

# Après l'enthousiasme initial, vers le déclin des endoprothèses pharmacoactives ?



**G de Gevigney**  
**Hôpital cardiologique**  
**Lyon, France**

## **Grand progrès technologique, mais...**

- 1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM**
- 2. Surcoût initial important**
- 3. Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération**
- 4. Incertitudes liées aux thromboses tardives**
- 5. Gestion très difficile des AAP si chirurgie**
- 6. Persistance d'indications stents nus**
- 7. Grandes différences technologiques entre 2 types de stents**

# ***1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM***

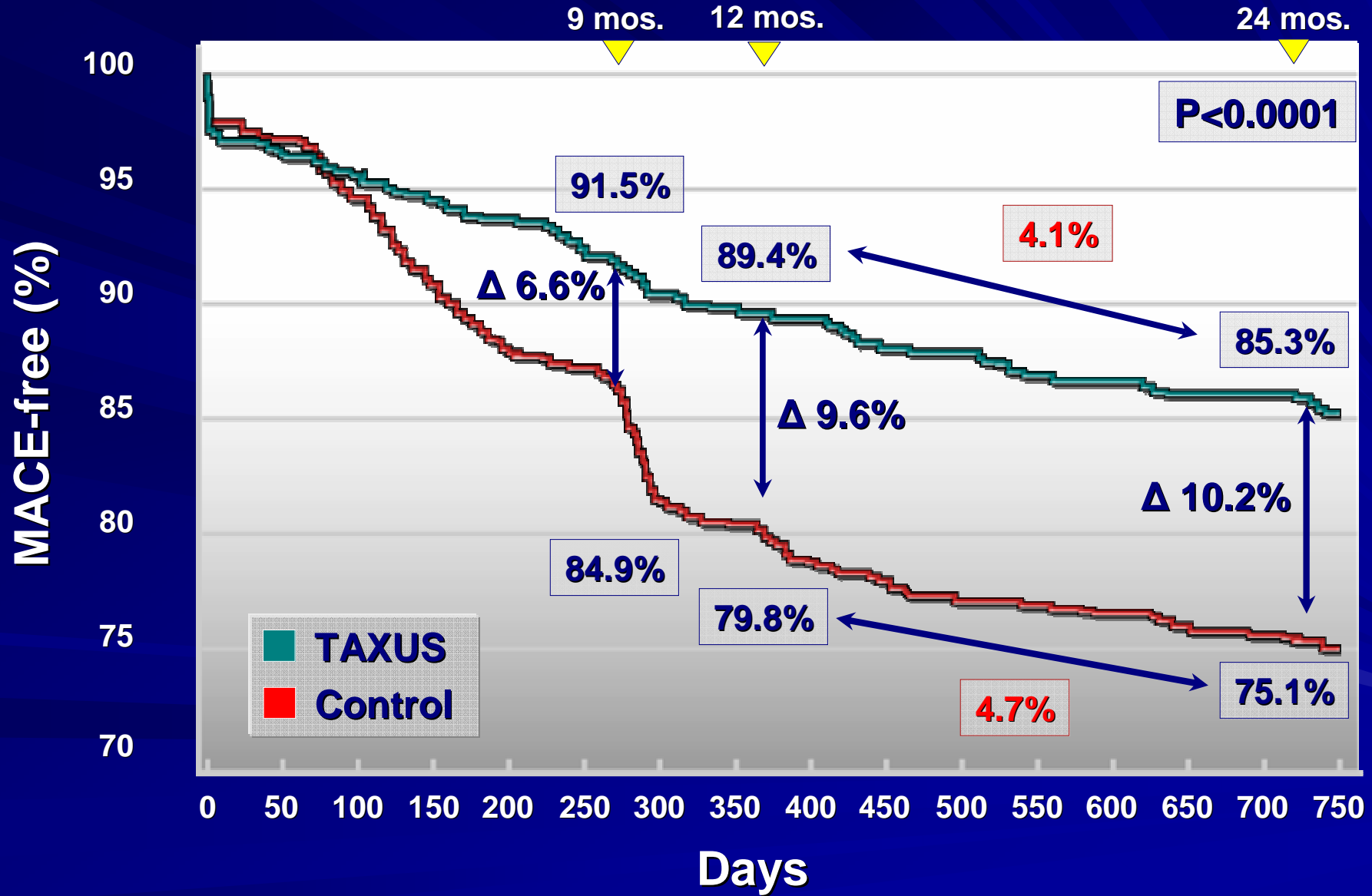
- quelles que soient les études***
- quelle que soit la plateforme***
- quelle que soit la molécule pharmacoactive***

# Ravel (3 ans) (sirolimus)

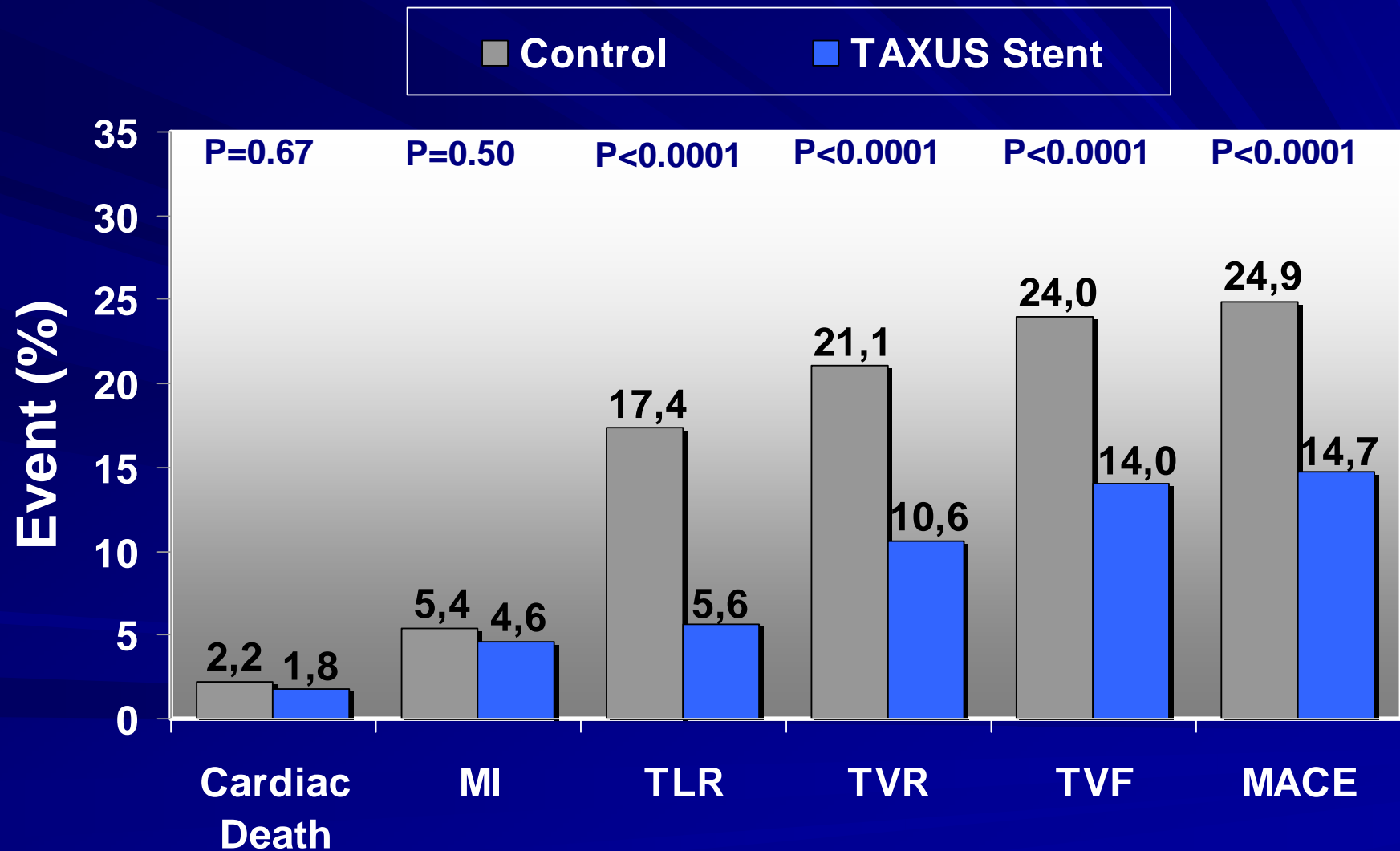
	Cypher™ %	Contrôle %	p
All MACE	16,7	34,5	0,002
<i>Décès</i>	<i>7,9</i>	<i>4,4</i>	<i>ns</i>
<i>Cardiaque</i>	<i>0,9</i>	<i>2,7</i>	<i>ns</i>
<i>Non card.</i>	<i>7,0</i>	<i>1,8</i>	<i>ns</i>
<i>IDM non fatal</i>	<i>3,5</i>	<i>5,3</i>	<i>ns</i>
<i>Q</i>	<i>2,6</i>	<i>1,8</i>	<i>ns</i>
<i>Non Q</i>	<i>0,9</i>	<i>3,5</i>	<i>ns</i>
All TLR	5,3	24,8	< 0,001
Pontage	1,8	0,9	ns
<i>ACT itérative</i>	<i>3,5</i>	<i>23,9</i>	<i>&lt; 0,001</i>
TLR sur clinique	4,4	14,2	0,012

