

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 février 2014

CONCLUSIONS

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

Demandeur : BIOTRONIK France

Fabricant : BIOTRONIK AG

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

Indications
retenues :

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

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

-Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires, 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.

Service Attendu
(SA) :

Suffisant en raison de :

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

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

Comparateur(s) retenu(s) :	-stents de la gamme XIENCE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :

Les données sont spécifiques au stent ORSIRO. Elles regroupent un essai randomisé multicentrique de non-infériorité ainsi que deux études non comparatives (une étude pilote de faisabilité et une étude de cohorte en conditions réelles d'utilisation).

L'essai multicentrique BIOFLOW II a inclus au total 458 patients ayant des lésions simples sur au plus 2 artères coronaires natives de longueur ≤ 26 mm. L'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent sirolimus ORSIRO à un stent à l'évérolimus avec polymère non biorésorbable. Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 9 mois (critère intermédiaire dont le seuil de non-infériorité a été fixé à 0,16 mm). Les résultats montraient une non-infériorité du stent ORSIRO comparé à XIENCE PRIME ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$).

L'étude de cohorte BIOFLOW III en conditions réelles d'utilisation a inclus dans 43 centres 1 356 patients volontaires ayant une pathologie coronaire symptomatique et éligibles à la double anti-agrégation plaquettaire. Le suivi prévu de l'étude était de 5 ans. Sur les 1 291 (97,4%) des patients suivis à 1 an, les taux d'échec de revascularisation de la lésion cible, critère de jugement principal sont comparables à ceux rapportés dans l'essai BIOFLOW II.

Eléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données cliniques fournies (essais randomisés et registre en cours dont notamment l'étude BIOFLOW III).
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

Ø (mm)	longueurs (mm)								
	9	13	15	18	22	26	30	35	40
2.25	364469	364475	364481	364487	364499	364505	364511	391234	391238
2.50	364470	364476	364482	364488	364500	364506	364512	391235	391239
2.75	364471	364477	364483	364489	364501	364507	364513	391236	391240
3.00	364472	364478	364484	364490	364502	364508	364514	391237	391241
3.50	364473	364479	364485	364491	364503	364509	364515	391018	391020
4.00	364474	364480	364486	364492	364504	364510	364516	391019	391021

01.2 CONDITIONNEMENT

-unitaire et stérile.

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

01.3 INDICATIONS REVENDEQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication principale des stents actifs admis au remboursement c'est-à-dire: « Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) ».

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la gamme XIENCE stents enrobés d'éverolimus avec un niveau d'ASA V dans les lésions monotronculaires à haut risque de resténose.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV (n°0123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Les stents de la gamme ORSIRO, se composent de quatre éléments :

- La plate-forme métallique (alliage chrome cobalt 605L) recouverte d'un enrobage de carbure de silicium ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique BIOLUTE (polymère biodégradable) qui recouvre toute la surface du stent ;
- Le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le sirolimus est libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté jusqu'à 12 à 14 semaines (concentration de 140 µg/cm²). Lorsque le polymère est totalement dégradé (durée rapportée entre 1 et 2 ans), seul le stent nu recouvert de carbure de silicium reste au contact de la paroi vasculaire.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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

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

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

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

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 9/01/2012).

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 <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

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. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2012
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 062
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 046
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	29 868
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 855
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	79 152
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	990
Total		131 973

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

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

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

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

04.1.1.1 DONNEES SPECIFIQUES

Les données disponibles portent sur un essai randomisé BIOFLOW II³, deux études non comparatives (une étude pilote BIOFLOW I⁴ et une étude observationnelle BIOFLOW III⁵). La commission n'a pas retenu les données provenant d'études où seul le protocole était disponible.

Analyse de l'essai randomisé BIOFLOW II (cf. résumé tabulé en Annexe)

BIOFLOW II est un essai randomisé multicentrique de non-infériorité en ouvert mené dans 24 centres en Europe.

