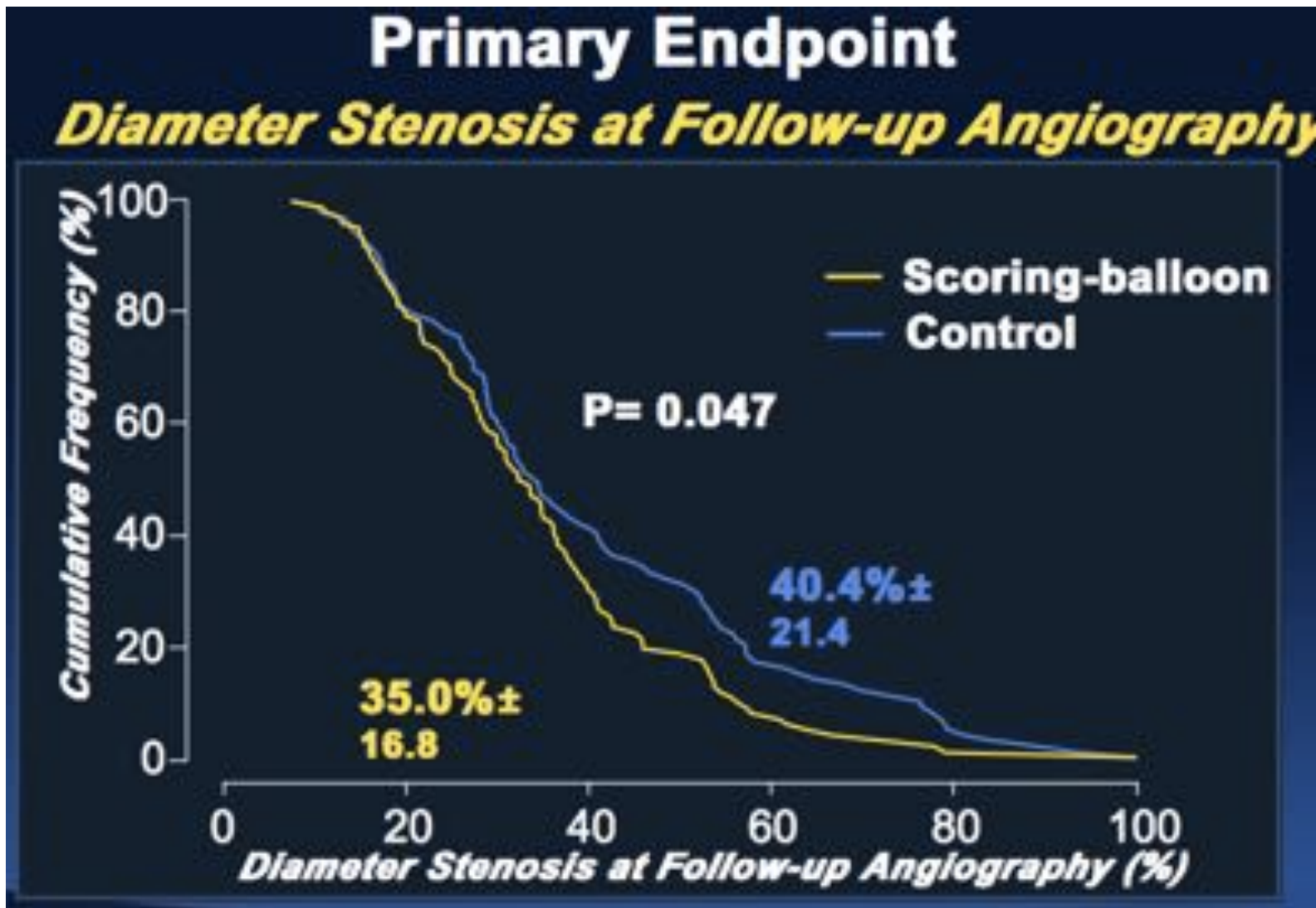
- Binary restenosis
- Target lesion revascularization
- Death/MI
- Target lesion thrombosis