\* MACE = décès, IDM ou TLR

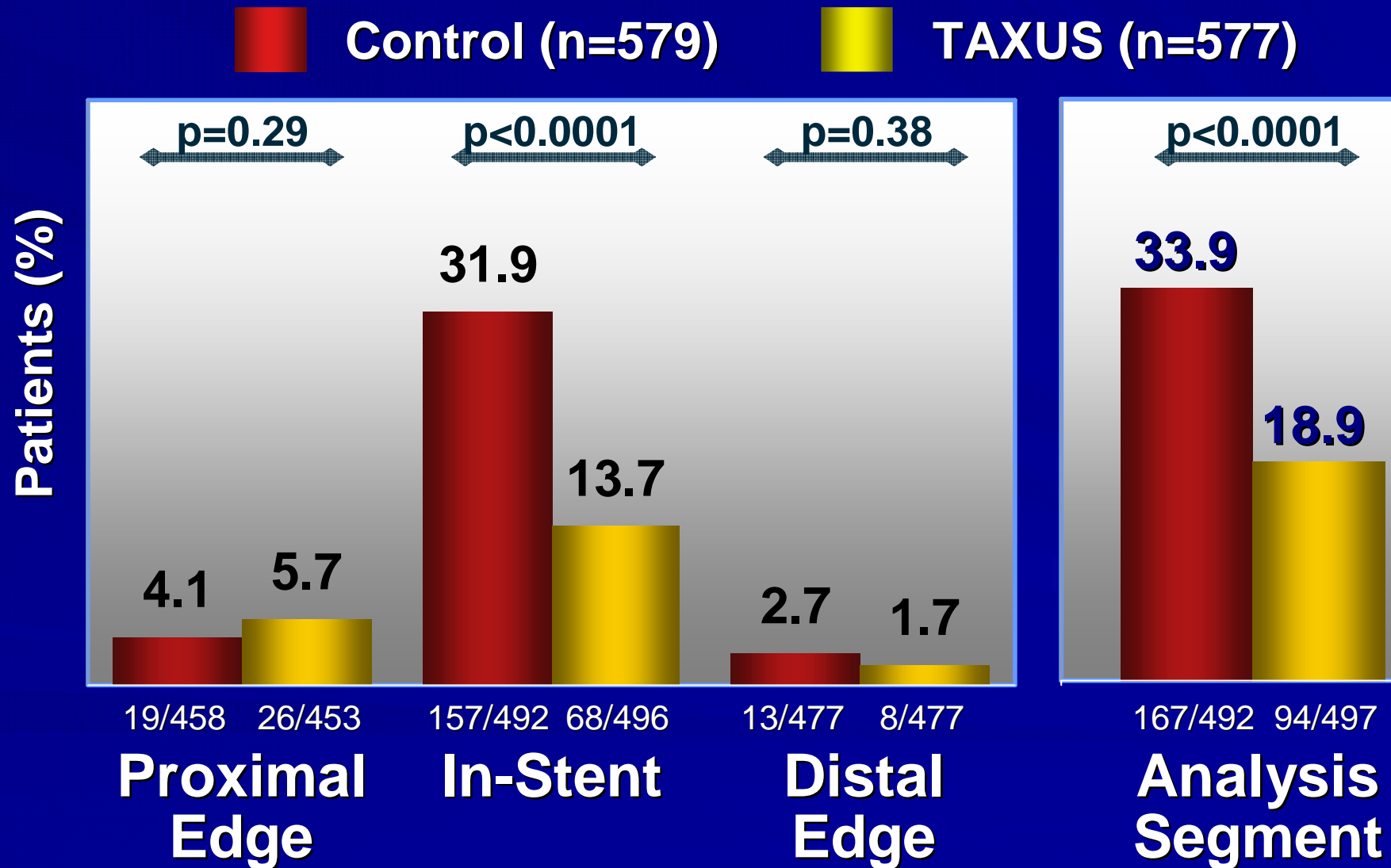
# TAXUS IV (paclitaxel): Freedom From MACE to 2 Years



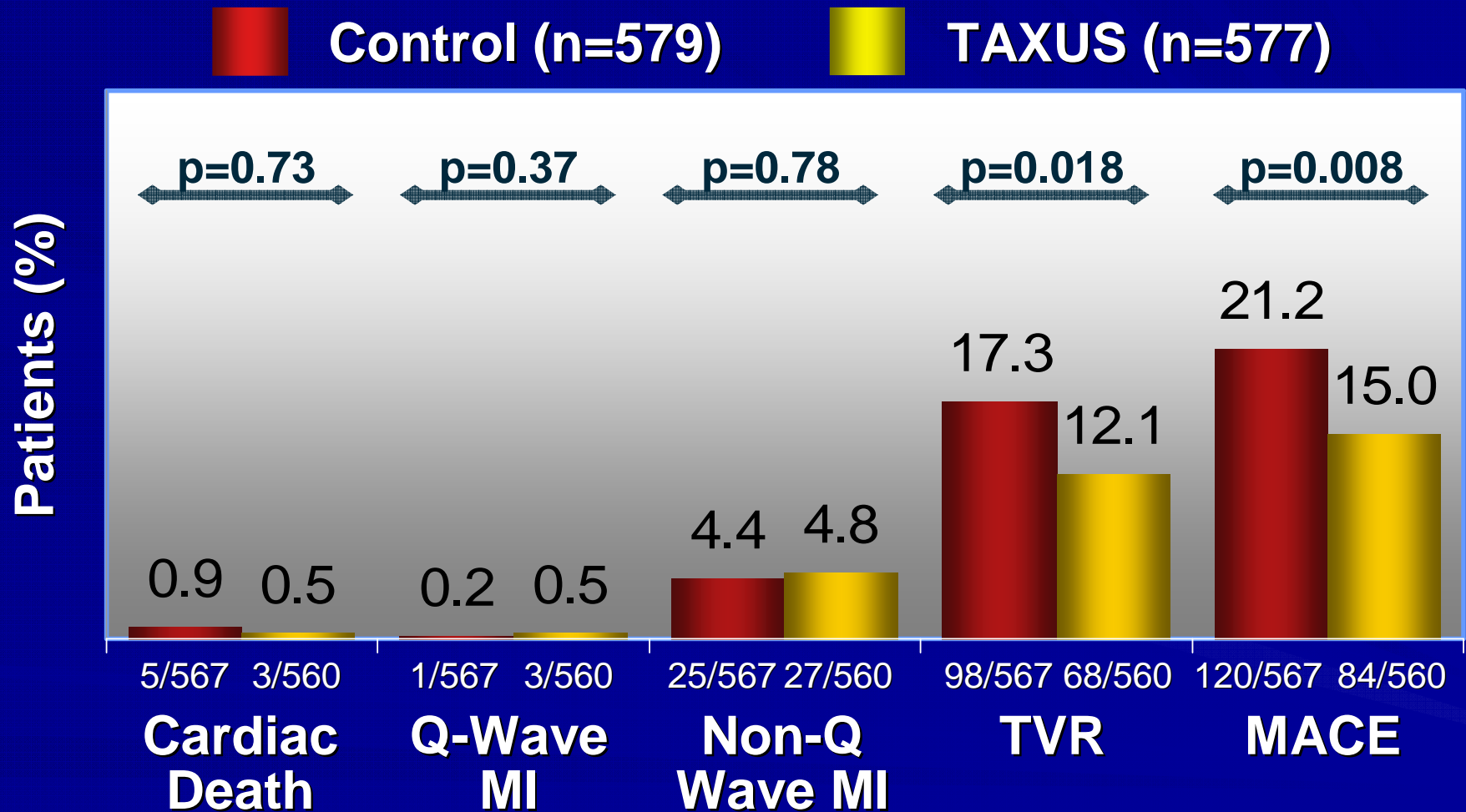
# TAXUS IV Clinical Trial: 2-Year Adverse Cardiac Events



