



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

27 septembre 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	XIENCE PRIME , endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références :	Ceux proposés par le fabricant (cf. page 3)
Fabricant :	ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)
Demandeur :	ABBOTT France
Indications revendiquées :	Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm ou chez les patients diabétiques). Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé. La revendication porte uniquement sur l'extension d'indication pour la prise en charge des patients atteints de lésion sur un vaisseau dont le diamètre est $\geq 3,0$ mm.
Données disponibles :	Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V et issues d'un essai comparatif randomisé multicentrique, BASKET PROVE, comparant XIENCE V et CYPHER SELECT au stent nu Vision. Cette étude randomisée comparative a concerné 2 314 patients (775 patients dans le bras CYPHER SELECT, 774 patients dans le bras XIENCE V et 765 dans le bras Vision) ayant une maladie coronarienne chronique ou aiguë nécessitant la mise en place d'une ou plusieurs endoprothèses d'un diamètre ≥ 3 mm. A l'inclusion, les caractéristiques cliniques et angiographiques des patients étaient comparables dans les 3 groupes. La proportion de patients diabétiques était de 363/2314 (16%). A l'inclusion, 1 765 patients ont reçu les stents dans des situations dites « off-label », à savoir des patients avec syndrome coronarien aigu, lésions multiples, lésions pluritronculaires, lésions ≥ 27 mm, bifurcations, occlusions totales chroniques. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant les décès cardiaques et infarctus du myocarde non fatals au cours d'un suivi de 2 ans. A 2 ans de suivi, aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence pour le critère principal : – CYPHER SELECT vs VISION : 20/775 (2,6%) vs 37/765 (4,8%) NS – XIENCE V vs VISION : 25/774 (3,2%) vs 37/765 (4,8%) NS

Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données fournies, spécifiques de XIENCE V dont XIENCE PRIME est une évolution, ne permettent pas de démontrer une supériorité du stent XIENCE V par rapport aux stents nus chez les patients à faible risque de resténose (non diabétiques, lésions < 15 mm). L'intérêt thérapeutique de cette endoprothèse coronaire à élution de principe actif ne peut être établi dans les indications revendiquées.
------------------------	--

Les conclusions de cet avis portent sur l'extension d'indication pour la prise en charge des patients atteints de lésion sur un vaisseau dont le diamètre est $\geq 3,0$ mm.

Conformément à l'avis du 22 mars 2011, la Commission maintient sa recommandation d'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement) XIENCE PRIME dans les indications suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- Sont exclus 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.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

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

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

■ Conditionnement :

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

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

■ Applications

La demande concerne la prise en charge des patients atteints de lésions situées dans des vaisseaux d'un diamètre ≥ 3 mm, selon le libellé suivant :

« 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 ou chez les patients diabétiques).

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

Sont exclus les patients ayant 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 lésions présentant des calcifications ne pouvant être prédilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation 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. »

Historique du remboursement

Les endoprothèses XIENCE PRIME ont été évaluées pour la première fois par la Commission en 2009. Leur prise en charge, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 14-04-10 (Journal officiel du 20-04-10).

En Juin 2010, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des stents XIENCE PRIME aux patients ayant des lésions plurifonctionnelles.
Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté² du 21-02-11 (Journal officiel du 24-02-11).

En Mars 2011, la Commission a donné un avis favorable³ quant à l'extension des indications des stents XIENCE PRIME aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST, SCA ST+).
L'arrêté relatif à cette modification des conditions d'inscription n'a pas été publié à ce jour.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par Medcert (n°0482), Allemagne.

■ Description

Les stents de la gamme XIENCE comprennent trois éléments :

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

La plate-forme utilisée pour XIENCE PRIME est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

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

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

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle

¹ Arrêté du 14-04-2010 relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME de la société ABBOTT France SA au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 20-04-2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 17-06-2011]

² Arrêté du 21-02-2011 relatif à la modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME de la société ABBOTT France SA au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24-02-2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 30-06-2011]

³ Avis de la Commission du 22-03-2011 relatif à XIENCE PRIME, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 30-06-2011]

sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

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

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

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

■ Acte ou prestation associée

En 2009, un arrêté et un décret⁴ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 24, 18-06-2011), les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Aucune donnée spécifique à XIENCE PRIME n'a été fournie.

