



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

31 octobre 2007

CONCLUSIONS

Nom : **PROMUS**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)

Sont prises en charge les références suivantes :

Modèles et références retenus :

		Longueur nominale					
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	1009527-08	1009527-12	1009527-15	1009527-18	1009527-23	1009527-28
	2,75 mm	1009528-08	1009528-12	1009528-15	1009528-18	1009528-23	1009528-28
	3,0 mm	1009529-08	1009529-12	1009529-15	1009529-18	1009529-23	1009529-28
	3,5 mm	1009530-08	1009530-12	1009530-15	1009530-18	1009530-23	1009530-28
	4,0 mm	1009531-08	1009531-12	1009531-15	1009531-18	1009531-23	1009531-28

Fabricant : **ABBOTT ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS (ACS). (Etats-Unis).**

Demandeur : **BOSTON SCIENTIFIC SA**

Données disponibles : Études :
Les stents PROMUS et XIENCE V sont rigoureusement identiques. Les études ayant été effectuées sous le nom de XIENCE V, c'est celui-ci qui sera indiqué.

- L'étude SPIRIT I portant sur 60 patients et comparant XIENCE V au stent nu, montre une supériorité de XIENCE V à 6 mois sur le critère principal du Late Loss à 6 mois.
- L'étude SPIRIT II portant sur 300 patients et comparant XIENCE V à TAXUS EXPRESS, montre une non infériorité du stent XIENCE V sur le critère principal du Late Loss à 6 mois.
- L'étude SPIRIT III portant sur 1 002 patients et comparant XIENCE V à TAXUS EXPRESS, montre une supériorité du stent XIENCE V sur le critère principal de Late Loss à 8 mois. Cette étude montre également la non infériorité de XIENCE V par rapport à TAXUS sur le critère secondaire de taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) et la supériorité de XIENCE sur les critères secondaires de TLR et MACE.

Experts :

Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu de PROMUS.

Service Attendu (SA) : **Suffisant**, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du stent enrobé d'everolimus PROMUS dans les indications retenues.
- **l'intérêt de santé publique** du stent enrobé d'everolimus PROMUS dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	<p>Traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives <u>uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient diabétique, - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre) - lésions longues (de plus de 15 mm de long) - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale. <p>Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'alliage chrome-cobalt, ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.</p> <p>Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter, la resténose intra-stent.</p> <p>En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de PROMUS.</p>
Eléments conditionnant le SA :	<p>- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant</p> <p>- Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum. - chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge. <p>Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents enrobé de produit actif pharmacologiquement confondus.</p> <p>En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.</p>
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport aux endoprothèses coronaires de la gamme TAXUS, dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	<p>L'absence de donnée à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessite d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.</p> <p>Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies transmises lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.</p>
Population cible :	De l'ordre de 59 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

■ Modèles et références

Le stent PROMUS existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau

		Longueur nominale					
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	1009527-08	1009527-12	1009527-15	1009527-18	1009527-23	1009527-28
	2,75 mm	1009528-08	1009528-12	1009528-15	1009528-18	1009528-23	1009528-28
	3,0 mm	1009529-08	1009529-12	1009529-15	1009529-18	1009529-23	1009529-28
	3,5 mm	1009530-08	1009530-12	1009530-15	1009530-18	1009530-23	1009530-28
	4,0 mm	1009531-08	1009531-12	1009531-15	1009531-18	1009531-23	1009531-28

■ Conditionnement unitaire et stérile contenant :

- un système d'endoprothèse PROMUS et son système de pose,
- un dispositif de purge

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les stents enrobés de produit actif pharmacologiquement en dehors de la resténose intrastent. Il s'agit du traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- patient diabétique,
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
- lésions longues (de plus de 15 mm de long)
- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par MEDCERT (0482), Allemagne.

■ Description

Les stents de la gamme PROMUS comprennent trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome L605,
- l'enrobage polymérique recouvrant le stent associé à un médicament, l'everolimus,
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

La plate-forme utilisée ainsi que le cathéter d'insertion à ballonnet employés dans PROMUS sont ceux utilisés dans le stent MULTI-LINK VISION (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). Il s'agit d'un stent en cobalt-chrome L605.

PROMUS est une endoprothèse libérant progressivement de l'everolimus sur 60 jours, dans le vaisseau où il est implanté.

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association de l'everolimus (100 µg/cm²) et d'un revêtement polymérique.

