

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

01 juillet 2014

CONCLUSIONS

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

Demandeur : **B Braun Medical SAS (France)**

Fabricant : **B Braun Melsungen (Allemagne)**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur à l'exception des références de diamètre 2 mm pour lesquelles la Commission a considéré qu'elles devaient être exclues de la procédure de remboursement.

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).

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

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

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

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	-autres stents actifs de dernière génération déjà pris en charge (XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY)
Amélioration du SA :	<i>Lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :</i> ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge des gammes XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY <i>Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</i> ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge des gammes XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les données ne sont pas spécifiques au stent COROFLEX ISAR. Elles évaluent ISAR, un stent de génération antérieure dans la gamme différant de COROFLEX ISAR uniquement par le métal composant sa plate-forme. Elles concernent l'essai de non-infériorité ISAR TEST 5 comparant ISAR à un stent actif de dernière génération enrobé de zotarolimus et composé d'un polymère non érodable (ENDEAVOR RESOLUTE). Les résultats concernaient le critère principal à 1 an (critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Ils ne montraient pas de différence entre les groupes comparés (258/2 002 (13,1%) vs 132/1 000 (13,5%) ; p non-infériorité=0,006 ; p supériorité>0,05). Le nombre de cas de thromboses de stents définies comme certaines ou probables était de 22 (1,1%) dans le groupe ISAR vs 11 (1,2%) dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE (p>0,05). La Commission considère que les données fournies sont extrapolables au stent COROFLEX ISAR.
---------------------	---

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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. 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 (essai ISAR TEST FLEX et registre COROFLEX ISAR).
Population cible :	De l'ordre de 55 000 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 COROFLEX ISAR existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur du stent						
		9 mm	14 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
Diamètre du stent	2,0mm	5028700	5028710	5028720	5028730	5028740	5028764	5028765
	2,25mm	5028701	5028711	5028721	5028731	5028741	5028750	5028766
	2,5 mm	5028702	5028712	5028722	5028732	5028742	5028751	5028760
		8 mm	13 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
	2,75 mm	5028703	5028713	5028723	5028733	5028743	5028767	5028768
	3,0 mm	5028704	5028714	5028724	5028734	5028744	5028752	5028761
	3,5 mm	5028705	5028715	5028725	5028735	5028745	5028753	5028762
	4,0 mm	5028706	5028716	5028726	5028736	5028746	5028754	5028763

01.2 CONDITIONNEMENT

-unitaire et stérile.

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne 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) ».

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<3mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

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 Dekra (n°0124), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Le système COROFLEX ISAR se compose de trois éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage à base d'alliage chrome-cobalt L605) ;
- Le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à une matrice de probucol qui imprègne la surface externe de la plate-forme côté abluminal;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme existe en 2 design différents selon le diamètre des stents. Il s'agit de Coroflex Blue Neo pour les références de plus de 2,5 mm de diamètre (9 anneaux par rangée et épaisseur de 60 µm) et de Coroflex Blue Ultra pour les références d'au plus 2,5 mm de diamètre (6 anneaux par rangée et épaisseur de 50 µm).

Le sirolimus associé au probucol excipient lipophile forme un mélange à 0,7% (chacun des composants est en quantité égale ratio 1 :1). Ce mélange adhérent à la surface microporeuse libère progressivement sur 90 jours le sirolimus dans le vaisseau où il est implanté (concentration du sirolimus de 120 µg/cm², du probucol de 120 µg/cm²).

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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

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

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

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

03.5 ACTE(S)

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

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

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif¹, 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 NON SPECIFIQUES

Les données disponibles regroupent deux essais ISAR TEST 2² et ISAR TEST 5³ qui n'évaluent pas le stent COROFLEX ISAR faisant l'objet de la demande mais une version de stent antérieure dans la gamme (stent ISAR). Les différences entre COROFLEX ISAR et

¹ 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]

² Byrne RA, Mehilli J, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M *et al.* A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J.* 2009; 30:923-31.

Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Pinieck S *et al.* 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:2536-43.

³ Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J *et al.* Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation.* 2011; 124:624-32.

ISAR portent uniquement sur le métal de la plate-forme (plate-forme de ISAR en acier inoxydable vs plate-forme de COROFLEX en alliage chrome-cobalt).

