



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

04 mai 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	ENDEAVOR SPRINT RX , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Celles proposées par le fabricant (cf. page 4)
Fabricant :	MEDTRONIC INC.
Demandeur :	MEDTRONIC S.A.S.
Données disponibles :	Les données portent sur le stent ENDEAVOR (version antérieure de la gamme) et sont extrapolables au stent ENDEAVOR Sprint RX. Elles concernent des analyses du sous groupe de patients atteints de lésions pluritronculaires dans 3 études en pratique clinique. Il s'agit de 2 essais randomisés contrôlés multicentriques (de noninfériorité/supériorité : essai ZEST et de supériorité : essai SORT OUT III) ainsi que d'un registre non comparatif (registre e-FIVE). L'essai ZEST compare ENDEAVOR à CYPHER et à TAXUS avec un suivi de 1 an. Au total, 2 645 patients ont été inclus avec un nombre moyen de stents implantés par patient de $1,6 \pm 0,9$. Les résultats relatifs au critère principal de l'essai (taux d'évènements cardiaques majeurs à 1 an) montrent que le stent ENDEAVOR n'est pas inférieur au stent CYPHER et qu'il est supérieur au stent TAXUS (ENDEAVOR : 90/ 883 (10,2%) vs CYPHER : 73/878 (8,3%) vs TAXUS : 125/884 (14,1%)). Dans le sous groupe post hoc des patients pluritronculaires (représentant la moitié de la population de l'essai), les taux de MACE sont concordants avec ceux de la population totale de l'essai. L'essai SORT OUT III compare ENDEAVOR à CYPHER avec un suivi de 18 mois. Au total, 2 332 patients ont été inclus avec un nombre moyen de stents implantés par patient de $1,7 \pm 1,0$. Les résultats relatifs au critère principal de l'essai montrent un taux d'évènements cardiaques majeurs à 9 mois significativement plus important avec ENDEAVOR comparé à CYPHER (RR=2,15 [1,43-3,23]). Dans le sous groupe prévu au protocole des patients pluritronculaires (représentant 10% de la population de l'essai), les taux de MACE sont concordants avec ceux de la population totale de l'essai (RR=4,38 [1,80-10,7]). Le registre e-FIVE est un registre observationnel prospectif multicentrique de 8 314 patients consécutifs suivis 1 an (l'utilisation notamment dans les lésions pluritronculaires était laissée à l'appréciation du médecin). Dans le sous groupe non prévu au protocole des patients pluritronculaires (10% de la population de l'étude) avec lésions <i>de novo</i>, le taux de MACE à 1 an est de 84/854 (9,8%) sachant qu'il y a 6% de perdus de vue au sein de la population totale de l'étude à l'issue du suivi.

Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR SPRINT RX dans les lésions pluritronculaires. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR SPRINT RX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Indications :	Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale 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 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 aigue (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 anti-agrégant 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 anti-agrégant 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 :	Partage d'ASR de niveau III avec les stents de la gamme TAXUS par rapport à l'absence d'alternatives 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 :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge du stent ENDEAVOR Sprint RX
Conditions du renouvellement :	Des données du registre FAR (observatoire de l'angioplastie en monde réel) spécifiques à la gamme de stents ENDEAVOR devront être fournies à la Commission pour le renouvellement d'inscription.
Population cible :	De l'ordre de 4 800 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 ENDEAVOR SPRINT RX existe en plusieurs tailles et diamètres :

		Longueur nominale							
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	ENSP225008X	-	ENSP22512X	ENSP22514X	-	ENSP22518X	ENSP22524X	ENSP22530X
	2,5 mm	ENSP25008X	-	ENSP25012X	ENSP25014X	-	ENSP25018X	ENSP25024X	ENSP25030X
	2,75 mm	ENSP27508X	-	ENSP27512X	ENSP27514X	-	ENSP27518X	ENSP27524X	ENSP27530X
	3,0 mm	-	ENSP30009X	ENSP30012X	-	ENSP30015X	ENSP30018X	ENSP30024X	ENSP30030X
	3,5 mm	-	ENSP35009X	ENSP35012X	-	ENSP35015X	ENSP35018X	ENSP35024X	ENSP35030X
	4,0 mm	-	ENSP40009X	ENSP40012X	-	ENSP40015X	ENSP40018X	ENSP40024X	ENSP40030X

■ Conditionnement : unitaire et stérile

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande concerne la levée de l'exclusion des lésions pluritronculaires.