■ Fonctions assurées

L'angioplastie coronaire est une des techniques de revascularisation myocardique utilisée chez des patients coronariens. Elle utilise principalement un système de cathétérisme par voie transcutanée en partant, en général, de l'artère fémorale au niveau de l'aîne. L'objectif de la technique est de mettre en place un ballon au site de la lésion coronaire et de le gonfler à l'aide d'une solution saline. Le gonflage du ballon est contrôlé sous rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les endoprothèses coronaires sont d'abord un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un risque d'infarctus et de décès.

L'autre complication de l'angioplastie au ballon seul est la resténose qui survient dans 30 à 40 % des cas, dans les 6 mois qui suivent l'intervention¹. Son mécanisme est triple : rétractation élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur. Cet effet positif est plus important que l'effet négatif de majoration d'hyperplasie néo-intimale qu'elles induisent. En effet, tout corps étranger placé au niveau des artères coronaires est susceptible de provoquer une inflammation chronique et une prolifération néo-intimale excessive.

Ainsi, les endoprothèses sont à l'origine d'un nouveau phénomène - la resténose intra-stent^{1, 2} - qui a conduit à évaluer des thérapeutiques destinées à s'opposer à la prolifération néo-intimale.

Le stent PROMUS, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'everolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

La notice d'utilisation n'indique pas la nécessité d'un traitement anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine). Néanmoins, le fabricant recommande ce traitement, laissant au médecin, le soin d'en déterminer la durée.

En outre, dans le cas de syndromes coronariens aigus traités ou non par angioplastie, l'accord de bon usage des soins relatif à l'utilisation des antiagrégants plaquettaire (JO du 05 janvier 2007),

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention, JACC 2001 ; 37(8) : 2238i-2239lxvi

² Kornowski R. et al. JACC 1999 ; 33 : 420-426

recommande une association Aspirine + clopidogrel pendant 1 à 12 mois puis de l'aspirine ensuite. Cependant, il est d'usage de prolonger le traitement au moins 12 mois dans le cas de l'implantation d'une endoprothèse à libération de principe actif.

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie³.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}

Plusieurs études cliniques européennes randomisées ont confirmé l'intérêt de l'implantation d'une endoprothèse sur des lésions de moins de 15 mm de long dans des artères de moins de 3 mm de diamètre^{10, 11, 12, 13}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt¹⁴.

Sur la base de ces études, les endoprothèses coronaires sont actuellement remboursées en France dans les situations suivantes :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre ;
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ;
- sténose des greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales ;
- accidents aigus de l'angioplastie : dissection, occlusion.

1.1.2 Pour l'endoprothèse PROMUS

Trois études sont disponibles : SPIRIT I, SPIRIT II et SPIRIT III

Les stents PROMUS et XIENCE V sont rigoureusement identiques. Les études ayant été effectuées sous le nom de XIENCE V, c'est celui-ci qui sera indiqué.

L'étude SPIRIT first a fait l'objet de deux publications^{16,17} et d'un rapport d'étude à 2 ans. C'est une étude de faisabilité prospective, randomisée, comparant les performances du stent XIENCE V

³ Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93(2) : 147-158

⁴ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁵ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁶ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁷ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁸ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁹ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

¹⁰ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹¹ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹² Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹³ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹⁴ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁵ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

¹⁶ Serruys P et al. Eurointervention 2005 ; 1 : 58-65

¹⁷ Tsuchida K et al. Eurointervention 2005 ; 1 : 266-272

implanté chez 27 patients à celles du stent nu correspondant MULTI-LINK VISION-E RX implanté chez 29 patients.

Ont été inclus les patients ayant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse et porteurs d'une lésion de novo simple des artères coronaires natives de 3 mm de diamètre, sténosée de 50 à 99%, pouvant être traitée avec une endoprothèse de 18 mm de long.

Le critère d'évaluation principal de cet essai est la perte de lumière tardive (Late Loss, LL) intra-stent à 6 mois et 1 an. Sur ce critère, les résultats sont significatifs en faveur de XIENCE V avec un Late Loss à 6 mois de 0,10 et 0,87 mm ($p < 0,001$) pour XIENCE V et le stent nu respectivement. Cette différence est maintenue après 1 an de suivi avec 0,24 et 0,84 mm ($p < 0,001$) respectivement.

En revanche, les taux d'événements cardiaques majeurs et de revascularisation du vaisseau cible à 6 mois, 1 an et 2 ans, n'étaient pas significativement différents (voir annexe).

Cette étude est d'un niveau de preuve moyen avec un critère principal intermédiaire et peu de patients inclus.