L'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent sirolimus ORSIRO à XIENCE PRIME, stent à l'évérolimus avec polymère non biodégradable dans le

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

³ Biotronik. 12 Month Study report. Biotronik safety and clinical performance of the drug eluting orsiro stent in the treatment of subjects with single de novo coronary artery lesions. Version 1.0 10 oct 2013

Biotronik. Clinical Investigation Plan. BIOFLOW II. Version 2.1 16 nov 2012.

⁴ Hamon M, Niculescu R, Deleanu D, Dorobantu M, Weissman NJ, Waksman R et al. Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. Eurointerv. 2013 8 :1006-11.

⁵ Biotronik. Clinical investigation 12-month interim report. Biotronik safety and performance registry for an all-comers patient population with the limus eluting orsiro stent system within daily clinical practice. Version 1.0 23 oct 2013.

Biotronik. Clinical Investigation Plan. BIOFLOW III. Version 3.0 16 apr 2013.

traitement des lésions simples des artères coronaires natives. Pour être inclus les patients devaient avoir une lésion coronaire *de novo* sur au plus 2 artères de longueur ≤ 26 mm avec une sténose de plus de 50% couverte par un stent.

Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 9 mois (critère angiographique - seuil de non-infériorité fixé à 0,16 mm à 9 mois). Les critères de jugement secondaires regroupaient des critères composites cliniques (échecs de revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible rassemblant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, pontage et revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible cliniquement documentée) ainsi que les thromboses de stents classées comme certaines selon l'Academic Research Consortium⁶ jusqu' à 1 an. Le suivi maximal prévu était de 5 ans dans l'essai.

Au total, sur les 458 patients inclus dans l'essai, 6 ont été exclus de l'analyse car ils n'ont pas reçu le stent alloué après randomisation (298 vs 154). Des différences apparaissaient entre les groupes comparés en termes d'âge, d'antécédents d'IDM et de pontage aorto-coronaire (respectivement 62,7 vs 64,8, $p=0,03$; 30,2% vs 20,1%, $p=0,02$; 10,9% vs 7,7%, $p=0,01$). Les résultats montraient une non-infériorité du stent ORSIRO comparé à XIENCE PRIME en terme de perte tardive intrastent à 9 mois, critère de jugement principal ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). En supériorité, aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes en terme d'échec de revascularisation de la lésion cible (Tableau 2)

Tableau 2 –Résultats de l'essai randomisé BIOFLOW II (rapport intermédiaire).

	ORSIRO	XIENCE PRIME	p
A 9 mois	N=252	N=131	
Perte tardive intrastent (mm)	0,10 $\pm$ 0,32	0,11 $\pm$ 0,29	noninfériorité <0,0001
A 12 mois	N=287	N=148	
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	19 (6,5%)	12 (8,0 %)	supériorité >0,05
Thromboses de stent certaines	0	0	

Les limites méthodologiques du rapport intermédiaire fourni pour l'étude BIOFLOW II sont la méthode de randomisation non détaillée, les suivis angiographiques chez 84% des patients et clinique chez 95% des patients, les différences observées entre les caractéristiques à l'inclusion des deux groupes de patients ainsi que la puissance limitée.

Analyse des études non comparatives BIOFLOW I et BIOFLOW III

BIOFLOW I est une étude pilote de faisabilité non comparative menée dans 2 centres roumains chez des patients ayant une lésion simple *de novo* de longueur ≤ 22 mm (suivi maximal prévu 3 ans). Cette étude a été utilisée pour l'obtention du marquage CE. Au total sur les 30 patients inclus, les résultats portent sur le critère principal angiographique (perte tardive intrastent =0,05 $\pm$ 0,22 mm à 9 mois). A 12 mois de suivi, 1 décès et 2 nouvelles revascularisation de la lésion cible sont rapportés.

