

COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

01 juillet 2014

CONCLUSIONS

CRE 8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : **CID Vascular Sarl (France)**

Fabricant : **CID SpA. (Italie)**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

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).

-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, celles 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.

Service Attendu
(SA) :

Suffisant en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du stent enrobé de sirolimus CRE8 dans les indications retenues.

- **l'intérêt pour la santé publique** du stent enrobé de sirolimus CRE8 compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Comparateur retenu :	- gamme TAXUS stents actifs enrobés de paclitaxel
Amélioration du SA :	<i>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) :</i> ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme TAXUS
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les données sont spécifiques au stent CRE8. Elles regroupent un essai randomisé multicentrique de non-infériorité ainsi qu'un registre en vie réelle. L'essai NEXT portait sur un critère principal angiographique chez les 323 patients inclus. Il comparait le produit avec TAXUS, stent actif de 1^{ière} génération enrobé de paclitaxel et composé d'un polymère non érodable. Les résultats montraient une diminution significative de la perte tardive intrastent à 6 mois avec le stent CRE8, critère principal de l'étude chez les 242 patients ayant eu un suivi angiographique (p supériorité<0,001). A 3 ans de suivi, aucune différence n'était observée avec les critères secondaires (décès, infarctus du myocarde, revascularisations de la lésion ou du vaisseau cible et thromboses de stent définis selon une définition standardisée). Le registre multicentrique PARTICIPATE avait inclus de façon consécutive des patients tout venant éligibles à l'angioplastie (1 000 patients prévus au protocole). Le critère principal évalué était un critère clinique composite regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 6 mois. Une analyse intermédiaire des 557 premiers patients ayant complété le suivi à 1 an montrait des résultats concordants avec ceux de l'essai NEXT.
---------------------	--

Eléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	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). La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 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 entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -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) ;

	-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données cliniques fournies (registre PARTICIPATE).
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent CRE8 existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur du stent						
Diamètre nominal du stent		8 mm	12mm	16mm	20mm	25mm	31mm	38 mm
	2.25 mm	ICLI22508	ICLI22512	ICLI22516	ICLI22520	ICLI22525	ICLI22531	-
	2.5mm	ICLI2508	ICLI2512	ICLI2516	ICLI2520	ICLI2525	ICLI2531	ICLI2538
	2.75mm	ICLI27508	ICLI27512	ICLI27516	ICLI27520	ICLI27525	ICLI27531	ICLI27538
	3.0mm	ICLI3008	ICLI3012	ICLI3016	ICLI3020	ICLI3025	ICLI3031	ICLI3038
	3.5mm	ICLI3508	ICLI3512	ICLI3516	ICLI3520	ICLI3525	ICLI3531	ICLI3538
	4.0mm	ICLI4008	ICLI4012	ICLI4016	ICLI4020	ICLI4025	ICLI4031	ICLI4038
	4.5mm	-	ICLI4512	ICLI4516	ICLI4520	ICLI4525	ICLI4531	-

01.2 CONDITIONNEMENT

-unitaire et stérile.

-système composé d'un stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne 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) ».

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la gamme des stents TAXUS, stents actifs enrobés de paclitaxel.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une seconde demande d'inscription. CRE8 a été examiné par la Commission en 2012 et avait l'objet d'un SA insuffisant dans les lésions à haut risque de resténose) (avis du 15 mai ¹).

¹ Avis du 15-05-2012 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant CRE8. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/cre_8-15_mai_2012_4218_avis.pdf [consulté le 9-04-2014]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par l'Istituto Superiore di Sanità (n°0373), Italie.

03.2 DESCRIPTION

Le système CRE 8 se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage à base d'acier chrome-cobalt L605) ;
- L'enrobage de carbone (CARBOFILM) recouvrant la totalité de la plate-forme;
- Le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne pour former l'AMPHILIMUS placé dans des rainures qui se situent sur la surface externe de la plate-forme;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée et l'enrobage de carbone est comparable à la gamme CARBOSTENT, stents nus enrobés de carbone sans action pharmacologique (commercialisé par la même firme).

Le sirolimus associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne est libéré progressivement (sur 90 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 90 µg/cm²).

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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 actif CRE8 qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 31 applicable au 09/01/2013).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif², la HAS avait défini pour toute nouvelle indication d'un stent actif déjà pris en charge, les exigences minimales suivantes :

- nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer : l'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.