L'étude SPIRIT II est une étude prospective, randomisée multicentrique comparant les performances du stent XIENCE V implanté chez 223 patients à celles du stent TAXUS EXPRESS (paclitaxel) implanté chez 77 patients.

Pour être inclus, les patients doivent avoir une ischémie myocardique, un maximum de 2 lésions de novo des artères coronaires natives localisées dans des vaisseaux différents, des vaisseaux de diamètre de référence compris entre 2,5 et 5,25 mm, une lésion cible de moins de 28 mm de long, une sténose de 50 à 99% et un flux TIMI ≥ 1 .

Le critère d'évaluation principal de cet essai est la perte de lumière tardive (Late Loss, LL) intra-stent à 6 mois.

Sur ce critère, les résultats sont significatifs en faveur de XIENCE V avec un Late Loss à 6 mois de 0,11 et 0,36 mm ($p < 0,0001$) pour XIENCE V et TAXUS respectivement.

A 6 mois, les taux de resténose binaire intra-stent et intra-segment ne sont pas significativement différents entre les deux groupes.

A un an, le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie (TVF) n'est pas significativement différent entre XIENCE V et TAXUS. Mais le taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) est significativement amélioré pour XIENCE V avec 6/220 (2,7%) versus 7/76 (9,2%) pour TAXUS ($p = 0,017$).

Le critère principal de perte de lumière tardive n'est pas un critère clinique. Le suivi pour la plupart des paramètres comme le volume d'obstruction, le Late Loss intra-segment, la resténose binaire, est limité à 6 mois. Néanmoins les résultats à 1 an concernant le critère secondaire clinique de MACE montrent une non infériorité du stent XIENCE V par rapport à TAXUS.

L'étude SPIRIT III est prospective, en simple aveugle, randomisée contrôlée multicentrique. Elle a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent XIENCE V par rapport au stent TAXUS (étude de non infériorité).

Les critères d'inclusion sont les mêmes que pour l'étude SPIRIT II.

Les patients sont randomisés en 3 bras :

Groupe A (240 sujets, 160 XIENCE V et 80 TAXUS) : suivi angiographique et échographique (Intra Vascular Ultra Sound, IVUS) à 8 mois

Groupe B (324 sujets, 216 XIENCE V et 108 TAXUS) : suivi angiographique à 8 mois et clinique

Groupe C (438 patients, 293 XIENCE V et 145 TAXUS) : suivi clinique seul.

Le fabricant a fourni le rapport intermédiaire de suivi des patients à 9 mois (durée prévue du suivi, 5 ans).

Le critère principal est le Late Loss intra-segment à 8 mois. Sur ce critère intermédiaire, le stent XIENCE V est supérieur au stent TAXUS avec des Late Loss moyens respectifs de 0,14 et 0,26 mm ($p = 0,003$) sur les lésions analysables.

Sur le critère clinique secondaire d'échec de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie (ID-TVF), après 9 mois de suivi, l'étude montre une non infériorité de XIENCE V par rapport au stent TAXUS. Les taux d'échec de revascularisation sont de 47/657 (7,2%) et 29/321 (9,0%) pour XIENCE V et TAXUS respectivement.

Concernant les autres critères secondaires, XIENCE V est supérieur à TAXUS sur le taux de revascularisation de la lésion cible global (TLR global) avec 3,8% et 8,4% pour XIENCE V et TAXUS, sur le taux d'événements cardiaques majeurs (4,6% versus 8,1%).

Le taux de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie (ID-TVR) avec 20/657 (3,0%) et 13/321 (4,0%) pour XIENCE V et TAXUS et le taux de revascularisation de la lésion cible en raison de l'ischémie (ID-TLR) ne sont pas significativement différents pour le stent XIENCE V.

Les analyses en sous-groupe (lésions de l'IVA, de l'IVA proximale, patients bitronculaires, diabétiques etc.) ne peuvent pas être prises en compte car prévues à posteriori.

Cette étude, d'une méthodologie rigoureuse, donne les résultats sur le critère principal et des résultats intermédiaires pour les autres paramètres.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine¹⁸.

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritronculaires avec lésions proximales¹⁹.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Mise en place d'un ballon au site de la lésion et gonflage sous contrôle par rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les stents ont été introduits en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Ces endoprothèses ont ainsi permis une avancée considérable dans les pratiques de cardiologie interventionnelle tout en améliorant les résultats cliniques et angiographiques.

Le choix^{1, 20} entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient.

- Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons

¹⁸ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr>

¹⁹ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

²⁰ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71 disponible sur <http://www.nice.org.uk>

résultats. Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 21}.

- Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés. Ainsi, les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²².

