

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juin 2020

Faisant suite à l'examen du 21/04/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/05/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16/06/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/06/2020.

CONCLUSIONS

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

Demandeur : **BIOTRONIK France SAS** (France)

Fabricant : **BIOTRONIK AG** (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (Cf. page 3)

Indications
retenues :

Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de *novο* d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

Situations particulières : Après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- **Lésions pluritronculaires de *novο* d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre** lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- **Sténose du tronc commun non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- **Occlusion coronaire totale** de plus de 72 heures ;

	– Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Les comparateurs retenus sont les autres stents coronaires actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude BIOSTEMI, multicentrique (10 centres en Suisse), contrôlée (ORSIRO versus XPEDITION/XIENCE ALPINE) randomisée de supériorité chez des patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (ou SCA STEMI) totalisant 1300 patients. Le critère de jugement principal était le TLF (taux d'échec de revascularisation de la lésion cible) à 12 mois ; – L'étude BIORESORT à 1 an et ses résultats à 2 et à 3 ans qui était multicentrique (4 centres aux pays bas) contrôlée (ORSIRO et SYNERGY versus RESOLUTE INTEGRITY) randomisée, de non-infériorité totalisant 3514 patients. Le critère de jugement principal était le TVF (taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois ; – L'étude BIOFLOW IV multicentrique, internationale, contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME et XPEDITION) randomisée de non-infériorité totalisant 575 patients. Le critère de jugement principal était le TVF (taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois ; – Les résultats à 5 ans et en sous-groupe de l'étude BIOFLOW III qui était une étude observationnelle de cohorte multicentrique internationale sur 1356 patients ; – Le registre italien de BIOFLOW III qui était une étude satellite de BIOFLOW III réalisée dans 18 centres en Italie sur 601 patients ; – Les résultats dans 2 sous-groupes à 5 ans (petits vaisseaux et vaisseaux larges) de l'étude BIOSCIENCE qui était une étude contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME/XPEDITION) randomisée, de non-infériorité, en simple aveugle, menée dans 9 centres suisses sur 2129 patients.
---------------------	--

<p>Éléments conditionnant le SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). – La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. – La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique. – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) à • 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) à • 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).
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> – 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent ORSIRO. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent ORSIRO peut être estimée à 189 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2017.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription (niveau d'ASA) sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

	Longueurs (mm)								
Ø (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.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes : Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions *de novo* d'une artère coronaire native \geq à 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

Sont inclus les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

- Situations particulières : Après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :
 - Lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives \geq à 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;

- Sténose de tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation de la notice du marquage CE. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents coronaires actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent ORSIRO a été évalué pour la première fois par la Commission **en février 2014**¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à **l'arrêté du 29/08/2014**² (Journal officiel du 03/09/2014).

En avril 2015³, la commission a octroyé un service attendu suffisant pour l'extension des indications à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. La modification des conditions d'inscription fait suite à **l'arrêté du 18/07/2016**⁴ (Journal officiel du 23/07/2016).

La dernière évaluation d'ORSIRO date du **23 avril 2019**⁵. La commission avait octroyé un service rendu suffisant à la demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la LPPR dans les indications définies dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018⁶. La modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription fait suite à **l'arrêté du 12/07/2019**⁷ (Journal officiel du 16/07/2019) : Endoprothèse coronaire, stent lib. Sirolimus,

¹ Avis de la commission du 25 février 2014 relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2014 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_\(4560\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_(4560)_avis.pdf)

² Arrêté du 29 août 2014 portant inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ORSIRO de la société BIOTRONIK au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029417561&categorieLien=>

³ Avis de la commission du 21 avril 2015 relatif à ORSIRO endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2015 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4863_ORSIRO_21_avril_2015_\(4863\)_avis%20caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4863_ORSIRO_21_avril_2015_(4863)_avis%20caviarde.pdf)

⁴ **Arrêté du 29 août 2014** portant inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ORSIRO de la société BIOTRONIK au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029417561&categorieLien=>

⁵ **Avis de la commission du 23 avril 2019** relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5894_ORSIRO_23_avril_2019_\(5894\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5894_ORSIRO_23_avril_2019_(5894)_avis_occultation.pdf)

⁶ Haute Autorité de Santé. **Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires**. Saint-Denis La Plaine : HAS à mai 2018 <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 15/01/2019]

⁷ **Arrêté du 12 juillet 2019** portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription des endoprothèses coronaires (stent) enrobée de sirolimus ORSIRO de la société BIOTRONIK France inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038766822&categorieLien=id> DERNIERE CONSULT : 28/10/2019

Biotronik, ORSIRO, diam 2,25 à 2,50 à 2,75 à 3,00 à 3,50 à 4,00 (codes LPP : 3195843 à 3139655 à 3116507 à 3168384 à 3148588 à 3164828).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Pays Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le stent ORSIRO se compose des 4 éléments suivants :

- La plate-forme métallique (alliage chrome-cobalt 605L) recouverte d'un enrobage de carbure de silicium amorphe ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique (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.