- Si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Le stent CRE8 a été examiné par la Commission en 2012. Il avait fait l'objet d'un SA insuffisant dans les indications revendiquées (lésions monotronculaires à haut risque de resténose) (avis du 15 mai³). Les données disponibles (essai NEXT) ne remplissaient pas les exigences de la Commission⁴ en termes de données minimales à fournir (absence de registre en vie réelle pour compléter les résultats de l'essai d'effectif limité et portant sur un critère principal angiographique).

En effet, l'essai NEXT⁵ regroupant 323 patients avait pour objectif de montrer la non-infériorité de CRE8 sur le critère principal de perte tardive intrastent à 6 mois (seuil de non-infériorité de 0,16 mm). Pour rappel, cet essai comparait le produit à TAXUS un stent actif de 1^{ère} génération avec polymère non érodable chez des patients ayant une ischémie myocardique liée à une seule lésion *de novo* située sur 1 ou 2 vaisseaux épicaudiques natifs

² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif. [consulté le 02-10-2012]

³ Avis du 15-05-2012 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé relatif concernant CRE8. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/cre_8-15_mai_2012_4218_avis.pdf [consulté le 9-04-2014]

⁴ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009.

⁵ CID SpA. The NEXT Study. Study report. Six and Twelve months results. 27 octobre 2011.

CID Sarl. The NEXt Study. Protocol. Final 1.0. 20 mai 2009.

(hors situations de phase aiguë d'infarctus du myocarde ou de lésions cibles complexes). Les résultats à 6 mois sur la perte tardive intrastent montraient la non-infériorité de CRE8 chez les 242 patients de l'étude ayant eu un suivi angiographique (différence de moyenne=-0,17 ; limite supérieure de l'IC_{95%}=-0,11; p non-infériorité<0,0001 ; p supériorité<0,001). Les limites de l'essai portaient notamment sur les écarts au protocole chez 47 patients.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les nouvelles données spécifiques au stent CRE8 concernent le suivi à 3 ans de l'essai de non-infériorité NEXT ainsi que 2 études observationnelles (le registre PARTICIPATE et l'étude rétrospective INVESTIG8). Cette dernière n'est pas retenue par la Commission compte tenu de ses faiblesses méthodologiques.

Le suivi à 3 ans de l'essai NEXT ne concerne que ses critères secondaires. Il s'agit des décès, des infarctus du myocarde, des revascularisations de la lésion et du vaisseau cible ainsi que des thromboses de stent définies selon les critères de l'Academic Research Consortium⁶. Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Résultats de l'étude NEXT⁵ à 3 ans de suivi (essai randomisé de non-infériorité non publié)

Critères de jugement secondaires A 3 ans	CRE8 N=162	TAXUS N=161	
Décès cardiaques, IDM, toutes revascularisations	24/145 (16,6%)	24/145 (16,6%)	NS
Décès cardiaques	3/145 (2,1%)	1/145 (0,7%)	NS
Décès toutes causes	4/145 (2,7%)	7/145 (4,8%)	NS
IDM	6/145 (4,1%)	2/145 (1,4%)	NS
Revascularisation du vaisseau cible	8/145 (5,5%)	5/145 (3,4%)	NS
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	6/145 (4,1%)	10/145 (6,9%)	NS
Thromboses de stent selon la définition de l'Academic Research Consortium ^{6,*}	1/161 (0,6%) 2/161 (1,2%)	1/161 (0,6%) 0	NS NS

IDM : infarctus du myocarde ; SCA: syndrome coronarien aigu, NS : différence non significative entre CRE8 et TAXUS.

*survenues après 30 jours excepté celle classée comme certaine dans le groupe TAXUS, durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire de 6 mois.

Le registre PARTICIPATE⁷ avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Les critères d'inclusion regroupaient des patients de plus de 18 ans, avec une lésion cible de novo (sténose >50%) des artères natives éligibles à l'angioplastie. Les 20 centres européens concernés incluaient de façon consécutive et évaluaient les patients selon un critère principal composite clinique regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 6 mois. Les thromboses de stent selon la définition standardisée de l'ARC faisaient partie des critères secondaires. Le suivi maximal prévu était de 5 ans avec une visite médicale à 6 mois ou un contrôle par téléphone tous les ans jusqu'à la 5^{ème} année. La durée de la bithérapie anti-agrégante recommandée était d'au moins 6 mois.

