



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION
29 juin 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	XIENCE PRIME , endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Sont prises en charge les références revendiquées en page 3 de cet avis
Fabricant :	ABBOTT ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS (ACS) (Etats-Unis)
Demandeur :	ABBOTT (France)
Données disponibles :	Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme), elles regroupent trois études randomisées comparant XIENCE V à TAXUS ainsi que deux registres observationnels non comparatifs. Les études randomisées concernent au total 6 789 patients ayant au maximum 3 lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives à l'exclusion de certaines lésions complexes excepté pour une étude monocentrique où la population d'étude incluait des patients tout venant. Les résultats mettent en évidence dans le groupe XIENCE V comparé au groupe TAXUS une diminution significative des taux d'évènements cardiaques majeurs (RR de 0,69 [0,50-0,95] à 1 an et de 0,55 [0,38-0,80] à 2 ans) et d'échec de la lésion cible (RR de 0,62 [0,46-0,82] à 1 an). Dans le sous groupe des patients pluritronculaires, les taux d'évènements cardiaques majeurs et d'échec de la lésion cible sont concordants avec ceux des populations totales. Les registres observationnels en pratique courante concernent au total 3 312 patients consécutifs ayant des lésions <i>de novo</i> des artères natives et suivis prospectivement jusqu'à 1 an. Les résultats rapportent des taux d'évènements cardiaques majeurs comparables avec ceux retrouvés dans les études randomisées.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

	-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).
Amélioration du SR :	<u>Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :</u> ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS en l'absence de données comparatives suffisantes versus les stents de la gamme CYPHER traitement de référence. <u>Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</u> Partage d'ASR de niveau III avec les stents de la gamme TAXUS par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire, Partage d'ASR de niveau IV avec les stents de la gamme TAXUS par

	rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 55 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions 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 XIENCE PRIME existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale							
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1011706-08	1011706-12	1011706-15	1011706-18	1011706-23	1011706-28		
	2,5 mm	1011707-08	1011707-12	1011707-15	1011707-18	1011707-23	1011707-28	1011707-33	1011707-38
	2,75 mm	1011708-08	1011708-12	1011708-15	1011708-18	1011708-23	1011708-28	1011708-33	1011708-38
	3,0 mm	1011709-08	1011709-12	1011709-15	1011709-18	1011709-23	1011709-28	1011709-33	1011709-38
	3,5 mm	1011710-08	1011710-12	1011710-1	1011710-18	1011710-23	1011710-28	1011710-33	1011710-38
	4,0 mm	1011711-08	1011711-12	1011711-15	1011711-18	1011711-23	1011711-28	1011711-33	1011711-38

■ **Conditionnement** : unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- o un système d'endoprothèse XIENCE PRIME et son système de pose,
- o un dispositif de purge.

■ **Applications**

La demande concerne la levée de l'exclusion des lésions pluritronculaires (cf. ci-après).

Historique du remboursement

XIENCE PRIME est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 14 avril 2010. (date de publication au JO).

L'indication actuellement admise au remboursement est le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, **les lésions pluritronculaires** ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni.

■ Description

Les stents de la gamme XIENCE comprennent trois éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome,
- L'enrobage polymérique non érodable recouvrant la plate-forme associé à l'everolimus,
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée pour XIENCE PRIME est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement sur 60 jours dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

XIENCE PRIME diffère de XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le design de la maille de la plate-forme métallique ;
- le système de pose qui présente une pression de rupture du ballon plus élevée ;
- le corps du cathéter avec des épaulements plus courts, un hypotube plus large et une jonction de l'hypotube en acier inoxydable ;
- une gamme de taille plus importante (avec des longueurs de 33 et 38 mm).

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Le stent XIENCE PRIME, 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

En 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF003 à 9).

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Sur la base d'une analyse poolée des essais randomisés SPIRIT I et SPIRIT II et du registre non comparatif X SEARCH, la Commission avait recommandé la prise en charge du stent XIENCE PRIME (avis de la CNEDiMTS du 22 septembre 2009). Les données concernaient le stent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) pour lesquelles la Commission avait accepté l'extrapolation au bénéfice du stent XIENCE PRIME.

Nouvelles données

Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V, elles regroupent trois études randomisées comparant le stent XIENCE V au stent TAXUS (analyse poolée des essais SPIRIT II et III, essai SPIRIT IV et essai COMPARE) et deux registres observationnels non comparatifs (SPIRIT V et X SEARCH).

