

Vers la fin des stents actifs avec polymère ? Je ne laisse que le nécessaire



Michael Angioi
Centre CardioVasculaire de l'Est
Polyclinique Louis Pasteur



Conflits d'intérêts

➤ Aucun

Différents types de DES

- DES à polymère permanent
- DES à polymère résorbable
- DES sans polymère

Pourquoi utiliser des stents actifs sans polymères ?

- Effets délétères documentés et potentiels de la présence d'un polymère permanent à long terme
- Validation de la diminution des événements tardifs sans polymère durable
- Il y a des solutions technologiques fiables pour s'affranchir de la présence du polymère pour le largage de la drogue
- Résultats cliniques favorables

Pourquoi utiliser des stents actifs sans polymères ?

- Effets délétères documentés et potentiels de la présence d'un polymère permanent à long terme
- Validation de la diminution des événements tardifs sans polymère durable
- Il y a des solutions technologiques fiables pour s'affranchir de la présence du polymère pour le largage de la drogue
- Résultats cliniques favorables

A quoi sert le polymère


- Sert de réservoir pour la drogue antiproliférative
- Contrôle la cinétique de largage : garantie de l'effet antiprolifératif
- N'a théoriquement plus aucune fonction une fois la drogue complètement libérée

Problèmes liés à la présence d'un polymère durable

- Défauts mécaniques : cracking
- Inflammation chronique
 - Défaut ou retard de cicatrisation
 - Réaction d'hypersensibilité
 - Dysfonction endothéliale
 - Néo-athérogénèse
 - Resténose tardive
 - Thrombose de stent tardive

Pourquoi utiliser des stents actifs sans polymères ?

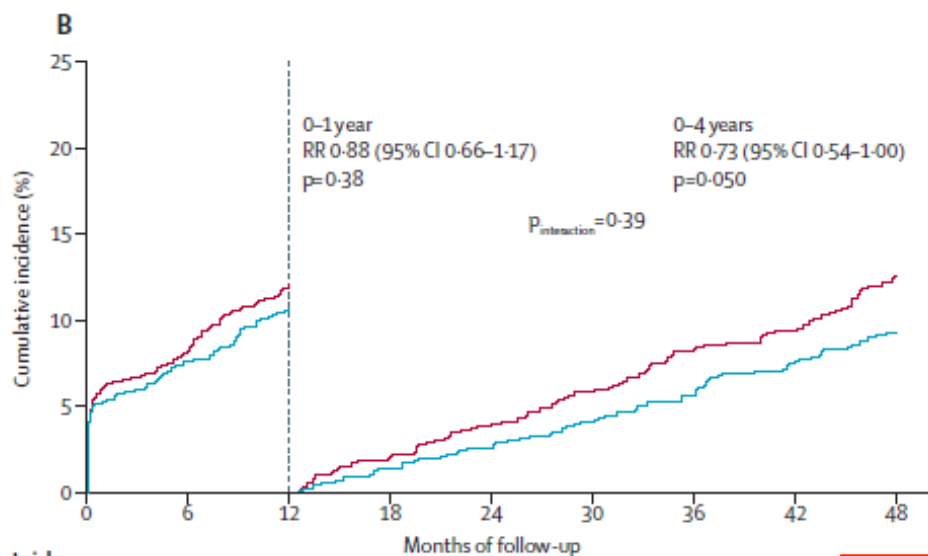
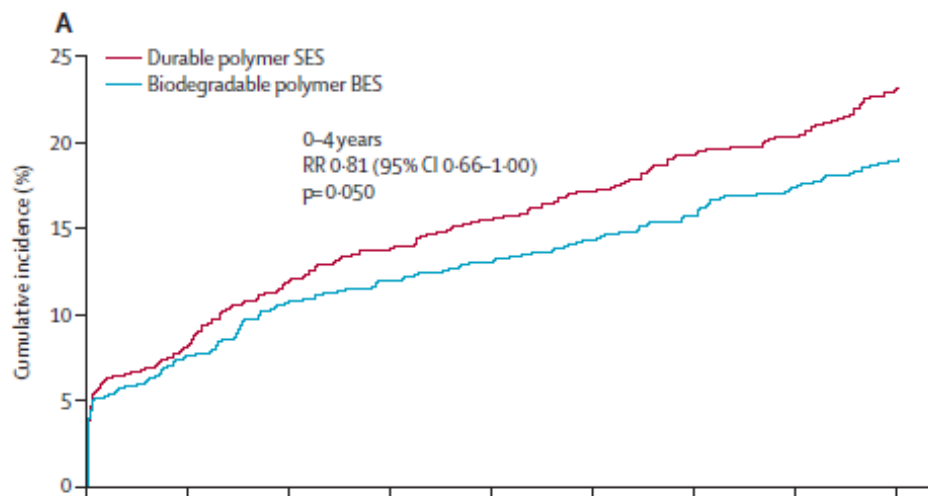
- Effets délétères documentés et potentiels de la présence d'un polymère permanent à long terme
- Validation de la diminution des événements tardifs sans polymère durable
- Il y a des solutions technologiques fiables pour s'affranchir de la présence du polymère pour le largage de la drogue
- Résultats cliniques favorables



Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial

Giulio G Stefanini, Bindu Kalesan*, Patrick W Serruys, Dik Heg, Pawel Buszman, Axel Linke, Thomas Ischinger, Volker Klauss, Franz Eberli, William Wijns, Marie-Claude Morice, Carlo Di Mario, Roberto Corti, Diethmar Antoni, Hae Y Sohn, Pedro Eerdmans, Gerrit-Anne van Es, Bernhard Meier, Stephan Windecker, Peter Juni*

Lancet 2011; 378: 1940-48



Number at risk	Months of follow-up								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Durable polymer SES	850	775	738	718	702	676	656	639	614
Biodegradable polymer BES	857	781	749	733	723	710	697	677	659

	Biodegradable polymer BES	Durable polymer SES	Risk ratio (95% CI)	p value
Definite stent thrombosis				
Early	14/857 (2%)	14/850 (2%)	0.99 (0.47-2.08)	0.98
Late	3/857 (<1%)	4/850 (1%)	0.74 (0.17-3.33)	0.70
Very late	3/857 (<1%)	15/850 (2%)	0.20 (0.06-0.67)	0.004
Overall	20/857 (2%)	32/850 (4%)*	0.62 (0.35-1.08)	0.09
Probable stent thrombosis				
Early	5/857 (1%)	2/850 (<1%)	2.48 (0.48-12.78)	0.26
Late	2/857 (<1%)	0/850 (-)	4.97 (0.24-103.4)†	0.16‡
Very late	3/857 (<1%)	5/850 (1%)	0.59 (0.14-2.45)	0.46
Overall	10/857 (1%)	7/850 (1%)	1.41 (0.54-3.69)	0.49
Possible stent thrombosis				
Early	0/857 (-)	0/850 (-)	--	--
Late	7/857 (1%)	9/850 (1%)	0.77 (0.29-2.08)	0.61
Very late	26/857 (3%)	27/850 (3%)	0.95 (0.55-1.62)	0.84
Overall	33/857 (4%)	36/850 (4%)	0.90 (0.56-1.45)	0.67
Definite or probable stent thrombosis				
Early	18/857 (2%)	16/850 (2%)	1.12 (0.57-2.19)	0.75
Late	5/857 (1%)	4/850 (1%)	1.24 (0.33-4.63)	0.75
Very late	6/857 (1%)	20/850 (2%)	0.29 (0.12-0.73)	0.005
Overall	29/857 (3%)	39/850 (5%)*	0.73 (0.45-1.19)	0.20

Data are (n/N [%]). p values for interaction between relative risk (RR) and time (0-1 year and 1-4 years) are 0.017 for definite, 0.09 for probable, 0.73 for possible, and 0.009 for definite or probable stent thrombosis. *Excludes one secondary definite stent thrombosis occurring after 60 days in a patient who had had an early stent thrombosis at 3 days. †RR with continuity correction. ‡p value by Fisher's exact test.