# TAXUS V : Binary Restenosis at 9 Months



# TAXUS V : 9-Month MACE

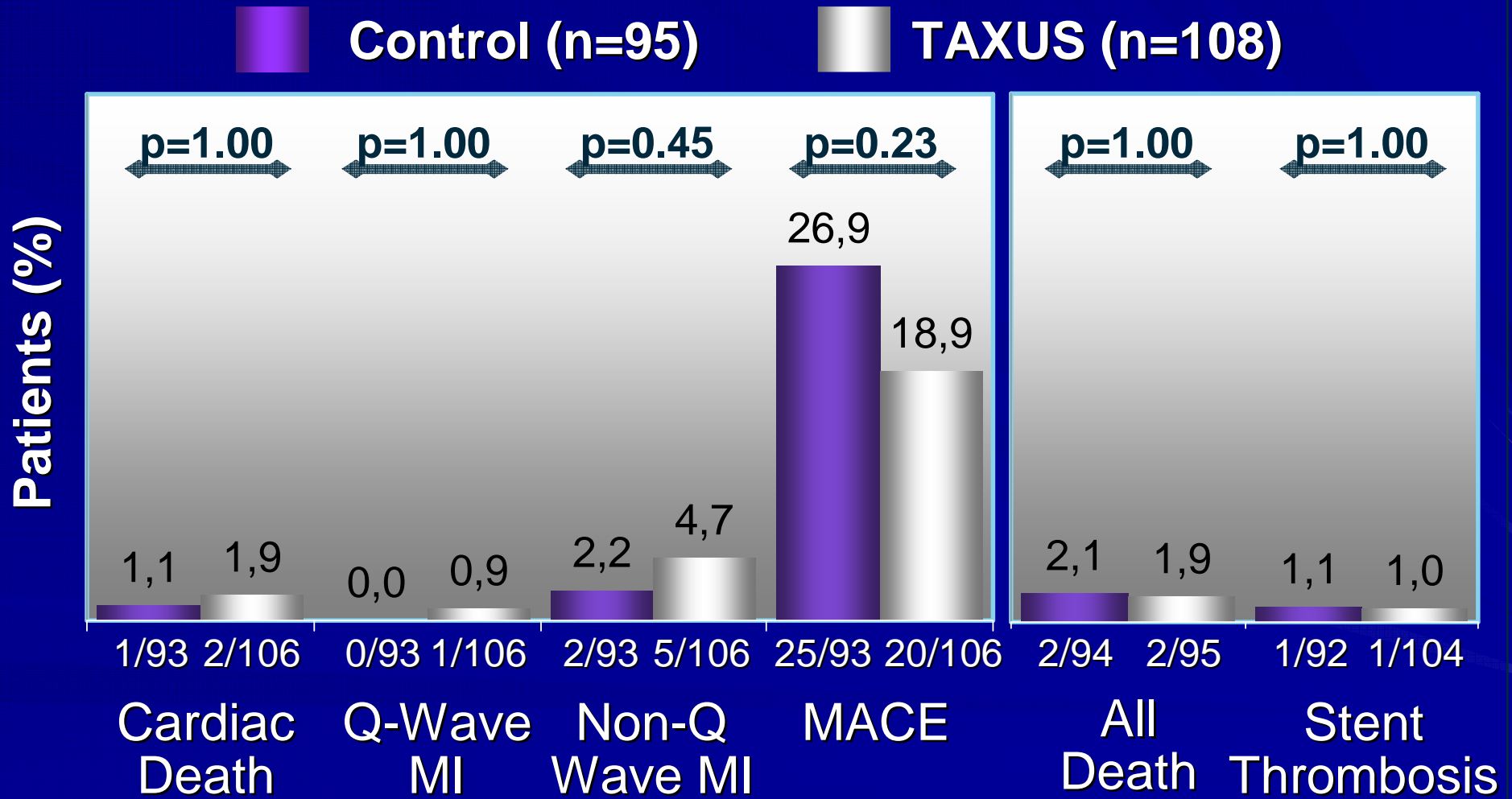


All Death: 1.4% (n=8) Control; 1.3% (n=7) TAXUS



# Taxus V : 9-Month Safety Summary

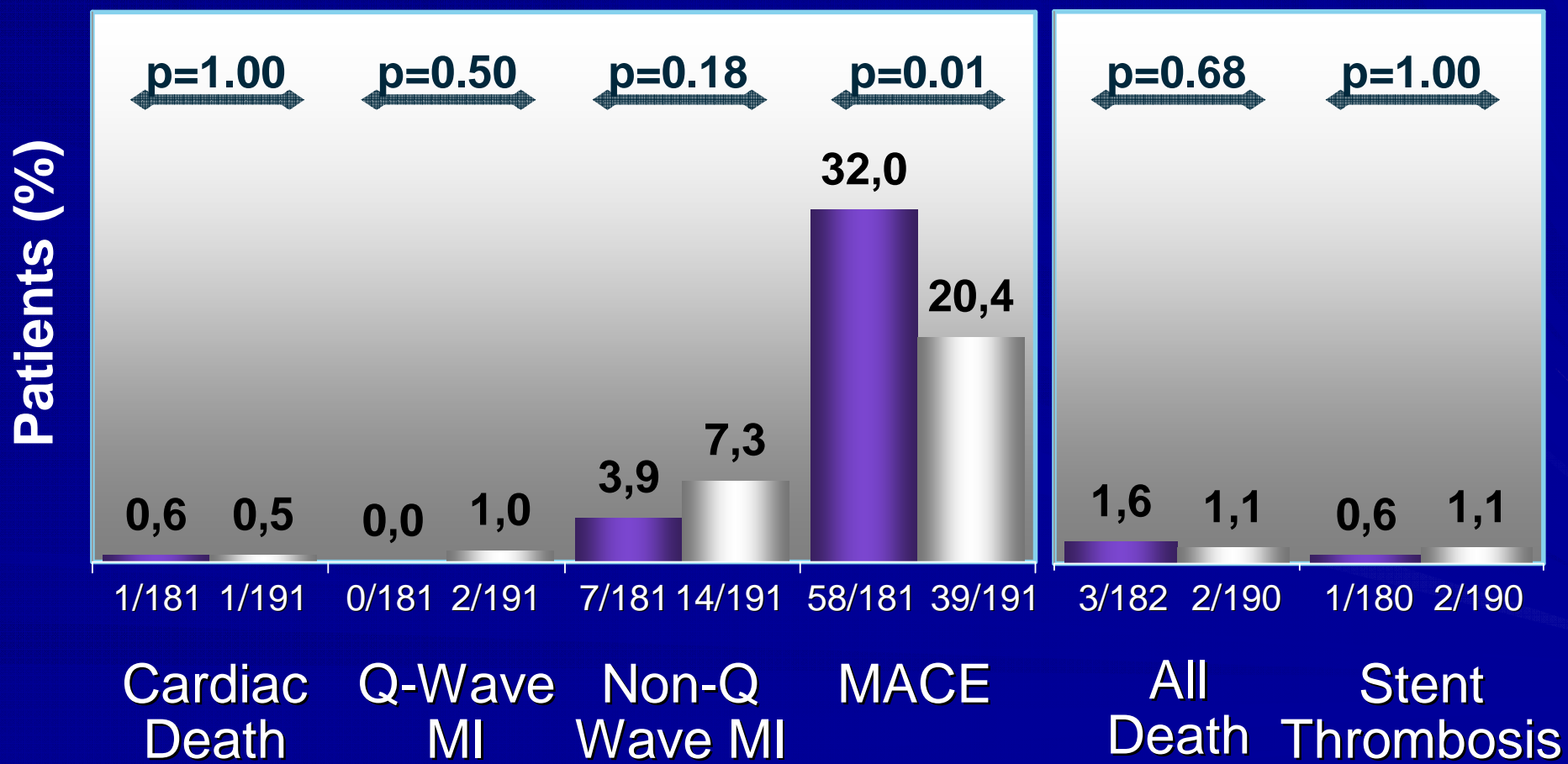
## 2.25mm Stent Subgroup (n=203)



# Taxus V : 9-Month Safety Summary

## Multiple Stent Subgroup (n=379)

Control (n=184)      TAXUS (n=195)



## Endeavor II à 6 mois (analogue sirolimus)

	<b>Endeavor™</b>	<b>Driver™</b>	<b>p</b>
<b>TVF</b>	<b>8,1%</b>	<b>15,4%</b>	<b>s</b>
<b>MACE</b>	<b>7,4%</b>	<b>14,7%</b>	<b>s</b>

\* **TVF = Target Vessel Failure = revasc. vaisseau cible + IDM avec ou sans Q + décès cardiaque (end point)**

\* **MACE = major cardiac events**

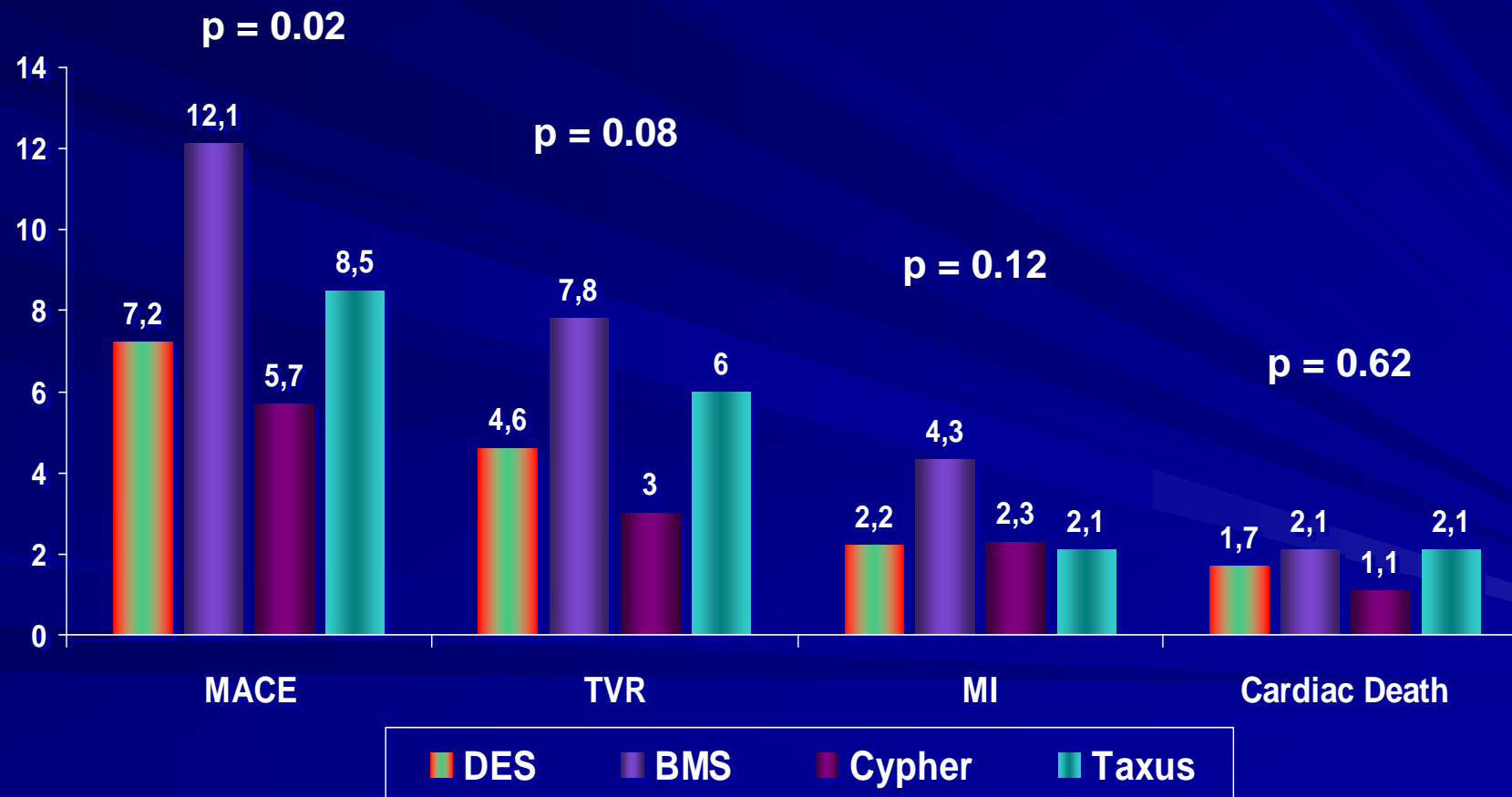
# Endeavor II à 6 mois

	Endeavor™ %	Driver™ %	p
<b>MACE</b>	<b>7,4</b>	<b>14,7</b>	<b>s</b>
<i>Décès</i>	<i>1,2</i>	<i>0,5</i>	<i>ns</i>
<i>Q-IDM</i>	<i>0,3</i>	<i>0,9</i>	<i>ns</i>
<i>Non Q-IDM</i>	<i>2,4</i>	<i>3,1</i>	<i>ns</i>
<i>Pontage</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>ns</i>
<b>TLR</b>	<b>4,6</b>	<b>12,1</b>	<b>s</b>
<b>Pontage</b>	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>	<b>ns</b>
<i>ATC</i>	<i>4,3</i>	<i>11,6</i>	<i>s</i>