Essais SPIRIT II et III: c'est une analyse poolée post hoc^{2,3} regroupant deux essais multicentriques internationaux de non-infériorité/supériorité SPIRIT II et SPIRIT III regroupant 1 302 patients ayant des lésions *de novo* simples des artères coronaires natives (au maximum 2 lésions ≤28 mm) suivis 2 ans. N'étaient pas inclus les syndromes coronariens en phase aiguë, certaines lésions complexes (du tronc commun, de bifurcation, resténotiques, ostiales, calcifiées ou tortueuses, greffons veineux). Le critère principal des 2 essais était la perte tardive.

Les résultats montraient dans le groupe XIENCE V comparé au groupe TAXUS, une diminution significative de la perte tardive moyenne et du taux d'évènements cardiaques majeurs (regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde IDM, revascularisation de la lésion cible TLR cliniquement documentée). Cette diminution significative se retrouvait avec les taux de TLR cliniquement documentée et de survenue d'IDM (RR de 0,59 [0,36-0,96] et de 0,55 [0,31-0,96]). Dans le sous groupe des 197 patients pluritrunculaires de l'étude (15%), les résultats relatifs aux évènements cardiaques majeurs étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'analyse poolée (Tableau 1).

Tableau 1 : Perte tardive et évènements cardiaques majeurs concernant XIENCE V vs TAXUS (analyse poolée des essais randomisés SPIRIT II et III).

Dans la population totale de l'analyse poolée

	XIENCE V (n=892)	TAXUS (n=410)	Différence ou RR [95% IC]
A 6-8 mois			
Perte tardive intrastent	0,14 ± 0,36 mm	0,33 ± 0,48 mm	-0,19 [-0,25, -0,12] p<0,0001
Perte tardive intrasegment	0,11 ± 0,37 mm	0,22 ± 0,44 mm	-0,11 [-0,18, -0,05] p=0,0004
A 2 ans			
Evènements cardiaques majeurs (décès cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	7,1%	12,3%	0,55 [0,38, 0,80] p=0,001

² Miu R *et al.* Performance of Everolimus-Eluting stents: pooled analysis from SPIRIT trials. J Interven Cardiol, 22:S41-S47.

³ Onuma Y *et al.* Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. Eur Heart J; Ahead of print, 2010 01 29.

Dans le sous-groupe de patients pluritronculaires (analyse prévue au protocole dans SPIRIT III)
A 2 ans

**XIENCE V vs TAXUS
(n=197)**

Evènements cardiaques majeurs	RR=0,36 [0,20-0,66]
-------------------------------	---------------------

Les résultats à 3 ans de suivi issus de l'essai SPIRIT II⁴, montrait un taux d'évènements cardiaques majeurs concordant avec celui de l'analyse poolée à 2 ans (RR XIENCE V vs TAXUS 0,45 [0,21-0,94]).

Essai SPIRIT IV^{5,6,7} cet essai randomisé multicentrique américain de non-infériorité/supériorité rassemble 3 687 patients ayant des lésions *de novo* des artères coronaires natives ≤28 mm (au maximum 3 lésions cibles dont 2 par vaisseaux épicaudiques) à l'exclusion de certaines lésions complexes avec un suivi d'1 an. Des analyses en sous groupe prévues au protocole étaient rapportées dont une concernant les 631 patients pluritronculaires de l'essai (17%). Le critère principal de l'essai était l'échec de la lésion cible (regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible TLR cliniquement documentée).

Les résultats montraient dans le groupe XIENCE V comparé à TAXUS, une diminution significative du taux d'échec de la lésion cible. Cette diminution significative se retrouvait avec les taux de TLR cliniquement documentée et de survenue d'IDM (RR de 0,62 [0,40-0,96] et de 0,55 [0,38-0,78]) (Tableau 2). Dans le sous groupe des patients pluritronculaires, les résultats relatifs au taux d'échec de la lésion cible étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai (données confidentielles).

Tableau 2 : Echec de la lésion cible concernant XIENCE V vs TAXUS (essai randomisé SPIRIT IV)

Dans la population totale de l'essai

A 1 an	XIENCE V (n=2 458)	TAXUS (n=1 229)	RR [95% IC]
Echec de la lésion cible (décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	101/2 416 (4,2%)	81/1 195 (6,8%)	0,62 [0,46-0,82] p=0,001

*Essai COMPARE*⁸ : cet essai randomisé de supériorité rassemble 1 800 patients suivis pendant 1 an dans un centre néerlandais. Les patients étaient inclus sans limite sur le nombre de lésions ou vaisseaux traités, la longueur ou la localisation de la lésion. Le critère principal de l'essai était les évènements cardiaques majeurs (regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde IDM, revascularisation du vaisseau cible TVR).