BIOFLOW III est une étude observationnelle de cohorte menée dans 43 centres répartis dans 14 pays en Europe (9 français) et au Chili. L'objectif était d'évaluer le stent ORSIRO de longueurs allant de 9 à 30 mm en conditions réelles d'utilisation (suivi maximal prévu de 5 ans). Pour être inclus, les patients devaient être volontaires, éligibles à la double anti-agrégation plaquettaire et avoir une pathologie coronaire symptomatique. Au total, 1 356

⁶ Academic Research Consortium : 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.

patients avec 1 738 lésions ont été inclus entre août 2011 et mars 2012, et 1 291 (97,4%) ont été suivis à 1 an. A l'inclusion, la longueur moyenne des lésions était de 15,8±9,1 mm, le diamètre moyen du vaisseau de référence de 3,0±0,4 mm et 402 (29,6%) des patients inclus étaient diabétiques. A 12 mois, 901 (69,9%) patients suivis étaient sous bithérapie antiagrégante. Les résultats à 12 mois portent sur le critère de jugement principal clinique d'échec de revascularisation de la lésion cible (rassemblant les 1ers événements survenus de type décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage en urgence et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) (cf. tableau 3).

Tableau 3 – Résultats de l'étude observationnelle BIOFLOW III à 1 an de suivi (rapport intermédiaire).

A 12 mois	ORSIRO
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM, pontage, revascularisation de la lésion cible)	67/1 291 (5,1%)
Décès cardiaques	18/1 291 (1,3%)
IDM lié au vaisseau cible	30/1 291 (2,3%)
Revascularisation de la lésion cible	39/1 291 (3,0%)
Pontage en urgence	0
Revascularisation du vaisseau cible	43/1 291 (3,3%)
Thromboses de stent certaines ou probables	6/1 291 (0,4%)
Thromboses de stent certaines	3/1 291 (0,2%)

Les limites de cette étude descriptive sont le risque de biais de sélection lié à l'absence de renseignement sur le nombre de patients ayant refusé de participer à l'étude. Le risque de biais d'attrition est limité (entraînement des équipes prévu a priori, tirage au sort et vérification de 25% des e-CRF, 28 (2%) perdus de vue et 7 retrait de consentement)

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, en 2011, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme ORSIRO distribuées en Europe est estimé à 95 000. Au total, 26 incidents de matériovigilance dont 23 liés à des déplacements de stent, 1 lié à la rigidité du stent, 1 lié à une fracture du stent et 1 à un défaut de gonflage du ballon. Aucun de ces incidents n'a eu lieu en France.

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

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :
Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁷. 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

⁷ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

Les 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^{8,9}.

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^{8,9}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁹. 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 2007¹⁰ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹¹, 2011¹² et 2012¹³.

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-

⁸ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 02-10-2012]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

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

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

¹² ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)¹⁰.

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 ballonnet¹⁰.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁰.

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^{10, 13}.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{10, 13}.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{11, 12}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{13, 14}.

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^{12, 14}.

¹⁴ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

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 lésionnelles¹⁵.

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 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 PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires. Les stents actifs NOBORI, ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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 certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents TAXUS et XIENCE sont recommandés.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents TAXUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents TAXUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

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

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

¹⁵ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 06-06-2013]

¹⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus ORSIRO dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁷ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁸. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études² disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

04.2.4 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

Le stent ORSIRO répond à un besoin déjà couvert.

¹⁷ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁸ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'ORSIRO est suffisant pour son inscription sous nom de marque, sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

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

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

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

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum).

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois¹⁹.

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

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

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

¹⁹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le compareur retenu est le stent à l'évérolimus de la gamme XIENCE.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans l'étude randomisée de non-infériorité, la comparaison ORSIRO vs XIENCE PRIME (stent à l'évérolimus de la gamme XIENCE) montraient à 9 mois une non-infériorité d'ORSIRO concernant un critère angiographique. Les résultats cliniques issus de l'étude de cohorte descriptive étaient concordants avec ceux de l'essai de non-infériorité à 12 mois de suivi.