L'argumentation de la demande porte sur des données spécifiques de XIENCE V dont XIENCE PRIME est une évolution. Elles sont issues d'1 essai contrôlé randomisé, BASKET PROVE, de 2 analyses *post hoc* en sous-groupe et d'1 registre prospectif SPIRIT III :

⁴Arrêté 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

L'essai randomisé BASKET PROVE⁵ est une étude Européenne multicentrique sponsorisée par la Fondation pour la Recherche Cardiovasculaire de Bâle, et la Fondation Nationale Suisse avec un suivi prévu par le protocole de 5 ans.

Il s'agit d'un essai en ouvert qui a comparé les stents CYPHER SELECT et XIENCE V au stent nu VISION.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir une maladie coronarienne chronique ou aigue nécessitant la mise en place d'une ou plusieurs endoprothèses d'un diamètre ≥ 3 mm, sans limitation quant au nombre de lésions ou de vaisseaux traités, à la longueur des lésions traitées ou au nombre d'endoprothèses implantées. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité des stents nus au stents actifs de première et seconde génération mis en place dans des vaisseaux coronaires de gros diamètre.

Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant les décès cardiaques et infarctus du myocarde non fatals au cours d'un suivi de 24 mois.

Les critères de jugement secondaires comportaient l'incidence du critère primaire entre 7 et 24 mois après l'intervention, les décès toute cause, les décès cardiaques, les infarctus, les thromboses de stent et les événements cardiaques majeurs (MACE).

L'ensemble des patients, quel que soit le type de stent, a reçu 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique quotidiennement et à vie ainsi que 75 mg de clopidogrel quotidiennement pendant 1 an.

Au total, 2 314 patients ont été randomisés dans l'étude : 775 patients dans le bras CYPHER SELECT vs 774 dans le bras XIENCE V vs 765 dans le bras VISION.

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques et angiographiques des patients étaient comparables dans les trois groupes.

La proportion de patients diabétiques et les tailles moyennes des stents par lésions ont été les suivantes :

	CYPHER SELECT N=775	VISION Stent nu N=765	XIENCE V N=774
Patients diabétiques	136 (18%)	108 (14%)	119 (15%)
Taille moyenne de stent par lésion en mm	22±9	22±11	21±11

Le temps médian de survie a été de 745 jours, sans différence significative entre les groupes.

A 2 ans de suivi, aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence pour le critère de jugement principal :

2 ans	CYPHER SELECT N=775	VISION Stent nu N=765	XIENCE V N=774
Critère composite	20 (2,6%)	37 (4,8%)	25 (3,2%)
HR [IC _{95%}] Cypher vs Stent nu	0,54 [0,31-0,93]* NS		
HR [IC _{95%}] XIENCE V vs Stent nu		0,66 [0,40-1,10]* NS	

* IC95 % non ajustés

Concernant les critères secondaires, une différence significative entre les stents nus et les stents à élution de principe actif a été retrouvée, après ajustement, sur les critères suivants :

- le taux de revascularisation du vaisseau (TVR) cible :

CYPHER SELECT vs VISION 33/775 (4,3%) vs 79/765 (10,3%) HR 0,47 [0,31-0,72], p=0,005

XIENCE V vs VISION 29/774 (3,7%) vs 79/765 (10,3%) HR 0,41 [0,27-0,65], p=0,002

- le taux de MACE (décès cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et TVR) :

CYPHER SELECT vs VISION 61/775 (7,9%) vs 99/765 (12,9%) HR 0,59 [0,43-0,82], p=0,009

XIENCE V vs VISION 59/774 (7,6%) vs 99/765 (12,9%) HR 0,56 [0,41-0,78], p=0,005

⁵ Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. N Engl J Med. 2010 Dec 9;363:2310-9.

Le taux de thrombose de stent qualifié selon la définition de l'ARC⁶ comme définitive ou probable jusqu'à 2 ans n'était pas significativement différent entre les 3 groupes. L'analyse exploratoire (post hoc) entre les 2 stents à élution de principe actif sur les critères secondaires n'a montré aucune différence significative.

Les résultats de cette étude sont détaillés en annexe (résumé tabulé 1).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, la méthode de randomisation est renseignée (randomisation par bloc de 12). L'information concernant le type de stent était dans une enveloppe scellée.

Les investigateurs n'étaient pas en aveugle, seuls les patients et le comité indépendant d'analyse des événements cliniques (analyse des deux premiers tiers des événements cliniques) étaient en aveugle.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en intention de traiter.