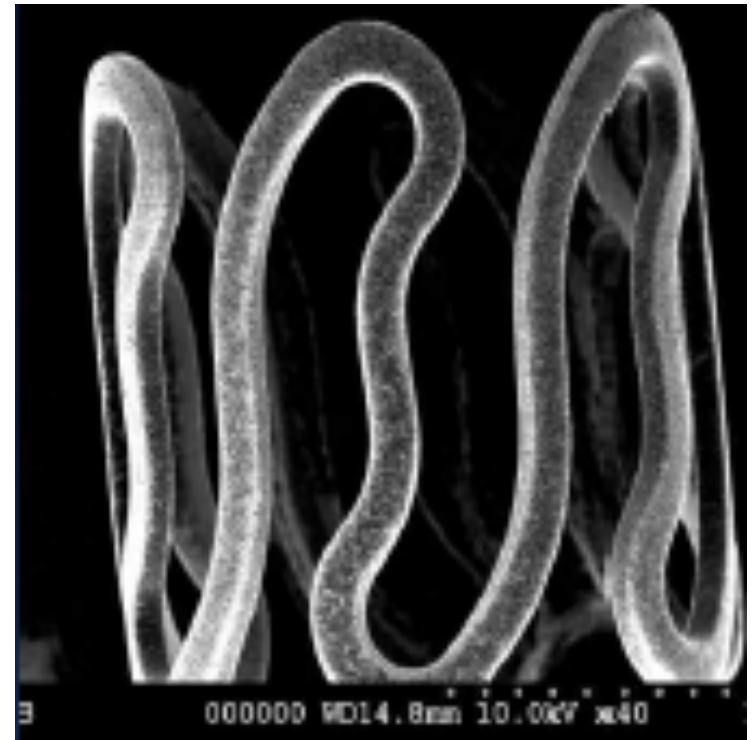
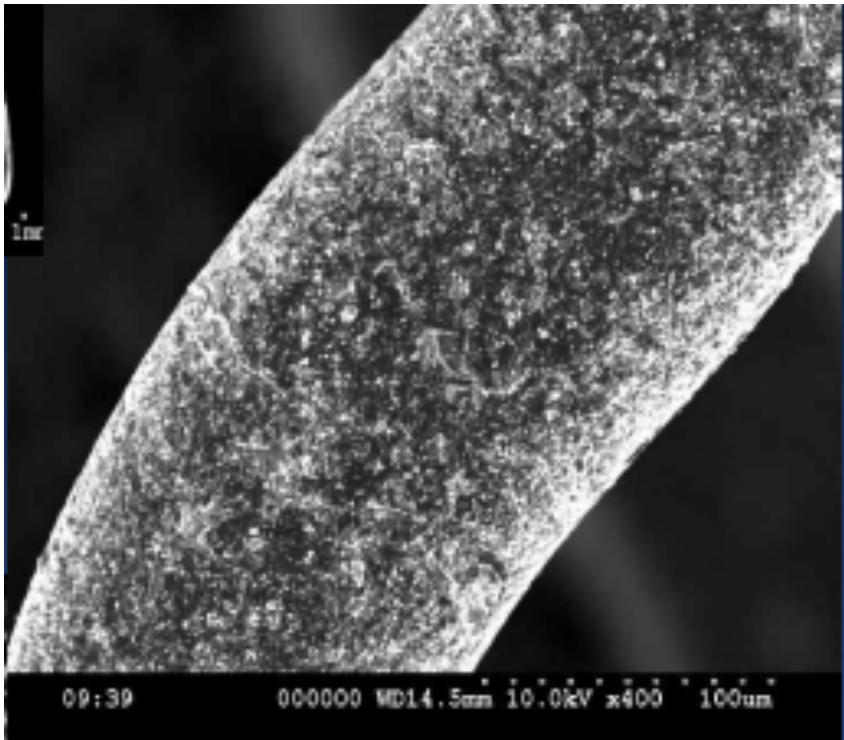
Table 2: Stent thrombosis

Figure 1: Time-to-event curves for the primary endpoint
 Cumulative incidence for 4 years (A) and for year 1 and years 1-4 separately (B). BES=biolimus-eluting stent. RR=rate ratio. SES=sirolimus-eluting stent.

Pourquoi utiliser des stents actifs sans polymères ?

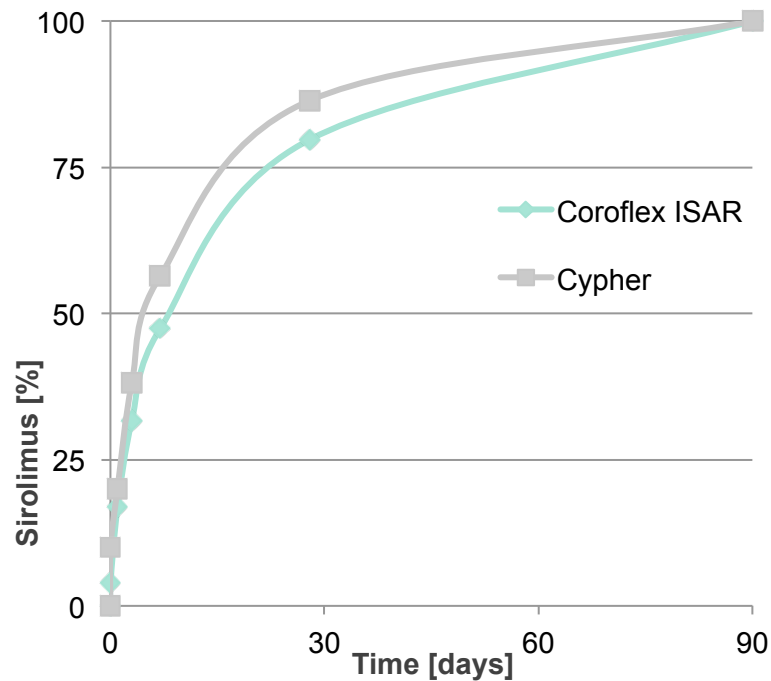
- Effets délétères documentés et potentiels de la présence d'un polymère permanent à long terme
- Validation de la diminution des événements tardifs sans polymère durable
- Il y a des solutions technologiques fiables pour s'affranchir de la présence du polymère pour le largage de la drogue
- Résultats cliniques favorables