Une analyse intermédiaire a été fournie, elle porte sur les 557 premiers patients ayant complété le suivi à 1 an (jusqu'au 15/10/2013), le nombre prévu au protocole étant de 1 000 patients dans ce registre et la durée d'inclusion d'un an. La population de l'étude concernait des patients avec un âge moyen de 65 ans ; 156 (28%) étaient diabétiques, 129 (23,1%) avaient un SCA. En moyenne le nombre de vaisseaux traités par patient était de 1,11±0,33. Sur les 739 lésions traitées (1,32±0,58 lésions en moyenne par patient) ; 715 (97%) étaient de novo, 73 (9,8%) étaient sur une bifurcation, 31 (4,2%) étaient situées sur un vaisseau

⁶ Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

⁷ CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. Version 1.0. 25/08/2013

tortueux. Au total, 400 (72%) patients du registre avait une lésion >15 mm ou un diamètre du vaisseau atteint de moins de 3mm.

Les résultats du registre PARTICIPATE sont détaillés dans le tableau 3. Les limites de l'étude PARTICIPATE sont la réalisation d'une analyse intermédiaire non prévue dans le protocole, le nombre de perdus de vue et déviation au protocole (respectivement n=41 et 6).

Tableau 3 – Résultats de l'étude PARTICIPATE⁷ (registre non publié – analyse intermédiaire)

Critères de jugement	CRE8 N=557
Principal à 6 mois	
Critère clinique composite (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	11/508 (2,1%)
Secondaires à 1 an	
Décès cardiaques	5/508 (1,3%)
IDM lié au vaisseau cible	3/508 (0,6%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7/508 (1,4%)
Revascularisation du vaisseau cible	8/508 (1,6%)
Thromboses de stent certaines ou probables	4 (0,8%)
Thromboses de stent certaines	2 (0,4%)

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis le 13 juillet 2011 (date de commercialisation en Europe de CRE8), le nombre d'unités distribué est rapporté à 2 801 (68 000 unités vendues dans le monde). Deux événements de matériovigilance ont été rapportés (délogement du stent, et défaut de déflation du ballon).

La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé de sirolimus CRE 8 dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 pronostic⁸. 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 optimal⁸

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 sublinguale⁸

⁸ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

– 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^{9,10}.

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^{9,10}.

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 co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹⁰. 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 2007¹¹ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹², 2011¹³ et 2012¹⁴.

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

⁹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 02-10-2012]

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

¹¹ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹² ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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)¹¹.

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 ballonnet¹¹.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹¹.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième 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^{11, 13}.

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)^{11, 13}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (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.

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^{12, 13}.

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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{13, 15}.

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.

¹⁵ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

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^{11, 13}.

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 lésionnelles¹⁶.

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 dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes avec polymère non érodables de 1^{ère} génération (ENDEAVOR, TAXUS) et 2^{nde} génération (PROMUS, XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ainsi qu'avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI et ORSIRO). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁷, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 actifs des gammes avec polymère non érodables de 1^{ère} génération (ENDEAVOR, TAXUS) et 2^{nde} génération (PROMUS, XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ainsi qu'avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI) 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 TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- 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 TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention.
- 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 de stent nu, les stents TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10

¹⁶ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 06-06-2013]

¹⁷ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

mm, les stents PROMUS et XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

Dans les autres situations, 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.

La Commission estime que le stent enrobé de sirolimus CRE8 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions à haut risque de resténose.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus CRE8 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).

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE 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.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁸ 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.
- 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 ans¹⁹. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études² 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 stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. 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

¹⁸ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

04.2.4 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus CRE8 a un intérêt de santé publique.

Le stent CRE8 répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de CRE8 est suffisant pour son inscription sous nom de marque, sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale 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).

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 72h, 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, celles 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.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES 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).

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²⁰.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

²⁰ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

-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) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Au vu des données disponibles (étude NEXT) dans les lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le comparateur retenu est le stent actif TAXUS, stent de 1^{ière} génération enrobé de paclitaxel utilisant un polymère non érodable.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans l'essai randomisé de non-infériorité, la comparaison du stent CRE 8 vs TAXUS (stent au paclitaxel) montrait à 6 mois une supériorité de CRE8 concernant un critère intermédiaire sans différence en termes d'évènements cardiaques majeurs jusqu'à 3 ans. Les résultats à 1 an issus du registre fourni concernant les évènements cliniques étaient concordants avec ceux de l'essai de non-infériorité.

Dans les 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), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme TAXUS

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies (registre PARTICIPATE).

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est de 5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, environ 50 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les lésions à haut risque de resténose hors lésions pluritronculaires².

La population cible susceptible de recevoir un stent CRE8 dans les lésions à haut risque de restenose, est estimée à 50 000 patients par an.