L'inflation du risque alpha a été prise en compte pour les comparaisons multiples (CYPHER SELECT vs VISION et XIENCE V vs VISION). En revanche pour la comparaison post hoc CYPHER SELECT vs XIENCE V aucun ajustement n'a été réalisé.

L'hypothèse de départ sur le critère composite décès cardiaques et infarctus du myocarde non fatals avait été fixée à 6,0% stent actif vs 10,5% stent nu à 24 mois (puissance de 80%, risque seconde espèce 20%). La taille de l'effet a été plus petite qu'attendue 2,6% groupe CYPHER SELECT vs 4,8% groupe VISION et 3,2% groupe XIENCE V vs 4,8% groupe VISION.

A 2 ans, 38 patients ont été perdus de vue et 21 ont retiré leur consentement, la répartition par groupe n'est pas indiquée.

Cette étude n'ayant pas prévu d'analyse en sous-groupe des patients traités pour une lésion située dans un vaisseau d'un diamètre ≥ 3 mm, non diabétique et avec lésion ≤ 15 mm, la Commission ne dispose donc pas de données cliniques issues de BASKET PROVE relatives à la population de patients spécifiques concernée par la demande d'extension d'indications formulée.

Deux analyses, réalisées *a posteriori*, sur des sous-groupes de patients traités pour une lésion située dans un vaisseau d'un diamètre ≥ 3 mm, non diabétique et avec lésion ≤ 15 mm ont été fournies :

1. Analyse en sous-groupe de l'étude SPIRIT IV, étude multicentrique randomisée contrôlée vs TAXUS ayant inclus 3 690 patients.
2. Analyse en sous-groupe du registre multicentrique SPIRIT V ayant inclus 2 663 patients.

L'étude SPIRIT IV ayant comme comparateur TAXUS et le registre multicentrique SPIRIT V n'étant pas comparatif, la Commission considère que les résultats ne permettent pas de positionner XIENCE V par rapport aux stents nus dans l'indication revendiquée.

Compte tenu de ces limites, ces analyses en sous-groupe ne sont pas retenues par la Commission.

⁶ Définition Academic Research Consortium : 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Le registre SPIRIT III 4 mm⁷ est un registre prospectif, multicentrique, sponsorisée par le demandeur avec un suivi à 1 an. Il a été constitué en parallèle de l'essai randomisé contrôlé en simple aveugle SPIRIT III en incluant les patients ayant des lésions situées dans des vaisseaux dont le diamètre variait entre 3,75 et 4,25 mm. Pour être inclus, les patients devaient également être âgés de plus de 18 ans, avoir un angor stable ou instable ou une ischémie provoquée.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité de la perte tardive intra-segment à 8 mois des patients du registre SPIRIT III 4,0 mm par comparaison aux patients TAXUS issus de l'essai contrôlé randomisé SPIRIT III.

Le critère de jugement principal était la perte tardive intra-segment à 8 mois déterminée par une évaluation angiographique.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient la revascularisation du vaisseau cible, le taux de MACE, la survenue d'IdM, le taux de revascularisation de la lésion, le taux de thrombose de stent (définition ARC⁶).

Entre juin 2005 et mars 2006, 69 patients ont été inclus dans le registre 4,0 mm et comparés à 669 patients du groupe XIENCE V et 333 patients du groupe TAXUS.

La Commission note que les critères d'inclusion des patients sont différents entre le registre et le bras TAXUS (diamètre de l'artère différent) et que la comparaison est faite par rapport à TAXUS qui ne dispose pas de l'indication revendiquée.

De plus, en raison de l'analyse intermédiaire portant sur un sous-groupe extrait d'un seul des deux bras de l'étude randomisée contrôlée SPIRIT III, il y a une forte probabilité d'inflation du risque alpha.

Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison, les résultats de ce registre ne sont pas retenus par la Commission.

Au total, les données fournies ne permettent pas de montrer l'intérêt de XIENCE PRIME dans les indications revendiquées.

La Commission note qu'au sein de l'étude BASKET PROVE certains patients ont été inclus avec un haut risque de resténose, donc dans des indications disposant d'une validation scientifique^{8,9,10,11,12,13,14, 15,16}.

L'extension d'indication pour la prise en charge de tous les patients avec des lésions situées dans des vaisseaux dont le diamètre est ≥ 3 mm nécessite la démonstration d'une supériorité du stent XIENCE PRIME sur les stents nus chez les patients à faible risque de resténose (non diabétiques, lésions < 15 mm) ce que ne peut démontrer BASKET PROVE.

