

My Life After the Katsanos Meta-analysis

Gunnar Tepe MD

Dep. Of Diagnostic and Interventional Radiology

RoMed Clinic Rosenheim

Disclosure

Speaker name:

Gunnar Tepe.....

I have the following potential conflicts of interest to report:

Study support by:

Biotronic, BBraun, BD, BSC, Gore, Medtronic, Verian,
Shockwave, Terumo

First Reaction

Safety data are important
and have to be taken serious

IS THIS REALLY TRUE?

First Reaction

1. Meeting with other investigators, meeting with authorities, meeting with the companies who produce the DCBs (very intense time!)
2. Analysis of further data
 1. Patient level
 2. Get more information
 1. What happened to the patients with no inform. at f/u?
 2. What was the cross-over rate
 3. What might be cause? Is there a dose-effect?

First Reaction

BfArM Request to German Interventional Societies

- 1. Wie bewerten Sie alternative Medizinprodukte im Vergleich zu Paclitaxel-beschichteten Stents und Ballons hinsichtlich der Sterblichkeitsraten nach Kenntnis dieses Artikels?
- 2. Wie bewerten Sie alternative medizinische Verfahren wie zum Beispiel Direktionale Atherektomie?
- 3. Welche möglichen Ursachen werden innerhalb der Fachgesellschaft für die erhöhten Sterblichkeitsraten diskutiert (zum Beispiel spät einsetzende Toxizität von Paclitaxel)?
- 4. Gibt es Anlass zu einer Empfehlung für Einschränkungen von Indikationen und Kontraindikationen?
- 5. Worin liegen die Vorteile paxlitaxelbeschichteter Stents und Ballonkatheter, die bei einer Marktrücknahme zu einem Versorgungsengpass bei bestimmten Patienten oder Indikationen führen könnten?
- Ihre vorläufige Antwort haben wir uns für den 4. Februar 2019 vorgemerkt.

Dr. Alexander Stein

BfArM-Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt.9/Medizinprodukte

First Reaction

Diskussion

Thieme

Extremitätenarterien

PAVK: Paclitaxel-freisetzende Systeme erhöhen Sterberisiko

Katsanos K et al. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018; 7:e011245 doi:10.1161/JAHA.118.011245

Femoropopliteale atherosklerotische Gefäßveränderungen haben nach perkutaner transluminaler Angioplastie bzw. Stenteinlage ein hohes Restenoserisiko. Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter und Drug-Eluting-Stents beugen der hierfür ursächlichen Neointima-Hyperplasie vor und reduzieren die Notwendig-

keit von Paclitaxel-freisetzenden Systemen bei behandelten Patienten nicht von den Patienten der Kontrollgruppe (2,3 vs. 2,3%). Zwei Jahre nach dem Eingriff beobachteten die Wissenschaftler allerdings in der Paclitaxel-Gruppe eine signifikant höhere Mortalität als im Kontrollarm (7,2 vs. 3,8%; Risk Ratio 1,68; 95%-KI 1,15–2,47). Dies entsprach einer Number-Needed-to-Harm (NNH) von 29. Von 863 Patienten lagen Informationen zum 5-Jahres-Follow-up vor. Nach diesem Zeitraum hatte die Mortalität der mit Paclitaxel behandelten Studienteilnehmer auf 14,7% zugenommen. Dagegen waren während dieses Zeitraums nur 8,1% der Kontrollen verstorben (Risk Ratio 1,93; 95%-KI 1,27–2,93; NNH 14). Ferner prüften die Wissenschaftler mithilfe einer Meta-Regressionsanalyse, ob ein Zusammenhang zwischen der Paclitaxel-

freisetzung und dem Risiko für Mortalität besteht. Die Analyse ergab, dass die Freisetzung von Paclitaxel ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität ist. Diese Ergebnisse sind extrem wichtig, da sie unser tägliches Handeln beeinflusst. Voraussetzung einer Risikobewertung ist die exakte Benennung der Datenbasis [1]. Katsanos et al. haben nicht wie in der Schlussfolgerung suggeriert das „risk of death“ untersucht, sondern Häufigkeit von in Publikationen berichteten Todesfällen ohne Berücksichtigung der Vollständigkeit der Erfassung.