Stent coroflex ISAR -Yukon

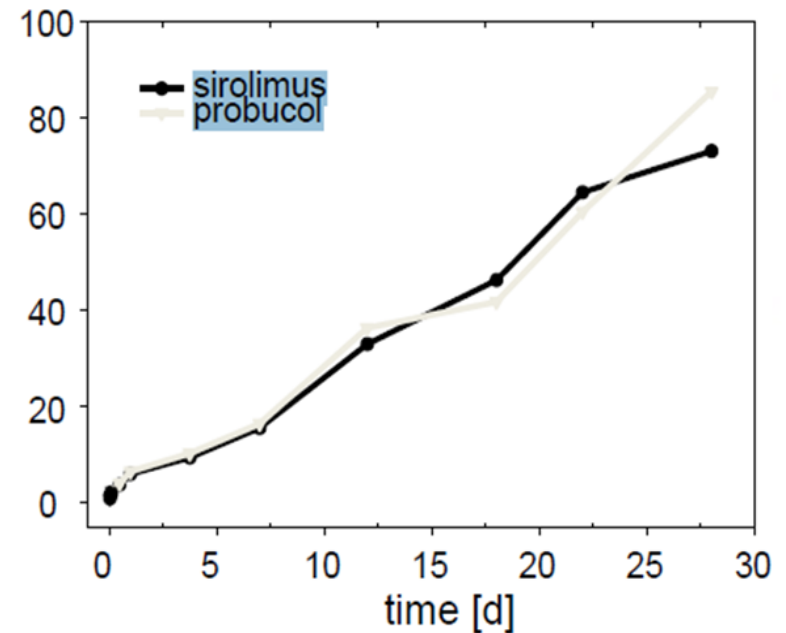


Surface microporeuse, drogue sirolimus, matrice probucol

Coroflex ISAR Sirolimus Release Kinetics in-vitro

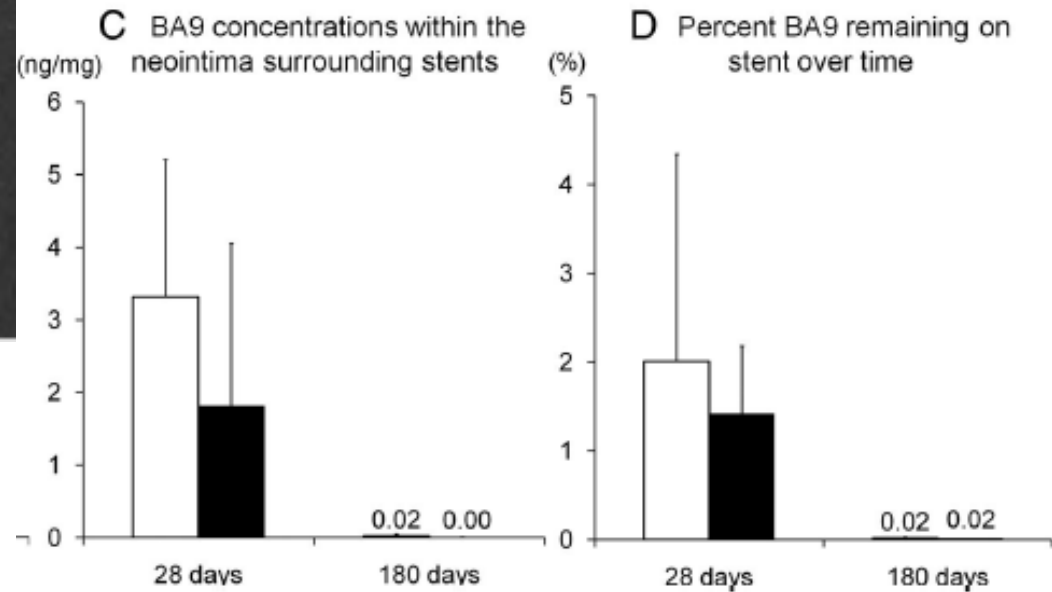
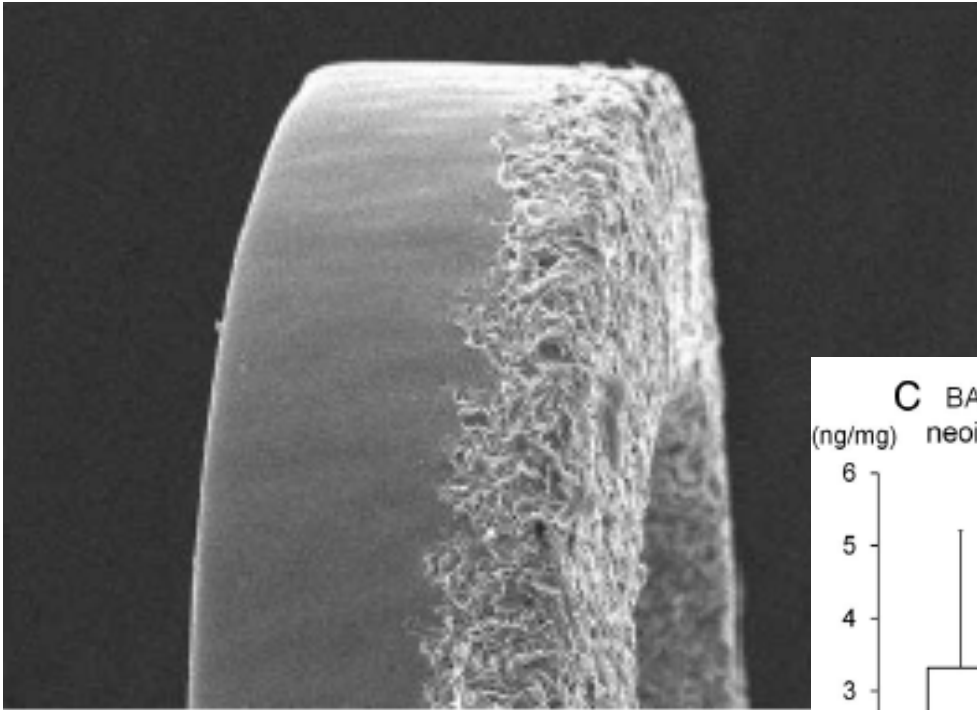


➔ The 50:50 ratio corresponds to the drug release of the Cypher stent without using a non-degradable polymer



➔ Coroflex ISAR Drug Matrix is >80% released and bioabsorbed after 30 days

BioFreedom

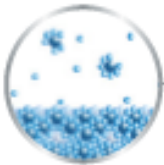


« Microstructure stent surface », drogue biolimus

Cre8 : stent à réservoir



Abluminal Reservoir Technology
CONTROLLED AND TARGETED ELUTION



Amphilimus™ formulation: Sirolimus + Organic Acid



MAXIMIZED EFFICACY

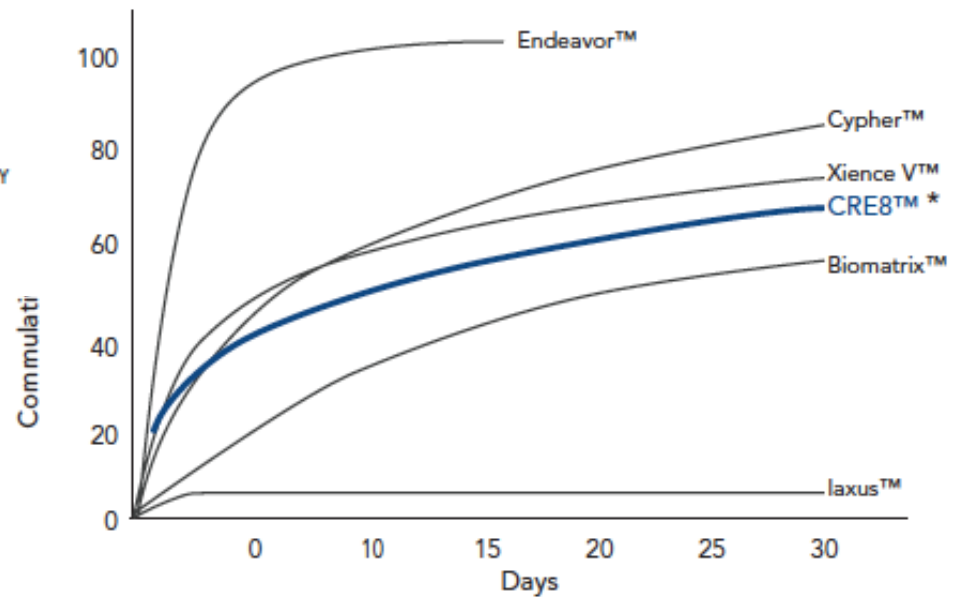


Bio-Inducer Surface coating



OPTIMAL HEMOCOMPATIBILITY
VS LUMEN BLOOD FLOW

Figure 1: Cre8™ Kinetic Release



* Cre8 implants in rabbit model

Source: Moretti, 2012³

Pourquoi utiliser des stents actifs sans polymères ?

- Effets délétères documentés et potentiels de la présence d'un polymère permanent à long terme
- Validation de la diminution des événements tardifs sans polymère durable
- Il y a des solutions technologiques fiables pour s'affranchir de la présence du polymère pour le largage de la drogue
- Résultats cliniques favorables

Etudes randomisées stents actifs sans polymères

- Cre8
 - Next vs Taxus
 - Demonstr8 vs BMS (OCT)
- Coroflex ISAR – Yukon : ISAR test 5 : vs Resolute
- Biofreedom
 - Biofreedom FIM vs Taxus
 - BioLeaders Free vs BMS

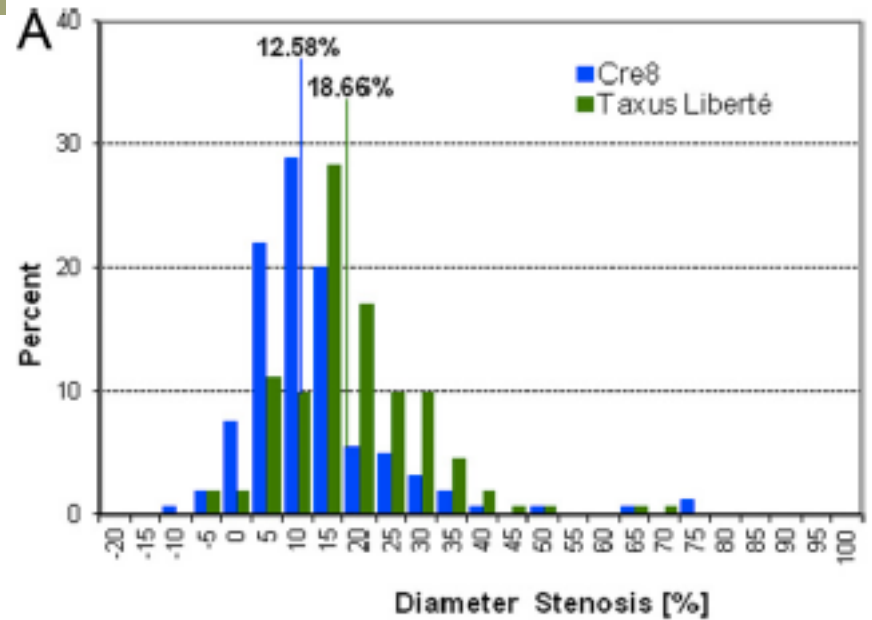
FOCUS ISSUE: TRANSCATHETER CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS

A Multicenter Randomized Trial Comparing Amphilimus- With Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Native Coronary Artery Lesions

