



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

1^{er} avril 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	PICO ELITE , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références:	Le stent PICO ELITE existe en plusieurs longueurs en mm de : - 8, 12, 16 et 19 pour des diamètres de 2 ; 2,25 et 2,75 mm, - 10, 14, 18, 24, 28, 34 et 38 pour des diamètres de 3 ; 3,25 ; 3,5 et 4 mm.
Fabricant :	Amg Vascular Products S.R.L (Roumanie)
Demandeur :	Amg Vascular Products gmbh (Allemagne)
Indications :	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> : - 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.
Données disponibles :	<u>Etudes :</u> - L'essai comparatif randomisé APPLAUSE portant sur 30 patients et comparant PICO ELITE au stent nu, ne montre pas de différence entre les 2 groupes à 1 mois sur le critère principal d'évènements cardiaques majeurs. Les critères secondaires angiographiques à 6 mois montre une supériorité de PICO ELITE comparée au stent nu (Perte de lumière tardive $0,47 \pm 0,56$ vs $1,10 \pm 0,40$ mm). - La série de cas prospective SUPREME portant sur 68 patients bénéficiant du PICO ELITE met en évidence à 8 mois, une perte de lumière tardive de $0,40 \pm 0,48$ et un taux de resténose binaire de 6 sur 100 lésions traitées. Aucun cas d'évènements cardiaques majeurs n'est à déplorer à 1 mois. Les données cliniques fournies ne permettent pas de comparer l'efficacité et la sécurité du stent PICO ELITE aux autres stents actifs actuellement disponibles.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant , L'intérêt thérapeutique du stent enrobé de paclitaxel PICO ELITE ne peut être établi dans les indications retenues en raison de -la difficulté d'interprétation des résultats des études fournies liée notamment au faible nombre de patients, - l'absence de données comparatives à des stents actifs actuellement remboursés.

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 PICO ELITE existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau

Diamètre (mm)	Longueur nominale (mm)												
	8		10	12	14	16	18	19	24		28	34	38
	2			20 ICS 12PP		20 ICS 16PP		20 ICS 19PP					
	2,25	22 ICS 8PP		22 ICS 12PP		22 ICS 16PP		22 ICS 19PP					
	2,5	25 ICS 8PP		25 ICS 12PP		25 ICS 16PP		25 ICS 19PP					
	2,75	27 ICS 8PP		27 ICS 12PP		27 ICS 16PP		27 ICS 19PP					
	3		30 ICL 10PP		30 ICL 14PP		30 ICL 18PP		30 ICL 24PP	30 ICL 28PP	30 ICL 34PP	30 ICL 38PP	
	3,25		32 ICL 10PP		32 ICL 14PP		32 ICL 18PP		32 ICL 24PP	32 ICL 28PP	32 ICL 34PP	32 ICL 38PP	
	3,5		35 ICL 10PP		35 ICL 14PP		35 ICL 18PP		35 ICL 24PP	35 ICL 28PP	35 ICL 34PP	35 ICL 38PP	
	4		40 ICL 10PP		40 ICL 14PP		40 ICL 18PP		40 ICL 24PP	40 ICL 28PP	40 ICL 34PP	40 ICL 38PP	

- **Conditionnement** unitaire et stérile contenant un système d'endoprothèse PICO ELITE et son système de pose.

■ 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 *Dekra Intertek (0124)*, Allemagne.

■ Description

Le stent PICO ELITE comprend trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome « Phynox »,
- l'enrobage polymérique (à base de polysulfone) recouvrant le stent associé à un médicament, le paclitaxel,
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

La plate-forme utilisée dans PICO ELITE est celle utilisée dans le stent nu PICO (Laboratoire amg Vascular Products). Il s'agit d'un stent en cobalt-chrome « Phynox ».

PICO ELITE est une endoprothèse libérant progressivement de paclitaxel sur 5 semaines, dans le vaisseau où il est implanté.

L'enrobage servant à libérer le principe actif est formé par l'association de paclitaxel (1 µg/mm²) et d'un revêtement polymérique à base de polysulfone.

