

BioMime™ Sirolimus uvolňující koronární stent

Oddělení klinického sledování společnosti Meril Life Sciences

BioMime™ Sirolimus uvolňující koronární stent přichází s novou myšlenkou biomimikrického konceptu stentu. Stent je vystavěn na ultra-tenké tloušťce strutů (65 µm) s platformou kobalt chromového stentu, využívá inteligentní hybridní systém otevřených a uzavřených buněk, umožňující morfologicky provedenou expanzi, využívá dobře známý anti-proliferant – Sirolimus, který se uvolňuje z biologicky degradabilního kopolymeru do 30 dnů a zajišťuje vysokou integritu potahu a nízkou tloušťku potahu do 2 µm. Výsledný stent demonstruje téměř 100% endotelizaci ve 30denních preklinických modelech a nízkou hodnotu MACE (< 5 %) v klinických studiích u velké skupiny pacientů po uplynutí 1 roku.

Klíčová slova: sirolimus, lékové stenty, hybridní stent design, snížení poranění cévy.

BioMime™ Sirolimus eluting coronary stent

BioMime™ Sirolimus eluting coronary stent comes with a new idea of taking stents towards a biomimicry concept. The stent is built on an ultra-thin strut thickness (65 µm) cobalt chromium stent platform using an intelligent hybrid system of open and closed cells, allowing for a morphology-mediated expansion, while employing a well-known antiproliferant, Sirolimus, that is eluted from a biodegradable copolymer within 30 days and provides high coating integrity and a low coating thickness of up to 2 µm. The resultant stent demonstrates nearly 100% endothelialization in 30-day preclinical models and low MACE rates (< 5%) in clinical trials in a large group of patients after one year.

Key words: sirolimus, drug-eluting stents, hybrid stent design, reduced vascular injury.

Interv Akut Kardiol 2012; 11(5–6): 226–228

Kritéria bezpečnosti DES stentů jsou následující: snížení poranění cévy, zajištění kompletní apozice stentu, použití tromborezistentních polymerů, zajištění optimální antideštičkové léčby pro snížení akutních příhod, řešení lokálního zánětu a konečně usnadnění tvorby funkčního endotelu pro snížení pozdních příhod.

Kritéria pro konstrukci DES stentů jsou tato:

- design platformy stentu s tenkými struty:
 - minimalizuje zranění
 - zajišťuje kompletní apozici
 - dobrá endotelizace s přizpůsobením se cévní stěně
- léčivo, jež zajišťuje antiproliferativní / protizánětlivý efekt:
 - není cytotoxické
 - má široký terapeutický záběr
 - bylo testováno v podobných klinických situacích
- polymerový potahp
 - netrombogenní
 - má elastické vlastnosti umožňující tenký potah a odolnost vůči mechanickému poškození
 - je biodegradabilní

BioMime™ Sirolimus uvolňující stent (SES) – primární popis

BioMime™ SES je vyroben ze tří následujících částí:

* **stent** – NexGen™ kobalt chromium koronární stent

* **léčivo** – Sirolimus (Rapamycin) 1,25 µg/mm²

* **polymer** – BioPoly™ biodegradabilní kopolymer kombinace Poly-L-Lactické kyseliny (PLLA) a Poly-L-Glykolické kyseliny (PLGA)

Architektura stentu

BioMime™ SES (obrázek 1) využívá kobalt chromium stent NexGen™ – nová koncepce k minimalizaci arteriálních poranění.

Struktura stentu je podélná s ultranízkou tloušťkou strutů (65 µm) vedených napříč všemi směry bez ztráty radiální pevnosti. V testech NexGen™ vykazuje vysokou radiální sílu od 1,1 baru s průměrnou hodnotou recoil < 3 % a zkrácením o 0,29 % (1).

Nový design stentu zaručuje morfologicky vedenou expanzi (1) (obrázek 2) díky hybridnímu designu struktury buněk (konfigurace otevře-

ných buněk v centrální části a uzavřených buněk na okrajích). Tato unikátní metoda expanze eliminuje vzhled „dog-boning“ viditelný u tradiční konstrukce a také minimalizuje poranění cév způsobené okraji stentu při expanzi, jež není morfologická (1).