Les résultats montraient dans le groupe XIENCE V comparé à TAXUS, une diminution significative du taux d'évènements cardiaques majeurs. Cette diminution significative se retrouvait avec les taux de TVR et de survenue d'IDM (RR de 0,39 [0,24-0,64] et de 0,52 [0,33-0,84]). Dans le sous groupe des 484 patients pluritronculaires de l'essai (27%) sans analyse prévue au protocole, les résultats relatifs aux évènements cardiaques majeurs étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai (Tableau 3).

Tableau 3 : Evènements cardiaques majeurs concernant XIENCE V vs TAXUS (essai randomisé COMPARE)

⁴ Garg S *et al.* 3-year follow-up of the XIENCE V Everolimus-Eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. JACC, 2009, 2 (12): 1190-8.

⁵ Stone GW *et al.* Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in coronary artery disease. NEJM, 2010, 362 (18): 1663-74.

⁶ Nikolsky E *et al.* SPIRIT IV trial design: A large scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Am heart J, 2009, 158: 520-526.

⁷ Abbott vascular. One-year follow-up progress report SPIRIT IV clinical trial. Protocol 05-368, January 2009.

⁸ Kedhi E *et al.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice : a randomised trial. Lancet, 2010, 375 (9710): 201-9.

Dans la population totale de l'essai

A 1 an

	XIENCE V (n=897)	TAXUS (n=903)	RR [95% IC]
Evènements cardiaques majeurs (décès cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible)	56 (6%)	82 (9%)	0,69 [0,50-0,95] p=0,02

Dans le sous-groupe de patients pluritronculaires (analyse non prévue au protocole)

A 1 an

**XIENCE V vs TAXUS
(n=484)**

Evènements cardiaques majeurs	RR=0,59 [0,34-1,00] p=0,05
-------------------------------	-------------------------------

Pour conclure, les résultats des études randomisés montrent à 1 et 2 ans que le stent XIENCE V est associé à une diminution significative du taux de revascularisation cliniquement documentée et de la survenue d'infarctus du myocarde comparé au stent TAXUS sans procurer de gain en terme de survie.

Chez les patients pluritronculaires, les résultats sont concordants avec ceux issus de la population totale de ces essais en ce qui concerne le taux des critères composites utilisés comme critères de jugement principaux.

Registre SPIRIT V⁹ : ce registre mené dans 93 centres en dehors des Etats-Unis a inclus 2 663 patients ayant des lésions ≤ 28 mm sans autres critères de non inclusion. Les patients de l'étude pouvaient recevoir jusqu'à 4 stents durant la procédure. Ce registre au recueil prospectif avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent XIENCEV en pratique clinique avec un recul d'un an et un suivi prévu jusqu'à 5 ans. Le critère principal de l'étude étaient les évènements cardiaques majeurs (regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible) à 1 mois de suivi. Le nombre moyen de lésions traitées par patient était de $1,5 \pm 0,8$. La durée minimale recommandée de clopidrogel était de 3 mois après la pose du stent. Les résultats, rapportent un taux d'évènements cardiaques majeurs de 2,6% à 1 mois. Les résultats à 1 an et une analyse du sous groupe des patients pluritronculaires étaient également fournis (données confidentielles).

Registre X-SEARCH¹⁰ : ce registre a inclus 649 patients tout venant inclus de façon consécutive ayant des lésions de novo des artères coronaires natives pris en charge à l'hôpital cardiologique de Rotterdam et suivis pendant 6 mois. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de XIENCE V en pratique clinique. Le critère principal de l'étude étaient les évènements cardiaques majeurs (regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible) à 6 mois de suivi. Le diamètre moyen du stent posé était de $3,1 \pm 0,3$ mm. Le nombre moyen de lésions traitées était de $1,8 \pm 1,0$ et plusieurs lésions étaient traitées par XIENCE V chez 326 patients de l'étude (50,2%). La durée minimale recommandée de clopidrogel était de 1 an après la pose du stent (tableau 4).

Tableau 4 : Efficacité et de sécurité concernant XIENCE V (registre X-SEARCH)

Population totale du registre

	Evènements cardiaques majeurs (décès, IDM, TVR)	Revascularisation du vaisseau cible TVR	Décès toutes causes	Décès toutes causes ou Infarctus du myocarde IDM
A 6 mois	9,2%	3,1%	5,9%	6,9%

Ce registre qui ne rapporte pas d'analyses en sous groupe a été comparé à trois cohortes historiques¹⁰ : un groupe de patients ayant reçu un stent nu, un stent enrobé de paclitaxel et un stent enrobé de tacrolimus (patients issus des registres RESEARCH et T-SEARCH). La durée du traitement antiplaquettaire était variable selon le type de stent implanté (au moins 1 mois pour les stents nus, 3 mois pour les stents au sirolimus et 6 mois pour les stents au paclitaxel). Cette comparaison n'a pas été retenue compte tenu des limites méthodologiques.