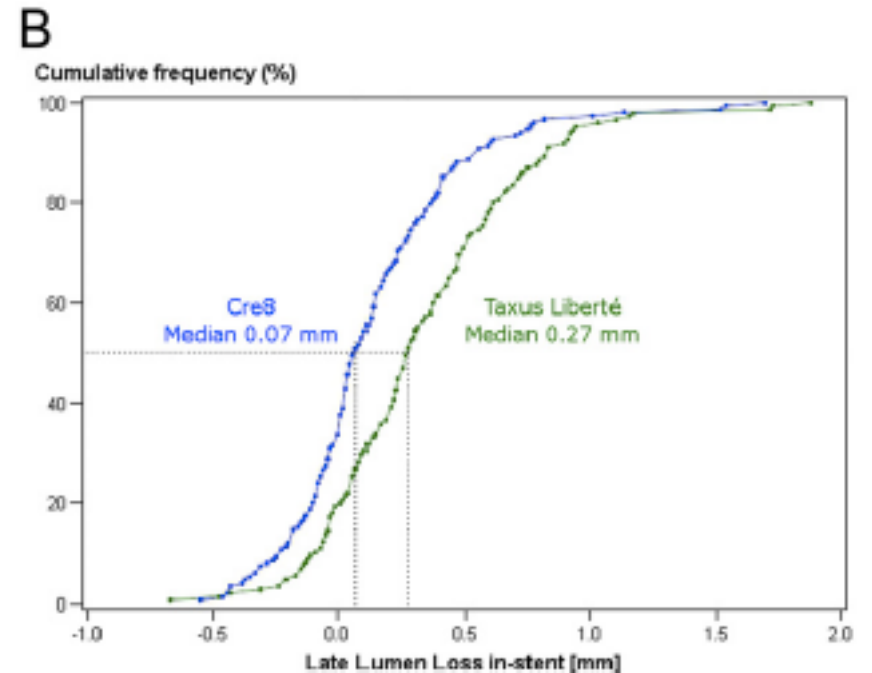
Didier Carrié, MD, PhD,* Jacques Berland, MD,† Stefan Verheye, MD,||
Karl Eugen Hauptmann, MD,# Mathias Vrolix, MD,¶ Roberto Violini, MD,†† Alain Dibie, MD,‡
Sergio Berti, MD,‡‡ Eric Maupas, MD,§ David Antoniucci, MD,§§ Joachim Schofer, MD**

*Toulouse, Rouen, Paris, and Nimes, France; Antwerp and Genk, Belgium; Trier and Hamburg, Germany;
Roma, Massa, and Firenze, Italy*

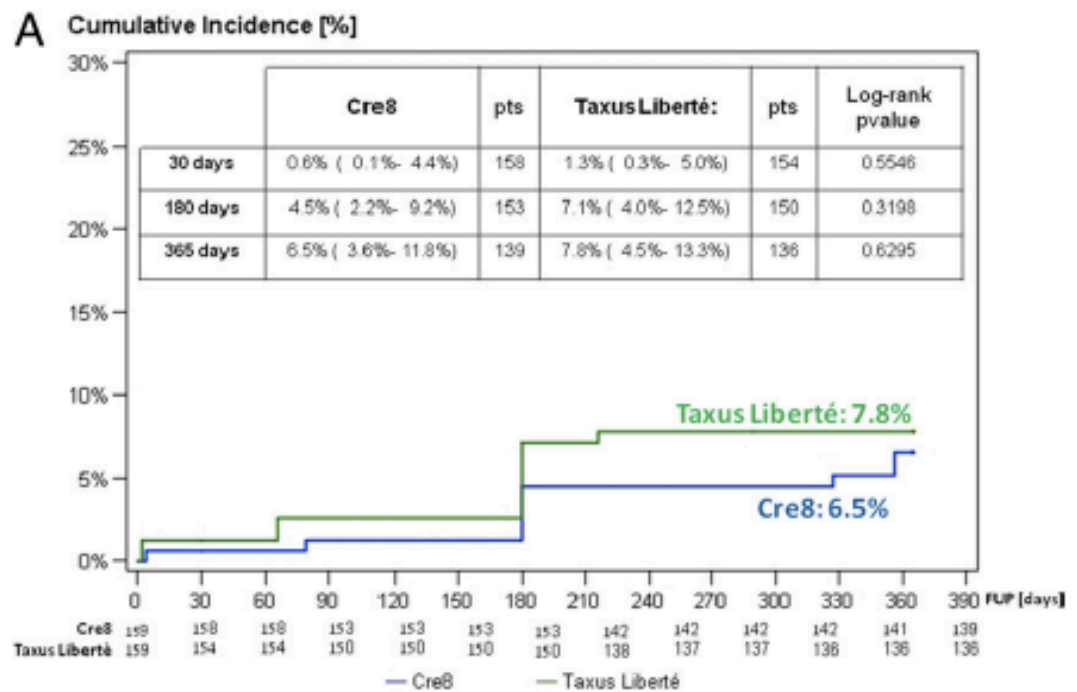
Distribution des lésions résiduelles à 6 mois



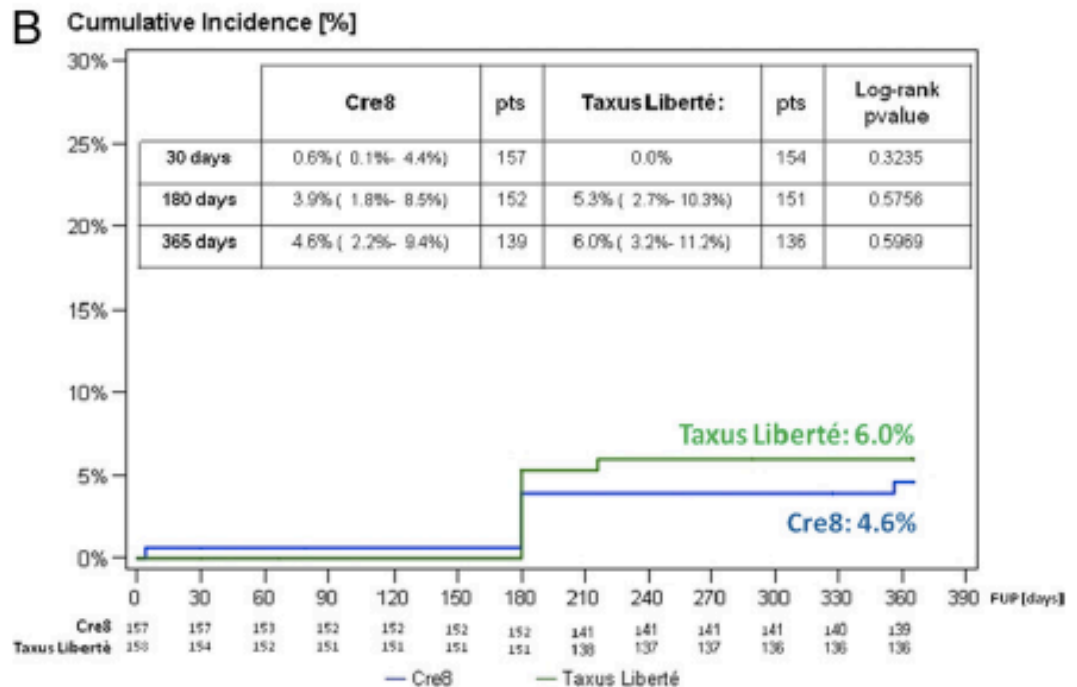
Incidence cumulée de la perte tardive



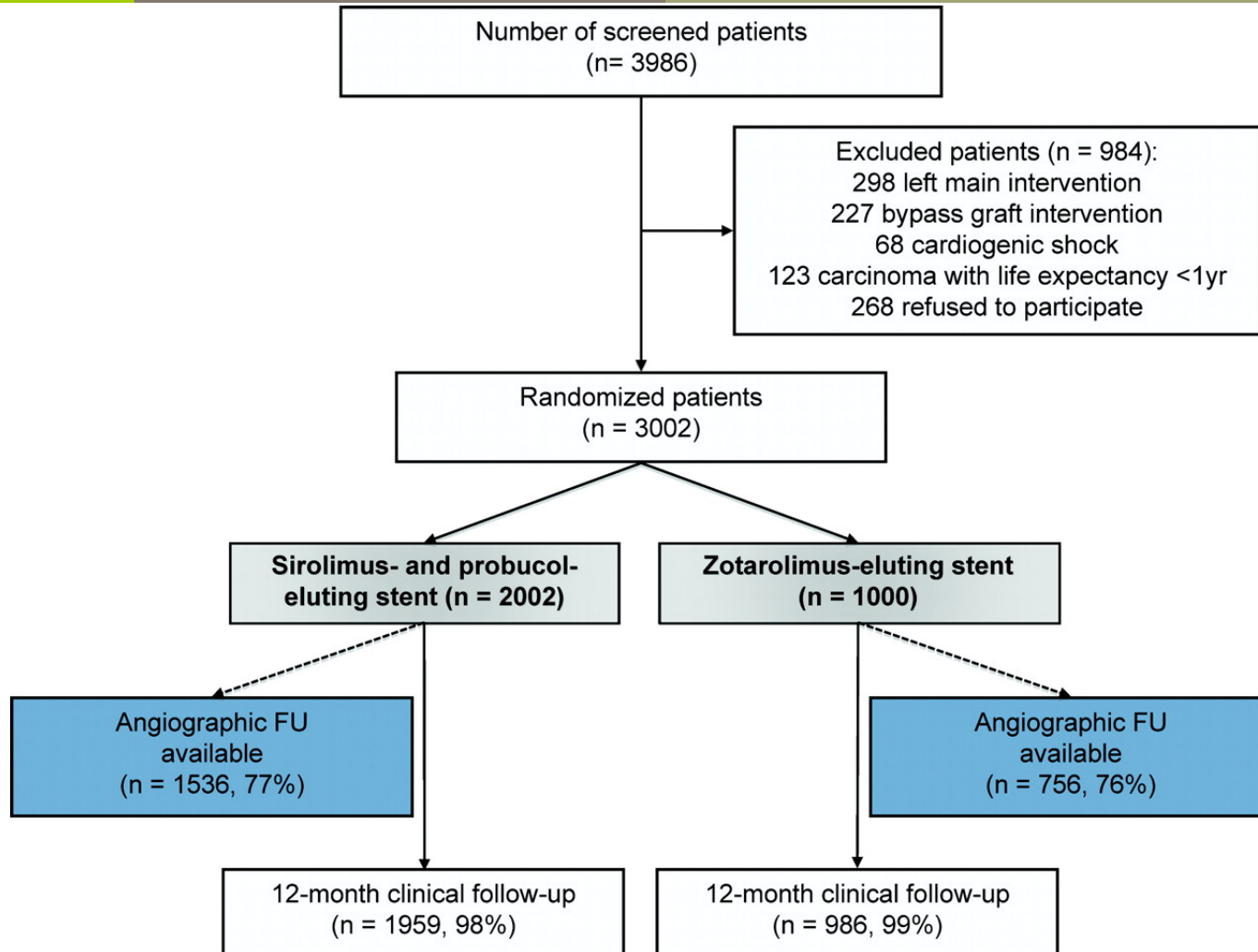
Evénements cardiaques majeurs (MACE)