La plateforme présente 2 épaisseurs de maille différentes en fonction du diamètre (épaisseur de maille de 60 µm pour les références de 2,25 à 3 mm de diamètre et de 80 µm pour les références de 3,5 à 4 mm de diamètre).

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 (PRO KINETIC energy) recouvert de carbure de silicium (PROBIO) reste au contact de la paroi vasculaire.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale in situ).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif ORSIRO qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁸ 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 les chapitres 04.02.04.01 « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et 04.02.04.03 « Autres actes thérapeutiques sur les artères coronaires » (tableau 2 ci-dessous : version 61 applicable au 01/01/2020).

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2018
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 434
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 664
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35 401
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	20 811
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	106 908
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 783
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5 990
Total		184 991

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En février 2014, la Commission a attribué un service attendu suffisant au stent ORSIRO dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose des artères coronaires natives, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base des éléments suivants (données spécifiques) :

- Un essai randomisé multicentrique de non-infériorité BIOFLOW II 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

⁸Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. [\[Lien\]](#)

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. [\[Lien\]](#)

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel à 16 avril 2009. [\[Lien\]](#)

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. [\[Lien\]](#)

Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris: ministère de la Santé et des sports à 2009. [\[Lien\]](#) [liens consultés le 24/12/2019]

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 au 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.

En avril 2015³, la commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant pour l'extension des indications à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base des éléments suivants (données spécifiques) :

- Un essai randomisé de non-infériorité ainsi qu'une étude observationnelle non comparative rapportant des analyses en sous-groupes. L'essai BIOSCIENCE qui incluait dans 9 centres suisses, 2 119 patients tout venant avait pour objectif de démontrer la non-infériorité (avec une marge de non-infériorité de 3,5%) d'ORSIRO comparé à des stents à l'évérolimus avec polymère non biorésorbable. L'étude observationnelle BIOFLOW III qui incluait en conditions réelles d'utilisation dans 43 centres, 1 356 patients volontaires avec 1 291 (97,4%) suivis à 1 an. Le critère de jugement principal était dans les 2 études un critère clinique composite évalué à 1 an.

Dans son dernier avis du 23 avril 2019, la Commission avait octroyé un service rendu suffisant concernant le renouvellement et les modifications des conditions d'inscription pour la mise en conformité des indications avec le rapport technologique d'évaluation des endoprothèses publié en mai 2018 sur la base des éléments spécifiques suivants :

- Les résultats à 5 ans de l'étude suisse, randomisée : BIOSCIENCE dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients « tout venant ». Le critère de jugement principal était le taux de TLF (Target Lesion Failure) à 12 mois.
- Les résultats à 5 ans de l'étude européenne, randomisée : BIOFLOW II dont l'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE PRIME. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois.
- Les résultats à 1 an et 2 ans de l'étude internationale, randomisée de non-infériorité (marge de 3,85%) BIOFLOW V dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients ayant au plus 3 lésions de novo ou resténotiques des artères coronaires natives. Le critère de jugement principal était le taux de TLF à 12 mois.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

La publication de Schapiro et al. 2019⁹ fournie par le demandeur n'a été pas retenue car ses données, incluses dans le rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018 sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents)¹⁰ ont déjà été analysées dans le dernier avis du 23 avril 2019⁵.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

8 études spécifiques à ORSIRO ont été fournies par le demandeur :

⁹ Shapiro-Dufour E, Tricotel A, Slama MS, Ducimetière P, Trinh-Duc A, Sichel C *et al.* Major ischemic and bleeding risks following current drug-eluting stent implantation: Are there differences across current drug-eluting stent types in real life?. Arch Cardiovasc Dis août-sept 2019; 112 (8-9):469-484.