# Jupiter II (tacrolimus) à 6 mois

	<b>Janus™ %</b>	<b>Technic™ %</b>	<b>p</b>
<b>All MACE</b>	<b>7,6</b>	<b>11,3</b>	<b>ns</b>
<b>Death</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>ns</b>
<b>Cardiac death</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>ns</b>
<b>Stent related TLR</b>	<b>5,7</b>	<b>10,6</b>	<b>ns</b>

# BASKET Trial: MACE at 6 Months



Presented at ESC 2005

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. ***Surcoût initial important***

# Surcoût initial

## ■ Prix officiel en France du Cypher™

- Actuellement 2110 €
- A partir 01/2006 1850 €

## ■ Prix actuel Hospices Civils Lyon

- Tsunami™ (Terumo) 340,15 € TTC
- Taxus™ (Boston) 1507,50 € TTC

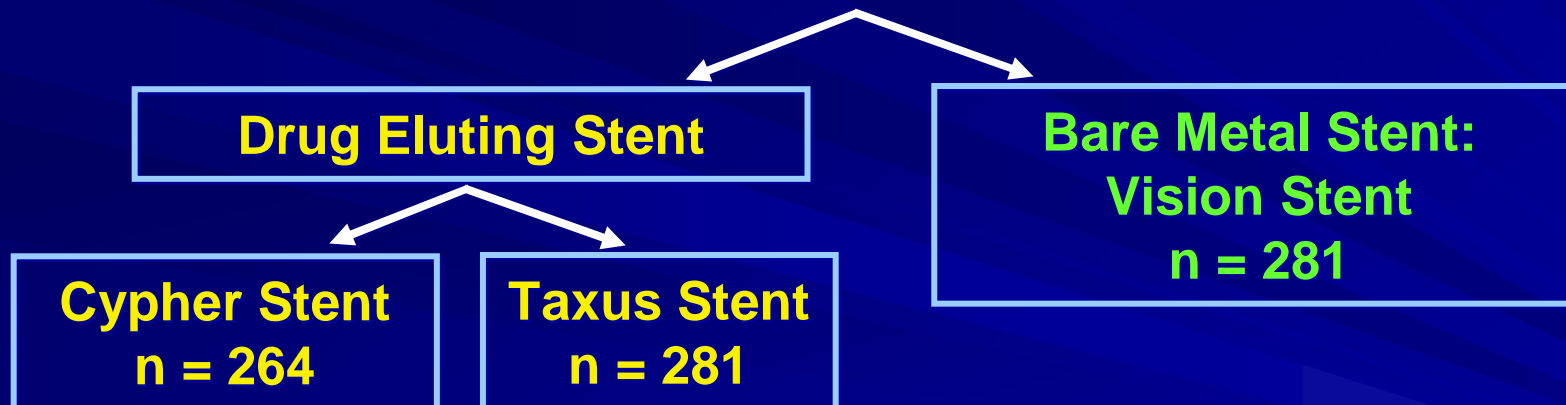
## ■ Baisse des prix peu envisageable

- Marché mondial DES = 5,5 milliards \$ / an
- Partage marché entre 2 Sociétés (Cordis, Boston)
- Echec relatif Endeavor™ et Janus™



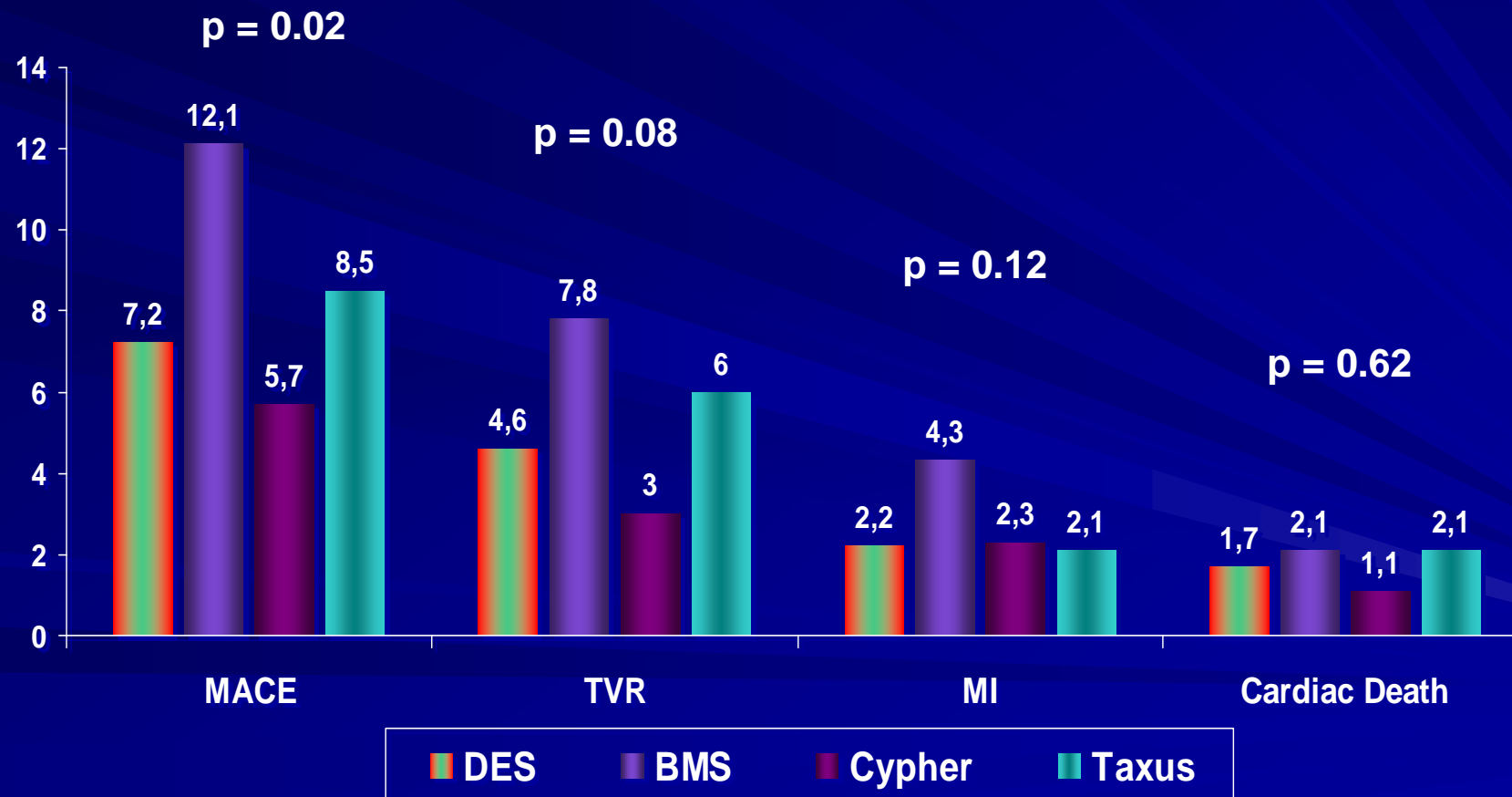
# BASKET Trial

826 undergoing primary PCI irrespective of indication for PCI  
mean follow-up 18 months; 6 months reported to date, mean age 64 years, 21% female  
Concomitant medications: clopidogrel for 6 months (irrespective of stent type),  
aspirin and statin therapy  
19% Diabetic, 27% prior MI, 69% with triple vessel disease, 52% LAD lesions, 26% txd with  
glycoprotein IIb/IIIa inhibitors