Redilatation de la lésion cible (TLR)



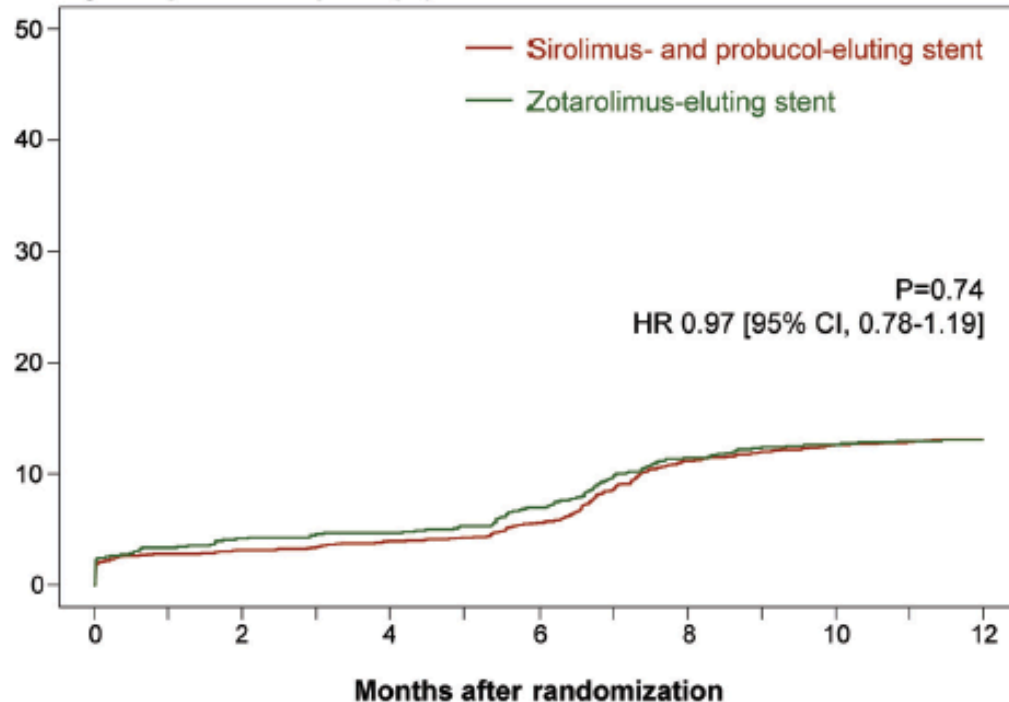
ISAR test 5



ISAR test 5 : resultats

A

Primary composite end point (%)



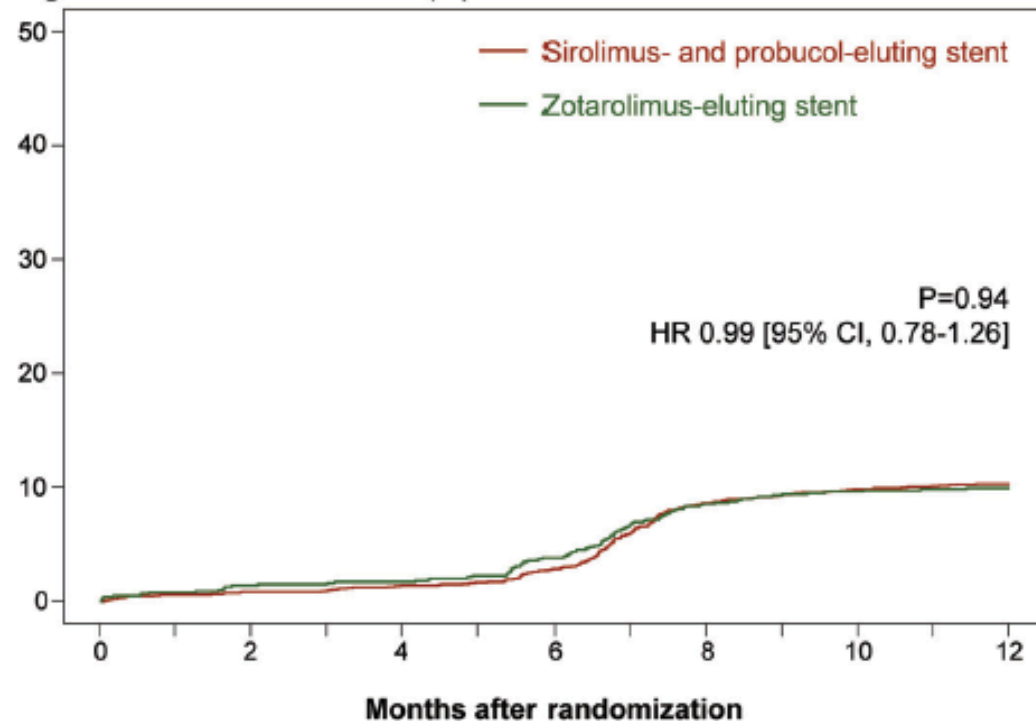
Patients at risk:

Sirolimus- and probucol-eluting stent	2002	1922	1895	1852	1718	1686	1669
Zotarolimus-eluting stent	1000	939	931	905	858	841	826

ISAR test 5 : resultats

B

Target lesion revascularization (%)

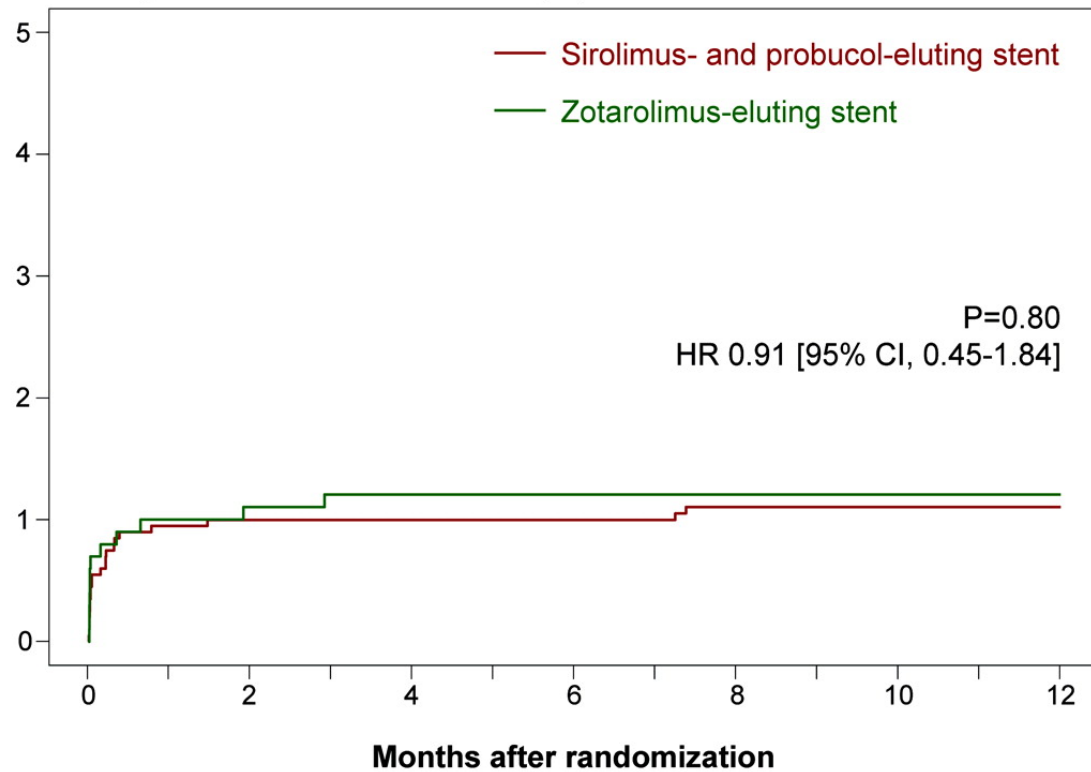


Patients at risk:

Sirolimus- and probucol-eluting stent	2002	1959	1932	1887	1747	1713	1695
Zotarolimus-eluting stent	1000	960	953	926	877	855	840

ISAR test 5 : résultats

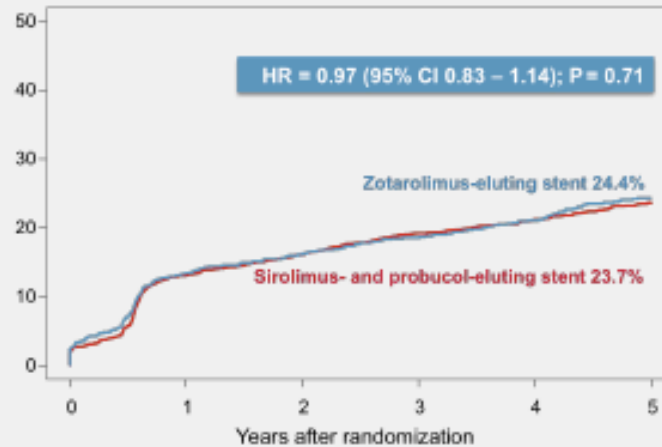
Definite or probable stent thrombosis (%)



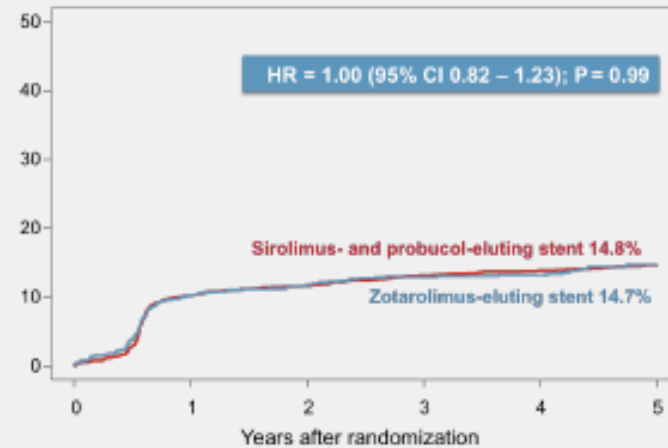
Patients at risk:

Sirolimus- and probucol-eluting stent	2002	1960	1944	1930	1901	1886	1871
Zotarolimus-eluting stent	1000	964	960	953	950	940	929

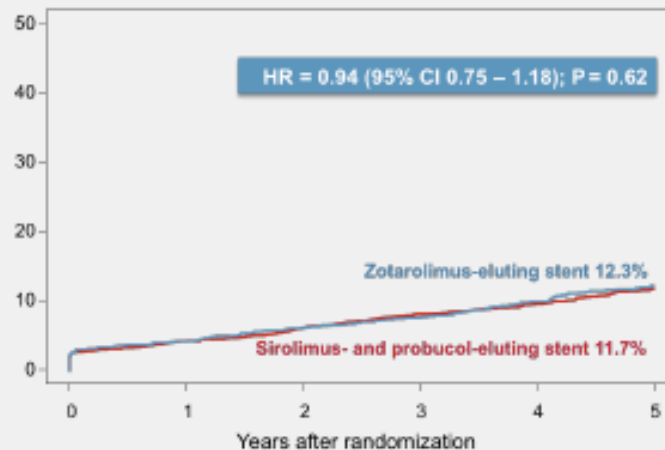
Cardiac death, target-vessel MI, target lesion revascularization, %



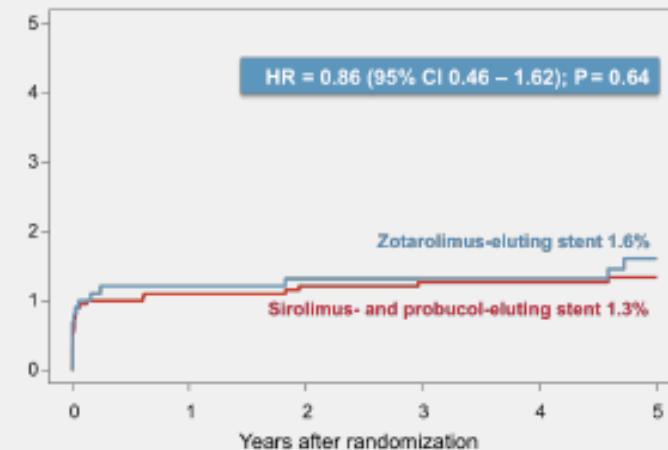
Target lesion revascularization, %



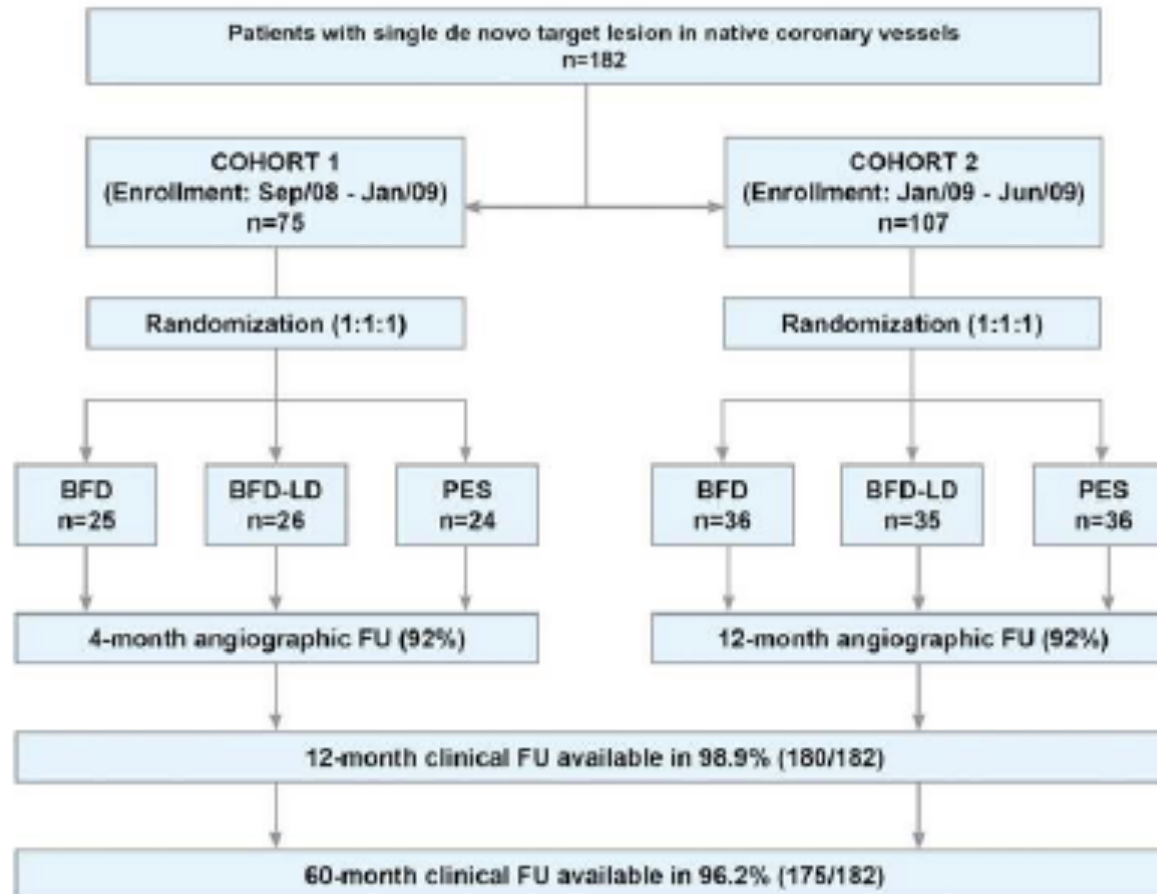
Cardiac death or target-vessel myocardial infarction, %