⁹ Abbott. SPIRIT V clinical trial: registry 1 year clinical study report. 27 July 2009.

¹⁰ Onuma *et al.* The Everolimus-eluting stent in real-world patients. JACC 2009, 54 (3).

Au total, les données confirment l'intérêt de XIENCE PRIME dans le traitement des lésions *de novo* des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose. Elles montrent l'intérêt de XIENCE PRIME dans le traitement des lésions pluritronculaires accessibles à l'angioplastie chez ces sous-groupes à haut risque de resténose et à risque chirurgical élevé.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic.¹¹ La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.¹¹ Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.¹¹

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o **Maladie coronarienne stable (angor stable)**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{12,13}.

¹¹ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

¹² HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.^{12,13}

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire.¹³ L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{14,15} et de la société européenne de cardiologie¹⁶.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).¹⁴

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.¹⁴

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.¹⁴

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la deuxième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

¹⁴ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

¹⁵ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.^{14,16}

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire.¹⁷

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.¹⁴

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles.¹⁸

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE/PROMUS et BIOMATRIX/NOBORI.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents

¹⁷ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹⁸ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

actifs CYPHER, ENDEAVOR et TAXUS sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.

- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans les indications retenues :

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

-Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.²⁰

²⁰ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans.²¹ Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde.¹⁸ Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME présente un intérêt de santé publique. XIENCE PRIME répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

La Commission considère que le service attendu de XIENCE PRIME est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale							
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1011706-08	1011706-12	1011706-15	1011706-18	1011706-23	1011706-28		
	2,5 mm	1011707-08	1011707-12	1011707-15	1011707-18	1011707-23	1011707-28	1011707-33	1011707-38
	2,75 mm	1011708-08	1011708-12	1011708-15	1011708-18	1011708-23	1011708-28	1011708-33	1011708-38
	3,0 mm	1011709-08	1011709-12	1011709-15	1011709-18	1011709-23	1011709-28	1011709-33	1011709-38
	3,5 mm	1011710-08	1011710-12	1011710-1	1011710-18	1011710-23	1011710-28	1011710-33	1011710-38
	4,0 mm	1011711-08	1011711-12	1011711-15	1011711-18	1011711-23	1011711-28	1011711-33	1011711-38

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions plurifonculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

²¹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du Service Rendu

Lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :

Les données disponibles comparent XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) aux stents de la gamme TAXUS. Elles montrent un bénéfice clinique fonctionnel (diminution du risque de revascularisation) sans procurer de gain en terme de survie.

Au vu des données disponibles et dans l'attente de données comparant la gamme XIENCE à la gamme CYPHER (traitement de référence), la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu de niveau IV pour XIENCE PRIME par rapport aux stents de la gamme TAXUS.

Lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :

Au vu des données cliniques disponibles, la Commission s'est prononcée sur un partage d'Amélioration du Service Rendu pour XIENCE PRIME:

- de niveau III avec les stents de la gamme TAXUS par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire,***
- de niveau IV avec les stents de la gamme TAXUS par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.***

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies présentées 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'évaluation de la population cible, selon les experts, est basée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants :

- l'incidence de l'insuffisance coronarienne,
- les indications et contre-indications des stents actifs,
- les éventuels critères de sélection des patients.

Les données d'incidence sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Néanmoins, il est difficile de procéder à l'estimation de la population cible à partir des données épidémiologiques françaises car l'incidence des autres composantes de la maladie coronarienne (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.

Les experts estiment que le nombre de patients atteints d'insuffisance coronarienne susceptibles de recevoir une angioplastie serait d'environ 120 000 cas par an en France. Selon eux, 4% des 120 000 cas d'angioplastie concerneraient des patients pluritronculaires susceptibles de recevoir un stent actif lorsque l'orientation thérapeutique choisie est l'angioplastie. Cela représente environ 4800 patients.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initial de patients ayant des lésions monotronculaires à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm, patients diabétiques) qui représente environ 50 000 patients par an.