Le choix entre les différentes endoprothèses coronaires disponibles doit être effectué en fonction du risque de resténose que présente le patient :

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- patient diabétique,
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
- lésions longues (de plus de 15 mm de long)
- sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.

- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou à l'alliage chrome-cobalt, au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.

- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténose des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent PROMUS dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- *patient diabétique,*
- *lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)*
- *lésions longues (de plus de 15 mm de long)*
- *sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.*

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-

²¹ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²² Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'alliage chrome -cobalt, ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.

Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter, la resténose intra-stent.

En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de PROMUS.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont l'angor, lorsque l'ischémie est temporaire, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de la maladie coronaire est estimée à environ 3 millions de personnes, et celle de l'infarctus du myocarde à 120 000.

En France, 50 000 décès annuels sont d'origine coronaire. Ils représentent le quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires, et le dixième de la mortalité toutes causes confondues.

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

Les endoprothèses à libération de principe actif sont inscrites sur la LPPR depuis 2003 (CYPHER, TAXUS).

Les résultats des études ayant permis à la Commission de recommander l'inscription de ces dispositifs sont maintenant disponibles avec un recul de 4 ans²³. Ils montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne réduisent pas significativement la mortalité par rapport aux stents nus. Par contre, elles permettent une réduction du taux de revascularisation de l'ordre de 50% et 70% pour les stents TAXUS et CYPHER respectivement. Cela correspond à une revascularisation évitée sur 7 implantations pour CYPHER et sur 13 implantations pour TAXUS.

PROMUS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le stent enrobé d'everolimus PROMUS présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Au total, la Commission considère que le service attendu de PROMUS est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

²³ Stone GW et al. N Engl J Med. 2007 ; 356 : 998-1008

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale					
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	1009527-08	1009527-12	1009527-15	1009527-18	1009527-23	1009527-28
	2,75 mm	1009528-08	1009528-12	1009528-15	1009528-18	1009528-23	1009528-28
	3,0 mm	1009529-08	1009529-12	1009529-15	1009529-18	1009529-23	1009529-28
	3,5 mm	1009530-08	1009530-12	1009530-15	1009530-18	1009530-23	1009530-28
	4,0 mm	1009531-08	1009531-12	1009531-15	1009531-18	1009531-23	1009531-28

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :

- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.
- chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peuvent être prises en charge.

Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents enrobé de produit actif pharmacologiquement confondus.

En l'absence d'étude clinique, sur la seule base des cinétiques de libération des principes actifs contenus dans les stents actuellement remboursables, il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.

Amélioration du Service Attendu

Les résultats des études SPIRIT II et SPIRIT III montrent une supériorité du stent XIENCE V par rapport au stent TAXUS sur le critère principal de perte de lumière tardive (Late Loss).

Cette supériorité est également démontrée par l'étude SPIRIT III pour les taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) et de revascularisation de la lésion cible (TLR global) favorables au stent XIENCE V à 9 mois.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration Mineure du Service Attendu (ASA IV) du stent PROMUS par rapport aux stents de la gamme TAXUS dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

L'absence de donnée à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle du processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessite d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle.

Une étude de cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français devra être mise en place, et les données recueillies fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

L'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française dénombre 118 000 angioplasties en 2005.

L'ensemble des sous-groupes à risque de resténose retenus constituent 50% des patients traités en France (avis d'experts) ce qui représente 59 000 patients par an.

La population cible du stent enrobé de d'everolimus PROMUS est de l'ordre de 59 000 patients par an.

ANNEXE : DONNÉES CLINIQUES

- Études concernant PROMUS (XIENCE V)