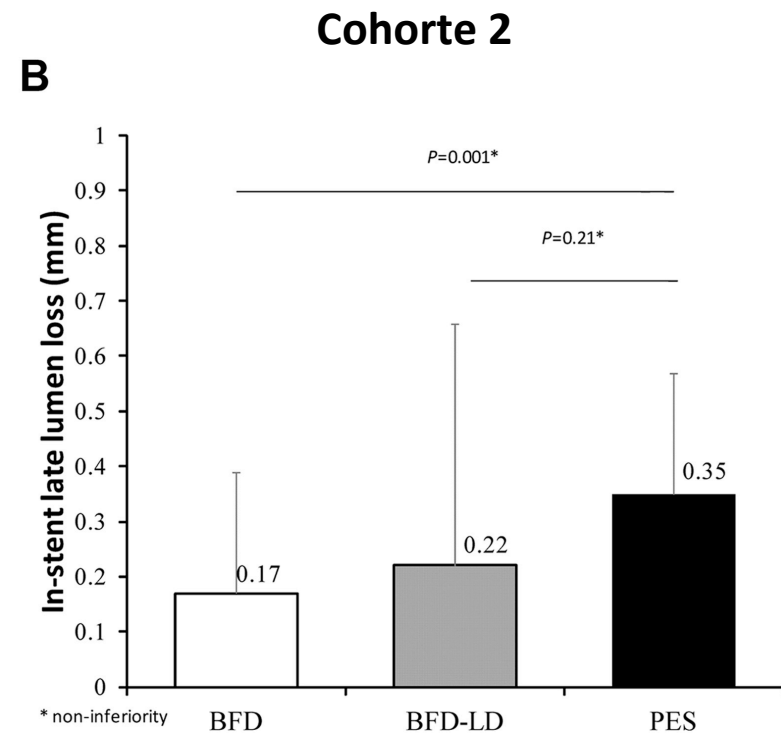
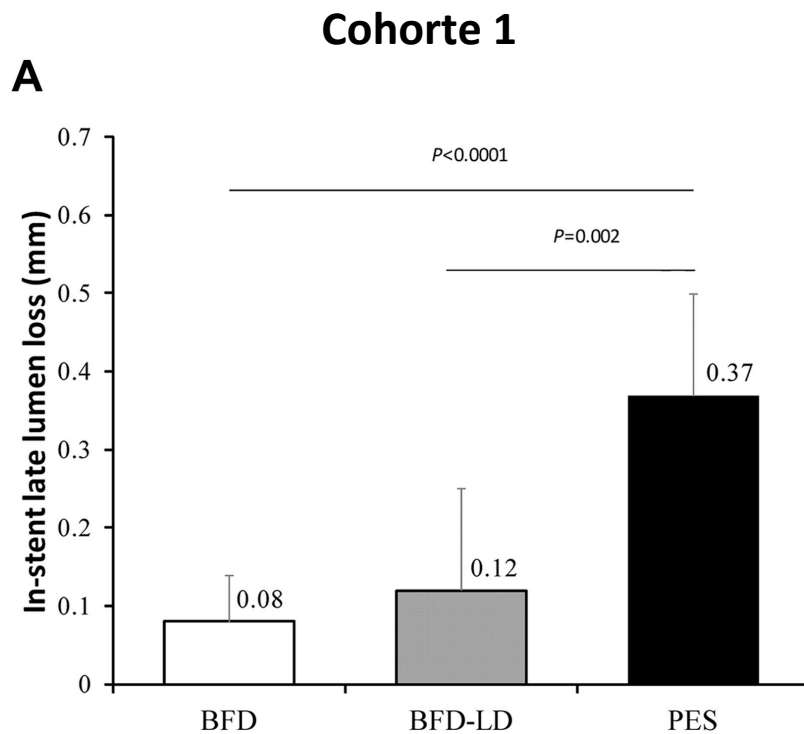
Definite or probable stent thrombosis, %



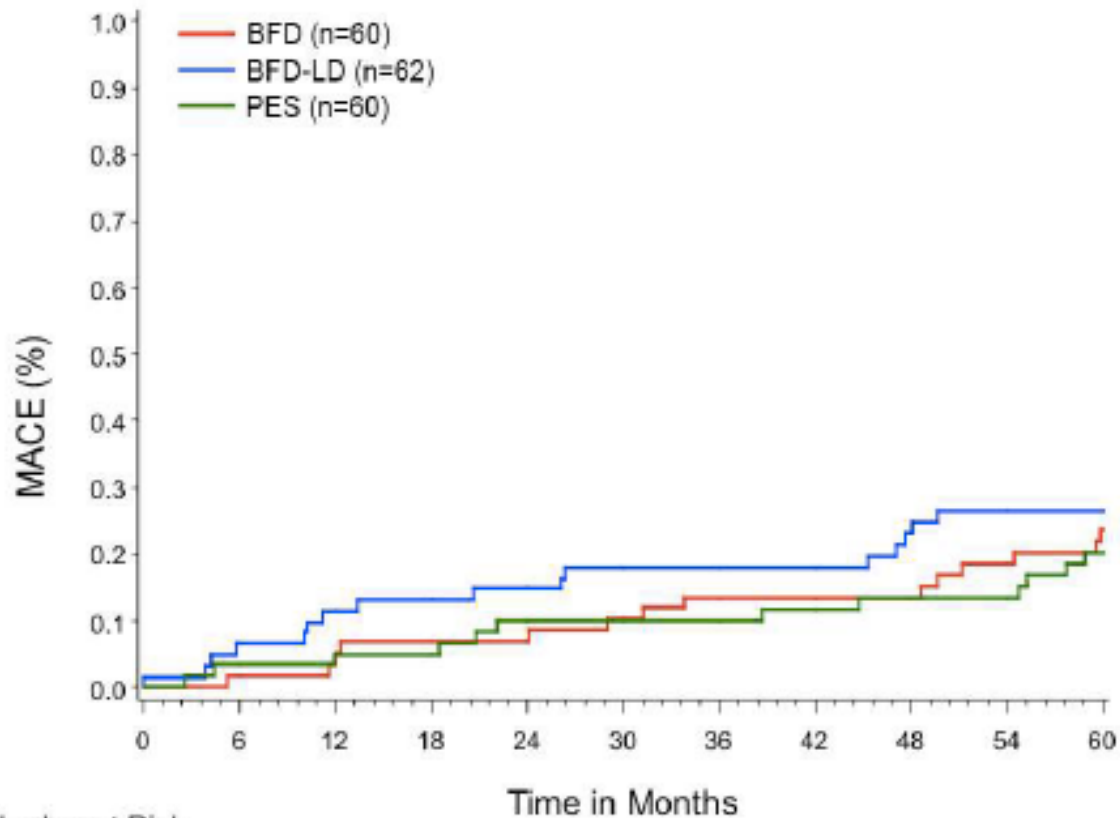
Etude BioFreedom FIM



Biofreedom FIM : résultats



Biofreedom FIM : résultats



	Time in Months										
Number at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
BFD	60	58	57	55	55	53	51	51	51	48	37
BFD-LD	62	57	54	53	52	49	49	49	46	44	37
PES	60	58	57	57	54	54	54	53	51	50	44