# Angiosculpt®



# Etude ISAR DESIRE 4

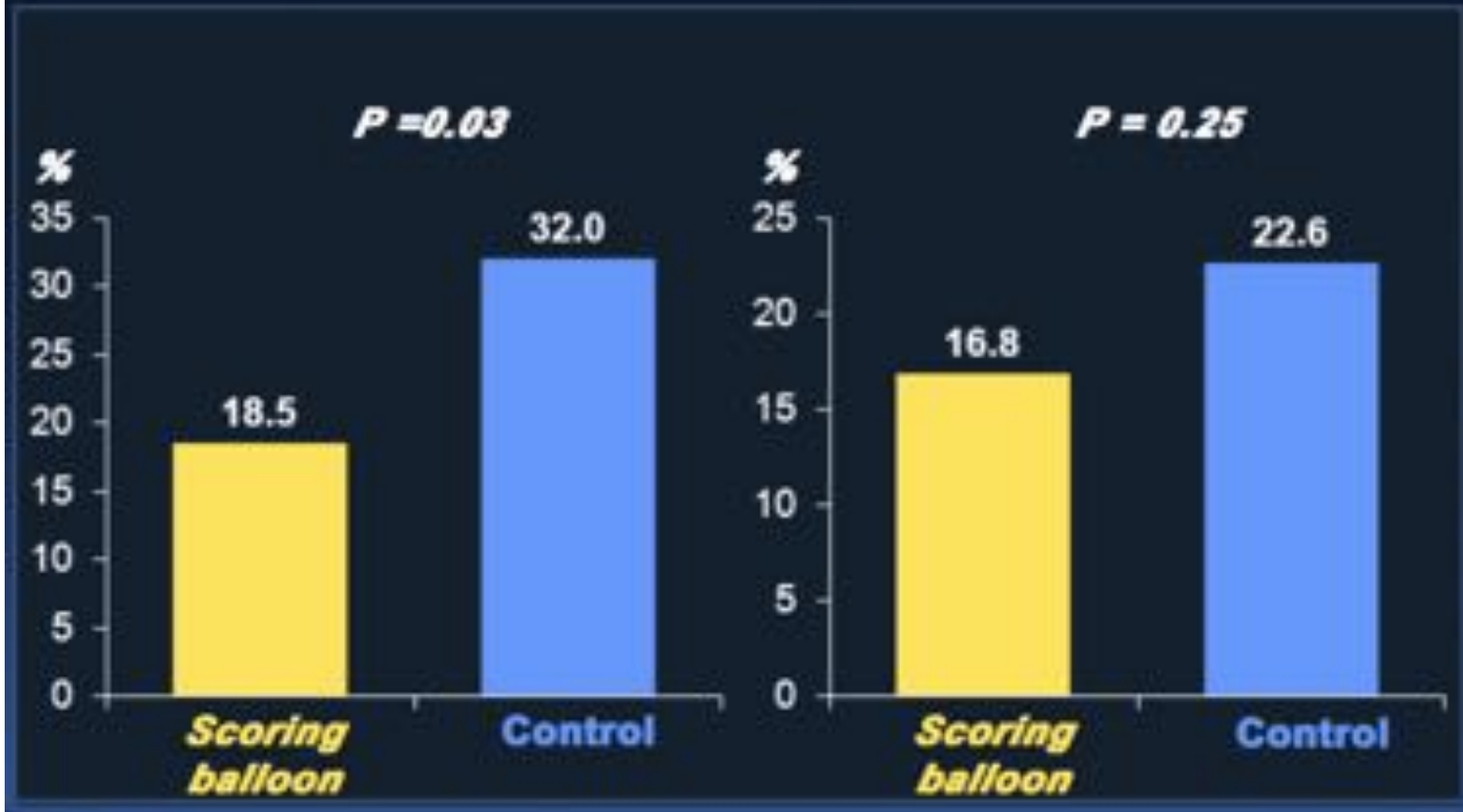


# Etude ISAR DESIRE 4

## Secondary Endpoint

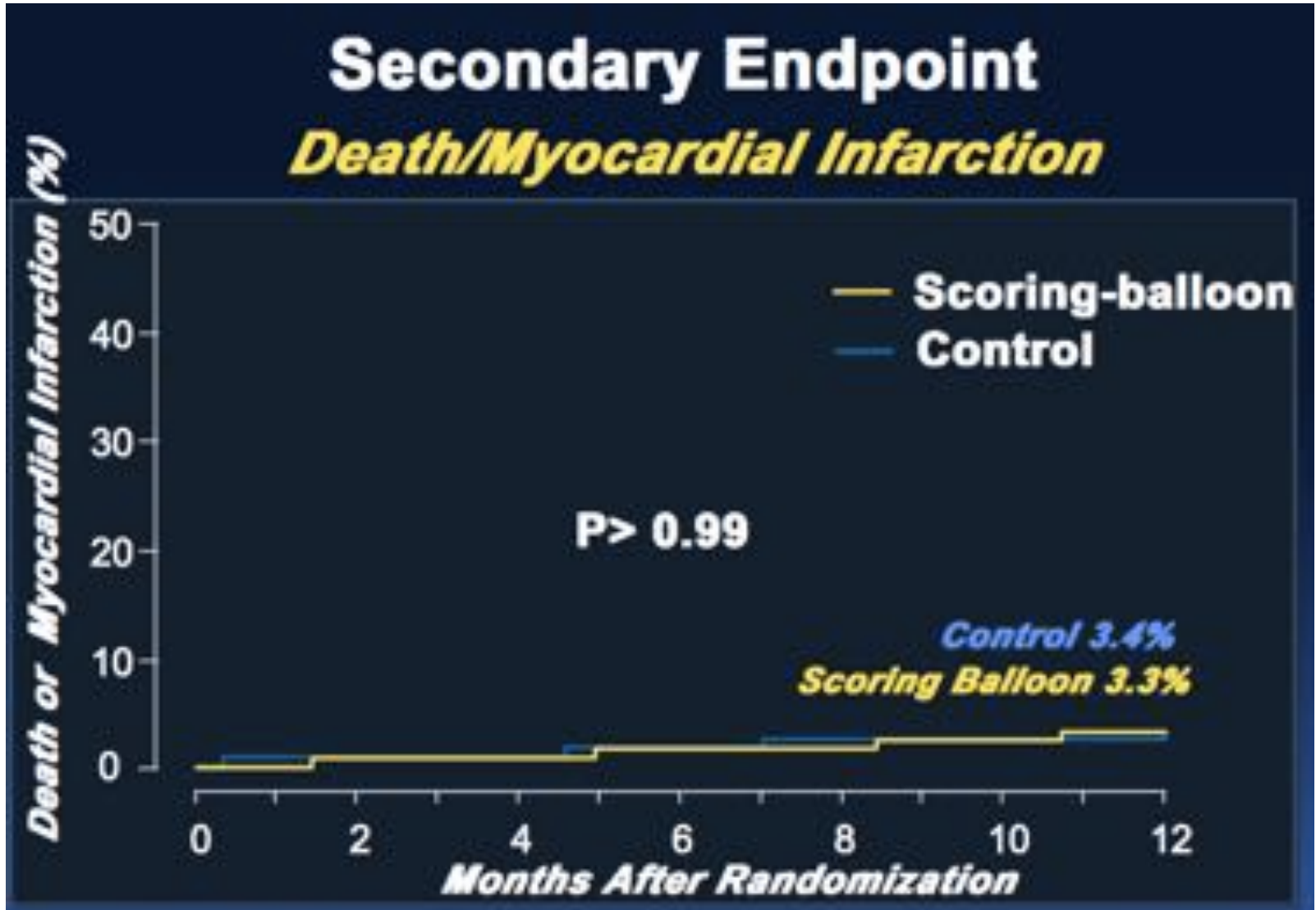
*Binary Restenosis*

*Target Lesion Revascularization*





# Etude ISAR DESIRE 4



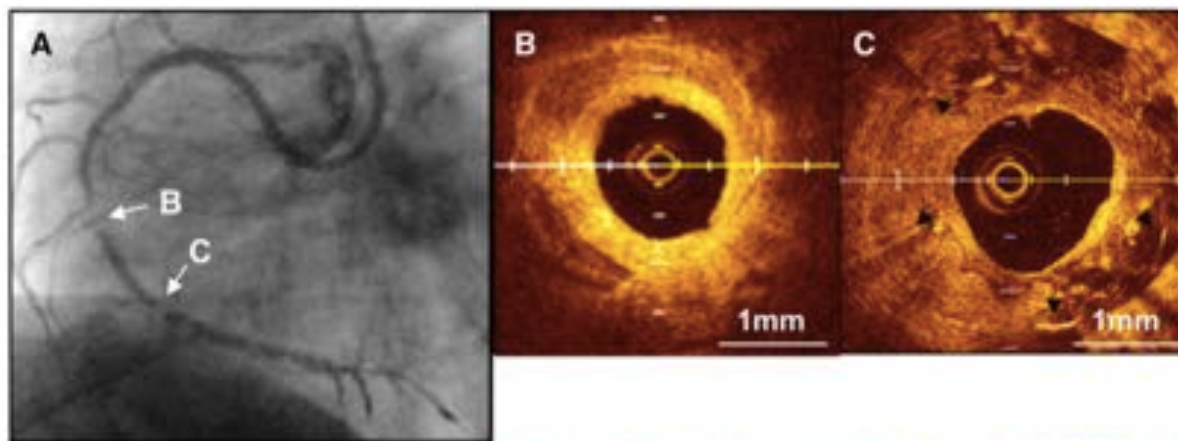