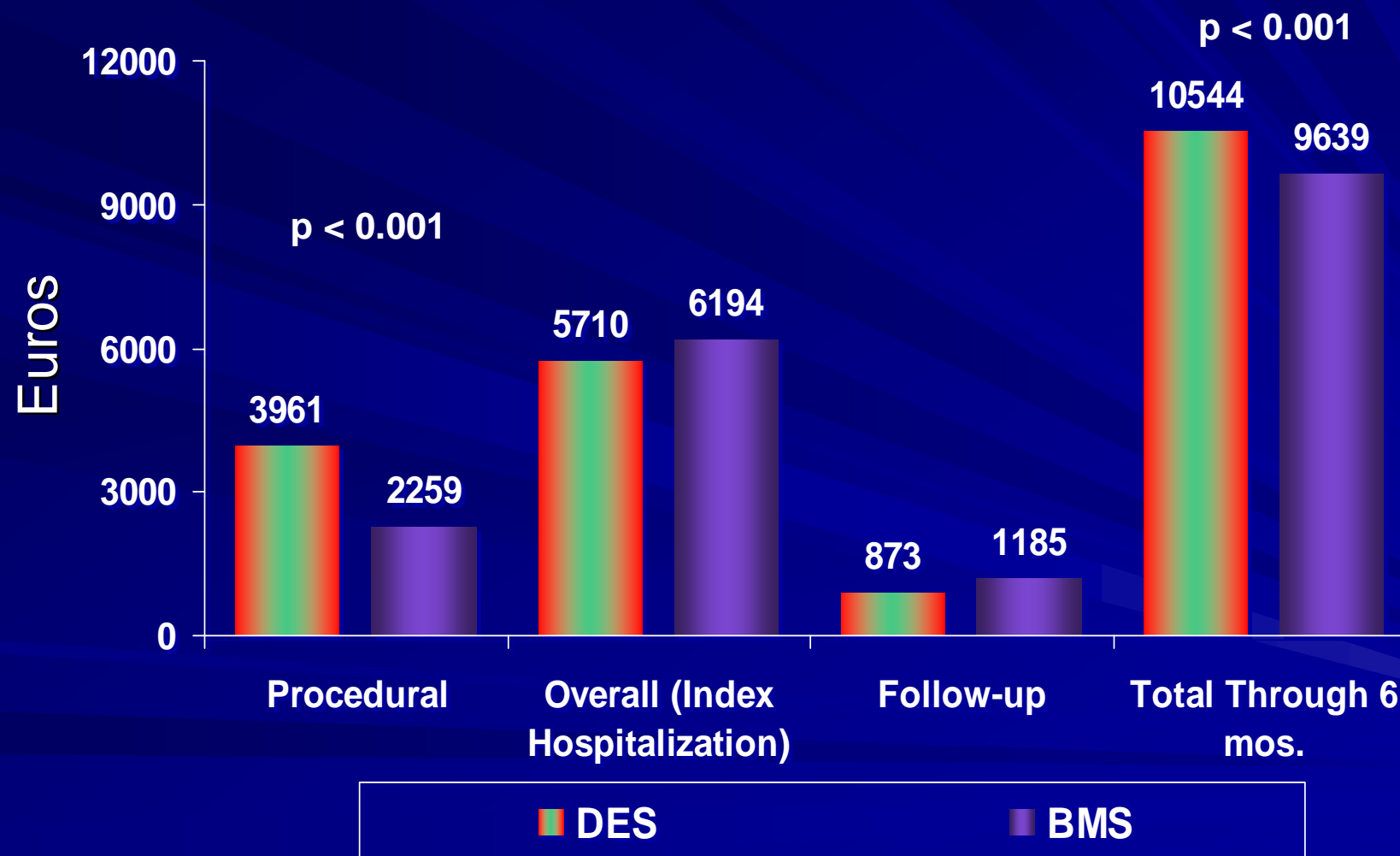
Primary Endpoint: Cost-effectiveness after 6 months, with effectiveness defined as reduction of major adverse cardiac events for the comparison of drug-eluting stent vs bare metal stent.

# BASKET Trial: MACE at 6 Months



Presented at ESC 2005

# BASKET Trial: Cost-effectiveness



Presented at ESC 2005

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. Surcoût initial important
3. ***Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération***

# Etudes avec stents pharmacoactifs

	In-segment binary restenosis		TLR		
	DES	BMS	DES	BMS	
<b>RAVEL</b> <i>N=238 pts</i>	0%	26.6%	0%	23.7%	<i>Morice et al NEJM 2002</i>
<b>E-SIRIUS</b> <i>N=353 pts</i>	5.9%	42.3%	7%	37%	<i>Schofer et al Lancet 2003</i>
<b>SIRIUS</b> <i>N=1058 pts</i>	8.9%	36.3%	4.1%	16.6%	<i>Moses et al NEJM 2002</i>
<b>TAXUS IV</b> <i>N=1313 pts</i>	7.9%	26.6%	4.7%	12%	<i>Stones et al NEJM 2004</i>
<b>TAXUS VI</b> <i>N=448 pts</i>	12.4%	35.7%	6.8%	18.9%	<i>EuroPCR 2004</i>

≈ 7%

≈ 33%

# Etudes récentes avec stents nus de dernière génération

## In-segment binary restenosis

### TRENDS

Multilink Vision Registry

CERAMIC

ISAR-STEREO

TESTER (Terumo Stent Registry)

JUPITER II (Tecnica de SORIN)

12.3% ACC 2002

15.7% TCT 2003

17.0% TCT 2003

15.0% Circulation 2001

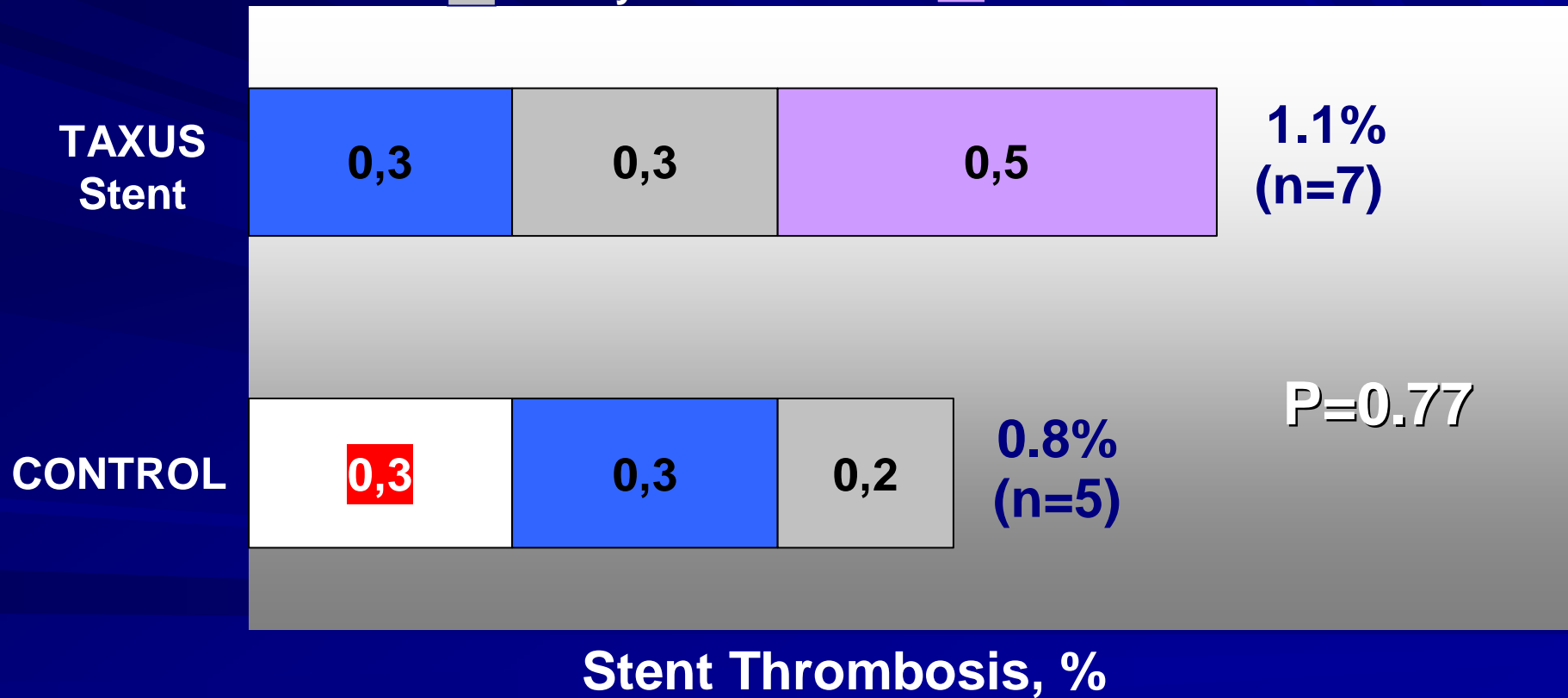
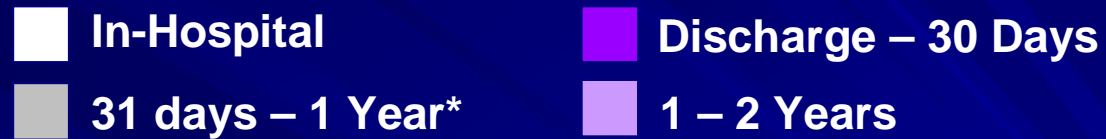
13.8% Int J CV Interv 2003

15,8% ESC 2005

14,9%

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. Surcoût initial important
3. Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération
4. ***Incertitudes liées aux thromboses tardives***

# TAXUS IV Clinical Trial: Stent Thrombosis



\* All within 1-6 months



# TAXUS IV Clinical Trial: Stent Thromboses Between 1 and 2 Years

## TAXUS Stent N=3

### Circumstances

### ASA/Plavix® status

Patient 1 ST day 519	59 yr old M; 3.5x32 mm stent mid-RCA; fell off ladder; tibiofemoral surgery and lumbar laminectomy; stent thrombosis 10d later	Plavix d/c before surg, ASA uncertain
Patient 2 ST day 500	55 yr old M; 2.5x16 mm stent proximal LAD	No Plavix, ASA occasional
Patient 3 ST day 711	46 yr old M; 3.5x16 mm stent distal RCA	Uncertain compliance

# Thromboses de stents (1)

- **Méta-analyse Moreno (JACC 2005; 45: 954-9)**
  - sous Tt AAP bien conduit
  - ***stents nus: 0,54%***
  - ***stents au Paclitaxel: 0,57%***
  - ***stents au Sirolimus: 0,58%***
- **Etudes de cohorte ou registres(St. actifs)**
  - 1,3% thrombose aigüe à 9 mois
  - 45% mortalité
- **Description *thromboses tardives stents actifs* (maxi 26 mois) après arrêt d'au moins 1 AAP**

# Thromboses de stents (2)

*Cohorte prospective (Ong JACC 2005; 45: 2088-92)*

2006 pts sur 1 an : 1017 sirolimus, 989 paclitaxel

- **0,35% thromboses tardives > 30 J**
- **8 thromboses tardives (25% décès)**
  - 3 avec sirolimus (2-25-26 mois)
  - 5 avec paclitaxel (6-7-8-11-14 mois)
  - **3 après arrêt tout AAP**
  - **2 après arrêt clopidogrel (dans le mois avant)**
  - **3 chez pts stables sous aspirine**
  - **0 sous aspirine-clopidogrel**