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																										
Références	- Serruys P et al. Eurointervention 2005 ; 1 : 58-65 A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent : The SPIRIT first trial - Tsuchida K et al. Eurointervention 2005 ; 1 : 266-272 One year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT first trial). - Rapport d'étude SPIRIT first trial à 2 ans																																										
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, contrôlée, en simple aveugle, comparative, multicentrique																																										
Date et durée de l'étude	Inclusions de décembre 2003 à avril 2004																																										
Objectif de l'étude	Evaluer la faisabilité et la performance de l'endoprothèse coronaire MULTI-LINK VISION-E RX à élution d'everolimus (XIENCE V) dans le traitement des lésions de novo des artères coronaires natives																																										
MÉTHODE																																											
Critères d'inclusion	Patients ayant un angor stable ou instable, ou une ischémie silencieuse, et porteurs d'une lésion de novo simple des artères coronaires natives de 3 mm de diamètre, sténosée de 50 à 99%, et pouvant être traitée avec une endoprothèse d'une longueur de 18 mm.																																										
Cadre et lieu de l'étude	9 centres en Europe (6 en Allemagne, 2 en Hollande et un au Danemark)																																										
Produits étudiés	Bras 1 : Stent MULTI-LINK VISION-E RX recouvert avec 100 µg/cm ² d'everolimus (XIENCE V) Bras 2 : Stent MULTI-LINK VISION RX (stent nu) Stents de 3 mm de diamètre et 18 mm de long																																										
Critère de jugement principal	Critère angiographique intermédiaire de perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent à 6 mois et un an																																										
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Pourcentage de volume d'obstruction (%VO) intra-stent à 6 mois et à 1 an, basé sur échographie ultrasons intra vasculaire (IVUS). - Perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent à 1 an et intra-segment à 6 mois et 1 an - Taux de resténose binaire angiographique intra-stent et intra-segment à 6 mois et 1 an - Malapposition persistante ou tardive, anévrisme, thrombus, dissection persistante à 6 mois et 1 an - Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) clinique, à 1 mois, 6 mois, 1, 2, 3, 4 et 5 ans - Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) clinique, à 1 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans - Taux de succès de la pose et de la procédure																																										
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon calculée a priori sur la base de la base du critère principal (Late Loss à 6 mois)																																										
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1																																										
Méthode d'analyse des résultats	Test de Fisher et Test de Wicoxon Rank-Sum																																										
RÉSULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	Nombre de patients inclus : 60 avec 28 dans le bras 1 (XIENCE V) et 32 dans le bras 2 (stent nu) 56 patients analysés : Groupe 1 (Xience V) : 27 sujets analysés Groupe 2 (stent nu) : 29 sujets analysés																																										
Durée du suivi	Suivi à 1, 6 et 9 mois puis 1, 2, 3, 4 et 5 ans																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Caractéristiques patients</th> <th style="text-align: center;">Groupe Xience V (n=27)</th> <th style="text-align: center;">Groupe stent nu (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans)</td> <td style="text-align: center;">64 ±10</td> <td style="text-align: center;">61±9</td> </tr> <tr> <td>Fumeurs (%)</td> <td style="text-align: center;">28</td> <td style="text-align: center;">31</td> </tr> <tr> <td>Hypertension (%)</td> <td style="text-align: center;">70</td> <td style="text-align: center;">41</td> </tr> <tr> <td>Hypercholestérolémie (%)</td> <td style="text-align: center;">70</td> <td style="text-align: center;">76</td> </tr> <tr> <td>Angor instable (%)</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">14</td> </tr> <tr> <td>Antécédents d'infarctus du myocarde (%)</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">14</td> </tr> <tr> <td>Antécédents d'intervention (%)</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td>Diabète</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td>Classe AHA / ACC (%) :</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">A</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">B1</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td style="text-align: center;">28</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">B2</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td style="text-align: center;">62</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">C</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques patients	Groupe Xience V (n=27)	Groupe stent nu (n=29)	Age (ans)	64 ±10	61±9	Fumeurs (%)	28	31	Hypertension (%)	70	41	Hypercholestérolémie (%)	70	76	Angor instable (%)	19	14	Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	24	14	Antécédents d'intervention (%)	19	7	Diabète	11	10	Classe AHA / ACC (%) :			A	0	10	B1	41	28	B2	59	62	C	0	0
	Caractéristiques patients	Groupe Xience V (n=27)	Groupe stent nu (n=29)																																								
	Age (ans)	64 ±10	61±9																																								
	Fumeurs (%)	28	31																																								
	Hypertension (%)	70	41																																								
	Hypercholestérolémie (%)	70	76																																								
	Angor instable (%)	19	14																																								
	Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	24	14																																								
	Antécédents d'intervention (%)	19	7																																								
	Diabète	11	10																																								
	Classe AHA / ACC (%) :																																										
	A	0	10																																								
B1	41	28																																									
B2	59	62																																									
C	0	0																																									
Les deux groupes sont comparables																																											