Historique du remboursement

ENDEAVOR SPRINT RX est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 1^{er} octobre 2008 (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 ENDEAVOR comprennent quatre éléments :

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

La plate-forme utilisée est le stent DRIVER (Laboratoires MEDTRONIC). Le zotarolimus est libéré progressivement sur 14 jours dans le vaisseau où il est implanté (10µg/mm de longueur de stent).

La différence entre ENDEAVOR Sprint RX et ENDEAVOR (produit antérieur de la gamme) porte uniquement sur le système de pose (les 2 stents étant identiques par ailleurs). Ces modifications sont destinées à faciliter la mise en place du stent (avec amélioration de la souplesse du ballon plus souple, de l'extrémité du cathéter et renforcement du corps du cathéter).

■ 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.

Les stents de la gamme ENDEAVOR, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le zotarolimus), visent 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 du rapport réalisé par la HAS en 2009², la Commission a recommandé la prise en charge du stent ENDEAVOR Sprint RX 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) (avis de la CEPP du 1^{er} septembre 2009). Les études rapportées concernaient le stent ENDEAVOR (produit antérieur de la gamme) implanté chez des patients ayant des lésions simples *de novo* sur artères coronaires natives. La Commission avait considéré que les données étaient extrapolables au stent ENDEAVOR Sprint RX.

Données relatives aux lésions pluritronculaires

Les données disponibles dans les lésions pluritronculaires portent sur le stent ENDEAVOR (produit antérieur de la gamme).

L'essai ZEST³ est une étude coréenne multicentrique randomisée avec 3 bras comparant ENDEAVOR au TAXUS Liberté et au CYPHER. Les patients inclus étaient tout venant avec un angor stable ou un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire (sténose coronaire ≥50%). N'étaient pas inclus notamment, les patients ayant un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST, les resténoses intrastent et les sténoses du tronc commun. L'objectif de l'étude était double : démontrer la non-infériorité comparé à CYPHER et la supériorité comparé à TAXUS. Au total, 2 645 patients ont été inclus dans l'étude. La longueur moyenne du stent par lésion traitée était similaire entre les groupes (27,9 ± 13,1 *versus* 28,9 ± 13,5 *versus* 28,9 ± 14,3 mm). Le nombre moyen de stents par patient était similaire entre les groupes (1,6 ± 0,9). Un suivi angiographique était programmé entre 8 et 10 mois pour tous les patients inclus. Le critère de jugement principal était le taux de MACE à 1 an (décès, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée). Le taux de MACE obtenu avec ENDEAVOR n'était pas inférieur à celui obtenu avec CYPHER (avec un seuil de non-infériorité cliniquement discutable), il était supérieur à celui obtenu avec TAXUS (tableau 1). Une analyse en sous groupe chez les patients pluritronculaires (représentant la moitié de la population de l'essai) a été fournie ; dans ce sous groupe, les taux de MACE étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai (*données confidentielles*).

Tableau 1 : Taux d'évènements cardiaques majeurs MACE (regroupant décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée) concernant ENDEAVOR vs TAXUS vs CYPHER (essai randomisé ZEST)

Population totale de l'essai suivie 1 an

1 an	ENDEAVOR (N=883)	CYPHER (N=878)	TAXUS (N=884)	p
MACE	90 (10,2%)	73 (8,3%)	125 (14,1%)	données confidentielles
				<0,0003

L'essai SORT OUT III⁴ est une étude danoise multicentrique randomisée comparant ENDEAVOR au CYPHER (Select ou Select plus). Les patients inclus étaient tout venant atteints d'une maladie coronaire chronique stable ou d'un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire nécessitant la pose d'un stent actif. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité d'ENDEAVOR comparé à CYPHER. Au total, 2 332 patients sont inclus dans l'étude. La longueur moyenne de la lésion traitée était similaire entre les groupes (13 *versus* 14 mm) et le nombre moyen de lésions par patient était de 1,7. Il n'y avait pas de suivi clinique ou angiographique

² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

³ Park DW *et al.* Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents with Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting stents for Coronary Revascularisation: the Zest Randomized Trial. [Assets.cardiosource.com/ZEST_Park.ppt](http://assets.cardiosource.com/ZEST_Park.ppt) <http://www.theheart.org/article/955051.do>

⁴ Rasmussen K *et al.* Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. Published on line March 15, Lancet 2010.

programmé. Les événements cliniques étaient documentés à partir des informations disponibles dans les registres nationaux recouvrant toute la population danoise. Le critère de jugement principal était le taux de MACE (décès cardiaque, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) à 9 mois. Les résultats montraient un taux de MACE significativement plus important à 9 mois avec ENDEAVOR comparé à CYPHER. Une analyse en sous groupe prévue au protocole chez les patients pluritronculaires (représentant 20% de la population totale de l'essai) a été rapportée. Dans ce sous groupe, les taux de MACE étaient concordants avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai (tableau 2).

Tableau 2 : Taux d'évènements cardiaques majeurs MACE (regroupant décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée) concernant ENDEAVOR vs CYPHER (essai randomisé SORT OUT III)

Population totale de l'essai suivie 9 mois

1 an	ENDEAVOR (N=1 162)	CYPHER (N=1 170)	RR
MACE	72 (6%)	34 (3%)	2,15 [1,43-3,23]

Sous-groupe de patients pluritronculaires (prévu au protocole) suivis 9 mois

1 an	ENDEAVOR (N=235)	CYPHER (N=238)	RR
MACE	25 (11%)	6 (3%)	4,38 [1,80-10,70]

Les taux de MACE dans la population totale de l'essai étaient maintenus à 18 mois (113/1 162 (10%) vs 53/1 170 (5%) ; RR=2,19 [1,58-3,04]). Les taux de thromboses de stents certaines jusqu' à 18 mois n'étaient pas différents entre les 2 groupes comparés (13 (1%) vs 6 (1%) ; RR=2,19 [0,83-5,77]).

Le registre e-FIVE⁵ multicentrique mené en Europe, Amérique du Sud, Australie, Nouvelle Zélande et Asie concerne 8 314 patients consécutifs issus de centres ayant des niveaux d'activité différents (l'utilisation des lésions pluritronculaires était laissée à la discrétion du médecin). Ce registre au recueil prospectif avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse dans des conditions se rapprochant le plus possible des situations usuelles d'angioplastie coronaire. Sur les 8 314 patients inclus, 6% des patients étaient perdus de vue à 1 an de suivi. Les lésions étaient à 94 %, des lésions *de novo*. La longueur moyenne de la lésion traitée était de 18,5± 10,6 par estimation visuelle; le diamètre du vaisseau atteint était de 2,9±0,5 mm. Le nombre moyen de stent par patient était de 1,5±0,8.

Les critères de jugement et leurs modalités de recueil, de mesure et d'analyse étaient clairement définis dans le protocole. Ces modalités permettaient de renseigner la qualité et l'exactitude des données (recueil informatisé par des infirmières préalablement formées, mesure par un comité indépendant de l'étude, contrôle de qualité des données recueillies). Il n'y avait pas de suivi angiographique pré-programmé. Les résultats concernaient des patients tout venant avec évaluation à 1 an du taux d'évènements cardiaques majeurs MACE (critère principal de l'étude regroupant décès, infarctus du myocarde, pontage en urgence et revascularisation de la lésion cible). Dans le sous groupe non prévu au protocole des patients pluritronculaires (environ 10% de la population de l'étude), le taux d'évènements cardiaques majeurs MACE était comparable avec ceux retrouvés dans les sous groupes de patients pluritronculaires des essais randomisés en pratique courante (ZEST et SORT OUT III) (tableau 3).

⁵ Jain AK *et al.* Real-world safety and efficacy of the endeavor zotarolimus-eluting stent: early data from the E-Five Registry. Am J Cardiol 2007;100(8B):77M-83M.
Medtronic. Final Report e-FIVE Registry. 19 May 2009.