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE est estimée à 55 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION			
Références	Analyse poolée SPIRIT II et III post hoc à 2 ans de suivi: -Miu R <i>et al.</i> performance of Everolimus-Eluting stents: pooled analysis from SPIRIT trials. J Interven Cardiol, 22:S41-S47. -Onuma Y <i>et al.</i> Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. Eur Heart J; Ahead of print, 2010 01 29.			
Type de l'étude	Essais de non-infériorité, multicentriques, contrôlés randomisés et en simple aveugle.			
Date et durée de l'étude	Recrutement : SPIRIT II : de juillet à novembre 2005 SPIRIT III : de juin 2005 à mars 2006			
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du stent XIENCE V et du stent TAXUS chez des patients ayant au maximum 2 lésions coronaires pluritronculaires <i>de novo</i> .			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans ;ayant un angor stable, instable ou une ischémie silencieuse avec une ou deux lésions longues (≤28 mm) de novo avec un diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,75 mm (SPIRIT III) ou 4,25 mm (SPIRIT II)			
Critères de non-inclusion	Syndrome coronarien aigu de moins de 72 h, arythmie cardiaque non stabilisée, fraction d'éjection ventriculaire gauche <30%, transplantation d'organe ou attente de transplantation, traitement immunosuppresseur ou anticoagulant, hypersensibilité ou contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, à l'héparine, du métal de la plate-forme, aux stents actifs, lésion cible intéressant le tronc commun gauche, la partie aorto-ostiale, à 2 mm de l'IVA proximale ou de l'artère coronaire gauche circonflexe, lésions resténotiques, lésions de bifurcation, greffons veineux, lésions fortement calcifiées, thrombus visibles			
Cadre et lieu de l'étude	SPIRIT II : 28 centres européens (dont 3 en France) SPIRIT III : 75 centres américains			
Produits étudiés	Stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent enrobé de paclitaxel (TAXUS EXPRESS 2 et LIBERTE)			
Critère de jugement principal	Angiographiques : perte tardive SPIRIT II : intra-stent à 6 mois SPIRIT III : intra-segment à 8 mois			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Cliniques : -Evènements cardiaques majeurs (Major Acute Coronary Events MACE : décès cardiaques, Infarctus Du Myocarde IDM, Revascularisation de la Lésion Cible TLR cliniquement documentée) -Echec du vaisseau cible (Target Vessel Failure TVF: décès cardiaques, IDM ou Revascularisation du Vaisseau Cible TVR cliniquement documentée) -Décès toutes causes, IDM, TLR, TVR, thromboses de stent (selon définition de l'Academic Research Consortium ARC)			
Taille de l'échantillon	1 302 patients dont 892 dans le groupe XIENCE V et 410 dans le groupe TAXUS. SPIRIT II : 300 dont 223 dans le groupe XIENCE V et 77 dans le groupe TAXUS SPIRIT III : 1 002 dont 669 dans le groupe XIENCE V et 333 dans le groupe TAXUS			
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation par téléphone après confirmation du critère angiographique)			