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats angiographiques (Late Loss intra-stent)									
	Durée du suivi	6 mois			1 an					
		Xience n=23	Stent nu n=27	p	Xience n=20	Stent nu n=25	p			
	Late Loss intra stent (mm)	0,10±0,21	0,87±0,37	<0,001	0,24±0,27	0,84±0,45	< 0,001			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)		Suivi à 6 mois			Suivi à 1 an			Suivi à 2 ans		
		Xience	Stent nu	p	Xience	Stent nu	p	Xience	Stent nu	p
	% volume d'obstruction intra-stent	n=21 8,0±10,4	n=24 28,1±14,0	< 0,001	n=16 10±7	n=21 28±12	<0,001	-	-	-
	Late Loss intra-segment (mm)	n=23 0,07±0,19	n=27 0,61±0,37	<0,001	n=20 0,14±0,24	n=25 0,59±0,42	<0,001	-	-	-
	Taux de resténose binaire (%)	n= 23	n=27		n=20	n=25				
	- Intra-stent	16±8	39±14	<0,001	18±13	37±17	<0,001	-	-	-
	- Intra-segment	22±11	41±14	<0,001	22±15	40±16	<0,001	-	-	-
Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE)	2/26	6/28	ns	4/26	6/28	ns	4/26	7/28	ns	
Taux d'échecs de revascularisation liés à l'ischémie (ID-TVF)	2/26	6/28	ns	/26	6/28	ns	4/26	8/28	ns	

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																										
Référence	SPIRIT II (rapport d'étude mars 2007)																																										
Type de l'étude	Etude prospective, en simple aveugle, randomisée, comparative, multicentrique																																										
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : juillet 2005, fin des inclusions novembre 2005.																																										
Objectif de l'étude	Démontrer la non infériorité du stent XIENCE V par rapport au stent TAXUS EXPRESS																																										
MÉTHODE																																											
Critères d'inclusion	Patients ayant : - une ischémie myocardique - Un maximum de 2 lésions de novo des artères natives localisées dans des vaisseaux épicaudiques majeurs différents - Des vaisseaux de diamètre de référence compris entre 2,5 et 4,25 mm par estimation visuelle - Une lésion cible de longueur ≤ 28 mm - Une sténose de 50 à 99% du diamètre luminal - Un TIMI ≥ 1																																										
Cadre et lieu de l'étude	28 centres en Europe, en Inde et en Nouvelle Zélande																																										
Produits étudiés	Stent étudié : XIENCE V Comparateur : TAXUS EXPRESS (enrobé de paclitaxel)																																										
Critère de jugement principal	Critère angiographique à 6 mois : Perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent à 6 mois (delta de différence de diamètre fixé à 0,16 mm)																																										
Critères secondaires	Critères angiographiques à 6 mois et 2 ans : - Late Loss intra-stent à 2 ans, intra-segment, au niveau proximal et distal - Taux resténose binaire intra-stent - Pourcentage de volume d'obstruction (%VO) intra-stent Critères cliniques à 1 mois, 6 mois, 9 mois, 1 an et 2 ans : - Taux d'événements cardiaques majeurs (ID-MACE) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible en raison d'une ischémie (ID-TLR) - Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie (TVF) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, ID-TLR, taux de revascularisation du vaisseau cible en raison d'une ischémie (ID-TVR)																																										
Taille de l'échantillon	223 patients implantés avec le stent XIENCE V 77 patients implantés avec le stent TAXUS																																										
Randomisation	Randomisation 3 :1																																										
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter Critère de jugement principal : test de non infériorité puis test de supériorité t-test $\alpha=5\%$																																										
RÉSULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	220 pour le stent XIENCE V 76 patients pour le stent TAXUS																																										
Durée du suivi	6 mois																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques patients</th> <th>Groupe Xience V (n=223)</th> <th>Groupe taxus (n=77)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>62 ±10</td> <td>62±9</td> </tr> <tr> <td>Fumeurs (%)</td> <td>32</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Hypertension artérielle (%)</td> <td>67</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Hypercholestérolémie (%)</td> <td>69</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Angor instable (%)</td> <td>27</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Antécédents d'infarctus du myocarde (%)</td> <td>35</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Antécédents d'intervention (%)</td> <td>19</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Diabète</td> <td>23</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Classe AHA / ACC (%) :</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>21</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>65</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>13</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques patients	Groupe Xience V (n=223)	Groupe taxus (n=77)	Age (ans)	62 ±10	62±9	Fumeurs (%)	32	30	Hypertension artérielle (%)	67	65	Hypercholestérolémie (%)	69	75	Angor instable (%)	27	32	Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	35	25	Antécédents d'intervention (%)	19	7	Diabète	23	24	Classe AHA / ACC (%) :			A	1	0	B1	21	20	B2	65	67	C	13	13
	Caractéristiques patients	Groupe Xience V (n=223)	Groupe taxus (n=77)																																								
	Age (ans)	62 ±10	62±9																																								
	Fumeurs (%)	32	30																																								
	Hypertension artérielle (%)	67	65																																								
	Hypercholestérolémie (%)	69	75																																								
	Angor instable (%)	27	32																																								
	Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	35	25																																								
	Antécédents d'intervention (%)	19	7																																								
	Diabète	23	24																																								
	Classe AHA / ACC (%) :																																										
	A	1	0																																								
	B1	21	20																																								
B2	65	67																																									
C	13	13																																									
Les groupes sont comparables																																											