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. Surcoût initial important
3. Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération
4. Incertitudes liées aux thromboses tardives
5. ***Gestion très difficile des AAP si chirurgie extracardiaque (risque de thrombose)***

# Gestion des AAP si chirurgie ?

## Stent nu

- . Arrêt possible clopidogrel 1 mois
- . Xgie possible 2-3 mois
- . Peu de thrombose tardive > 1 an

## Stent actif

- . Double Tt AAP 12 mois
- . Pas de Xgie < 12 mois
- . Thrombose tardive > 12mois

- **Fréquence des Xgies > 70 ans**
  - 30% à 2 ans
  - Cataracte, prostate, orthopédie, dents ...
- **Fréquence des endoscopies ± biopsies ± exérèses > 70 ans (polypes ...)**
- **Quid des *Xgies en urgence* sous double AAP ??**

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. Surcoût initial important
3. Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération
4. Incertitudes liées aux thromboses tardives
5. Gestion très difficile des AAP si chirurgie
6. ***Persistance d'indications stents nus***

## Indications persistantes ballon ou stents nus (1)

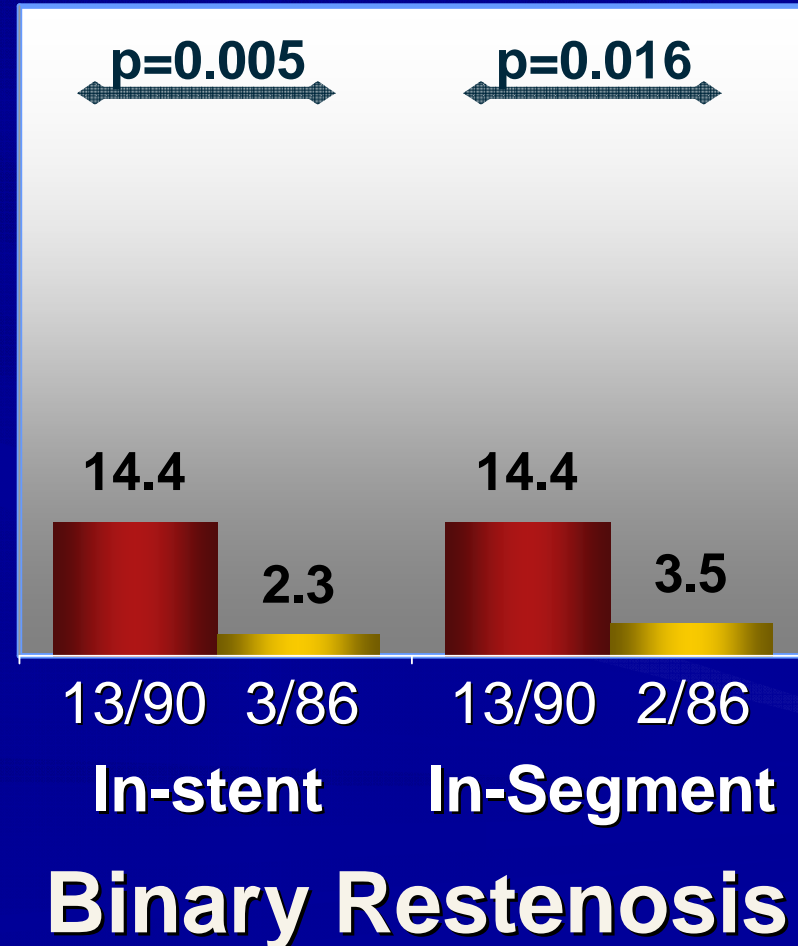
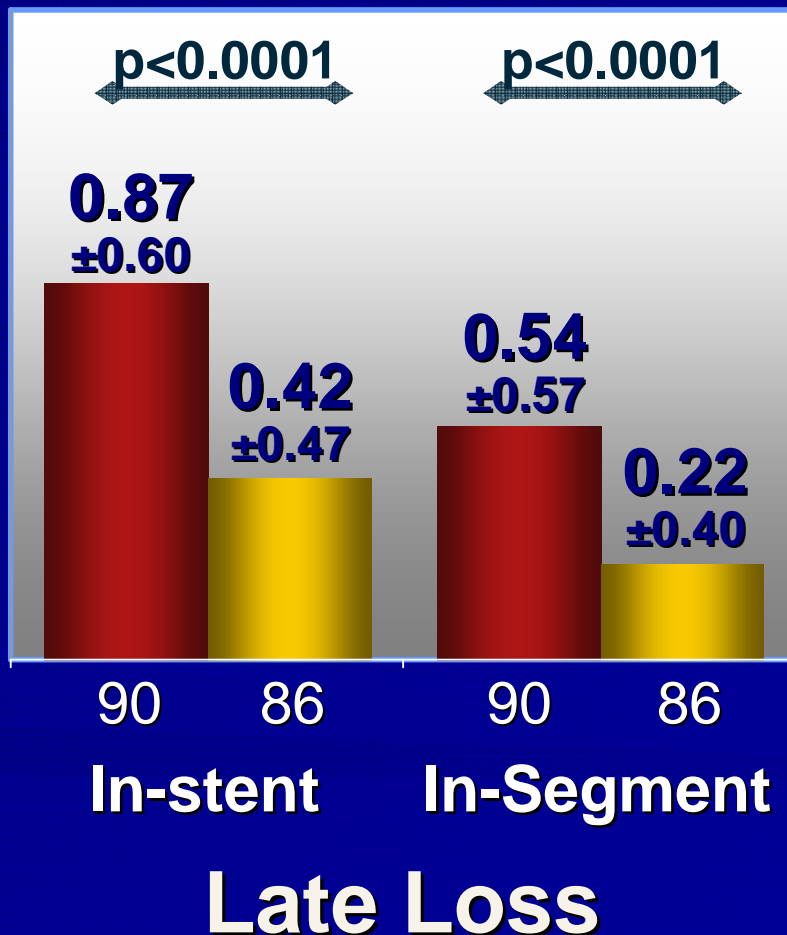
- **Intolérance aspirine, clopidogrel, métal**
- **Chirurgie extracard. rapide programmée**
  - Cataracte, orthop., vasculaire ...
  - Aspirine - clopidogrel pdt 1 mois
  - Chirurgie possible entre mois 2 et 3
- **Femmes enceintes**
- **Diamètre important  $\geq 4$  mm**
  - Ex : coronaire droite moyenne
  - Resténose  $< 10\%$

# Taxus V : 9-Month Angiography

## 4.00 mm Stent Subgroup (n=202)

**Control (n=90)**

**TAXUS (n=86)**





## Indications persistantes ballon ou stents nus (2)

- **Tronc gauche (risque de thrombose aigüe)**
- **Infarctus myocardique aigu**
- **Pontages veineux**
- **Tortuosités coronariennes majeures**
- **Calcifications coronariennes majeures**

1. Aucun bénéfice sur la mortalité et IDM
2. Surcoût initial important
3. Faible taux resténose avec stents nus de dernière génération
4. Incertitudes liées aux thromboses tardives
5. Gestion très difficile des AAP si chirurgie
6. Persistance d'indications stents nus
7. ***Grandes différences technologiques actuelles entre 2 types de stents***

# Plate-forme médiocre, inconvénients

- Capacité progression + franchissement
- Défaut d'apposition tardive
- Hypersensibilité locale
- Retrait difficile du ballon
- Expansion non uniforme stent / coating
- Anévrisme coronaire
- Intolérance et / ou allergie

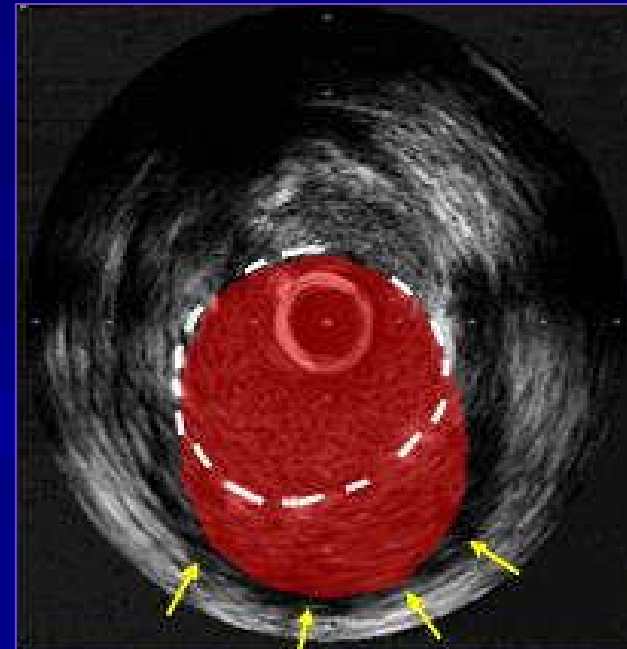
## Profil de franchissement (mm) (Ø 3 mm)

Modèle	Profil	Société	Forme
<b>Driver</b>	<b>1,05</b>	<b>Medtronic</b>	<b>3 hélices</b>
<b>Motion</b>	<b>1,00</b>	<b>Biotronik</b>	<b>4 hélices</b>
<b>Tsunami</b>	<b>0,94</b>	<b>Terumo</b>	<b>3 hélices</b>
<b>Titan</b>	<b>0,87</b>	<b>Hexacath</b>	<b>2 hélices</b>
<b><i>Cypher</i></b>	<b>1,24</b>	<b>Cordis</b>	
<b><i>Cypher Select</i></b>	<b>1,19</b>	<b>Cordis</b>	
<b><i>Taxus Express</i></b>	<b>1,19</b>	<b>Boston</b>	
<b><i>Taxus Liberté</i></b>	<b>1,05</b>	<b>Boston</b>	