Méthode d'analyse des résultats	Non-infériorité, en cas de non-infériorité (sauf pour TVF de SPIRIT III): tests de supériorité prévus au protocole avec un risque alpha de 5% Analyses en sous groupes - prévues au protocole pour SPIRIT III: diabète, nombre de vaisseaux traités - non prévues au protocole : âge, sexe, longueur de la lésion, diamètre du vaisseau de référence			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en ITT : 1 302 patients traités (1 501 lésions) au total 892 (1 032 lésions) dans le groupe XIENCE V 410 (474 lésions) dans le groupe TAXUS			
Durée du suivi	Avancement de l'étude : résultats disponibles à 24 mois pour l'analyse poolée Suivi clinique à 1,6 (9 uniquement pour SPIRIT III), 12, 24 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans Suivi angiographique programmé à : SPIRIT II : 6 mois (disponible pour 91 % vs 95%) et 2 ans (sous groupe de 152 patients) SPIRIT III : 8 mois (sous groupe de 564 patients)			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		XIENCE V (N=892)	TAXUS (N=410)	
	Age (ans)	62,9±10,5	62,6±10,1	NS
	Diabète	27,9%	27,1%	NS
	Angor instable	20,8%	26,5%	NS
	Antécédents IDM	23,7%	19,3%	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		XIENCE V (N=1 032)	TAXUS (N=474)	
	Lésions de l'IVA	41,1%	43,8%	NS
	Lésions du tronc commun	0,1%	0,2%	NS
	Longueur de la lésion (mm)	12,9 [10,0-17,6]	13,0 [10,5-17,2]	NS
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,73 [2,42-3,05]	2,77 [2,43-3,04]	NS
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au minimum d'un an et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 6 mois			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'analyse poolée			
	6-8 mois	XIENCE V (N=892)	TAXUS (N=410)	Différence [IC 95%]
	Perte tardive intrastent (mm)	0,14 ±0,36	0,33 ±0,48	-0,19 [-0,25 ; -0,12] p<0,0001
	Perte tardive intrasegment (mm)	0,11 ± 0,37	0,22 ± 0,44	-0,11 [-0,18 ; -0,05] p=0,0004
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Population totale de l'analyse poolée			
	2 ans	XIENCE V (N= 836)	TAXUS (N=371)	RR [IC 95%]
	MACE (décès cardiaque, IDM, TLR cliniquement documentée)	7,1%	12,3%	0,55 [0,38-0,80] p=0,0014
	TVF (décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée)	10,4%	14,7%	0,69 [0,50-0,96] p=0,027
	Décès	2,4%	3,3%	0,72 [0,36-1,45]
	Décès de causes cardiaques	0,9%	1,3%	0,72 [0,24-2,20]
	IDM	3,1%	5,6%	0,55 [0,31-0,96] p=0,034
	IDM avec onde Q	0,3%	0,5%	0,67 [0,11-4,03]
	TLR cliniquement documentée	4,1%	6,8%	0,59 [0,36-0,96] p=0,031
	TVR cliniquement documentée	7,9%	9,9%	0,77 [0,52-1,13]
	Thromboses de stent certaines ou probables	10/847 (1,2%)	6/376 (2,4%)	0,74 [0,27-2,02]
	Analyses en sous-groupe			
	2 ans	XIENCE V vs TAXUS		p interaction
	MACE	RR		0,06
	Monotronculaires (n=1 029)	0,69 [0,45-1,06]		
Pluritonculaires (n=197)	0,36 [0,20-0,66]			
Commentaires	-Analyse poolée sur la base de protocole similaire entre SPIRIT II et III (critères d'inclusion, de non-inclusion, méthodes d'analyse des résultats identiques) (essais sponsorisés par la firme) -Etude en simple aveugle, événements cliniquement documentés et suivi angiographique programmé à 6, 8 et 24 mois -Fort taux de perdus de vue à 2 ans : 6,3% vs 9,5% sans différence significative entre les groupes malgré le suivi clinique programmé -Analyse en sous groupe prévue au protocole pour SPIRIT III			