Réalisés dans les 2 mêmes centres en Allemagne mais à des périodes différentes (respectivement, entre 2006 et 2008 et entre 2008 et 2010), l'objectif de ces 2 études étaient de comparer l'efficacité et la sécurité du stent ISAR avec des stents actifs utilisant des polymères non biorésorbables. Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient identiques entre les 2 essais. Ils concernaient des patients ayant des symptômes ischémiques impliquant des lésions *de novo* sténosées à plus de 50% des artères coronaires natives en dehors de lésions complexes (comme la sténose du tronc commun ou les greffons).

L'essai ISAR TEST 2 était un essai de supériorité portant sur un critère principal angiographique (la resténose binaire intrasegment) au moment du suivi angiographique programmé (entre 6 et 8 mois). Les résultats d'ISAR TEST 2 ne sont pas retenus par la Commission car cet essai évalue le stent ISAR dont le revêtement contient une résine, cette dernière n'étant pas un élément composant COROFLEX ISAR.

L'essai ISAR TEST 5 était un essai de non-infériorité comparant le stent ISAR sans résine à ENDEAVOR RESOLUTE, stent actif de dernière génération au zotarolimus (diamètres de stents utilisés compris entre 2,0 à 4,0 mm). Le critère principal était un critère clinique composite à 1 an regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (seuil de non-infériorité fixé à 3%). Les critères secondaires regroupaient les décès (toutes causes ou d'origine cardiaque), les infarctus du myocarde (IDM) et les revascularisations cliniquement documentées (de la lésion cible ou du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent (certaines ou probables selon la définition de l'Academic Research Consortium⁴). La durée de la bithérapie anti-agrégante recommandée était d'au moins 6 mois.

Les résultats de l'essai ISAR TEST 5 sont rapportés dans le tableau 2. Les 3 002 patients inclus (2 002 vs 1 000) avaient un âge moyen de 68 ans et 575 (29%) étaient diabétiques. Environ 2 513 (84%) avaient une atteinte pluritronculaire. Le nombre moyen de lésions traitées par patient était de 1,46 et 1 093 (36,4%) patients recevant un stent pour une atteinte multilésionnelle. La principale limite de cet essai consiste en l'évaluation d'un stent qui n'est pas celui faisant l'objet de la demande.

Tableau 2—Résultats de l'essai ISAR TEST 5 comparant le stent ISAR sans résine à un stent actif de dernière génération avec polymère non biorésorbable.

Critères de jugement		ISAR sans résine	ENDEAVOR RESOLUTE	Risque [IC 95%]
A 1 an		N=2 002	N=1 000	p
Principal	Critère clinique composite (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	258 (13,1%)	132 (13,5%)	0,97 [0,78-1,19] p non infériorité=0,006
	Décès de causes cardiaques	37 (1,9%)	18 (1,8%)	1,02 [0,58-1,80]
	IDM en lien avec le vaisseau cible	49 (2,4%)	28 (2,8%)	0,87 [0,55-1,39]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	200 (10,3%)	100 (10,4%)	0,99 [0,78-1,26]
	Thromboses de stent certaines/probables	22 (1,1%)	12 (1,2%)	0,91 [0,54-1,84]

IDM : infarctus du myocarde

Il est à noter que deux études portant spécifiquement sur COROFLEX ISAR sont à venir. Il s'agit d' :

- un essai randomisé ISAR TEST FLEX comparant le produit à RESOLUTE INTEGRITY;
- un registre COROFLEX ISAR portant sur des données d'efficacité ou de sécurité à 9 mois (nombre de patients prévus au protocole=2 000).

⁴ Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

La Commission considère que les données fournies concernant ISAR (stent de génération antérieure dans la gamme) sont extrapolables au stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR et qu'elles montrent son intérêt 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 pronostic⁵. 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 optimal⁵

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 sublinguale⁵

- 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).

⁵ 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]

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^{6,7}.

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^{6,7}.

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 coronaire⁷. 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 2007⁸ et de la société européenne de cardiologie en 2007⁹, 2011¹⁰ et 2012¹¹.

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)⁸.

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 ballonnet⁸. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁸.

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^{8,11}.

⁶ 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]

⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁰ 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.

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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)^{8, 11}.

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^{9, 10}.

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^{10, 12}.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{8, 10}.