ANNEXE

Références	Etude NEXT (iNternational randomizEd comparison between DES limus carbostent and taXus drug eluting stents in the Treatment of de-novo coronary lesions). RAPPORT d'ETUDE CID SpA. The NEXT Study. Study report. Six, twelve, twenty four and thirty six months results. 6 dec 2013. PROTOCOLE CID Sarl. The NEXT Study. Protocol. Final 1.0. 20 mai 2009. Clinical trial.gov, http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01373502?term=NEXT&rank=3 (consulté le 06 mai 2014)
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé de non-infériorité en ouvert
Date et durée de l'étude	- Recrutement octobre 2009 et septembre 2010 - Suivi prévu par le protocole: 5 ans (dernier suivi prévu septembre 2015)
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité en termes de sécurité et d'efficacité du stent actif Limus Carbostent comparé au Taxus liberté dans le traitement de lésions athérosclérotiques <i>de novo</i> des artères coronaires natives.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés de plus de 18 ans, être éligibles à une angioplastie ou un pontage, être informé de la nature de l'étude et avoir donné son consentement, avoir des preuves cliniques de maladie coronaire ischémique et/ou un test fonctionnel positif, avoir un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse documentée, avoir une lésion simple <i>de novo</i> (sténose >50%) d'artère coronaire native située sur 1 ou 2 des vaisseaux épicardiques majeurs (diamètre compris entre 3,00 et 3,75 mm), avoir une couverture appropriée de la lésion cible par un des stent de l'étude, avoir reçu un stent nu plus de 6 mois ou un stent actif plus de 1 an avant inclusion dans l'étude, avoir une fraction d'éjection ventriculaire >30%. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient notamment les femmes enceintes ou allaitantes, la sensibilité connue au sirolimus, paclitaxel, à la matrice polymérique et au métal de la plate-forme, un syndrome coronarien aigu <72h, un choc cardiogénique, un accident cérébrovasculaire de moins de 6 mois, des troubles du système de la coagulation, une durée de vie limitée ou co-morbidités qui interfèrent avec le déroulement de l'étude, une brachythérapie coronaire au préalable, le traitement planifié de la lésion cible avec une autre technique que l'angioplastie, la pose de stent au préalable sur le vaisseau cible, la présence de 2 lésions localisées sur le même territoire vasculaire, le traitement de plus de 2 lésions au moment de l'inclusion ou dans les 30 j après l'inclusion, la nécessité d'une chirurgie cardiaque programmée dans les 6 mois, une sténose du tronc commun gauche de plus de 50%, un vaisseau très sévèrement calcifié, avec un thrombus angiographiquement visible ou inadaptée pour la pose et le déploiement du stent, une sténose >50% proximale ou distale de la lésion cible nécessitant une revascularisation, une lésion de greffons, une lésion ostiale ou localisée à 2 mm d'une bifurcation, une lésion totalement occluse.
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans 4 pays (Belgique, France, Allemagne, Italie)
Produits étudiés	Stent Limus carbostent enrobé de sirolimus (CRE8) vs stent enrobé de paclitaxel (TAXUS Liberté).
Critère de jugement principal	Critère angiographique (perte tardive intrastent) à 180 jours
Critères de jugement secondaires	- Critère angiographiques à 180 jours (volume d'obstruction par IVUS et autres mesures quantitatives intra stent et segment) - A 1 mois, et tous les ans jusqu'à 5 ans - Décès toutes causes - Décès cardiaques - Infarctus du myocarde IDM - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - Revascularisation du vaisseau cible - Thromboses de stent selon la définition Academic Research Consortium⁴ - Succès de la procédure
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 250 patients pour atteindre une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05 ; nombre étendu à 300 patients (150 patients dans chacun des bras) pour prendre en compte 20% de refus. <u>Hypothèse sur le critère angiographique de perte tardive à 180 jours</u> : seuil de non infériorité 0,16 mm. Une réduction de 80% de la perte tardive ayant été observé dans 2 essais comparant stent actif aux stents nus (Mehili <i>et al.</i>, 2005 et Moses <i>et al.</i>, 2003)
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par enveloppes scellées. Randomisation avec un ratio 1 : 1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne ± écart-type. Seuil de significativité fixé à 5% Analyse en intention de traiter et per protocole Calcul de différence de moyenne pour le critère principal. Méthode de Kaplan Meier avec test du log-rank pour estimation de la survenue des événements cliniques.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	323 patients randomisés (377 lésions) 163 patients dans le groupe CRE8 160 patients dans le groupe TAXUS Liberté Au total, sont concernés par des écarts au protocole : -34 patients ont été inclus alors qu'ils ne rentraient pas dans les critères d'éligibilité de l'étude (17 vs 17). -13 patients n'ont pas reçu le stent du bras de randomisation (7 qui auraient dû recevoir CRE8 vs 6 Taxus). A 3 ans, perdus de vue : 6 vs 7.