⁷ Gordon PC, Applegate RJ, Hermiller JB, Weinsier SB, Doostzadeh J, Cao S *et al.* Clinical and angiographic outcomes with an everolimus-eluting stent in large coronary arteries: the SPIRIT III 4.0 mm registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2010 Feb 1;75(2):179-86

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

⁹ Miu R *et al.* Performance of Everolimus-Eluting stents: pooled analysis from SPIRIT trials. J Interv Cardiol, 22:S41-S47.

¹⁰ Onuma Y *et al.* Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. Eur Heart J; Ahead of print, 2010 01 29.

¹¹ Stone GW *et al.* Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in coronary artery disease. NEJM, 2010, 362 (18): 1663-74.

¹² Nikolsky E *et al.* SPIRIT IV trial design: A large scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Am heart J, 2009, 158: 520-526.

¹³ Abbott vascular. One-year follow-up progress report SPIRIT IV clinical trial. Protocol 05-368, January 2009.

¹⁴ Kedhi E *et al.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice : a randomised trial. Lancet, 2010, 375 (9710): 201-9.

Abbott. Statistical Analysis XIENCE V Eu label expansion on AMI. Tables and Figures. 17 février 2011

¹⁵ Onuma *et al.* The Everolimus-eluting stent in real-world patients. JACC 2009, 54 (3).

¹⁶ Abbott. SPIRIT V clinical trial: registry 1 year clinical study report. 27 July 2009.

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 pronostic¹⁷. 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.

- 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^{18,19}.

¹⁷ 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 30-06-2011]

¹⁸ 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 30-06-2011]

¹⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{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 comorbidités 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 2007^{20,21} et de la société européenne de cardiologie²².

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (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)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 deuxième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

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

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

²⁰ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. http://www.focusinfo.eu/DossiersDocuments/718_idm_professionnel_v2.pdf. [consulté le 30-06-2011]

²¹ 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

²² ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007 28, 1598-1660

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{11,13}. 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 non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire²³.

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 revascularisation¹¹.

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 lésionnelles²⁴.

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 CYPHER, ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE, ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes CYPHER, PROMUS, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁵, l'angioplastie avec pose de certains stents actifs peut être envisagée³.

Dans les autres situations :

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

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

Au vu des données fournies, la Commission recommande de maintenir XIENCE PRIME dans les indications suivantes :

²³ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

²⁴ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009

²⁵ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste

- **Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).**
- **Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.**
- **Sont exclus une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.**
- **Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.**
- **En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.**

2. Intérêt de santé publique 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 an²⁶.
- 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 ans²⁷. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

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

L'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

En conclusion, compte tenu des données fournies, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service

²⁶ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

²⁷ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

Attendu de XIENCE PRIME est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication revendiquée.