Tableau 3 : Données d'efficacité et de sécurité concernant ENDEAVOR (registre non comparatif e-Five)

Population totale du registre suivie 1 an

MACE (décès, infarctus, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible)	Revascularisation de la lésion cible	Décès toutes causes	Infarctus du myocarde	Thromboses de stent certaines ou probables ⁹
587/7 832 (7,5%)	349/7 832 (4,5%)	191/7 832 (2,4%)	128/7 832(1,6%)	88/7 832 (1,1%)

Sous groupe de patients pluritronculaires (non prévu au protocole) suivis 1 an

MACE	Revascularisation de la lésion cible	Décès toutes causes	Infarctus du myocarde	Thromboses de stent certaines ou probables ⁹
84/854 (9,8%)	53/854 (6,2%)	25/854 (2,9%)	23/854 (2,7%)	16/854 (1,9%)

Au total, les données montrent l'intérêt du stent ENDEAVOR SPRINT RX lorsque les lésions pluritronculaires sont accessibles à l'angioplastie chez des patients 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.⁶ 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.⁶ 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.⁶

- 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/re canalisation 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.

⁶ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronaire 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^{7,8}. 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^{7,8}.

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 coronaire⁸. 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^{9,10} et de la société européenne de cardiologie¹¹.

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).⁹

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.⁹

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.⁹

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

⁷ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

⁹ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

¹⁰ 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.

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

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. 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.^{9,11} 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.¹²

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.⁹

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.¹³

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-chirurgicale¹⁴, 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.

¹² ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹³ HAS, Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- 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 actifs CYPHER 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 de zotarolimus ENDEAVOR SPRINT RX dans le 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 après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués (EuroScore et Score Syntax).

-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, ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

2. Intérêt de santé publique attendu

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.¹⁵

- 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.¹⁶ 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).

¹⁵ Ducimetière P *et al.* Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁶ Lecarpentier Y *et al.* Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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.¹³ 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 pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Le traitement de certaines lésions pluritronculaires par les endoprothèses à libération de principe actif présente un intérêt de santé publique. ENDEAVOR SPRINT RX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

La Commission considère que le service attendu d'ENDEAVOR SPRINT RX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans le traitement des lésions pluritronculaires.

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	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	ENSP225008X	-	ENSP22512X	ENSP22514X	-	ENSP22518X	ENSP22524X	ENSP22530X
	2,5 mm	ENSP25008X	-	ENSP25012X	ENSP25014X	-	ENSP25018X	ENSP25024X	ENSP25030X
	2,75 mm	ENSP27508X	-	ENSP27512X	ENSP27514X	-	ENSP27518X	ENSP27524X	ENSP27530X
	3,0 mm	-	ENSP30009X	ENSP30012X	-	ENSP30015X	ENSP30018X	ENSP30024X	ENSP30030X
	3,5 mm	-	ENSP35009X	ENSP35012X	-	ENSP35015X	ENSP35018X	ENSP35024X	ENSP35030X
	4,0 mm	-	ENSP40009X	ENSP40012X	-	ENSP40015X	ENSP40018X	ENSP40024X	ENSP40030X

■ 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 aigue (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 anti-agrégant 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 anti-agrégant 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

Au vu des données cliniques disponibles, la Commission s'est prononcée sur un partage d'ASR:

-de niveau III avec les stents de la gamme TAXUS par rapport à l'absence d'alternatives 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 :

Les données du registre FAR spécifiques à la gamme ENDEAVOR devront être présentées à la Commission pour le renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée : jusqu'à la date de fin de prise en charge du stent ENDEAVOR Sprint RX

Population cible

L'évaluation de la population cible, peut être 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 (syndrome coronaire aigu, angor stable, angor instable),
- 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 pathologies coronariennes (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.¹³

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.¹³

La population cible des patients pluritronculaires susceptible de recevoir un stent de la gamme ENDEAVOR est estimée à 4 800 patients par an.