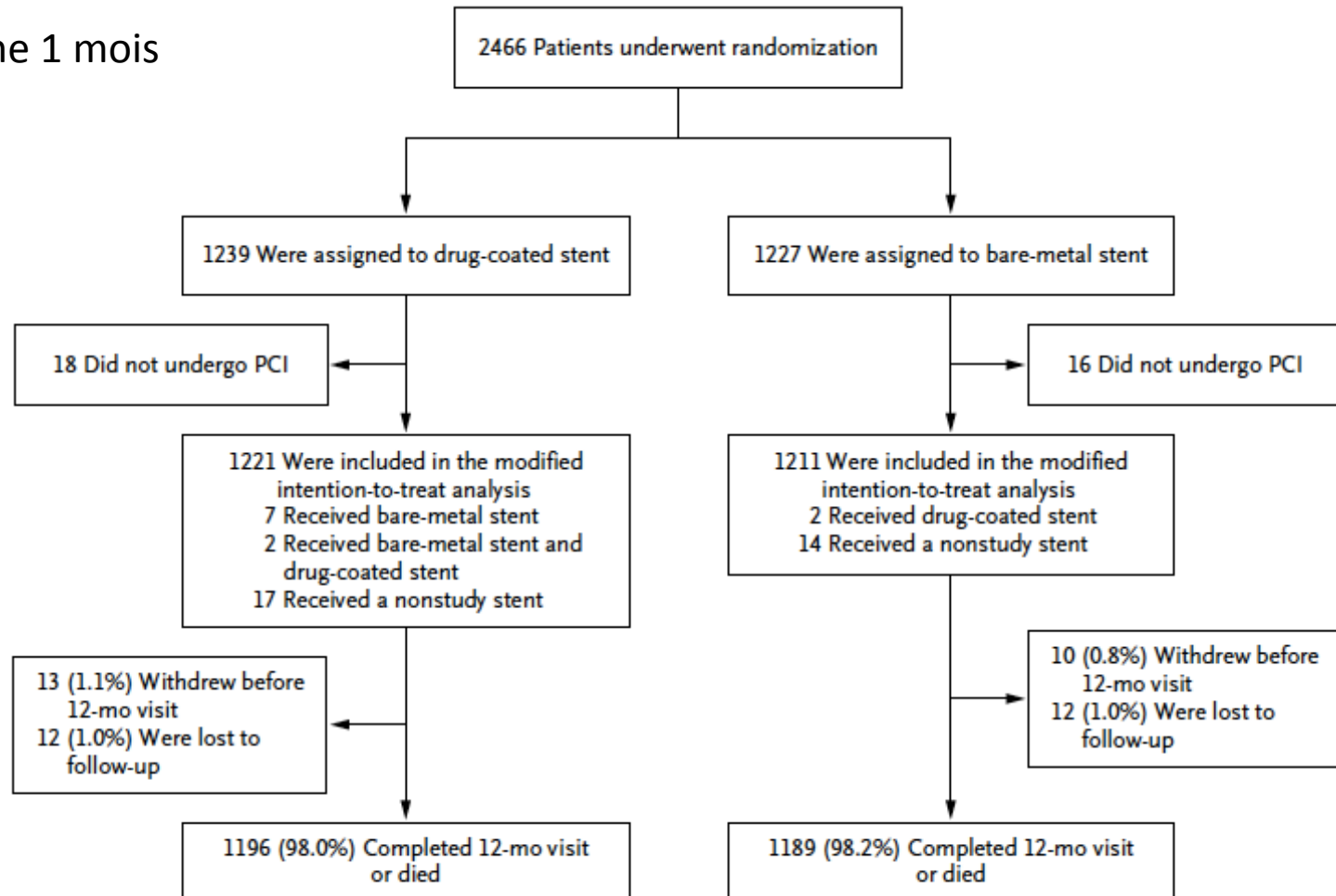
ORIGINAL ARTICLE

Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk

Philip Urban, M.D., Ian T. Meredith, M.B., B.S., Ph.D.,
Alexandre Abizaid, M.D., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D.,
Didier Carrié, M.D., Ph.D., Christoph Naber, M.D., Ph.D.,
Janusz Lipiecki, M.D., Ph.D., Gert Richardt, M.D., Andres Iñiguez, M.D., Ph.D.,
Philippe Brunel, M.D., Mariano Valdes-Chavarri, M.D., Ph.D.,
Philippe Garot, M.D., Suneel Talwar, M.B., B.S., M.D., Jacques Berland, M.D.,
Mohamed Abdellaoui, M.D., Franz Eberli, M.D., Keith Oldroyd, M.B., Ch.B., M.D.,
Robaayah Zambahari, M.B., B.S., M.D., John Gregson, Ph.D.,
Samantha Greene, B.A., Hans-Peter Stoll, M.D., and Marie-Claude Morice, M.D.,
for the LEADERS FREE Investigators*

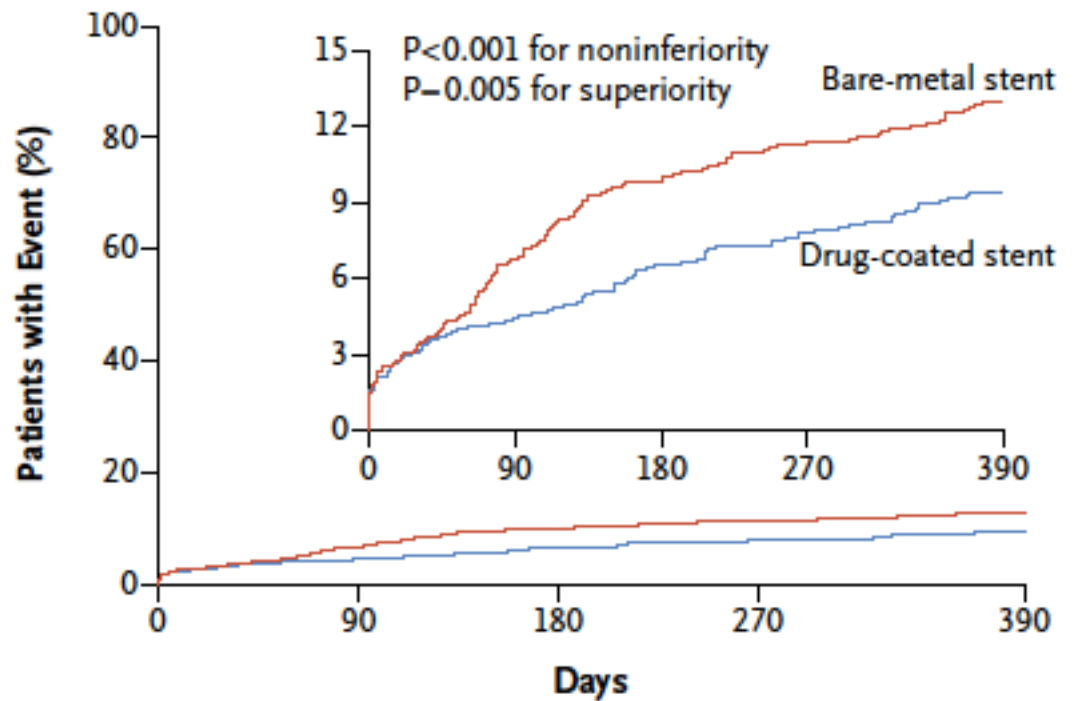
Leaders free

Clopidogrel-aspirine 1 mois



Leaders free : résultats

A Primary Safety End Point



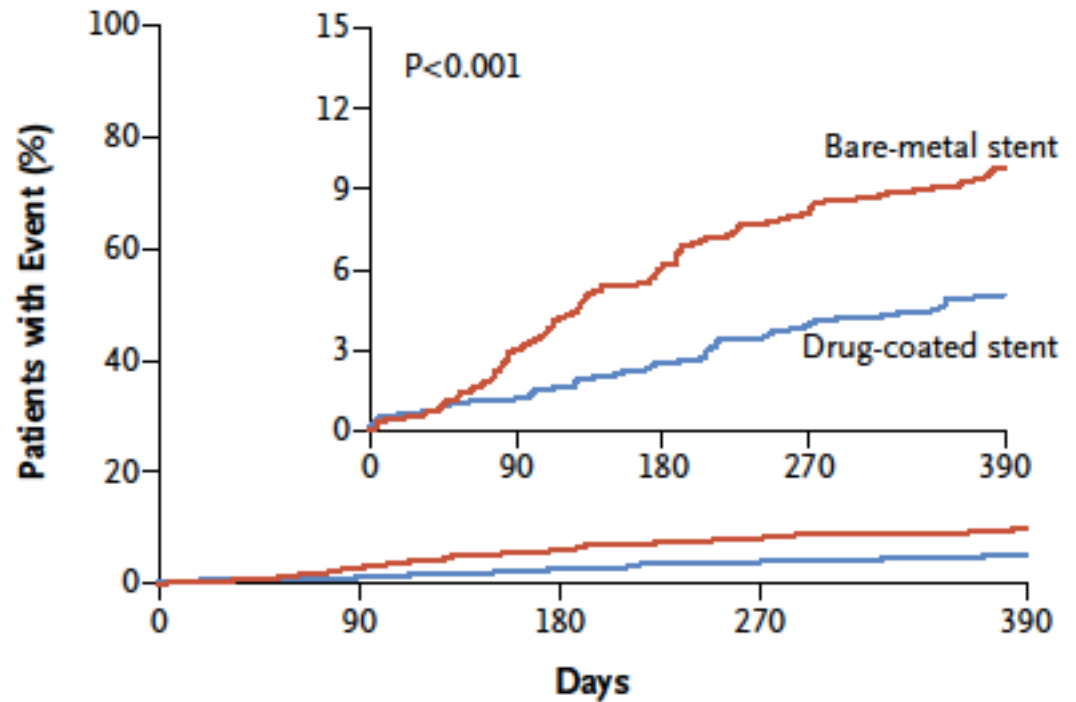
No. at Risk

Drug-coated stent	1221	1146	1105	1081	1045
Bare-metal stent	1211	1115	1066	1037	1000

DC, IDM, TS

Leaders free : résultats

B Primary Efficacy End Point



No. at Risk

Drug-coated stent	1221	1167	1130	1098	1053
Bare-metal stent	1211	1131	1072	1034	984

Clinically driven TLR

Leaders free : résultats

End Point	Drug-Coated Stent (N= 1221)	Bare-Metal Stent (N= 1211)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of events (% of patients)</i>			
Stent thrombosis‡				
Definite or probable	24 (2.0)	26 (2.2)	0.91 (0.53–1.59)	0.75
Definite	16 (1.3)	17 (1.4)	0.93 (0.47–1.84)	0.84
Probable	8 (0.7)	9 (0.8)	0.88 (0.34–2.28)	0.80
Possible	25 (2.2)	27 (2.3)	0.91 (0.53–1.57)	0.74
Acute	5 (0.4)	5 (0.4)	0.99 (0.29–3.43)	0.99
Subacute	7 (0.6)	10 (0.8)	0.69 (0.26–1.82)	0.45
Early: acute + subacute	12 (1.0)	15 (1.2)	0.79 (0.37–1.70)	0.55
Late	13 (1.1)	11 (1.0)	1.17 (0.52–2.61)	0.70

Conclusion : pourquoi je ne laisse que le nécessaire

Les stents actifs sans polymère :

- Permettent d'obtenir des résultats cliniques équivalents aux stents actifs à polymère permanent
- Ont l'avantage théorique de s'affranchir sur le long terme des problèmes potentiels liés à la présence de polymère permanent
- Ouvrent la voie à une réduction importante de la durée de bithérapie antiagrégante