¹⁰ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 13/09/2019]

① L'étude **BIOSTEMI** (Iglesias JF *et al.* 2019)¹¹ ainsi que son protocole¹² et son rapport d'étude¹³ qui était une étude prospective, multicentrique (10 centres en Suisse), contrôlée (ORSIRO versus XPEDITION/XIENCE ALPINE) randomisée de supériorité totalisant 1300 patients inclus entre avril 2016 et mars 2018 ;

② L'étude **BIORESORT** (Von Birgelen C *et al.* 2016¹⁴) à 1 an et ses résultats à 2 et à 3 ans (respectivement publiés par Kok MM *et al.* 2018¹⁵ et Buiten RA *et al.* 2019¹⁶) de l'étude qui prospective, multicentrique (4 centres aux pays bas) contrôlée (ORSIRO et SYNERGY versus RESOLUTE INTEGRITY) randomisée, de non-infériorité totalisant 3514 inclus entre décembre 2012 et août 2014 ;

③ L'étude **BIOFLOW IV** (Saito S *et al.* 2019¹⁷) multicentrique, internationale, contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME/XPEDITION) randomisée de non-infériorité totalisant 575 patients inclus entre février 2014 et janvier 2015 ;

④ L'étude **BIOFLOW III** : résultats à 5 ans et en sous-groupe (Waltenberger J *et al.* 2019¹⁸) de l'étude qui était observationnelle de cohorte multicentrique internationale sur 1356 patients ;

⑤ Le **registre italien BIOFLOW III** (Bartorelli AL *et al.* 2019¹⁹) qui était une étude satellite de BIOFLOW III réalisée dans 18 centres en Italie sur 601 patients ;

⑥ L'étude **BIOSCIENCE** qui était une étude contrôlée (ORSIRO versus X PRIME/XPEDITION) randomisée, de non-infériorité, en simple aveugle, menée dans 9 centres suisses sur 2129 patients :

- résultats à 2 ans (Zbinden R *et al.* 2019²⁰),
- résultats à 5 ans (Pilgrim *et al.* 2018) et

¹¹ Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I *et al.* Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. *Lancet* 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31877-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31877-X).

¹² Clinical study protocol, version 5 du 11/05/2016. A randomized multi-center comparison of an ultra-thin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent for patient with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (BIOSTEMI trial).

¹³ Statistical analysis plan, BIOSTEMI trial. randomized multi-center comparison of an ultra-thin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent for patient with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. CTU project number:458. Version 1.0 13/01/2017. Authored by: A. Karagiannis, D. Heg.

¹⁴ Von Birgelen C, Kok MM, Van Der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, *et al.* Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 Nov 26;388(10060):2607-2617.

¹⁵ Kok MM, Zocca P, Buiten RA, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Hartmann M, Stoel MG, van Houwelingen G, Linssen GCM, Doggen CJM, von Birgelen C. **Two-year clinical outcome** of all-comers treated with three highly dissimilar contemporary coronary drug-eluting stents in the randomised BIO-RESORT trial. *EuroIntervention* 2018 Oct 20;14(8):915-923. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00336.

¹⁶ Buiten RA, Ploumen EH, Zocca P, Doggen CJM, Danse PW, Schotborgh CE, *et al.* Thin, Very Thin, or Ultrathin Strut Biodegradable or Durable Polymer-Coated Drug-Eluting Stents: **3-Year Outcomes** of BIO-RESORT. *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Sep 9;12(17):1650-1660.

¹⁷ Saito S, Tölg R, Witzensbichler B, Haude M, Masotti M, Salmeron R, *et al.* A Randomized, Intercontinental, Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of the Orsiro Sirolimus Eluting Stent in the Treatment of Subjects with de novo Coronary Artery Lesions BIOFLOW IV - Primary Outcome Target Vessel Failure at 12 Months. *EuroIntervention*. 2019 Jun 25. pii: EIJ-D-18-01214.

¹⁸ Waltenberger J, Brachmann J, van der Heyden J, Richardt G, Fröbert O, Seige M, *et al.* [Five-year results of the BIOFLOW-III Registry: Real-world experience with a biodegradable polymer sirolimus-eluting stent](#). *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Mar 15. pii: S1553-8389(19)30166-6.

¹⁹ Bartorelli AL, Versaci F, Briguori C, Tomai F, Aprigliano G, Poli A, *et al.* The BIOFLOW-III Italian Satellite Registry: 18-month results of the Orsiro stent in an all-comer high-risk population. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Jul;20(7):464-470.