Annexe 1 – DONNEES CLINIQUES

Résumé tabulé 1

Références	Etude BASKET PROVE Kaiser C , Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. N Engl J Med. 2010 Dec 9;363:2310-9.
Type de l'étude	Essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement mars 2007 et mai 2008 Suivi à 5 ans prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des stents nus aux stents actifs de première et seconde génération mise en place dans des vaisseaux coronaires de gros diamètre
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 et avoir une maladie coronarienne chronique ou aiguë nécessitant la mise en place d'une ou plusieurs endoprothèses d'un diamètre $\geq 3,0$ mm, sans limitation quant au nombre de lésions ou de vaisseaux traités, à la longueur des lésions traitées ou au nombre d'endoprothèses implantées. Les patients devaient avoir donné leur consentement écrit. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient le choc cardiogénique, la resténose ou la thrombose intra-stent, la sténose du tronc commun pontée ou non, la chirurgie programmée dans les 12 mois nécessitant l'interruption du traitement antiagrégant plaquettaire, le traitement anticoagulant, le risque de saignement important, l'intolérance ou la non observance au traitement antiagrégant plaquettaire, ou toutes autres circonstances ne permettant pas le suivi du patient. De plus, les patients nécessitant une endoprothèse d'un diamètre $> 4,0$ mm ont été exclus puisque ces tailles n'étaient pas disponibles pour les endoprothèses CYPHER SELECT.
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans 4 pays (Suisse, Danemark, Autriche, Italie)
Produits étudiés	Stent enrobé de sirolimus (CYPHER SELECT) et stent enrobé d'everolimus (XIENCE V) <i>versus</i> stent nu (VISION)
Critère de jugement principal	Critère composite regroupant les décès cardiaques et les infarctus du myocarde non fatal à 2 ans
Critères de jugement secondaires	– Revascularisation du vaisseau cible – Critère composite décès cardiaques + infarctus du myocarde non fatal survenant entre 7 et 24 mois – Décès cardiaques ou de toutes causes – Infarctus du myocarde non fatal – Thrombose de stent selon la définition ARC – Critère composite MACE de décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal ou revascularisation du vaisseau cible
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 2269 patients (753 patients dans chacun des 3 bras) pour atteindre une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 0,025. <u>Hypothèse sur le critère composite décès cardiaque et IdM non fatal à 2 ans</u> : 6,0 % dans le groupe stent nu <i>versus</i> 10,5% dans le groupe stent actif
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par bloc (taille du bloc égale à 12 patients). L'information concernant le type de stent était dans une enveloppe scellée. Randomisation avec un ratio 1 :1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne $\pm$ écart-type. Comparaison des variables quantitatives par test de Fisher Comparaison des variables qualitatives par test du Chi ² Seuil de significativité fixé à 5% Analyse en intention de traiter Estimation de la survenue d'incident au cours du temps par les courbes de Kaplan Meier et les modèles de Cox (Hazard Ratio) stratifié selon les centres. Inflation du risque alpha prise en compte pour les comparaisons multiples (CYPHER SELECT vs VISION et

	XIENCE V vs VISION) par la méthode Benjamini and Hochberg. Comparaison CYPHER SELECT versus XIENCE V réalisée <i>a posteriori</i> sans ajustement du risque alpha				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	2 314 patients randomisés – 775 patients dans le groupe CYPHER SELECT – 774 patients dans le groupe XIENCE V – 765 patients dans le groupe VISION 21 patients ont retiré leur consentement suite à l'intervention initiale et 38 patients ont été perdus de vue avant la fin de période de suivi à 2 ans.				
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 5 ans prévu par le protocole Données disponibles et publiées à 2 ans de suivi				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		CYPHER SELECT N=775	XIENCE V N=774	VISION Stent Nu N=765	Test
	Age (ans)	66±11	66±11	67±11	NS
	Homme – n,%	576 (74)	587 (76)	586 (77)	NS
	Risque cardiovasculaire –n,%				
	Diabète	136 (18)	119 (15)	108 (14)	NS
	Hypertension artérielle	483 (62)	469 (61)	485 (63)	NS
	Hyperlipidémie	475 (61)	498 (64)	495 (65)	NS
	Tabagisme	235 (30)	267 (34)	261 (34)	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde	96 (12)	82 (11)	103 (13)	NS
	Antécédent d'intervention percutanée	97 (13)	93 (12)	88 (12)	NS
	Antécédent de pontage coronarien	27 (3)	20 (3)	20 (3)	NS
	Tableau clinique				
	Angor stable	266 (34)	271 (35)	285 (37)	NS
	Angor instable (inclus IdM sans élévation segment ST)	244 (31)	264 (34)	246 (32)	NS
	Infarctus du myocarde ST+	265 (34)	239 (31)	234 (31)	NS
	Hors indications « off-label »*	608 (78)	582 (75)	575 (75)	NS
	* <i>définition des poses hors-indications dans l'étude BASKET PROVE</i> : syndrome coronarien aigu, plus d'une lésion par vaisseau, deux ou plusieurs vaisseaux, lésions ≥ 27 mm, lésions de bifurcation, occlusions totales chroniques.				
	Caractéristiques de la lésion cible				
		CYPHER SELECT N=775	XIENCE V N=774	VISION Stent Nu N=765	Test
	Localisation de la lésion- n,%				
	Tronc commun ponté	5 (1)	7 (1)	9 (1)	NS
	Interventriculaire antérieure	404 (52)	412 (53)	400 (52)	NS
	Circonflexe	201 (26)	202 (26)	203 (27)	NS
	Coronaire droite	321 (41)	310 (40)	325 (42)	NS
	Complexité des lésions artérielles – n,%				
	Pluritronculaire	343 (44)	319 (41)	327 (43)	NS
Bifurcation	63 (8)	58 (7)	68 (9)	NS	
Occlusion chronique totale	35 (5)	34 (4)	39 (5)	NS	
Mise en place d'un stent supplémentaire de diamètre <3,0mm	27 (3)	44 (6)	45 (6)	NS	
Utilisation de l'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa	181 (23)	168 (22)	176 (23)	NS	
Suite à l'intervention ➔ Traitement acide acétylsalicylique à vie (75mg ou 100 mg/jour) et de clopidogrel (75 mg/j) pour une de 12 mois					