Durée de suivi	Suivi angiographique : 6 mois. Suivi clinique : 1, 6 mois par visite clinique et tous les ans jusqu'à 5 ans par téléphone Données disponibles jusqu' à 3 ans			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques cliniques			
		CRE8 N=163	TAXUS N=160	
	Age (ans) – moy±sd	64,42±10,14	64,72±10,51	NS
	Homme – n (%)	122 (75,8%)	109 (68,1%)	NS
	Diabète – n (%)	47/160 (29,4%)	40/155 (25,8%)	NS
	Antécédent de maladie coronaire – n (%)	47/160 (29,4%)	40/155 (25,8%)	NS
	Angor stable – n (%)	79/161 (49,1%)	88/159 (55,3%)	NS
	Angor instable – n (%)	27/161 (16,8%)	24/159 (15,1%)	NS
	Syndrome coronarien aigu (>72h) – n (%)	24/161 (14,9%)	24/159 (15,1%)	NS
	Ischémie silencieuse -n (%)	31/161 (19,3%)	23/159 (14,5%)	NS
	Nombre d'artères atteintes – n (%)			
	1	99/161 (61,5%)	111 (69,4%)	NS
	2	62/161 (38,5%)	49 (30,6%)	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		CRE8 N=163 (186 lésions)	TAXUS N=160 (188 lésions)	
	Type de lésion – n (%)			
	de novo	186 (100%)	187 (99,5%)	NS
	resténotiques	0	1 (0,5%)	NS
	Lésions sévèrement calcifiées – n (%)	43/185 (23,2%)	33/186 (17,7%)	NS
	Lésions ostiales – n (%)	1/188 (0,5%)	1/189 (0,5%)	NS
	Lésions de bifurcation – n (%)	4/186 (2,2%)	5/188 (2,7%)	NS
	Vaisseaux tortueux – n (%)	17/182 (9,3%)	19/187 (10,2%)	NS
	Occlusion chronique totale – n (%)	1/186 (0,5%)	0	NS
	Présence de thrombus - n (%)	0	0	NS
	Nombre de lésions cibles/patient -moy			
	1	131/154 (85,1%)	129/156 (82,7%)	NS
	2	22/154 (14,3%)	26/156 (16,7%)	NS
	3	2/154 (0,6%)	1/156 (0,6%)	NS
	Nombre de stents/patient - moy±sd	1,30± 0,63	1,26± 0,56	NS
	Nombre de stents/lésion -moy±sd	1,11± 0,31	1,07± 0,29	NS
	Longueur du stent -moy±sd	18,06± 3,97	17,80± 4,24	NS
	Diamètre du stent -moy±sd*	3,18± 0,24	3,17± 0,27	NS
	Suite à l'intervention → aspirine 100mg/j à vie et clopidogrel 75mg/j pendant 6 mois			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	6 mois	CRE8 N=120	TAXUS N=121	
	Perte tardive intrastent - moy±sd (mm)	0,15±0,38	0,32±0,40	Limité supérieure de l'IC [97,5%]°=- 0,11 p supériorité<0,001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		CRE8 N=161	TAXUS N=160	
	Décès cardiaques + IDM+ toutes revascularisations	3 ans	24/145 (16,6%)	24/145 (16,6%) NS
	Décès cardiaques + IDM	3 ans	9/144 (6,3%)	3/138 (2,2%) NS
	Décès toutes causes	3 ans	4/145 (2,7%)	7/145 (4,8%) NS
	Décès cardiaques	3 ans	3/145 (2,1%)	1/145 (0,7%) NS
	IDM**	3 ans	6/145 (4,1%)	2/145 (1,4%) NS
	Revascularisation vaisseau cible	3 ans	8/145 (5,5%)	5/145 (3,4%) NS
	Revascularisation lésion cible cliniquement documentée	3 ans	6/145 (4,1%)	10/145 (6,9%) NS
	Thromboses de stent***	→3 ans certaines probables possibles	1/161 (0,6%) 0 2/161 (1,2%)	1/160 (0,6%) 0 0 NS
	*TAXUS : diamètre utilisé 2,5 et 4,0 mm chez 7/203 stents (4%) **toutes sont survenues après 30j excepté la thrombose certaine dans le bras TAXUS			
Commentaires méthodologiques	– Méthode de randomisation renseignée – Ecart au protocole chez 47 patients de l'étude – Résultats de l'analyse per protocole comparables avec ceux de l'analyse en intention de traiter sur le critère de jugement principal. Critère intermédiaire avec une limite de non-infériorité			