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Références	SPIRIT IV -Stone GW <i>et al.</i> Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in coronary artery disease. NEJM, 2010, 362 (18): 1663-74. -Nikolsky E <i>et al.</i> SPIRIT IV trial design: A large scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Am heart J, 2009, 158: 520-526. -Abbott vascular. One-year follow-up progress report SPIRIT IV clinical trial. Protocol 05-368, January 2009.
Type de l'étude	Essai de noninfériorité/supériorité, multicentrique, randomisé et en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Recrutement : de aout 2006 à juillet 2008.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité clinique du stent XIENCE V comparé au stent TAXUS en pratique clinique incluant certains sous-groupes de patients
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans ayant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse ou démontrée ayant au maximum 3 lésions <i>de novo</i> (au maximum 2 lésions cibles par vaisseaux épicaudiques) des artères coronaires natives (longueur estimée visuellement ≤ 28 mm ; sténose $50 \leq 100\%$ et flux TIMI ≥ 1 , diamètre de référence $2,5 \leq 3,75$ mm).
Critères de non-inclusion	Syndrome coronarien aigu, arythmie cardiaque non stabilisée, fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$, transplantation d'organe ou attente de transplantation, traitement immunosuppresseur, hypersensibilité ou contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, à l'héparine, du métal de la plate-forme, aux stents actifs, troubles de la coagulation, risques hémorragiques, contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, intervention chirurgicale programmée nécessitant l'arrêt de la thérapie antiplaquettaire dans les 9 mois après la procédure, participation à une autre étude du même type, lésion cible intéressant le tronc commun gauche incluant la partie aorto-ostiale, à 2 mm de l'IVA proximale ou de l'artère coronaire gauche circonflexe, lésions resténotiques, lésions de bifurcation, greffons veineux, occlusion totale, lésions tortueuses, lésions angulées, lésions fortement calcifiées, thrombus du vaisseau cible, brachythérapie préalable
Cadre et lieu de l'étude	66 centres américains
Produits étudiés	Stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent enrobé de paclitaxel (TAXUS EXPRESS 2)
Critère de jugement principal	1 an Echec de la lésion cible (Target Lesion Failure TLF) cliniquement documentée: décès cardiaques, Infarctus Du Myocarde IDM du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible Target Lesion Revascularisation TLR cliniquement documentée)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	majeurs à 1 an: -TLR cliniquement documentée -critère regroupant décès cardiaques ou IDM du vaisseau cible supplémentaires à chaque moment du suivi: -événements cardiaques majeurs (Major Acute Coronary Events MACE : décès cardiaques, IDM, TLR cliniquement documentée) -échec du vaisseau cible (Target Vessel Failure TVF : décès cardiaques, IDM, Revascularisation du Vaisseau Cible Target Vessel Revascularisation TVR cliniquement documentée) -thromboses de stent (per protocole et selon définition de l'ARC) -décès toutes causes, décès cardiaques, IDM, TLR cliniquement documentée, TVR cliniquement documentée.
Taille de l'échantillon	3 687 patients inclus dont 2 458 dans le groupe XIENCE V et 1 229 dans le groupe TAXUS.
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation informatique, stratifiée sur le centre, le diabète, les lésions complexes)
Méthode d'analyse des résultats	Non-infériorité : seuil de non-infériorité fixé à 2,9% pour le critère principal avec une puissance de 90% En cas de non-infériorité, supériorité prévue au protocole pour le critère principal : nombre de sujet nécessaires : 3 690 patients pour atteindre une puissance de 90% et un risque alpha de 5% En cas de supériorité du critère principal, analyses de non-infériorité et de supériorité séquentielles afin de préserver le risque alpha prévues pour les 2 critères secondaires majeurs Non-infériorité des 2 critères secondaires : puissance 90%, seuil de non-infériorité : 2,1% Supériorité des 2 critères secondaires : puissance 90 et 91% Analyses en sous groupes -prévues au protocole : diabète, nombre de lésions traitées, chevauchement de lésions longues, âge, sexe, nombre de vaisseaux traités, longueur de la lésion, diamètre du vaisseau de référence
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en ITT : 3 687 patients (4 727 lésions) au total, exclusion dans l'analyse des perdus de vue sans survenue d'événements 2 458 (3 142 lésions) dans le groupe XIENCE V 1 229 (1 585 lésions) dans le groupe TAXUS
Durée du suivi	Suivi des patients à 1 mois, 9, 12 mois et tous les ans et jusqu'à 5 ans Avancement de l'étude : résultats à 1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		XIENCE V (N=2 458)	TAXUS (N=1 229)	
	Age (ans)	63,3±10,5	63,3±10,2	NS
	Diabète	786/2 411 (32%)	399/1 228 (32,5%)	NS
	Insulino-dépendant	209/2 455 (8,5%)	119/1 228 (9,7%)	NS
	Angor instable	669/2 416 (27,7%)	347/1 202 (28,9%)	NS
	Antécédents			
	IDM	504/2 388 (21,1%)	239/1 202 (19,9%)	NS
	Atteinte lésions complexes*	272 (11,1%)	133 (10,8%)	NS
	>1 lésion par patient	609 (24,7%)	311 (25,3%)	
	Caractéristiques lésionnelles			
		XIENCE V (N=3 142)	TAXUS (N=1 585)	
	Lésions de l'IVA	1 271 (40,5%)	631 (39,8%)	NS
	Longueur de la lésion (mm)	14,8±6,7	14,5±6,6	NS
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,75±0,48	2,75±0,46	NS
	Nb de lésions par patient	1,3±0,5	1,3±0,5	NS
	Nb de stents par patient	1,49±0,77	1,46±0,78	NS
	Nb de stents par lésion	1,17±0,44	1,14±0,41	NS
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 6 mois (12 mois ou plus recommandé)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'essai			
	1 an	XIENCE V (N=2 458)	TAXUS (N=1 229)	p
	TLF (décès cardiaques, IDM du vaisseau cible, TLR cliniquement documentée)	101/ 2 416 (4,2%)	81/1 195 (6,8%)	0,001
Commentaires	- Etude en simple aveugle, sponsorisée par la firme qui a joué un rôle dans le protocole, la conduite de l'étude ou l'analyse des données -Population d'étude en pratique clinique mais non inclusion de lésions complexes -Absence de suivi angiographique programmé, suivi clinique programmé -Perdus de vue : 35 vs 24, écart au protocole : 7 vs 8			