# Late Incomplete Apposition Sirolimus-eluting stent group



**Baseline**

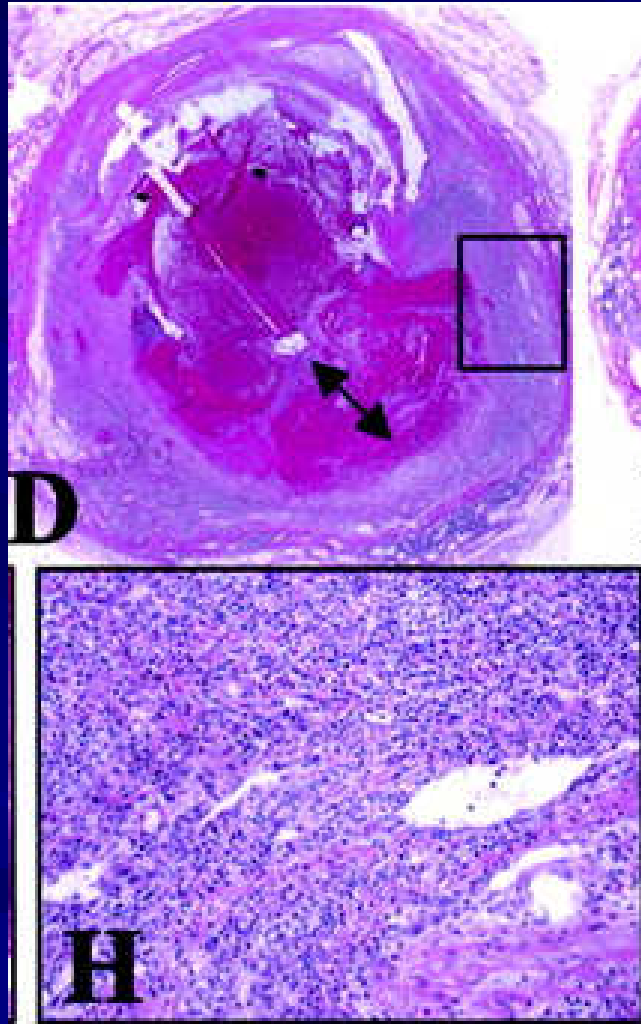


**Follow-up**

# Stent malapposition in RAVEL



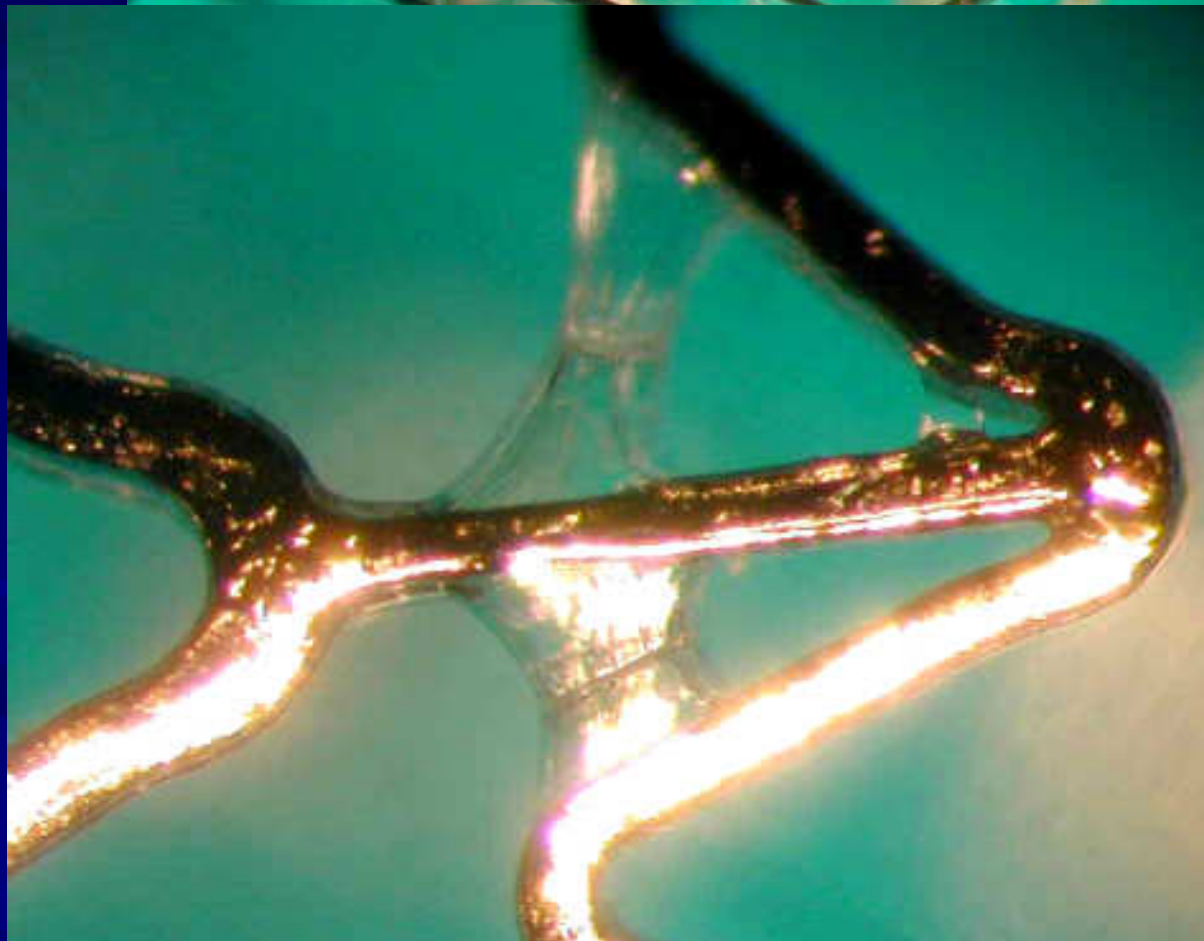
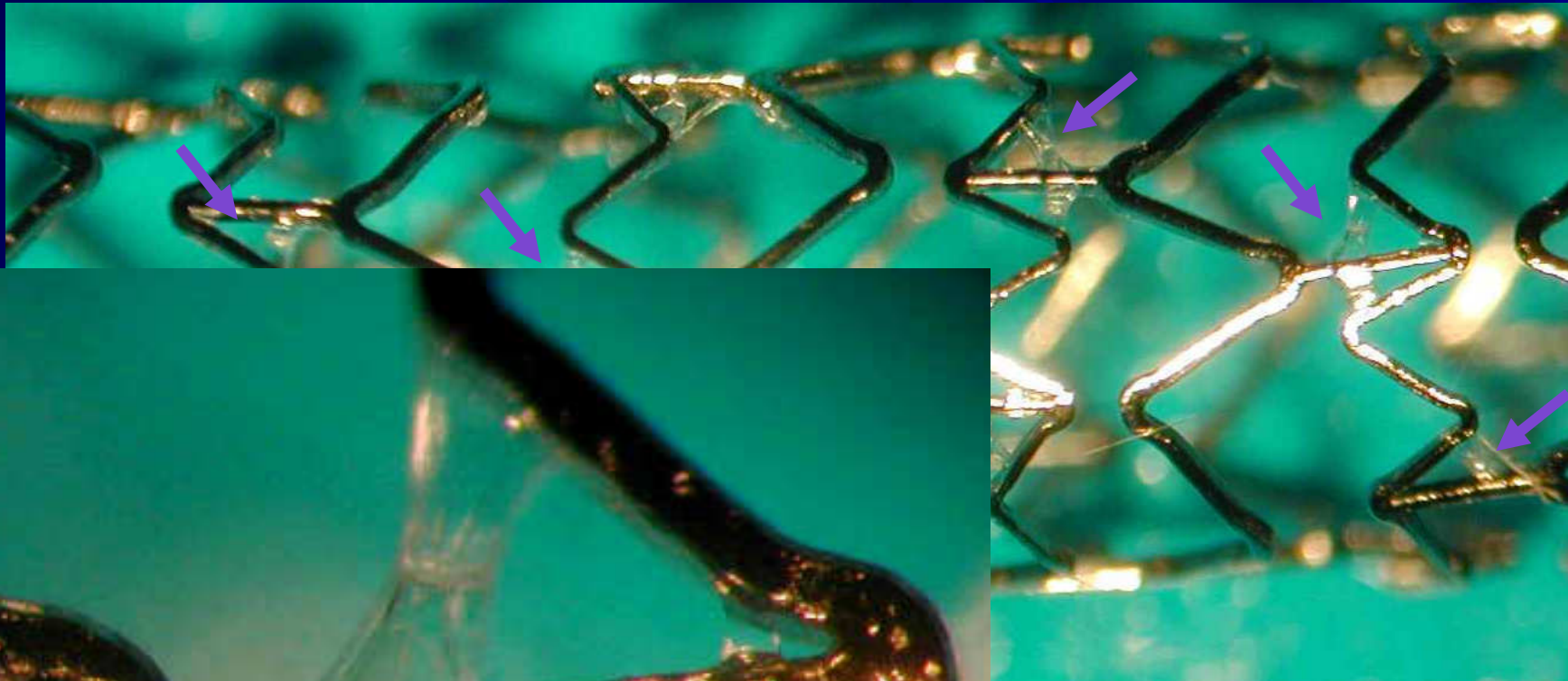
# Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis Secondary to a sirolimus-eluting stent *Should we be cautious?*