# Comment prédilater?

- Ballons standard semi-compliant et non-compliants mais risque d'effet « savonette »
  - Technique buddy-wire
  - Cutting ou scoring balloon
- Cutting / scoring balloon
  - Pas d'effet savonette
  - Meilleure destruction de la plaque (OCT)
- Ballons très haute pression à discuter rarement si résultat sous-optimal, stent sous-déployé...
- Utiliser plusieurs types de ballons

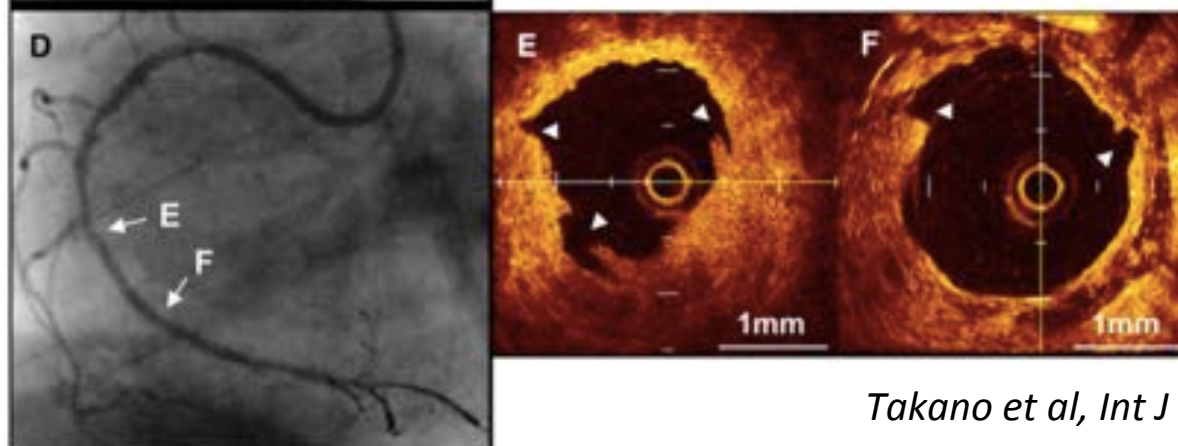
# Scoring balloon Angiosculpt®

- Aucune étude en 2017 le comparant à une autre technique pour la RIS
- Un cas clinique de traitement d'une RIS par Angiosculpt® => bon résultat angiographique immédiat, pas de suivi à long terme