■ 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 ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie au ballon seul

En premier lieu, elles sont un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un nouveau risque d'infarctus voire de décès.

En second lieu, elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

La rétraction élastique après déflation du ballon et le remodelage de l'artère à lequel s'ajoute l'hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel sont impliqués dans la survenue d'une resténose après angioplastie au ballon seul chez 30 à 40 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention¹.

L'effet positif des endoprothèses coronaires est plus important que l'effet négatif qu'elles induisent de majoration d'hyperplasie néo-intimale. 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 PICO ELITE, qui comporte une substance anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention. Circulation 2006; 113 : e166-286

² Kornowski R. et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. JACC 1999 ; 33 : 420-426

■ Acte ou prestation associée

La notice d'utilisation indique la nécessité d'un traitement anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel ou ticlopidine) pour une durée de 6 mois. Il est d'usage de prolonger le traitement anti-agrégant au moins 12 mois dans le cas de l'implantation d'une endoprothèse à libération de principe actif. L'administration d'aspirine est ensuite prolongée à vie¹.

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 plaquettaires (JO du 05 janvier 2007), recommande une association aspirine et clopidogrel pendant 1 à 12 mois.

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 DDAF001 à 9).

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'endoprothèses 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 PICO ELITE

Une étude menée chez le porc et une étude de cinétique n'ont pas été retenues par la Commission.

³ Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93 : 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 : 1598-1603

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

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

¹³ Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹⁴ Schali MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31 : 79a Circulation 2000

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

Seules les données cliniques spécifiques à PICO ELITE ont été retenues par la Commission. Il s'agit des études APPLAUSE et SUPREME.

L'étude APPLAUSE¹⁶ est un essai randomisé contrôlé monocentrique comparant l'efficacité et la sécurité du stent PICO ELITE implanté chez 20 patients à celles du stent nu PICO de plateforme identique (10 patients).

Ont été inclus les patients ayant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse et porteurs de lésions *de novo* des artères coronaires natives (diamètre de référence compris entre 2 et 4 mm) sténosées de 50 à 99%.

Le critère de jugement principal est le taux d'événements cardiaques majeurs à 1 mois. Sur ce critère, les résultats ne diffèrent pas entre PICO ELITE et le stent nu PICO.

A 6 mois, la différence n'est pas significative.

Concernant les autres critères secondaires à 6 mois, les patients du groupe PICO ELITE bénéficient d'une amélioration significative des critères angiographiques par rapport à ceux implantés du stent nu avec notamment une perte de lumière tardive (LL ou Late Loss) intra-stent de 0,47 dans le groupe PICO ELITE vs 1,10 mm dans le groupe stent nu ($p < 0,001$).

Ces résultats sont difficiles à interpréter en raison :

- d'un manque de puissance de l'étude (effectifs de patients faibles, étude monocentrique),
- de l'existence de biais : les patients recevant PICO ELITE sont plus jeunes (63,5 vs 71,7 ans, $p = 0,03$) et ont des lésions moins longues (9,56 vs 14,25 mm) de façon significative par rapport aux patients implantés du stent nu PICO.

L'étude SUPREME¹⁷ est une série de cas prospective, multicentrique (centres français) décrivant des données d'efficacité et de sécurité tous stents confondus chez les 79 premiers patients inclus sur les 100 initialement prévus au protocole.

Ont été inclus les patients ayant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse et porteurs de lésions *de novo* des artères coronaires natives (diamètre de référence compris entre 2 et 4 mm) sténosées de 50 à 99%.

Les critères d'évaluation principaux sont cliniques et angiographiques chez 68 patients bénéficiant du PICO ELITE. Les résultats sont :

- l'absence d'événements cardiaques majeurs observés à 1 mois,
- une perte de lumière tardive ou late loss (LL) à 8 mois égal à $0,40 \pm 0,48$ mm pour 100 lésions traitées,
- un taux de resténose binaire à 8 mois égal à 6 sur 100 lésions traitées,
- dans le sous groupe des 24 patients diabétiques à 8 mois, un LL de $0,45 \pm 0,39$ mm et un taux de resténose binaire de 3 sur 43 lésions traitées.