RUBRIQUE	DESCRIPTION				
Références	Etude ZEST. Park DW. Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents with Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting stents for Coronary Revascularisation: the Zest Randomized Trial. Assets.cardiosource.com/ZEST_Park.ppt http://www.theheart.org/article/955051.do				
Type de l'étude	Essai de non-infériorité/supériorité, muticentrique, randomisé.				
Date et durée de l'étude	Recrutement : à partir d'octobre 2006 .				
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ENDEAVOR (produit antérieur de la gamme) en pratique clinique.				
METHODE					
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans ; ayant un angor stable ou un syndrome coronarien aigu avec au moins une lésion coronaire (sténose coronaire ≥50%)				
Critères de non-inclusion	Syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST nécessitant une angioplastie SCA ST+, dysfonction ventriculaire sévère (<25%), choc cardiogénique, intolérance aux antiagrégants plaquettaires, à l'héparine, du métal de la plate-forme, aux stents actifs, tronc commun gauche (sténose>50%), resténose intrastent, participation à une autre étude du même type				
Cadre et lieu de l'étude	19 centres coréens.				
Produits étudiés	Stent enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR) versus stent enrobé de paclitaxel (TAXUS LIBERTE) versus stent enrobé de sirolimus (CYPHER).				
Critère de jugement principal	12 mois : MACE (décès toutes causes, IDM, revascularisation du vaisseau cible TVR cliniquement documentée)				
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Cliniques : 12 mois Décès toutes causes, infarctus du myocarde IDM, TVR cliniquement documentée, revascularisation de la lésion cible TLR cliniquement documentée, décès toute causes ou IDM, thromboses de stent (selon ARC ⁹) Angiographiques programmés: 9 mois <i>données confidentielles</i> pour les critères de jugement angiographiques				
Taille de l'échantillon	2 645 patients inclus dont 883 dans le groupe ENDEAVOR, 878 dans le groupe CYPHER et 884 dans le groupe TAXUS.				
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation informatique)				
Méthode d'analyse des résultats	versus CYPHER : non-infériorité.; seuil de non-infériorité : <i>données confidentielles</i> versus TAXUS LIBERTE: supériorité Analyses en sous groupes : <i>données confidentielles</i>				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	2 645 patients (3 613 lésions) au total 883 (1 190 lésions) dans le groupe ENDEAVOR 878 (1 218 lésions) dans le groupe CYPHER 884 (1 205 lésions) dans le groupe TAXUS				
Durée du suivi	Avancement de l'étude : résultats disponibles à 1, 4, 9 et 12 mois				
Caractéristiqu es des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		ENDEAVOR (N=883)	CYPHER (N=878)	TAXUS (N=884)	
	Age (ans)	62±9	62±10	62±10	NS
	Diabète	268 (30,4%)	247 (28,1%)	245 (27,7%)	NS
	SCA ST-	77 (8,7%)	67 (7,6%)	82 (9,3%)	NS
	Atteinte pluritrunculaire	414 (46,9%)	430 (49%)	410 46,4%)	NS
	Antécédents				
	IDM	30 (3,4%)	39 (4,4%)	41 (4,6%)	NS
	Pontage	6 (0,7%)	6 (0,7%)	5 (0,6%)	NS
	Revascularisation	75 (8,5%)	82 (9,3%)	83 (9,4%)	NS
	Caractéristiques lésionnelles				
		ENDEAVOR (N=1 190)	CYPHER (N=1 218)	TAXUS (N=1 205)	
	Lésions de l'IVA	622 (52,3%)	645 (53%)	611 (50,7%)	NS
	Lésions de greffon veineux	0	0	1 (0,1%)	
	Occlusion totale	68 (5,7%)	76 (6,2%)	96 (8,0%)	p=0,07
	Lésions de bifurcation	181 (15,2%)	151 (12,4%)	166 (13,8%)	NS
	Longueur de stent par lésion (mm)	27,9 ± 13,1	28,9 ± 13,5	28,9 ± 14,3	NS
	Nb de stents par patient	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	NS
	Suite à l'intervention → prescription d'aspirine à vie et de clopidogrel (75 mg/i) pour une durée minimale de 12 mois				