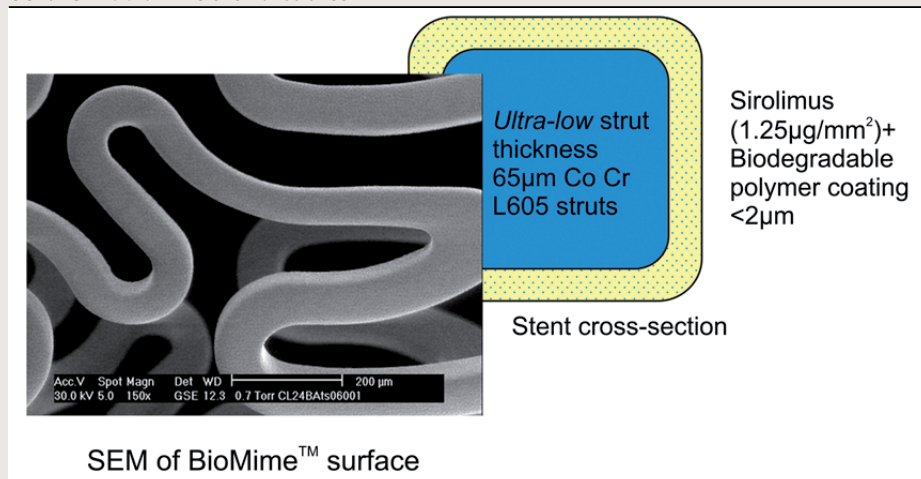
Hybridní design stentu umožňuje použití stentu u bifurkačních lézí.

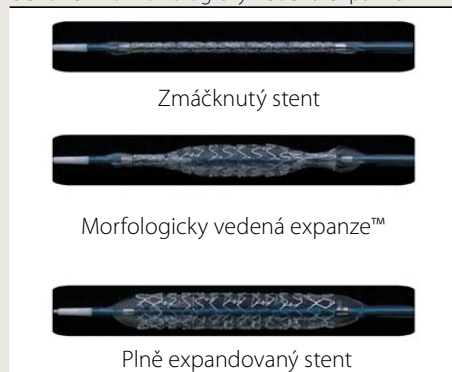
Dále mají struty unikátní variabilní šířku (obrázek 3), která zajišťuje pružnost při zachování vysoké radiální síly.

Výsledný stent má nízký profil, jež nevede ke zranění.

Simons a kolektiv prokázali prostřednictvím své experimentální práce, že topografie stentu, jako je tloušťka strutu, má přímý vliv na endotelizaci (2) a Kastrati a kolektiv prokázali během ISAR STEREO (3) a ISAR STEREO 2 (4), že nízká tloušťka

Obrázek 1. BioMime SES konstrukce



Obrázek 2. Morfologicky vedená expanze

strutu, bez ohledu na design stentu, je spojena se signifikantním snížením angiografické a klinické restenózy po koronárním stentingu.

V zajímavém preklinickém hodnocení na prasečích koronárních tepnách modelu byla nízká tloušťka strutu (65 μ m) NexGen™ stentů srovnávána s vysokou tloušťkou strutů (91 μ m) Driver stentů (Medtronic, USA). Selata byla sledována 28 a 90 dnů k posouzení biocompatibility. Primárním cílem byl střed in-stent tloušťky neointimy. Histomorfometrická analýza po 28 dnech ukázala výrazné rozdíly ve středu stentu tloušťky neointimy $0,18 \pm 0,08$ mm u NexGen™ segmentů oproti $0,30 \pm 0,41$ mm u Driver segment, $p = 0,03$ zvýhodnění tenších strutů kobalt chromiových stentů.

Tyto výhodné výsledky přetrvávaly 90 dnů. $0,09 \pm 0,04$ mm u NexGen segmentů versus $0,25 \pm 0,03$ mm Driver segmentů (1).

Tato studie potvrzuje dříve získané výsledky u lidí ve studii Kastratiho a kolektivu, což vede k předvídatelnosti snížení restenózy a TVR incidence oproti vysoké tloušťce strutů.