Les événements cardiaques majeurs à 8 mois sont aussi rapportés avec six nouvelles angioplasties ainsi que l'absence d'infarctus du myocarde et de thrombose de stent chez les patients porteurs de PICO ELITE.

Le critère de jugement secondaire est le taux d'événements cardiaques majeurs à 1 an pour lequel aucun cas supplémentaire n'est à déplorer par rapport au suivi à 8 mois pour 74 patients (avec au total 119 lésions dont 106 lésions sont traitées par PICO ELITE).

Cette série de cas prospective non comparative concerne un nombre limité de patients ayant reçu du PICO ELITE.

Les deux études ne permettent pas de comparer PICO ELITE aux autres stents actifs disponibles.

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 :

¹⁶ Grube E. et al. J Invas Cardiol 2006 ; 18 (5) :195-8

¹⁷ Brunel P. et al. Cardiology International Symposium 6th 2007. Non publié

- 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 statine¹⁶.

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 proximales¹⁷.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Elle se traduit par la mise en place d'un ballon au site de la lésion qui est ensuite gonflé 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 choix¹⁸ 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 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, 19}.

- 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.

- Les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le risque de resténose devient cumulatif. Le pontage demeure une alternative 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 resténose²⁰.

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 :

¹⁶ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

¹⁷ Lenzen et al. Eur Heart J. 2005 ; 26 :1169 - 1179

¹⁸ Guidance on the use of coronary artery stents. NICE (National Institute for Clinical Excellence) ; Oct 2003 : Technology appraisal 71. Overview Oct 2006. disponible sur <http://www.nice.org.uk>

¹⁹ Kastrati A et al. JACC 1997 ; 30 : 1428-1436

²⁰ Pagano D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 791-799

- 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 pluritrunculaires) 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 estime que les données fournies sont insuffisantes pour établir l'intérêt thérapeutique de PICO ELITE 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 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.*

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,
- 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

Les données issues des 3 registres français des cardiopathies ischémiques entre 1997 et 2002 fournissent des taux d'incidence moyens par an (standardisés sur la population mondiale) de la maladie coronaire de 240 et 49 pour 100 000 hommes et femmes de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Les taux moyens de mortalité par an sont estimés à 112 et 28 pour 100 000 hommes et femmes de plus de 35 ans²¹. Les décès d'origine coronaire

²¹ Ducimetière P et al. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

correspondent au quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires. Ces derniers estimés à 160 000 par an représentent 30,2% de la mortalité totale en France²².

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 ans²¹. 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.

Le traitement de l'insuffisance coronaire par les endoprothèses à libération de principe actif présente un intérêt de santé publique. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour établir l'intérêt de santé publique du PICO ELITE. Ce dernier répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

²² Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2005. Annexe 1 projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2006.