Avant ATL



Après ATL



# Stratégie après prédilatation

Groupe de consensus allemand

## Treatment of in-Stent Restenosis

### Lesion Preparation

*predilatation*

conventional semi-compliant balloon, inflation pressure > nominal, balloon-to-vessel ratio 0.8-1.0 or 0.5 mm smaller than final size

**Options, especially in case of incomplete stent expansion**

non-compliant high-pressure balloons, cutting balloon, scoring balloon  
additional intravascular imaging (IVUS, OCT), functional measurements (FFR)

Acceptable angiographic result  
No dissection or type A, B  
TIMI III, residual stenosis ≤ 30 %

Dissection type C-F  
TIMI < III  
Residual stenosis > 30 %

**DCB**

balloon-to-vessel ratio 0.8-1.0,  
nominal pressure, ≥ 30 seconds

**DES**

# Stratégie après prédilatation

## Classification des dissections coronaires

Type	Description
<b>Type A</b>	minor radiolucent areas in the lumen without impairment of flow or persistent dye staining after contrast runoff
<b>Type B</b>	luminal flap that is radiolucent and runs parallel to the vessel wall with contrast injection but without impairment of flow or persistent dye staining after contrast runoff
<b>Type C</b>	contrast appears outside of the vessel lumen as an "extraluminal cap", the staining appears even after contrast clears off the lumen
<b>Type D</b>	spiral radiolucent luminal filling defects, often persistent staining after contrast clears from the vessel
<b>Type E</b>	new and persistent filling defects in the vessel lumen
<b>Type F</b>	lesions that progress to impaired flow or total occlusion

# Notre expérience à Lariboisière

Paris DCB Registry for in-stent restenosis



# Design

- Etude observationnelle
- Rétrospective
- Monocentrique dans le service de cardiologie de l'Hôpital Lariboisière à Paris.
- De janvier 2010 à novembre 2015
- But de l'étude :
  - évaluer l'efficacité et la sécurité de l'angioplastie au ballon actif pour la RIS
  - évaluer l'intérêt d'une prédilatation en utilisant un scoring balloon avant l'application du ballon actif
- 2 groupes : avec et sans scoring balloon

# Critères de jugement

- Primaire : taux de MACE à 6 mois (mort CV, SCA, TLR/TVR, thrombose intra-stent)
- Secondaires :
  - cliniques : TLR et TVR à 6 mois, taux de resténose binaire
  - angiographiques à 6 mois: LLL, DLM, taux de resténose binaire



# Critères inclusion/exclusion

- Inclusion :
  - patients majeurs traités pour une RIS (nu ou actif)
  - pas de critères d'inclusion anatomique (diamètre du vaisseau, longueur de la lésion...)
- Exclusion : procédure réalisée pour un échec précédent d'angioplastie au ballon actif au même site

# Caractéristiques initiales des patients

		Without scoring balloon	With scoring balloon	Total	p
<b>Baseline cardiovascular risk factors</b>	Patients	72	52	124	-
	Age	65.2±11.3	62.9±10.5	64.1±10	0.259
	Male gender	66 (91.7%)	52 (100.0%)	118 (95.1%)	0.033
	Diabetes mellitus	35 (48.6%)	32 (61.5%)	67 (54%)	0.154
	Active smoking	14 (20.3%)	16 (31.4%)	30 (24.2%)	0.166

# Des « vraies » lésions de resténose

- Syndrome coronarien aigu : 39%
- CTO : 5%
- Diabète : 54%
- > 1 couche de stent : 19%
- Lésion ostiale : 44%
- Lésion de bifurcation : 21%
- RIS focale : 68% / RIS diffuse : 32%
- RIS sur DES : 80% / sur BMS : 14% / inconnu : 6%
- Diamètre initial du stent  $\leq$  2,5 mm : 31%