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère composite : décès cardiaque et IdM non fatal				
	2 ans	CYPHER SELECT N=775	VISION Stent nu N=765	XIENCE V N=774	
	Critère composite	20 (2,6%)	37 (4,8%)	25 (3,2%)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELCT vs VISION	0,54 [0,31-0,93]* NS			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,66 [0,40-1,10]* NS		
	*IC95% non ajustés				
	Comparaison post-hoc XIENCE V <i>versus</i> CYPHER SELECT : HR = 0,82 [0,45-1,47] NS				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Autres évènements cliniques				
	2 ans	CYPHER SELECT N=775	VISION Stent Nu N=765	XIENCE V N=774	
	MACE (décès, IDM, revascularisation du vaisseau cible)	61 (7,9)	99 (12,9)	59 (7,6)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELECT vs VISION	0,59 [0,43-0,82] p=0,009			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,56 [0,41-0,78] p=0,005		
	Décès toute cause	28 (3,6)	34 (4,4)	25 (3,2)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELECT vs VISION	0,82 [0,50-1,35] NS			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,73 [0,43-1,22] NS		
	Décès de cause cardiaque	13 (1,7)	22 (2,9)	13 (1,7)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELECT vs VISION	0,59 [0,30-1,18] NS			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,58 [0,29-1,14] NS		
	Revascularisation du vaisseau cible	33 (4,3)	79 (10,3)	29 (3,7)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELECT vs VISION	0,47 [0,31-0,72] 0,005			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,41 [0,27-0,65] 0,002		
	Thromboses de stent probable ou certaine	6 (0,8)	9 (1,2)	5 (0,6)	
	HR [IC _{95%}] CYPHER SELECT vs VISION	0,75 [0,26-2,18] NS			
	HR [IC _{95%}] XIENCE V vs VISION		0,62 [0,20-1,88] NS		
		Analyse post hoc CYPHER SELECT <i>versus</i> XIENCE V			
		L'analyse exploratoire (post-hoc) entre les 2 stents à élution de principe actif sur les critères secondaires n'a montré aucune différence significative :			
	– MACE (décès, IDM, revascularisation du vaisseau cible) :	HR = 1,05	IC _{95%} [0,74-1,51]	NS	
	– Décès toute cause :	HR = 1,13	IC _{95%} [0,66-1,94]	NS	
	– Décès de cause cardiaque :	HR = 1,03	IC _{95%} [0,48-2,23]	NS	
	– Revascularisation du vaisseau cible :	HR = 1,13	IC _{95%} [0,68-1,88]	NS	
	– Thrombose de stent probable ou certaine :	HR = 1,23	IC _{95%} [0,37-4,02]	NS	
Commentaires méthodologiques	– La méthode de randomisation est renseignée et a été réalisée par bloc (taille du bloc égale à 12 patients). L'information concernant le type de stent était dans une enveloppe scellée.				
	– Les investigateurs n'étaient pas en aveugle, seuls les patients et le comité indépendant d'analyse des événements cliniques (analyse des deux premiers tiers des événements cliniques) étaient en aveugle.				
	– L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en intention de traiter.				
	– L'inflation du risque alpha a été prise en compte pour les comparaisons multiples (CYPHER SELECT vs				

	VISION et XIENCE V vs VISION). En revanche pour la comparaison post-hoc CYPHER SELECT vs XIENCE V aucun ajustement n'a été réalisé. – L'hypothèse de départ sur le critère composite décès cardiaques et infarctus du myocarde non fatals avait été fixée à 6,0% stent actif vs 10,5% stent nu à 24 mois (puissance de 80%, risque seconde espèce 20%). La taille de l'effet a été plus petite qu'attendue 2,6% groupe CYPHER SELECT vs 4,8% groupe VISION et 3,2% groupe XIENCE V vs 4,8% groupe VISION. – A 2 ans, 38 patients ont été perdus de vue et 21 ont retiré leur consentement (la répartition par groupe n'est pas indiquée).
--	---

NS : différence non significative entre les groupes comparés