Die Effektivität der Paclitaxel (PTX) beschichteten Ballonkathetern (DCB) wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen – eine Anwendung lässt sich nur rechtfertigen, wenn der Vorteil einer verbesserten Offenheit der endovaskulär eröffneten Gefäße nicht durch schwerwiegende Risiken wie eine erhöhte späte Todesfallrate erkauft wird. Dies wird durch

Ergebnisse

Etwa zwei Drittel der Studienpatienten waren Männer. Das Durchschnittsalter variierte zwischen 67 und 76 Jahren. Bezüglich des Sterberisikos innerhalb der ersten 12 Monate nach der endovaskulären Therapie unterschieden sich die

erhalten, auch bei den anderen Beinen oder in anderen Gefäßen, sofern dies möglich ist.

Kommentar

Die Betrachtung der Sicherheit einer relativ neuen Therapiemethode, die der Ar-

erhalten, auch bei den anderen Beinen oder in anderen Gefäßen, sofern dies möglich ist.

Fakt 4: Die Autoren berichten über einen gleich hohen

CefMedizin Seite 2019, 6. Seite

Korrektorexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe

Fälle in der PTX-Gruppe wie in der Kontrolle. Zwei-Jahres-Daten sind für 12 Studien davon verfügbar. Diese 12 Studien hatten von Beginn an die höhere „Risk Ratio“ (Mittel ungewichtet 2,35). In den übrigen 16 Studien wurden mehr Todesfälle in der Kontrolle berichtet („Risk Ratio“ Mittel ungewichtet 0,74). Für diese 16 Studien gab es kein 2-Jahres-Follow-up, folglich blieben die Studien mit höherer „Risk-Ratio“, übrig. Scheinbar steigt das „Risiko“ nach einem Jahr an.

sind um Reinterventionen zu vermeiden. Es ist allerdings richtig, dass die mit Medikamenten beschichteten Produkte weiterentwickelt werden müssen, da wir trotz aller Effektivität bei DCBs nicht von einer kontrollierten Dosis in der Gefäßwand sprechen können. Nur ca. 10% der Medikamentenbeschichtung wird tatsächlich ins Gefäß übertragen – wie lange und mit welcher Konzentration das Medikament in der Gefäßwand verbleibt, ist von zahlreichen weiteren nicht kontrollierbaren Faktoren abhängig.

Fakt 5: Die statistische Signifikanz vermehrter Todesfälle beruht nach 4 und 5 Jahren auf der Analyse von 3 Studien, die aber nicht zusammen betrachtet werden dürfen. Die Zilver-PTX-Studie hat mit 42/297 verstorbenen Patienten in der PTX-Gruppe vs. 12/177 in der Kontrollgruppe den entscheidenden Anteil an der Feststellung, dass die lokale PTX Applikation zu erhöhter Letalität beiträgt. Katsanos et al. machen dafür trotz geringer PTX-Dosen [2] die verzögerte Ausscheidung durch die kristalline Form des PTX verantwortlich. Falls die vermehrten Todesfälle auf die lokale PTX-Dosis zurückzuführen wären, müsste es eine Abhängigkeit zur Dosis geben. Dies ist widerlegt [2,3].

Ursache Kausalität: PTX führt in den 10-1000-fach höheren intravenösen ap-

Autorinnen/Autoren



Prof. Dr. med. Gunnar Tepe, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, RoMed Klinikum Rosenheim



Prof. Dr. Ulrich Speck, Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte

Literatur

Come to a conclusion

General remark: If DCBs (and DES) are unsafe and result in a higher death-rate:

NOBODY should be treated with these devices!

I DO NOT agree with the conclusion that (according to risk/benefit):

DCBs should be considered for high-risk patients

Come to a conclusion

Either YES or NO!

If YES:

ALL patients should be considered for a DET

Come to a conclusion

It starts with the patient consent:

But what do I have to explain the patient if I cannot follow the data?