*regroupant notamment lésions tritonculaires, deux lésions sur le même vaisseau

RUBRIQUE	DESCRIPTION			
Références	COMPARE -Kedhi E <i>et al.</i> Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice : a randomised trial. Lancet, 2010, 375 (9710): 201-9.			
Type de l'étude	Essai de supériorité, monocentrique, randomisé et en simple aveugle.			
Date et durée de l'étude	Recrutement : de février 2007 à septembre 2008.			
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité du stent XIENCE V comparé au stent TAXUS en pratique clinique.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans sans limite sur le nombre de lésions/vaisseaux traités, localisation de la lésion ou de la longueur de la lésion à traiter			
Critères de non-inclusion	Contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, intervention chirurgicale moins de 30 jours avant l'angioplastie, non obtention du consentement éclairé, participation à une autre étude du même type			
Cadre et lieu de l'étude	1 centre néerlandais			
Produits étudiés	Stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent enrobé de paclitaxel (TAXUS LIBERTE)			
Critère de jugement principal	Evènements cardiaques majeurs (Major Acute Coronary Events MACE : décès toutes causes, Infarctus Du Myocarde IDM, revascularisation du vaisseau cible Target Lesion Revascularisation TVR)			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-MACE cliniquement documentés (décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée Target Lesion Revascularisation TLR) -Thromboses de stent (selon définition de l'ARC)			
Taille de l'échantillon	1 800 patients inclus dont 897 dans le groupe XIENCE V et 903 dans le groupe TAXUS.			
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation informatique)			
Méthode d'analyse des résultats	Supériorité, nombre de sujet nécessaires : 1 800 patients pour atteindre une puissance de 85% et un risque alpha de 5% en tenant compte d'un taux de perdus de vue de 3,4% Analyses en sous groupes -non prévues au protocole : diabète, syndrome coronaire aigu, nombre de vaisseaux traités, présence d'une resténose, lésions de l'IVA proximale, longueur de la lésion, diamètre du vaisseau de référence			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en ITT : 1 800 patients (2 580 lésions) au total 897 (1 286 lésions) dans le groupe XIENCE V 903 (1 294 lésions) dans le groupe TAXUS			
Durée du suivi	Suivi des patients à 1 mois, 1, 3 ans et jusqu'à 5 ans Avancement de l'étude : résultats disponibles à 1 an			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	
	Age (ans)	62,9 [55,4-71,1]	63,6 [55,7-72,9]	NS
	Diabète	153 (17%)	172 (19%)	NS
	Antécédents			
	IDM	136 (15%)	159 (18%)	NS
	Pontage	60 (7%)	53 (6%)	NS
	Revascularisation	117 (13%)	123 (14%)	NS
	SCA ST+	240 (27%)	212 (23%)	NS
	Atteinte pluritonculaire	244 (27%)	239 (26%)	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		XIENCE V (N=1 286)	TAXUS (N=1 294)	
	Lésions <i>de novo</i>	1 252 (97%)	1 267 (98%)	NS
	Lésions de l'IVA	513 (40%)	485 (37%)	NS
	Lésions de greffon veineux	27 (2%)	24 (2%)	NS
	Occlusion chronique totale	39 (3%)	53 (4%)	NS
	Lésions de bifurcation	223 (17%)	237 (18%)	NS
	Lésions calcifiées	422 (33%)	444 (34%)	NS
	Thrombus présent	310 (24%)	314 (24%)	NS
	Longueur de la lésion (mm)	16,8 [9,5-31,5]	16,0 [9,2-31,0]	NS
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,56 [2,19-2,95]	2,55 [2,21-3,0]	NS
	Nb de lésions par patient	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	NS
	Nb de stents par patient	1,7 ± 0,9	1,6 ± 0,9	p=0,007
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine au long cours et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 12 mois			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Population totale de l'essai			
	1 an	XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	RR [IC 95%]
	MACE (décès, IDM, TVR)	56 (6%)	82 (9%)	0,69 [0,50-0,95] p=0,02
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Population totale de l'essai			
	1 an	XIENCE V (N=897)	TAXUS (N=903)	RR [IC 95%]
	MACE (décès cardiaque, IDM, TLR cliniquement documentée)	44 (5%)	74 (8%)	0,60 [0,42-0,86] p=0,005
	Décès	18 (2%)	15 (2%)	1,21 [0,61-2,38]
	Décès de causes cardiaques	11 (1%)	10 (1%)	1,11 [0,47-2,59]
	IDM	25 (3%)	48 (5%)	0,52 [0,33-0,84] p=0,007
	IDM avec onde Q	3 (0,3%)	11 (1%)	0,27 [0,08-0,98] p=0,03
	Décès ou IDM	42 (5%)	62 (7%)	0,68 [0,47-1,00]
	Décès de causes cardiaques ou IDM	35 (4%)	57 (6%)	0,62 [0,41-0,93] p=0,02
	TVR	21 (2%)	54 (6%)	0,39 [0,24-0,64] p=0,0001
	TLR cliniquement documentée	15 (2%)	43 (5%)	0,35 [0,20-0,63] p=0,0002
	Thromboses de stent certaines ou probables	6 (0,7%)	23 (3%)	0,26 [0,11-0,64] p=0,002
	Analyses en sous-groupe non prévues au protocole			
	1 an	XIENCE V	TAXUS	RR [IC 95%]
	MACE (décès, IDM, TVR)			
	Monotronculaires (n=1 314)	37/653 (6%)	50/661 (8%)	0,75 [0,50-1,13]
	Pluritronculaires (n=484)	19/242 (8%)	32/242 (13%)	0,59 [0,34-1,00] p=0,05
Commentaires	- Etude en simple aveugle, sponsorisée par la firme. Cependant la rédaction du protocole, la conduite de l'étude et l'analyse des données étaient indépendantes. -Population d'étude en pratique clinique mais dans un seul centre soulevant problème d'extrapolation des résultats -Absence de suivi angiographique programmé, suivi clinique programmé à 1 mois, 6 mois et 1 an -3 perdus de vue au total -Sous groupes de patients pluritronculaires non prévu au protocole			