²¹ Stone GW et al. N Engl J Med. 2007 ; 356 : 998-1008

ANNEXE : DONNÉES CLINIQUES

Référence	Grube E., Mueller R., Lim V., Schmidt T., Gerckens U., Buellesfeld L., <i>Evaluation of a new polymer-coated paclitaxel-eluting stent for treatment of de Novo lesions: six-month clinical and angiographic follow-up results of the APPLAUSE trial.</i> J. Invas. Cardiol. 2006 ; 18 :195-98.			
Type de l'étude	Essai clinique randomisé – étude de faisabilité			
Date et durée de l'étude	Inclusion : août à novembre 2004. Suivi : février à mai 2005			
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de PICO ELITE (stent coronaire à libération de paclitaxel) à la plateforme PICO (stent nu).			
METHODE				
Critères d'inclusion	- Patients avec angor ou ischémie documentée stable ou non à l'exception de l'infarctus du myocarde dont les diabétiques, - Age compris entre 25 et 80 ans, - Lésions <i>de novo</i> (vaisseau de référence d'un diamètre compris entre 2 et 4 mm), taux de sténose du diamètre >50%, - Un stent par lésion (la longueur de ce dernier la recouvrant totalement).			
Critères de non inclusion	- Tronc commun gauche - Lésions de bifurcation avec branche fille >2 mm - Occlusion chronique totale >3 mois - Stents contigus multiples - Sténose intra-stent - Fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% - Lésions sur greffons artériels ou de la veine saphène - Troubles de la coagulation - Femmes enceintes - Espérance de vie limitée - Intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, au produit de contraste angiographique, au paclitaxel			
Cadre et lieu de l'étude	Siegburg, Allemagne			
Produit étudié	PICO ELITE (références diamètres de 2 à 4 mm) vs PICO (stent nu)			
Critère de jugement principal	à 1 mois MACE = événements cardiaques majeurs [décès toutes causes ?, infarctus du myocarde, TLR (=Target Lesion Revascularisation nécessité de revascularisation de la lésion déjà traitée par angioplastie ou pontage)]			
Critères de jugement secondaire	à 6 mois MACE LL = Late Loss ou perte tardive du diamètre luminal artériel DLM=Diamètre Luminal Minimum Resténose binaire Taux de sténose du diamètre			
Taille de l'échantillon	N=30 patients			
Méthode de randomisation	Méthode non décrite : mention de randomisation dans un rapport 2/1			
Méthode d'analyse des résultats	Limitée (calcul de moyenne +/- sd, Chi deux ou test de Fischer)			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	29 patients pour les critères cliniques 26 patients pour critères angiographiques			
Durée du suivi	6 mois			
Caractéristiques des patients		PICO ELITE n=20, 24 lésions	PICO n=10, 11 lésions	p
Age (ans)		63,5 ± 10,3	71,7 ± 7,3	0,032
Hommes		15 (	9	NS
Diabétiques		2	3	NS
Hypertension		12	9	NS
Dyslipidémie		14	10	0,07
Fumeur		4	3	NS
Antécédents	Infarctus du myocarde	3	2	NS
	Angioplastie	5	2	NS
	Pontage	0	1	NS
Localisation	interventriculaire antérieure	7	3	NS
des lésions	circonflexe	6	4	NS
sur l'artère	coronaire droite	11	4	NS
Longueur des lésions (mm)		9,56	14,25	0,002
Diamètre du vaisseau de référence (mm)		2,81	2,98	NS

	Diamètre luminal minimum DLM (mm)	1,19 ± 0,39	1,18 ± 0,29	NS
	Taux de sténose du diamètre (%)	57,5 ± 12,0	60,0 ± 7,5	NS
	Nombre moyen de stents par patient	1,13	1,18	NS
	Longueur moyenne de stents par patient	18,12 ± 5,78	18,75 ± 5,06	NS
	Traitements concomitants : 24 h avant opération : 300 mg de clopidrogel et aspirine , pendant :héparine <i>intraveineuse</i> , après : aspirine et clopidrogel 75 mg/j pendant 6 mois			
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	1 mois	PICO ELITE n=19	PICO n=10	
	MACE	0	0	
	6 mois	PICO ELITE n=19	PICO n=10	p
	CLINIQUES			
	Evènements Cardiaques Majeures (MACE)	2	4	NS
	Revascularisation Lésion Cible (TLR)	2	4	NS
	Nouvelle angioplastie avec stent actif	1	4	
	Nouvelle angioplastie avec ballon	1	0	
	Infarctus du myocarde	0	0	
	Décès	0	1	
	Thrombose de stent	0	1	
	ANGIOGRAPHIQUES*	n=17, 20 lésions	n=9, 10 lésions	
	DLM (mm)	2,26 ± 0,56	1,65 ± 0,68	0,015
	Late Loss LL (mm)	0,47 ± 0,56	1,10 ± 0,40	0,004
	Resténose binaire	1	4	0,031
	Taux de sténose du diamètre (%)	21,7 ± 11,0	41,2 ± 16,4	0,001
Remarques sur la méthodologie	Interprétation des résultats - manque de puissance lié à la faiblesse de l'effectif et au caractère monocentrique de l'étude - défaut de comparabilité entre les deux groupes non pris en compte dans l'analyse statistique (patients plus jeunes, ayant des lésions plus courtes dans le groupe du stent actif comparé au groupe du stent nu) - méthode de recueil des données cliniques et angiographiques peu renseignée ne permettant pas de juger de la qualité du recueil et de s'assurer de la comparabilité des groupes pendant le suivi Extrapolation des résultats : - population de patients diabétiques limitées, critères d'inclusion sur la longueur des lésions non renseignées			