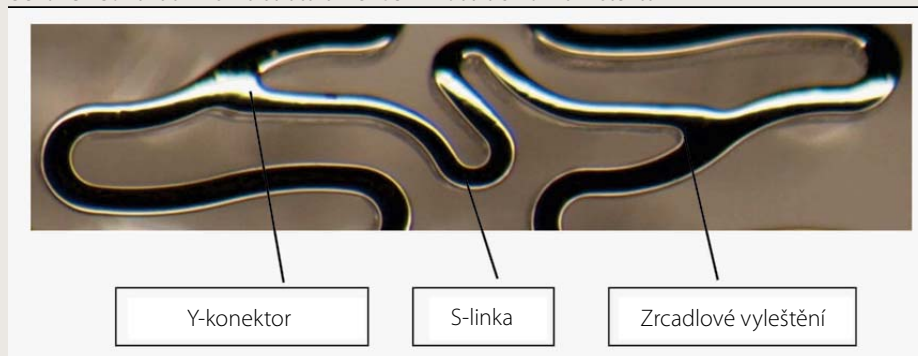
Antiproliferativní lék – Sirolimus

BioMime™ stent uvolňuje vyzkoušený a testovaný Sirolimus. V této souvislosti; sirolimus je správným kandidátem na použití u DES stentů, protože je zaměřen na „*final common pathway*“ k prevenci proliferaci buněk hladké svaloviny cév.

Účinnost Sirolimem potažených lékových stentů byla dlouhodobě stanovena u zvířat a na velkém objemu publikovaných dat, jež jsou k dispozici z lidských koronárních arterií.

V preklinických modelech zahrnujících prasečí koronární tepny byla selata randomizována dle toho, zda měla BioMime™ nebo NexGen™ s polymerem (kontrolní stent) nebo Cypher (Cordis, USA) a tepny byly explantovány 28 a 90 dnů.

V obou 28 a 90denních modelech se jeví BioMime™ stentované segmenty bezpečně, stejně jako kontrolní stenty nebo Cypher a de-

Obrázek 3. Variabilní šířka strutů u NexGen™ kobalt chromium stentu

monstrují vynikající trend ve snižování tloušťky neo-intimy ve srovnání s kontrolním stentem nebo Cypherem (1).

Pokud jde o kinetiku uvolňování léčiva, BioMime™ demonstruje, že kinetika uvolňování je podobná jako u Cypheru (1).

Polymer – BioPoly™

BioPoly™ je biodegradabilní polymerový základ u BioMime™ skládající se z patentovaného kopolymeru, formulovaného jako směs z Poly-L-Laktické kyseliny (PLLA) a Poly-L-co-Glycolické kyseliny (PLGA). Základem odbourávání BioPoly™ je hydrolyza.

U BioPoly™ bylo u preklinických modelů zjištěno, že má krátký čas degradace a je nezá-
nětlivý. Složení umožňuje hladký povrch stentu, který nepraská a nelepí k povrchu balonu (1).

BioPoly™ potah s tloušťkou, jež je udržována pod 2 μ m, což je nejnižší na trhu mezi DES stenty.

Dosažení ochrany – Endotelizace

BioMime™ v preklinickém modelu.

Preklinické testování BioMime™ ukazuje téměř 100% endotelizaci na konci 1. měsíce. Je pozorována jednotná endoteliální vrstva nad a mezi struty a na okrajích (konfigurace uzavřených buněk) a uprostřed segmentu (konfigurace otevřených buněk).

BioMime™ – Clinical Update

Na základě dobrých preklinických výsledků byl BioMime testován u 1 441 pacientů ve třech klinických studiích – meriT-1 (n = 30), meriT-2 (n = 250) a meriT-3 (n = 1 161) a všichni pacienti byli důsledně sledováni po dobu 1 roku z hlediska bezpečnosti a účinnosti.

meriT-I Trial

První hodnocení na pacientech z hlediska bezpečnosti a účinnosti u BioMime Sirolimus uvolňujících koronárních stentů, u pacientů se single, de-nov, non-Complex koronárními lézemi – The BioMime FiM Trial (5).

Vedoucí lékař: Dr. Sameer Dani MD, DM (intervenci kardiolog).

Metoda: Studie BioMime byla provedena v Indii. Prováděla se v jednom centru, hodnocena byla bezpečnost a účinnost BioMime Sirolimus uvolňujícího stentu (SES) u 30 pacientů se single de-novo lézemi nativních koronárních tepen.

Výsledky: Během 2letého sledování bylo zjištěno 0% MACE (major adverse cardiac events) a 0% stent trombóza.