***Inflammation  
excessive et diffuse  
dans l'intima et la  
média.  
Hypersensibilité  
retardée ??***

## TAXUS Express 2 stent

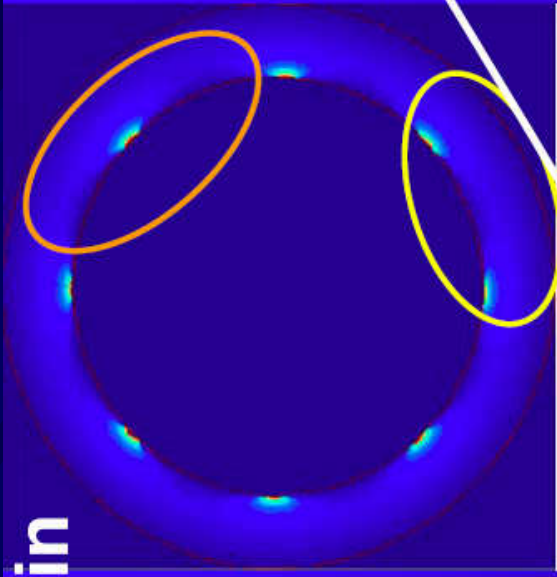
The coating is unstructured by the meshes sticking to one another



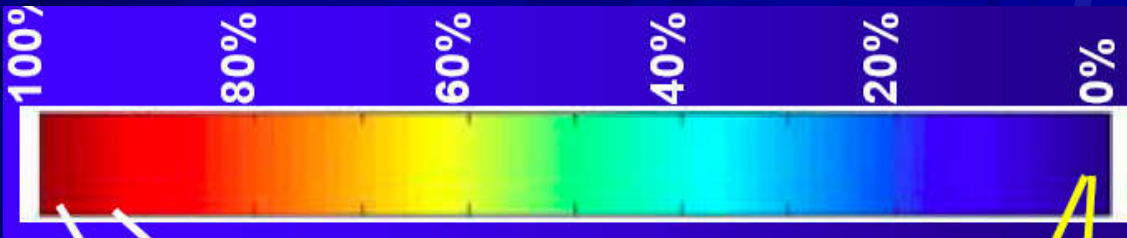
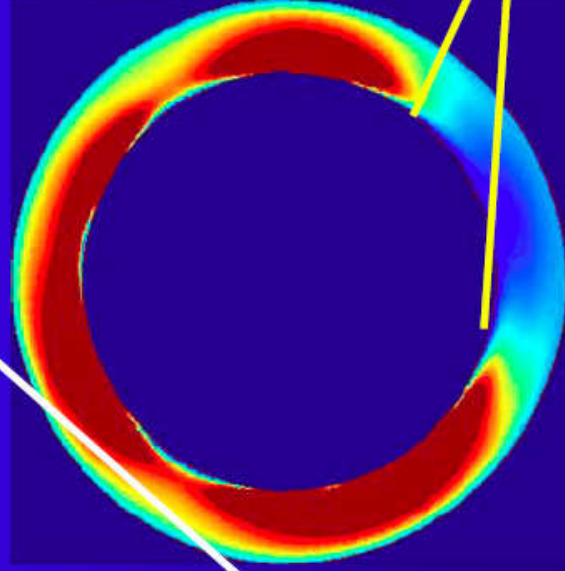
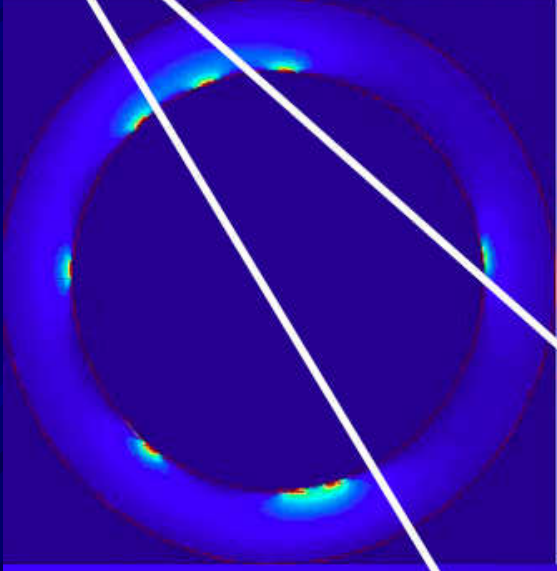
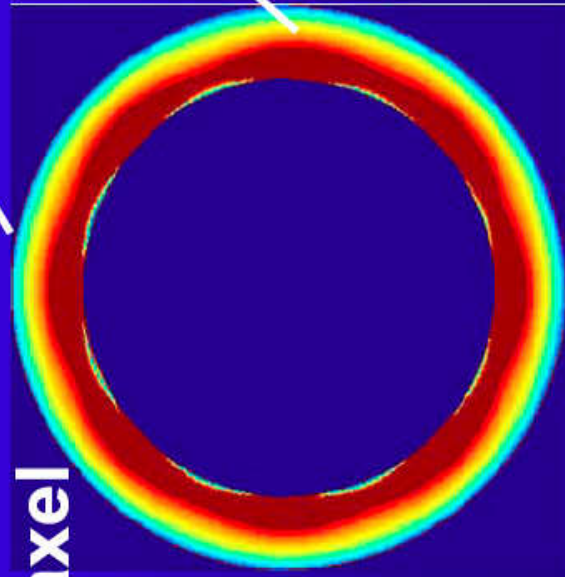
Déstructuration  
du polymère



**Heparin**



**Paclitaxel**

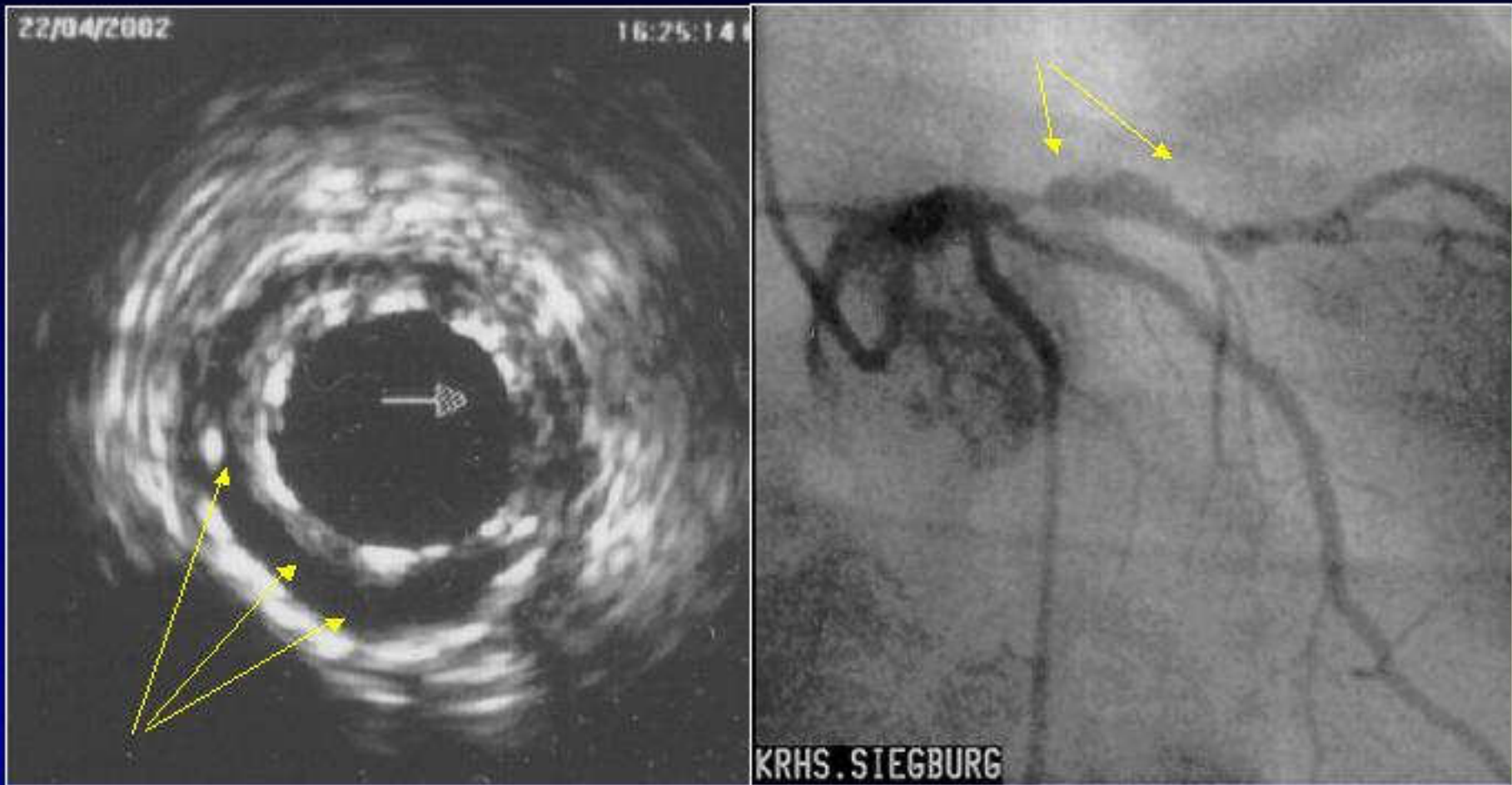


Non-Uniform  
Stent Expansion

Uniform  
Stent Expansion

*Hwang, Wu &  
Edelman. Circ 2001*

# 6 mo f/u drug - eluting S ; Angio/IVUS Hypersensibilité locale ?



# Conclusions : stents actifs (1)

## ■ Surcoût important

- sans bénéfice sur décès / IDM
- bénéfice uniquement sur revascularisation itérative

## ■ Plate-formes actuelles médiocres (ballon + stent)

## ■ Faible taux resténose avec stents nus récents

## ■ Implantations dans indications non validées (TCG)

## ■ Contre-indiqués si Xgie programmée < 12 mois

# Conclusions : stents actifs (2)

- Stents **encore** à réserver aux situations à haut risque de resténose (AFSSAPS)

- Patients diabétiques
- Petits vaisseaux ( < 3 mm)
- Lésions longues ( > 15 mm)
- Sténose IVA proximale
- Resténose intrastent

≈ 50%  
des  
indications  
totales

- Avenir

- Stents résorbables ??
- Stents réservoirs ??