NS : différence statistique non significative

*intra-stent, les mesures proximales, distales sont également rapportées mais NS entre les groupes

Référence	Brunel P., Bressolette E., Lim V., Leurent B., Banus Y., <i>Preliminary results of the ‘SUPREME’ study confirm the PICO ELITE paclitaxel-eluting coronary stent is safe and effective. Cardiology International Symposium 6th. 2007. NON PUBLIEE</i>																																									
Type de l'étude	Série de cas prospective SUPREME– résultats préliminaires – Résultats au 15 mars 2008																																									
Date et durée de l'étude	Inclusion :février à septembre 2006. Fin du suivi à 1 an : avril 2008																																									
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de PICO ELITE (stent coronaire à libération de paclitaxel).																																									
METHODE																																										
Critères d'inclusion	- Patients avec angor ou ischémie documentée stable ou non à l'exception de l'infarctus du myocarde <72 h dont les diabétiques - Age compris entre 33 et 82 ans, - Lésions <i>de novo</i> (vaisseau de référence d'un diamètre compris entre 2 et 4 mm), taux de sténose du diamètre >50%, - Une lésion par stent (la longueur de ce dernier la recouvrant totalement) maximum 3 lésions par patient																																									
Critères de non inclusion	- Tronc commun gauche - Lésions de bifurcation avec branche fille >2 mm - Occlusion chronique totale >3 mois - Stents contigus multiples - Sténose intra-stent - Fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% - Lésions sur greffons artériels ou de la veine saphène - Troubles de la coagulation - Femmes enceintes - Espérance de vie limitée - Intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, au produit de contraste angiographique, au paclitaxel																																									
Cadre et lieu de l'étude	4 centres (Lille, Nantes, Orléans, Paris), France																																									
Produits étudiés	Actifs : PICO ELITE (références diamètres de 2 à 4 mm), TAXUS EXPRESS, CYPHER Nus : PICO, DRIVER, VISION, LEKTON, FLEXMASTER																																									
Critère de jugement principal	à 1 mois MACE = événements cardiaques majeurs [décès toutes causes ?, infarctus du myocarde, TLR (=Target Lesion Revascularisation nécessité de revascularisation de la lésion déjà traitée par angioplastie ou pontage)] à 8 mois LL=Late Loss Resténose binaire																																									
Critères de jugement secondaire	à 12 mois MACE																																									
Taille de l'échantillon	79 patients inclus Nombre de sujets prévu au protocole = 100 patients																																									
Méthode de randomisation Méthode d'analyse des résultats	Non applicable Limitée (calcul de moyenne +/- sd)																																									
RESULTATS																																										
Nombre de sujets analysés	79 patients 68 patients pour les critères angiographiques (10 patients refusent le contrôle angiographique à 8 mois)																																									
Durée du suivi	1 an																																									
Caractéristiques des patients	n=79, 125 lésions (110 lésions traitées par PICO ELITE, 1 lésion par TAXUS, 14 lésions par stents nus) <table><tr><td>Age (ans)</td><td></td><td>60,8 ± 11,3</td></tr><tr><td>Hommes</td><td></td><td>63 (79%)</td></tr><tr><td>Diabétiques*</td><td></td><td>24 (30%)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td></td><td>49 (62%)</td></tr><tr><td>Dyslipidémie</td><td></td><td>37 (47%)</td></tr><tr><td>Fumeur</td><td></td><td>22 (28%)</td></tr><tr><td>Antécédents</td><td>Infarctus du myocarde</td><td>7 (9%)</td></tr><tr><td></td><td>Angioplastie</td><td>34 (43%)</td></tr><tr><td></td><td>Pontage</td><td>7 (9%)</td></tr><tr><td>Lésions multiples</td><td></td><td>36 (45%)</td></tr><tr><td>Localisation des lésions sur l'artère</td><td>interventriculaire antérieure</td><td>61 / 125 (49%) [Diabétiques : 24 / 43 lésions (56%)]</td></tr><tr><td></td><td>autres gauche</td><td>26 / 125 (21%) [Diabétiques : 9 / 43 (21%)]</td></tr><tr><td></td><td>coronaire droite</td><td>38 / 125 (30%) [Diabétiques : 10 / 43 (23%)]</td></tr></table> PICO ELITE 110 lésions			Age (ans)		60,8 ± 11,3	Hommes		63 (79%)	Diabétiques*		24 (30%)	Hypertension		49 (62%)	Dyslipidémie		37 (47%)	Fumeur		22 (28%)	Antécédents	Infarctus du myocarde	7 (9%)		Angioplastie	34 (43%)		Pontage	7 (9%)	Lésions multiples		36 (45%)	Localisation des lésions sur l'artère	interventriculaire antérieure	61 / 125 (49%) [Diabétiques : 24 / 43 lésions (56%)]		autres gauche	26 / 125 (21%) [Diabétiques : 9 / 43 (21%)]		coronaire droite	38 / 125 (30%) [Diabétiques : 10 / 43 (23%)]
Age (ans)		60,8 ± 11,3																																								
Hommes		63 (79%)																																								
Diabétiques*		24 (30%)																																								
Hypertension		49 (62%)																																								
Dyslipidémie		37 (47%)																																								
Fumeur		22 (28%)																																								
Antécédents	Infarctus du myocarde	7 (9%)																																								
	Angioplastie	34 (43%)																																								
	Pontage	7 (9%)																																								
Lésions multiples		36 (45%)																																								
Localisation des lésions sur l'artère	interventriculaire antérieure	61 / 125 (49%) [Diabétiques : 24 / 43 lésions (56%)]																																								
	autres gauche	26 / 125 (21%) [Diabétiques : 9 / 43 (21%)]																																								
	coronaire droite	38 / 125 (30%) [Diabétiques : 10 / 43 (23%)]																																								