# Prédilatation au ballon

- Prédilatation par ballon standard (semi ou non compliant) et/ou un scoring balloon
- **Le scoring balloon était utilisé quand :**
  - **DLM très bas d'emblée**
  - **effet savonnette avec les ballons standard**
  - **résultat insuffisant après dilatation au ballon**
- Scoring balloon utilisés :
  - Angiosculpt® (67%)
  - Acrostak Grip® (17%)
  - Flextome® (4%)
  - Angiosculpt®+ Acrostak Grip® (12%)
- Ballons haute pression OPN® : 3 (2,4%)

# Prédilatation au ballon

	Without scoring balloon	With scoring balloon	Total	p
Use of non-compliant balloons	65 (90.3%)	38 (73.1%)	103 (83.1%)	0.012
Number of non-compliant balloons	1.24±0.74	1.26±1.00	1,25±0.7	0.878
Use of semi-compliant balloons	43 (59.7%)	28 (53.8%)	71 (57.3%)	0.514
Number of semi-compliant balloons	0.90±0.93	0.88±1.05	0,89±0.87	0.916

# Ballon actif

- DEB utilisés :
  - Sequent Please<sup>®</sup> / Sequent Please Neo<sup>®</sup> (60%)
  - Pantera Lux<sup>®</sup> (38%)
  - InPact Falcon<sup>®</sup> (2%)
- Pression d'inflation : 13,1 atm
- Durée d'inflation : 58 sec

# Aspects techniques de la procédure

	<b>Without scoring balloon</b>	<b>With scoring balloon</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
Radial access	65 (90.3%)	49 (94.2%)	124 (91.9%)	0.425
Procedure time, min	67.4 ± 29.9	70.4 ± 16.9	68.9±15.3	0.646
Fluoroscopic time, min	14.7 ± 6.9	14.4 ± 6.9	14.5±6.9	0.820

# Difficultés per-procédurales

- Nécessité de stenting : 5 cas (4%)
  - résultat insuffisant : 2 cas
  - dissection : 3 cas
- IDM per-procédural : 1 cas (0,8%)
- Perte d'une branche : 2 cas (1,6%)
- Prédilatation difficile avec nécessité d'un OPN : 3 cas (2,4%)



# Données angiographiques initiales

		Without scoring balloon	With scoring balloon	Total	p
<b>Baseline angiographic data</b>	Stent layers $\geq 2$	15 (20.8%)	8 (15.4%)	23 (18.5%)	0.441
	At least one DES layer	65 (90.3%)	49 (94.2%)	114 (91.9%)	0.425
	Reference vessel diameter, mm	2.71 $\pm$ 0.39	2.55 $\pm$ 0.37	2.63 $\pm$ 0.33	0.248
	Pre-MLD, mm	1.11 $\pm$ 0.24	0.87 $\pm$ 0.26	0.99 $\pm$ 0.21	0.011
	Post-MLD, mm	2.21 $\pm$ 0.33	2.18 $\pm$ 0.41	2.19 $\pm$ 0.27	0.868
	Acute lumen gain, mm	1.18 $\pm$ 0.47	1.29 $\pm$ 0.34	1.23 $\pm$ 0.29	0.087
	Post-procedure diameter stenosis	22.7 $\pm$ 9.0	20.9 $\pm$ 6.7	21.8 $\pm$ 5.8	0.521
	Mehran classification diffuse	19 (26.4%)	20 (38.5%)	39 (31.4%)	0.153

# Résultats angiographiques

		Without scoring balloon	With scoring balloon	Total	p
<b>Angiographic outcomes</b>	Angiographic follow-up	34 (47.2%)	31 (59.6%)	65 (52.4%)	-
	Late lumen loss target lesion, mm	0.40±0.46	0.50±0.62	0.45±0.37	0.463
	Binary restenosis, %	8 (23.5%)	8 (25.8%)	16 (24.5%)	0.576
	Percent stenosis, %	32.4 ± 6.9	35.3 ± 7.6	33% ± 5.7	0.734