Dans les lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies (essais randomisés et registre en cours dont notamment l'étude BIOFLOW III).

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est de 5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, environ 50 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les lésions à haut risque de resténose².

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

ANNEXE

Référence	BIOFLOW II – rapport d'étude, analyse intermédiaire à 1 an Biotronik. 12 Month Study report. Biotronik safety and clinical performance of the drug eluting orsiro stent in the treatment of subjects with single de novo coronary artery lesions. Version 1.0 10 oct 2013 Biotronik. Clinical Investigation Plan. BIOFLOW II. Version 2.1 16 nov 2012.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement de juillet 2011 à mars 2011. Suivi prévu jusqu'à fin 2016 (5 ans)
Objectif de l'étude	Comparer le stent enrobé de sirolimus ORSIRO au stent enrobé d'évérolimus XIENCE PRIME dans le traitement des lésions coronaires simples <i>de novo</i> situées sur au plus 2 artères coronaires.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	- <u>Critères d'inclusion</u> - Patients de plus de 18 ans, ischémie cardiaque et/ou examen fonctionnel positif, angor stable ou instable, ou ischémie silencieuse documentée localisée dans le territoire cible de l'artère à revasculariser, lésion unique <i>de novo</i> sténosée $\geq 50\%$ pouvant être couverte par 1 stent dans au plus 2 artères coronaires (longueur de la lésion cible ≤ 26 mm, diamètre de référence du vaisseau cible ≥ 2.25 mm et ≤ 4.0 mm (selon estimation visuelle)). - - <u>Critères de non-inclusion</u> - Infarctus du myocarde de moins de 72h, sténose du tronc commun gauche non protégé (sténose $> 50\%$), lésions plurifocales au moment de la procédure, thrombus dans le vaisseau cible, traitement interventionnel ou chirurgical programmé, lésion cible ostiale, lésion cible sur une branche collatérale de diamètre > 2.0 mm, lésion cible prétraitée par un pontage ou avec un dispositif autre d'un ballon de pré-dilatation, lésion distale ou proximale à la lésion cible qui pourrait nécessiter une revascularisation future, lésion sévèrement calcifiée, fraction d'éjection ventriculaire $\leq 30\%$, traitement immunosuppresseur, allergie connue à la bithérapie anti-plaquettaire, aux produits de contraste ou aux composants de stent coronaire, grossesse, allaitement, fonction rénale défaillante, participation à une autre étude, espérance de vie limitée (< 1 an).
Cadre et lieu de l'étude	24 centres en Europe (8 pays) dont 3 en France
Produits étudiés	ORSIRO stent enrobé de sirolimus <i>versus</i> stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME) Longueurs de stent : ORSIRO entre 9 et 30 mm, XIENCE PRIME entre 8 et 38 mm
Critère de jugement principal	Perte tardive intrastent : différence de diamètre luminale(en mm) entre l'angiogramme de suivi à 9 mois et l'angiogramme post-opératoire au niveau du stent.
Principaux critères de jugement secondaires	Autres critères angiographiques évalués à 9 mois: - Perte tardive intra segment - Resténose binaire : présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrastent et intrasegment - Sténose en % Critères cliniques évalués à 1, 6 et 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans - Echec de revascularisation de la lésion cible regroupant : décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, pontage aorto-coronaire, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - Echec de revascularisation du vaisseau cible regroupant : décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, pontage aorto-coronaire, revascularisation du vaisseau cliniquement documentée - Critère composite : décès, IDM - Décès toutes causes et de cause cardiaque; - IDM en lien avec le vaisseau cible; - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée; - Thromboses de stent certaines (selon la définition Academic Research Consortium²⁰) - Tous événements indésirables graves liés au dispositif
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 440 patients (293 vs 147) ou 352 (234 vs 118) avec un suivi angiographique pour atteindre une puissance de 80 % et une erreur de type I à 0,05
Méthode de randomisation	Non renseignée, stratifiée sur le diabète (2 :1)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal</u> : Analyse en Intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de moyenne entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 0,16 mm.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	458 patients inclus 6 patients n'ont pas pu être traité avec le stent après randomisation et ont été exclus de l'analyse en intention de traiter (5 patients pour des complications durant la procédure et 1 pour retrait de consentement) Ainsi, au total 452 patients ont été traités (298 dans le groupe ORSIRO et 154 dans le groupe XIENCE PRIME)
Durée de suivi	Suivi des patients à 1, 6, 9 et 12 mois et tous les ans jusqu'à 5 ans.