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 lésionnelles¹³.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes avec polymère non érodables de 1^{ère} génération (ENDEAVOR, TAXUS) et 2^{nde} génération (PROMUS, XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ainsi qu'avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI et ORSIRO). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE.

¹² ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹³ 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]

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs des gammes avec polymère non érodables de 1^{ère} génération (ENDEAVOR, TAXUS) et 2^{nde} génération (PROMUS, XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ainsi qu'avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents TAXUS, PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents PROMUS et XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

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

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

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

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

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 français¹⁵ 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 ans¹⁶. 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 études¹ 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 COROFLEX ISAR a un intérêt de santé publique.

Le stent COROFLEX ISAR répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de COROFLEX ISAR 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 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**

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

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

certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde 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 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 suivantes :

		Longueur du stent						
		9 mm	14 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
	2,25mm	5028701	5028711	5028721	5028731	5028741	5028750	5028766
	2,5 mm	5028702	5028712	5028722	5028732	5028742	5028751	5028760
		8 mm	13 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
	2,75 mm	5028703	5028713	5028723	5028733	5028743	5028767	5028768
	3,0 mm	5028704	5028714	5028724	5028734	5028744	5028752	5028761
	3,5 mm	5028705	5028715	5028725	5028735	5028745	5028753	5028762
	4,0 mm	5028706	5028716	5028726	5028736	5028746	5028754	5028763

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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois¹⁷.

-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 ;

¹⁷ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le compareur retenu est les autres stents actifs déjà pris en charge de dernière génération utilisant un polymère non érodable. Il s'agit des stents des gammes XIENCE, PROMUS, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY.

06.2 NIVEAU(x) D'ASA

Dans l'étude randomisée de non-infériorité, la comparaison du stent COROFLEX ISAR vs ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) ne montrait pas de différence en termes d'évènements cardiaques majeurs à 12 mois.

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 des gammes XIENCE, PROMUS, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport par rapport aux stents des gammes XIENCE, PROMUS, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques (essai ISAR TEST FLEX et registre COROFLEX ISAR).

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est de 5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, environ 55 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les lésions à haut risque de resténose comprenant les lésions pluritronculaires¹.

La population cible susceptible de recevoir un stent COROFLEX ISAR dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 55 000 patients par an.

ANNEXE

Référence	ISAR-TEST 5 Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J <i>et al.</i> Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. Circulation. 2011; 124:624-32.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, bicentrique, randomisé
Date et durée de l'étude	Recrutement de Février 2008 à Aout 2009. Suivi à 1 an prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer, l'efficacité et la sécurité d'un stent sans polymère enrobé de sirolimus (ISAR) avec un stent au zotarolimus.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant des symptômes ischémiques ou preuve d'une ischémie myocardique (sténose $\geq 50\%$) impliquant des lésions <i>de novo</i> d'une artère coronaire native. <u>Critères de non-inclusion</u> Tronc commun gauche, greffon, choc cardiogénique, allergie connue aux traitements de l'étude, grossesse, participation à une autre étude du même type, espérance de vie limitée.
Cadre et lieu de l'étude	2 centres en Allemagne (identiques à ceux de l'étude ISAR TEST 2)
Produits étudiés	Stent sans polymère enrobé de sirolimus (ISAR) <i>versus</i> stent avec polymère enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE). Bras ISAR : diamètres de stents utilisés de 2,0 à 3,5 mm ; longueurs de stents de 8 à 25 mm Bras ENDEAVOR RESOLUTE : diamètres de stents utilisés de 2,25 à 4,0 mm ; longueurs de stents de 8 à 30 mm
Critère de jugement principal	Critère clinique composite lié au dispositif à 1 an regroupant les critères suivants : décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à 1 mois. Critères angiographiques entre 6 et 8 mois: - Resténose binaire intrasegment: présence d'une sténose de plus de 50 % du diamètre intrasegment (± 5 mm du stent) - Perte tardive intrastent : différence de diamètre luminale au niveau du stent entre l'angiogramme de suivi et l'angiogramme post-opératoire. Critères cliniques évalués à 1 et 12 mois: - Décès (toutes causes et de cause cardiaque); - IDM (avec et sans lien avec le vaisseau cible); - Revascularisations cliniquement documentées (de la lésion et du vaisseau cible); - Thromboses de stent (certaines ou probables selon la définition de l'Academic Research Consortium¹⁸)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 2783 patients (1 855 vs 928) pour atteindre une puissance de 80 % et une erreur de type I à 0,05. Afin de prendre en compte les perdus de vus, nombre de sujet revu à 3 000 patients.
Méthode de randomisation	Par enveloppes scellées, stratifiée sur le centre (2 : 1)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse en Intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 3,0 %. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u> La supériorité est directement recherchée. <u>Analyses en sous-groupes</u> prévues au protocole : age, sexe, diabète, diamètre du vaisseau.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Sur les 3 986 patients examinés pour l'étude, 984 ont été exclus (716 répondant aux critères de non inclusion et 268 refus de participation). Au total, 3 002 patients ont été inclus (2 002 patients (2 912 lésions) vs 1 000 patients (1 479 lésions)). 2 945 (98,1%) patients analysés pour le suivi clinique à 1 an (1 959 vs 986) 2 292 (76,5%) analysés pour le suivi angiographique (1 536 vs 756)
Durée de suivi	Suivi clinique des patients à 1 et 12 mois par téléphone ou visite médical. Angiographie programmée entre 6 et 8 mois