# Résultats cliniques

		Without scoring balloon	With scoring balloon	Total	p
<b>Clinical outcomes</b>	6-month follow-up	69 (95.8%)	52 (100.0%)	121 (97.6%)	0.126
	TLR	5 (7.2%)	4 (7.6%)	9 (7.4%)	0.862
	TVR	6 (8.7%)	5 (9.6%)	11 (9.1%)	0.714
	MACE	7 (9.7%)	7 (13.4%)	14 (11.6%)	0.678
	ACS	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0.876
	CV death	1 (1.5%)	1 (1.9%)	2 (1.6%)	0.798
	In-stent thrombosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1

# Conclusion

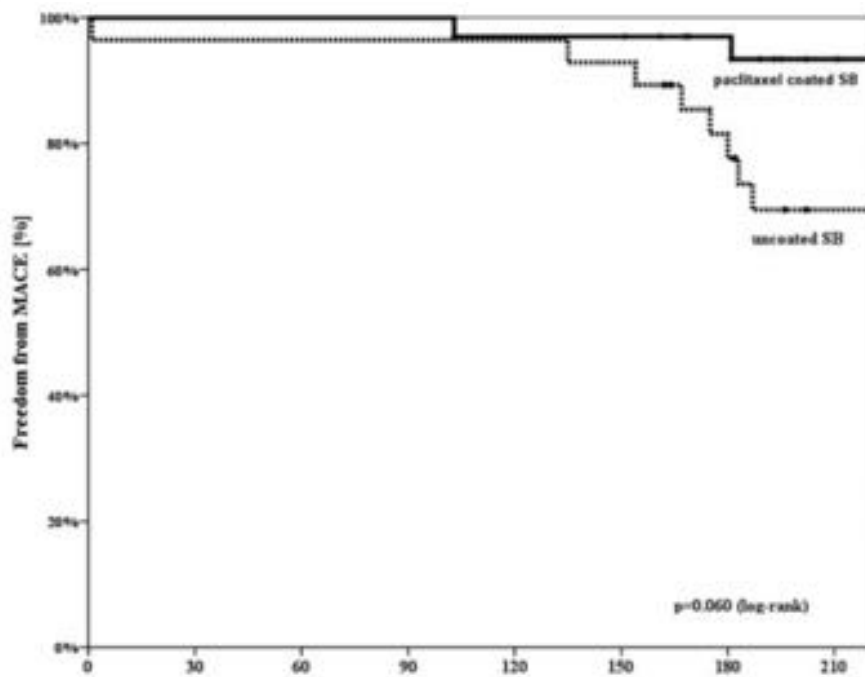
- Le ballon actif est une procédure sûre
- L'utilisation du scoring balloon n'ajoute pas de sur-risque et ne prolonge pas la procédure
- Le scoring balloon n'améliore pas le pronostic en termes d'évènements cliniques
- Le scoring balloon a été utilisé en cas de MLD bas et a permis d'obtenir un MLD identique au groupe sans scoring balloon

# Limites de l'étude

- Observationnelle, retrospective
- Effectifs de moyenne taille dans chaque groupe
- Hétérogénéité du groupe « scoring balloon » : Angiosculpt<sup>®</sup>, Flextome<sup>®</sup>, Grip<sup>®</sup> ...
- Nécessité d'études contrôlées randomisées (cf Isar-Desire 4) pour préciser l'intérêt et le rôle du scoring balloon

# Perspectives

## A Novel Drug-Coated Scoring Balloon for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: Results From the Multi-Center Randomized Controlled PATENT-C First in Human Trial



**TABLE VI. Patients Meeting Secondary Endpoint of MACE at 6 Months of Follow-up, ITT and PP Population**

	Uncoated balloon, N = 28 patients	Paclitaxel-coated balloon, N = 33 patients	P-value
Secondary endpoint occurrence, ITT			
Any MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Cardiac death	0	1 (3.0%)	1.0
Target vessel MI	2 <sup>a</sup> (7.1%)	0	0.21
Clinically driven TLR	9 <sup>a</sup> (32.1%)	1 (3.0%)	0.004