²⁰ Academic Research Consortium : 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.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients*			
		ORSIRO (N=298)	XIENCE PRIME (N=154)	
	Age (ans)	62,7±10,4	64,8±9,2	
	Diabète	84 (28,2 %)	44 (28,6 %)	
	Antécédents			
	Angioplastie	118 (92,2%)	51 (92,7%)	
	Pontage	14 (10,9%)	14 (7,7%)	
	Infarctus du myocarde (IDM)	90 (30,2%)	31 (20,1%)	
	Caractéristiques lésionnelles* (au total 505 lésions pour 546 stents implantés)			
		ORSIRO (N=332 lésions ou 360 stents)	XIENCE PRIME (N=173 lésions ou 186 stents)	
	Longueur du stent (mm)	18,4 ± 6,0	18,0 ± 6,0	
	Diamètre du stent (mm)	2,78 ± 0,49	2,75 ± 0,49	
*différence NS entre les 2 groupes (p>0,05) sauf pour l'âge p=0,03 ; antécédents d'IDM p=0,02 ; antécédents de pontage p=0,01.				
Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidogrel (75 à 150 mg/j) au moins 6 mois (substitution possible avec un autre traitement que clopidogrel). Les sujets du même site doivent recevoir la même durée de traitement. A 6 mois, 239/286 (83,6%) vs 119/147 (81,0%) ont une bithérapie anti-agrégante (p>0,05).				
Un stent additionnel a été ajouté dans les groupes en raison d'un échec d'implantation ou d'une sous-estimation de la longueur de la lésion (23 vs 24).				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	9 mois	ORSIRO (N=252)	XIENCE PRIME (N=131)	p non-infériorité<0,0001 limite sup IC [95%] non renseignée p supériorité >0,05
	Perte tardive intrastent, moy±sd (mm)	0,10±0,32	0,11±0,29	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires à 1 an	1 an	ORSIRO (N=287)	XIENCE PRIME (N=148)	
	Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	19 (6,5%)	12 (8,0%)	
	Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, pontage, nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	27 (9,3%)	15 (10,1%)	
	Décès de cause cardiaque	2 (0,7%)	1 (0,7%)	
	IDM en lien avec vaisseau cible	8 (2,7%)	4 (2,6%)	
	Pontage	0	0	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	10 (3,5%)	7 (4,7%)	
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	19 (6,6%)	10 (6,7%)	
	Thromboses de stent certaines ou probables	0	0	
	*différence NS entre les 2 groupes (p>0,05)			
Commentaires	Etude multicentrique sponsorisée par Biotronik (collecte et analyse des données par un comité indépendant). Suivi angiographique à 9 mois chez 385/458 patients (84,1%). Suivi clinique complet chez 435/458 (94,9%) (287 vs 148). Les perdus de vue et retrait de consentement avant le 12ième mois de suivi concernent 17/458 (25%) patients (11 vs 6). Les 6 patients restant sont ceux n'ayant pas reçu de stent après randomisation. Pas de résultats rapportés sur la borne supérieure du seuil de non infériorité. Résultats non rapportés en analyse per protocole sur le critère de jugement principal.			