¹⁸ 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*			
		ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	
		(N=2 002)	(N=1 000)	
	Age (moy±sd, ans)	67,7±11,2	68,1±10,8	
	Diabète (n,%)	575 (28,7 %)	295 (29,5 %)	
	Antécédents (n,%)			
		Pontage	188 (9,4%)	96 (9,6%)
		Infarctus du myocarde (IDM)	586 (29,3%)	299 (29,9%)
	Atteinte pluritronculaire (n,%)	1 658 (82,3%)	855 (85,5%)	
	Caractéristiques lésionnelles*			
		ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	
		(N=2 912)	(N=1 479)	
	Bifurcation (n,%)	798 (27,4%)	427 (28,9%)	
	Occlusion chronique (n,%)	174 (6,0%)	76 (5,1%)	
Longueur du stent (moy±sd, mm)	16,4 ± 9,6	16,9 ± 10,0		
Diamètre du stent (moy±sd, mm)	2,78 ± 0,50	2,80 ± 0,50		
Longueur stentée (moy±sd, mm)	25,9 ± 12,2	26,8 ± 12,4		
*différence NS entre les 2 groupes (p>0,05) excepté pour la longueur stenté p=0,01.				
Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidogrel (75 à 150 mg/j) au moins 6 mois.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an	ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	Risque
		(N=2 002)	(N=1 000)	[IC 95%]
	Critère clinique composite lié au dispositif (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté)	258 (13,1 %)	132 (13,5 %)	p non inf=0,006 0,97 [0,78-1,19]
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an	ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	Risque
		(N=2 002)	(N=1 000)	[IC 95%]
	Décès de causes cardiaques	37 (1,9%)	18 (1,8%)	1,02 [0,58-1,80]
	IDM en lien avec vaisseau cible	49 (2,4%)	28 (2,8%)	0,87 [0,55-1,39]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	200 (10,3%)	100 (10,4%)	0,99 [0,78-1,26]
	Décès toute cause	71 (3,6%)	47 (4,7%)	0,75 [0,52-1,08]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	289 (14,9%)	149 (15,4%)	0,95 [0,78-1,16]
	IDM	78 (3,9%)	38 (3,8%)	1,02 [0,69-1,51]
	Thromboses de stent probables ou certaines	22 (1,1%)	12 (1,2%)	0,91 [0,45-1,84]
	dont certaines	10 (0,5%)	4 (0,4%)	1,24 [0,39-3,97]
Commentaires	Etude bicentrique (collecte et analyse des données par des comités indépendants).			
	Randomisation par enveloppes scellées.			
	Caractère en ouvert ou en aveugle non renseigné.			
	Refus de participation non explicité chez 268 (6,7%) des 3 986 patients inclus			
	Implantation du même stent en cas de lésions multiples.			
	Suivi angiographique chez 76,3 % patients de l'étude, pas de différence significative entre les groupes comparés en terme de resténose binaire ou de perte tardive (résultats non rapportés).			
	Choix du seuil de non-infériorité argumenté.			
Résultats non rapportés en analyse per protocole.				
Limite supérieure de l'intervalle de confiance pour la non-infériorité non renseignée.				