Závěr: Ve srovnání s aktuálně dostupnými léčivy potaženými koronárními stenty, se jeví BioMime Sirolimus uvolňující koronární stent jako vědecky podložený pro prevenci proliferace neointimy, restenózy a přidružených klinických událostí.

meriT-II Trial

Prospektivní multicentrické hodnocení BioMime Sirolimus uvolňujícího stentu u reálných pacientů (6).

Metoda: meriT-2 trial byla jednostranná, multicentrická studie v 11 indických centrech ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti BioMime SES u 250 pacientů s nativními koronárními tepnami se stabilním nebo akutním koronárním syndromem.

Výsledky: Všichni pacienti byli dlouhodobě sledováni. Kumulativní MACE u 225 pacientů, kteří překročili 1 rok léčby ukázalo „target vessel failure“ (TVF) < 5%. Bylo 1 non-cardiac úmrtí, 1 pacient měl akutní trombózu, 1 měl subakutní trombózu.

Závěr: pro reálnou praxi se BioMime Sirolimus uvolňující koronární stent jeví jako vědecky podložený k prevenci proliferace neointimy, restenózy a přidružených klinických událostí.

meriT-III Trial

1 161 po sobě následujících pacientů léčebných BioMime Sirolimus uvolňujícím stentem v reálné praxi.

Studie 15 center v Indii

Metoda: Studie Merit (3) byla jednostranná multicentrická, vykonaná v 15 indických cent-

rech ke zhodnocení bezpečnosti a efektivnosti Biomime SES na původních koronárních cévách u minimálně 1 161 pacientů prezentovaných podle současných světových postupů.

Výsledky zkoumání: Jednoroční sledování těchto celosvětových pacientů ošetřených bez jakýchkoliv vylučovacích kritérií ukázalo MACE 4,4 % a stent trombózu 0,52 %

Závěry: Ve skutečnosti Sirolimus uvolňující koronární stenty BioMime™ mají silný základ pro prevenci proliferace neointimy, restenózy a přidružených klinických událostí.

Shrnutí a závěry

První generace DES byly spojené s pozdní stent trombózou a byly vytvořeny na hrubé stentové platformě s nejistou deliverabilitou a polymerovou biokompatibilitou.

Sirolimus uvolňující stent BioMime™ přichází s novým přístupem v designu DES stentu, mající v paměti, že DES by mohl endotelizovat v průběhu pár měsíců.

Do vývoje BioMime™ byly zahrnuté všechny složky, které poskytují optimální endotelizaci.

- Kobalt chromium stent (CE značka) s ultra tenkou tloušťkou strutu (65 µm), s pružným širokým strutem a originálním tvarem spojujícím inteligentní hybrid otevřených a uzavřených buněk, které poskytují morfologicky zprostředkovanou expanzi stentu při zachování radiální pevnosti a comfortability.
- Použité léčivo je Sirolimus, které je ideální volbou vzhledem k možným konečným drahám dělení buňky bez neobyčejného rizika vyvolání nekrózy.
- BioPoly je co-polymerová směs dobře známých biologicky odbouratelných polymerů PLLA a PLGA, které jsou nezánnětlivé a umožňují 2 µm stabilní potah.

Výsledný SES má kinetiku uvolňování léčiva do 30 dnů a polymerové odbourávání, které je krátké a dobře zdokumentované.

Reference

1. BioMime Sirolimus eluting stent. Unpublished data on file with Meril Life Sciences.
2. Simon C, Palmaz JC, Sprague EA. Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new design. J Long Term Eff Med Implants. 2000; 10: 143–151.
3. Kastrati A, Schomig A, et al. Intra-coronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR STEREO) trial. Circulation 2001; 103: 2816–2821.
4. Kastrati A, Pache J, Mehili J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR STEREO – 2) trial. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1283–1288.
5. meriT-1 data. Primary safety and efficacy data in 30 patients. Dr. Sameer Dani presented during TCT 2011. San Francisco, USA.
6. The meriT-2 data – real World application of BioMime a multi-center trial. Dr. Ashok Seth presented during TCT 2011. San Francisco, USA.
7. The meriT-3 data – real World application of BioMime a multi-center registry. Dr. R. K. Jain presented during NIC 2012. Cochin, India.

Výrobce: Meril life Sciences Pvt. Ltd.,

Výhradní distributor v ČR: Meditrade spol. s r.o.,

Příbramská 1337/9, 710 00 Ostrava,

telefon: 596 412 340, e-mail: meditrade@meditrade.cz,

www.meditrade.cz.