Come to a conclusion

It continues with therapy

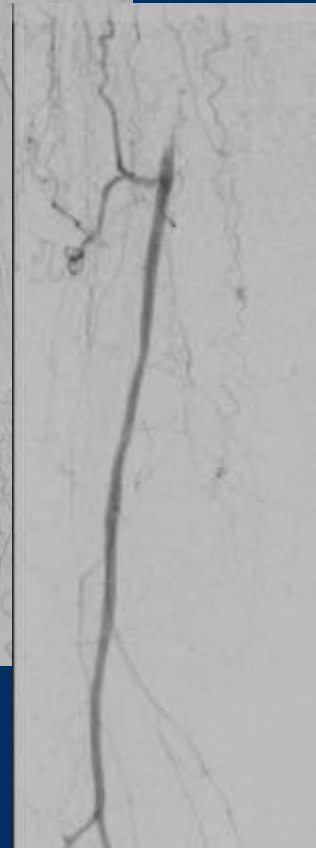
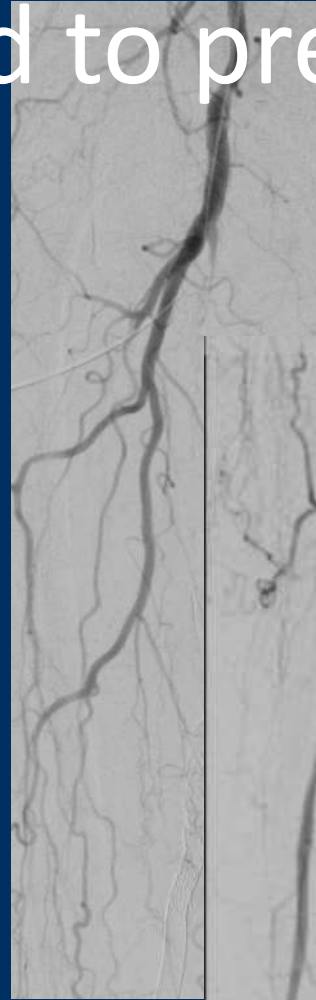
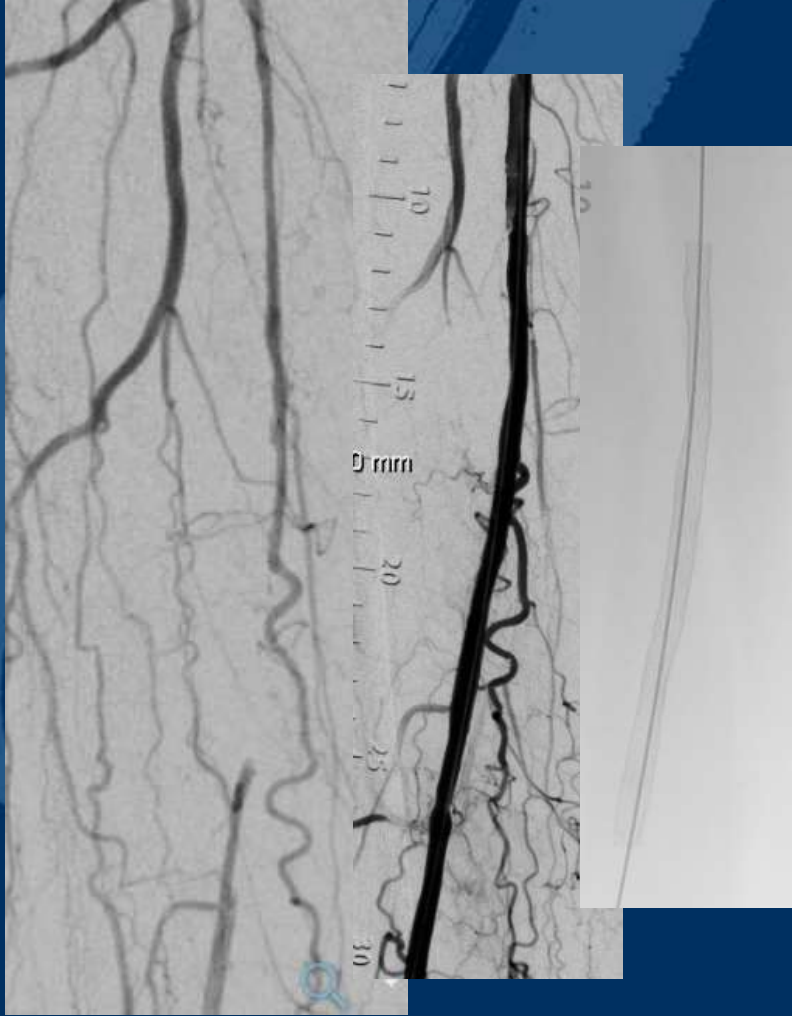
I use devices with sold data and
sufficient follow-up