	Longueur des lésions (mm)	13,7 ± 4,05 [Diabétiques : 12,8 ± 8,95]
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,79 ± 0,60 [Diabétiques : 2,66 ± 0,55]
	Diamètre luminal minimum DLM (mm)	0,97 ± 0,2 [Diabétiques : 0,86 ± 0,15]
	Diamètre moyen de stents (mm)	2,85
	Taux de sténose du diamètre (%)	65,2 ± 10,0 [Diabétiques : 67,7 ± 11]
	Nombre de stents par patient (mm)	1,6 [Diabétiques : 1,79]
	Traitements concomitants : 24 h avant opération : 300 mg de clopidrogel et aspirine , pendant :héparine iv, après : aspirine et clopidrogel 75 mg/j pendant 6 mois	
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	CLINIQUES à 1 mois	PICO ELITE, 110 lésions
	MACE	0
	ANGIOGRAPHIQUES à 8 mois	PICO ELITE, n=68, 100 lésions
	LL intra-stent (mm)	0,40 ± 0,48 [Diabétiques : 0,45 ± 0,39]
	Resténose binaire	6 / 100 [Diabétiques: 3 / 43 (7%)]
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	CLINIQUES à 8 mois	112 lésions (100 PICO ELITE,1 TAXUS,11 nus)
	Nouvelle angioplastie	
	groupe PICO ELITE	6
	groupe stent nu	2
	Infarctus du myocarde	0
	Décès	0
	Thromboses de stent groupe TAXUS	1
	CLINIQUES à 1 an	n=74, 119 lésions (106 PICO ELITE,1 TAXUS,12 nus)
	Aucuns autres événements cliniques majeurs rapportés par rapport au suivi à 8 mois	
Remarques sur la méthodologie	- série de cas prospective issues de centres français, étude non publiée - effectif limité :68 patients implantés du PICO ELITE. - résultats non prévus au protocole pour le sous groupe de patients diabétiques.	

*tous implantés de PICO ELITE