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Late Loss intra-stent à 6 mois						
	Nombre de lésions	Xience V n=237	Taxus n= 86	p			
	Late Loss intra stent (mm)	0,11±0,27	0,36±0,39	<0,0001			
	Sur le critère de perte de lumière tardive (Late Loss), le stent Xience V n'est pas inférieur au stent Taxus. Le fabricant ajoute un test de supériorité et conclue à la supériorité du stent Xience V (p<0,0001)						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)			Suivi à 6 mois		Suivi à 1 an		
		Xience V	Taxus	p	Xience V	taxus	p
	% de volume d'obstruction intra-stent	n=100 lésions	n=40 lésions				
		2,5±4,7	7,4±7,0	< 0,001			
	Late Loss intra-segment (mm)	n=23	n=27				
		0,07±0,33	0,15±0,38	ns			
	Taux de resténose binaire (%)	n=237 lésions	n= 86 lésions				
	- Intra-stent	1,3	3,5	ns			
- Intra-segment	3,4	5,8	ns				
Taux d'événements cardiaques majeurs (MACE)	6/222 (2,7%)	5/77 (6,5%)	ns	6/220 (2,7%)	7/76 (9,2%)	0,017	
Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie (ID-TVF)	8/222 (3,6%)	5/77 (6,5%)	ns	10/220 (4,5%)	7/76 (9,2%)	ns	
	A un an, il existe une différence significative du taux de MACE, en faveur de Xience V						