Résultats inhérents au critère de jugement principal					
	1 an	ENDEAVOR (N=883)	CYPHER (N=878)	TAXUS (N=884)	
	MACE (décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée)	90 (10,2%)	73 (8,3%)	125 (14,1%)	données confidentielles p<0,0003
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Autres évènements cliniques				
	1 an	ENDEAVOR (N=883)	CYPHER (N=878)	TAXUS (N=884)	
	Décès	6 (0,7%)	7 (0,8%)	10 (1,1%)	NS
	de causes cardiaques	5 (0,6%)	3 (0,3%)	5 (0,6%)	NS
	IDM	47 (5,3%)	55 (6,3%)	62 (7,0%)	NS
	Avec onde Q	5 (0,6%)	3 (0,3%)	5 (0,6%)	NS
	Décès ou IDM	51 (5,8%)	61 (6,9%)	67 (7,6%)	NS
	TLR cliniquement documentée	43 (4,9%)	12 (1,4%)		p<0,001
				66 (7,5%)	p=0,005
	TVR cliniquement documentée	46 (5,2%)	16 (1,8%)		p<0,001
				67 (7,7%)	p=0,0005
	Thromboses de stent certaines ou probables	6 (0,7%)	0		p=0,04
				7 (0,8%)	NS
	Evénements angiographiques : données confidentielles				
	Sous-groupe de patients pluritronculaires : données confidentielles				
Commentaires	-étude sponsorisée par Medtronic				
	-problème de pertinence clinique du seuil de non-infériorité dans la comparaison vs CYPHER				
	-population d'étude de patients tout venant avec non-inclusion notamment des SCA ST+, resténose intrastent et tronc commun gauche				
	-étude non spécifique des patients pluritronculaires mais analyse méthodologiquement correcte de ce sous groupe (test d'interaction, taille et puissance suffisante)				
	-suivi angiographique programmé				
	-taux de perdus de vue non renseigné				

NS : différence non significative entre les groupes comparés

- 16 -

Résultats inhérents au critère de jugement principal				
	9 mois	ENDEAVOR (N=1 162)	CYPHER (N=1 170)	RR
	MACE (décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée)	72 (6%)	34 (3%)	2,15 [1,43-3,23]
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Autres évènements cliniques			
	9 mois	ENDEAVOR (N=1 162)	CYPHER (N=1 170)	RR
	Décès toutes causes	25 (2%)	18 (2%)	1,40 [0,76-2,56]
	Décès de causes cardiaques	12 (1%)	6 (1%)	2,01 [0,76-5,36]
	IDM	18 (2%)	4 (<1%)	4,55 [1,54-13,4]
	TLR cliniquement documentée	50 (4%)	12 (1%)	4,25 [2,26-7,97]
	TVR cliniquement documentée	62 (5%)	28 (2%)	2,25 [1,44-3,51]
	Thromboses de stent certaines	13 (1%)	4 (<1%)	3,28 [1,07-10,1]
	18 mois			
	MACE	113 (10%)	53 (5%)	2,19 [1,58-3,04]
	Décès toutes causes	51 (4%)	32 (3%)	1,61 [1,03-2,50]
	Décès de causes cardiaques	18 (2%)	12 (1%)	1,51 [0,73-3,14]
	IDM	24 (2%)	11 (1%)	2,22 [1,09-4,53]
	TLR cliniquement documentée	71 (6%)	20 (2%)	3,66 [2,23-6,01]
	TVR cliniquement documentée	92 (8%)	39 (3%)	2,42 [1,67-3,52]
	Thromboses de stent certaines	13 (1%)	6 (1%)	2,19 [0,83-5,77]
	Sous-groupe de patients pluritronculaires (prévu au protocole)			
	9 mois	ENDEAVOR (N=235)	CYPHER (N=238)	RR
	MACE (décès cardiaque, IDM, TVR cliniquement documentée)	25 (11%)	6 (3%)	4,38 [1,80-10,7]
Commentaires	-étude en simple aveugle -étude sponsorisée par Cordis et Medtronic n'ayant pas eu de rôle dans l'élaboration du protocole, l'analyse et l'interprétation des données, conflits déclarés des auteurs de l'article -population d'étude de patients tout venant sans critères de non-inclusion portant sur des caractéristiques cliniques ou lésionnelles -étude non spécifique des patients pluritronculaires mais analyse de ce sous groupe prévue au protocole -évènements cliniques sans suivi angiographique ou clinique programmé ♦ documentés à partir des données de registres recouvrant toute la population danoise (registres nationaux des causes de décès, de l'état civil, des patients hospitalisés et cardiaque MONICA ainsi que registres cardiaques locaux) ♦ revus à l'aveugle par les moniteurs de l'étude et un comité indépendant avec classement des décès et infarctus du myocarde -faible taux de perdus de vue : 4 vs 2 pour cause d'émigration			

NS : différence non significative entre les groupes comparés ; RR : Risque Relatif