Come to a conclusion

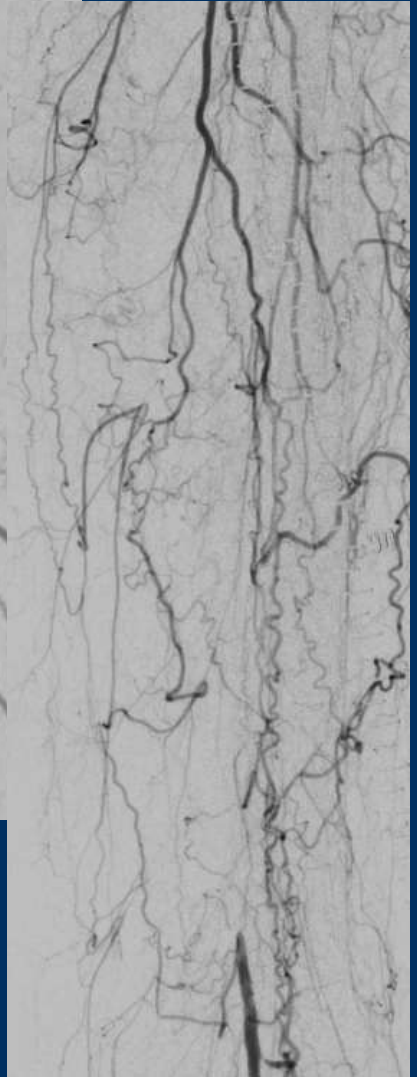
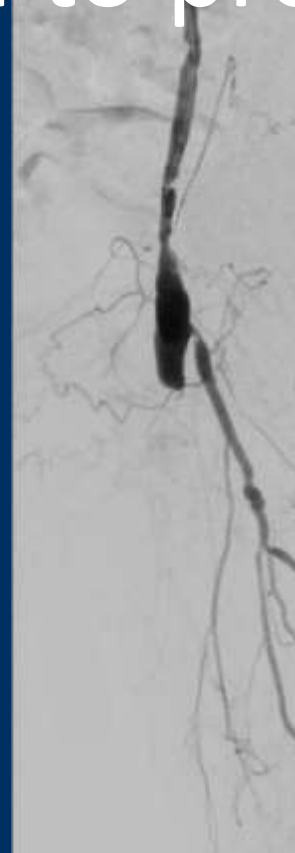
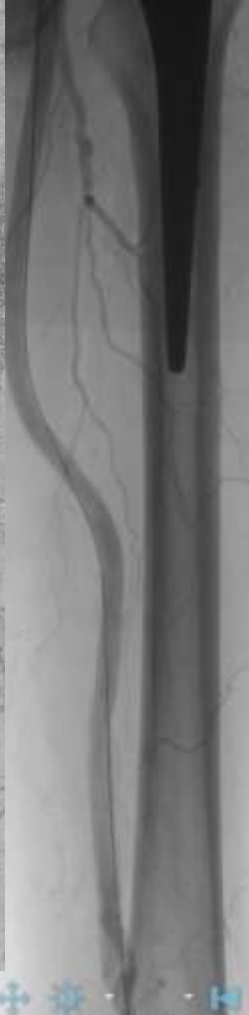
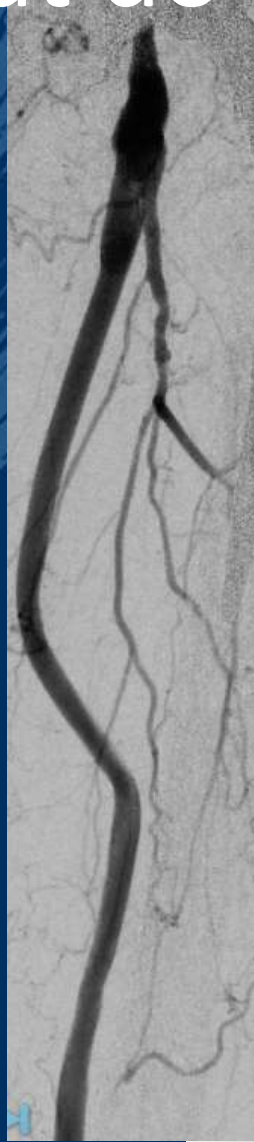
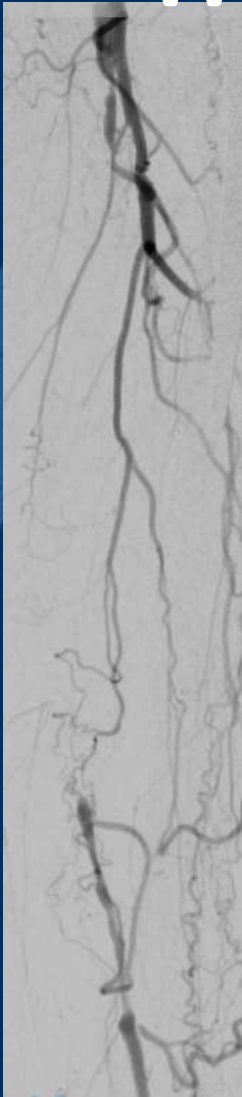
It ends with follow-up:

1. Follow the patient actively (follow-up once/y)
2. Follow the ongoing discussion

What do we need to prevent?



What do we need to prevent?



Kanshas DCB device

Specification:

Drug: Paclitaxel ($3.2\mu\text{g}/\text{mm}^2$)
Balloon diameter: 4.0 – 7.0 mm
Catheter length: 150 cm
Nominal pressure: 8 atm (RBP 10-14 atm)

Excipient: L-Serine Ethyl Ester HCl
Balloon length: 40 – 200 mm
Compatible GW size: 0.018"
Rapid exchange type



CE marked since June 2018

KANSHAS 1 study

To assess **safety** and **efficacy** of the Kanshas DCB catheter in the treatment of **de novo lesions** in the **superficial femoral** and/or **popliteal arteries**

Prospective, multi-center, open-label, single arm study

50 patients enrolled at 6 sites in Germany and Belgium from April 2017 to January 2018



- Karolinen-Hospital: Klinikum Arnsberg
- Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
- Ev Luth Diakonissenanstalt zu Flensburg Zentrum für Gesundheit und Diakonie
- RoMed Klinikum Rosenheim



- AZ St. Blasius Dendermonde
- Imelda Ziekenhuis Bonheiden

Enrollment **completed** /
Follow-up **ongoing (extended to 5-years)**

Study management

- Steering Committees
- Clinical Event Committee (CEC)
- Data Monitoring Committee
- Angiographic Core Laboratory (BIDMC)
- Ultrasound Core Laboratory (Vascore)
- Monitors (Genae, Terumo Europe)
- Managed and sponsored by Terumo Europe

100% source data verification and **independent Core laboratory** assessment. Adverse events **adjudication by CEC**

Clinical Follow-up



Primary endpoint
Freedom from Composite Safety* at 6 months

*Defined as freedom from device- and procedure-related deaths through 30 days, freedom from target limb amputation, and clinically-driven target lesion revascularization (TLR) through 6 months

Eligibility and Patient disposition

Main Inclusion Criteria:

- Clinically significant symptomatic leg ischemia, requiring treatment of the **SFA and/or PA**
- **Rutherford Clinical Category of 2-4**
- **Resting ABI of < 0.9 or abnormal exercise ABI**
- **Cumulative lesion length 4-15 cm**
- Clinically and hemodynamically significant **de novo stenosis (>70% stenosis) or occlusion including P3 segment**
- Patent inflow artery ($\geq 50\%$ DS)
- At least one patent outflow artery

Main Exclusion Criteria:

- In-stent restenosis
- **Vessel injuries after predilatation; flow-limiting dissection, requiring stenting, or perforation**
- Subintimal recanalization
- **Severe calcification** in the target lesions that precludes endovascular treatment
- Previous treatment with DCB or DES in target vessel

Study Flow Chart



Outcomes up to 24-months

Major Adverse Events up to 24 m	
All deaths	1 (suicide)
Target limb amputation	None
CD-TLR	3/42 (7.1%) (1) after 204 days (2) after 211 days (3) after 462 days

CD-TLR: defined as 50% or more stenosis with worsening symptoms, or more than 70% stenosis without symptoms

Data are shown as mean \pm SD or % ;

* **Primary patency** is defined as freedom from clinically-driven target lesion revascularization and absence of target lesion stenosis >50% per (analyzable) Duplex Ultrasound (peak systolic velocity ratio (PSVR) \leq 2.4), as independently assessed by Core laboratory and CEC. ** 1 patient missed the 6-month follow-up, but was patent at 8 months visit

Come to a conclusion

Without using best medical therapy (DET):
We would harm the patient

IT IS SAFE!

My Life After the Katsanos Meta-analysis

Gunnar Tepe MD

Dep. Of Diagnostic and Interventional Radiology

RoMed Clinic Rosenheim