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	SPIRIT III RCT (rapport d'étude mars 2007) analyse intermédiaire à 8 et 9 mois
Type de l'étude	Étude prospective, en simple aveugle, randomisée, contrôlée, multicentrique
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : juin 2005. Fin des inclusions mars 2006. Fin du suivi à 9 mois décembre 2006
Objectif de l'étude	Évaluation de la sécurité et de l'efficacité de l'endoprothèse Xience V à élution d'everolimus (Étude de non infériorité)
MÉTHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant : <ul style="list-style-type: none"> - Une ischémie myocardique - Un maximum de 2 lésions de novo des artères natives localisées dans des vaisseaux épicaudiques majeurs différents - Des vaisseaux de diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,75 mm par estimation visuelle - Une lésion cible de longueur ≤ 28 mm - Une sténose de ≥ 50 et <100% du diamètre luminal - Un flux TIMI ≥ 1 - Intervention percutanée sur un autre vaisseau au moins 90 jours avant ou 9 mois après l'étude
Cadre et lieu de l'étude	65 centres (États Unis)
Produits étudiés	Stent étudié : XIENCE V diamètres 2.2, 3.0 et 3.5 mm et longueur 8, 18 et 28 mm Comparateur : TAXUS EXPRESS (paclitaxel) diamètres 2.2, 3.0 et 3.5 mm et longueurs 8, 12, 16, 20, 24, 28 et 32 mm
Critère de jugement principal	Critère angiographique à 8 mois pour les groupes A et B (cf chapitre randomisation), soit 564 sujets : Perte de lumière tardive (Late Loss) intra-segment à 8 mois (delta de différence de diamètre fixé à 0,195 mm)
Critères secondaires	<u>A 8 mois pour le groupe A (240 sujets) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Volume d'obstruction (%) - Apposition incomplète persistante, ou incomplète tardive <u>A 8 mois pour les groupes A et B (564 patients) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Perte de lumière tardive (Late Loss) intra-stent - Diamètre de sténose intra-segment intra-stent et intra-segment (%) - Resténose binaire intra-stent et intra-segment (%) - Présence d'un anévrisme ou d'une dissection persistante <u>A 9 mois pour les groupes A, B et C (1 002 patients) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - TVF (Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, ID-TLR, ID-TVR – critère secondaire majeur. - Ischemia Driven - TLR (Taux de revascularisation de la lésion cible en raison de l'ischémie) - Ischemia Driven -TVR (Taux de revascularisation du vaisseau cible en raison de l'ischémie) - Ischemia Driven -MACE (Taux d'événements cardiaques majeurs) : décès cardiaque, infarctus du myocarde, (ID-TLR) Suivi prévu à 1, 6, 8 et 9 mois puis à 1, 2, 3, 4 et 5 ans
Taille de l'échantillon	Nombre de patients calculé : 1 002. Calcul basée sur le critère TVF à 9 mois.
Randomisation	Randomisation 2:1 (bras Xience V : bras Taxus) avec stratification selon les critères suivants : nombre de lésion traitées par vaisseau (1 ou 2), présence ou non d'un diabète et centre investigateur. Groupe A (240 sujets, 160 Xience V et 80 Taxus) : suivi angiographique et échographique endocoronaire (IVUS) à 8 mois Groupe B (324 sujets, 216 Xience V et 108 Taxus) : suivi angiographique à 8 mois et suivi clinique Groupe C (438 sujets, 293 Xience V et 145 Taxus) : suivi clinique seul à 8 mois
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter Critère de jugement principal : test de non infériorité puis test de supériorité t-test $\alpha=5\%$ Évaluation indépendante des résultats angiographiques et échographie (échographie intra-coronaire). De même pour les critères hémorragiques et vasculaires et pour les effets secondaires.
RÉSULTATS	
Nombre de sujets analysés	978 / 1 002 patients ont eu un suivi clinique à 9 mois (657/669 pour Xience V et 321/333 pour Taxus)
Durée du suivi	Évaluation à 1, 6, 8 et 9 mois après la procédure. Évaluation clinique prévue à 1, 2, 3, 4 et 5 ans. Suivi angiographique pour tous les sujets à 8 mois.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques patients			
		Groupe Xience V (n=669)	Groupe Taxus (n=333)	p
	Age (ans)	63,2 ±10,5	62,8±10,2	ns
	Fumeurs (%)	23,4	22,5	ns
	Hypertension (%)	76,2	74	ns
	Dyslipidémie (%)	74,2	71,5	ns
	Angor instable (%)	18,7	25,1	0,02
Antécédents d'angioplastie ou pontage (%)	19,9	18,0	ns	
Les groupes sont comparables. Les lésions sont également comparables entre les 2 groupes.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Late Loss intra-segment à 8 mois			
		Xience V n=302/376	Taxus n= 134/188	P infériorité P supériorité
	Late Loss intra segment (mm) des lésions analysables	0,14±0,41	0,28±0,48	<0,0001 0,004
	Late Loss intra segment (mm) de toutes les lésions	0,14±0,39	0,26±0,46	<0,0001 0,003
Sur le critère de perte de lumière tardive (Late Loss), le stent Xience V n'est pas inférieur au stent Taxus. Le test de supériorité montre la supériorité du stent Xience V				
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Suivi à 9 mois			
		Xience V	taxus	P non infériorité P supériorité
	Volume d'obstruction intra-stent (%)	n=96/160 6;9±6,4	n=36/80 11,2±9,9	0,01
	Late Loss intra-stent (mm)	n=302/376 0,16±0,41	n=134/188 0,32±0,55	0,0021
	Late Loss intra-segment (mm)	0,14±0,39	0,27±0,47	0,0032
	Taux de resténose binaire (%)	n=302/376	n=134/188	
	- Intra-stent	2,2	5,6	ns
	- Intra-segment	4,4	9,3	ns
	Diamètre de sténose (%)	n=302/376	n=134/376	
	- Intra-stent	5,99±16,33	10,73±21,46	0,0234
	- Intra-segment	18,77±14,25	23,05±16,35	0,0080
	Ischemia Driven - MACE	n=657/669 30/657 (4,6%)	n=321/333 26/321 (8,1%)	0,0284
	Ischemia Driven - TVF	47/657 (7,2%)	29/321 (9,0%)	<0,0001 NS
	Ischemia Driven - TVR	20/657 (3,0%)	13/321 (4,0%)	NS
Ischemia Driven - TLR	17/657 (2,6%)	16/321 (5,0%)	NS	
TLR global	3,8%	8,4%	0,004 0,0037	
Pour certains paramètres, les données brutes ne sont pas fournies, seuls les pourcentages sont disponibles. Sur le critère clinique secondaire majeur (TVF), la supériorité est significative pour le stent Xience V par rapport au stent TAXUS. Il en est de même pour le taux d'événements cardiaques majeurs (MACE) et le taux de revascularisation de la lésion cible global (TLR global). Les analyses en sous-groupe (lésions de l'IVA, de l'IVA proximale, patients bitronculaires, diabétiques etc.) ne sont pas prises en compte car prévues à posteriori.				