²⁰ Zbinden R, Piccolo R, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Muller O, *et al.* Ultrathin Strut Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent Versus Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Revascularization: 2-Year Results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003255 doi:10.1161/JAHA.116.003255.

- résultats dans 2 sous-groupes à 5 ans (petits vaisseaux et vaisseaux larges) (Iglesias *et al.* 2019²¹) ;

⑦ L'étude **BIOFLOW II** : résultats à 5 ans (Lefèvre T *et al.* 2018²²) de l'étude qui était européenne, contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME) randomisée de non-infériorité ;

⑧ L'étude **BIOFLOW V** : résultats à 1 et 2 ans (respectivement Kandzari DE *et al.* 2017²³ et Kandzari DE *et al.* 2018²⁴) de l'étude qui était multicentrique, contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME) randomisée, de non-infériorité.

Parmi ces 8 études, nous n'avons pas retenu :

- Les **résultats à 5 ans de l'étude BIOFLOW II** et les **résultats à 1 et à 2 ans de l'étude BIOFLOW V** car elles avaient déjà été décrites dans les précédents avis de la Commission du 23/04/2019 ;

- Les **résultats à 2 ans et à 5 ans de l'étude BIOSCIENCE** car les résultats à 5 ans étaient déjà décrits dans l'avis du 23/04/2019 et que les résultats à 2 ans ne remettaient pas en cause les résultats à 1 an et 5 ans déjà décrits. Seuls les résultats dans les 2 sous-groupe à 5 ans ont été retenus.

➤ Etude BIOSTEMI

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (10 centres en Suisse), contrôlée, randomisée, en simple aveugle, de supériorité qui totalisait 1300 patients inclus entre avril 2016 et mars 2018.

L'objectif principal était de comparer la sécurité et l'efficacité du stent ORSIRO (à maille ultrafine) aux stents de la gamme XIENCE (à maille fine) chez des patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (STEMI) admis à l'hôpital pour une première angioplastie.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois (critère composite associant décès cardiaque, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée).

Le calcul du nombre de sujet reposait sur une hypothèse de supériorité d'ORSIRO par rapport à XIENCE. Dans le modèle bayésien utilisé, il était assumé une probabilité a priori de 0,6 sur le critère de jugement principal, de 7% dans le groupe XIENCE et de 4,2% dans le groupe ORSIRO basée sur les résultats de l'analyse du sous-groupe STEMI de l'étude BIOSCIENCE²⁵. La supériorité du stent ORSIRO par rapport à XIENCE était considérée comme atteinte si la probabilité a posteriori pour que RR soit inférieur à 1 était d'au moins 0,975. Pour démontrer cette hypothèse, 1250 sujets étaient nécessaires avec une puissance d'au moins 80% et un taux de sortie d'étude de 5%.

Résultats

²¹ Iglesias JF, Heg D, Roffi M, Tüller D, Noble S, Muller O *et al.* Long-term effect of ultra-thin-strut versus thin-strut drug-eluting stent in patients with small vessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008024.

²² Lefèvre T, Haude M, Neuman FJ, Stangl K, Skurk K, Slagboom T. Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus eluting stent : 5 years outcome of the randomised BIOFLOW II trial. *Cardiovasc inter* 2018 May 28 ; 11 (10) :995-1002.

²³ Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM *et al.* Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet* August 26 2017; 390, No. 10105: 1843–1852.

²⁴ Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, Massaro JJ, Garcia-Garcia HM, Bennett J *et al.* Ultrathin Bioresorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 25;72(25):3287-3297.

²⁵ Pilgrim T *et al.* Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus eluting stent versus durable polymer everolimus eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE) : a randomised, single blind, non-inferiority trial. Publication en ligne. *Lancet* 2014; 384: 211-22.

Au total 1300 patients (1623 lésions) ont été randomisés dans l'étude BIOSTEMI :

- 649 (816 lésions) dans le groupe ORSIRO
- 651 (806 lésions) dans le groupe des stents XIENCE

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 62,2 ans (11,8) dans le groupe ORSIRO et de 63,2 ans (11,8) dans le groupe des stents XIENCE. 49% (400) des patients avaient une occlusion totale dans le groupe ORSIRO et 55% (443) dans le groupe des stents XIENCE et 36% (292) dans le groupe ORSIRO et 40% (321) dans le groupe XIENCE avaient des petits vaisseaux <3mm.

✓ Critère de jugement principal :

Le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 1 an*

Analyse ITT, A 1 an	ORSIRO n = 649	XIENCE** n = 651	Différence RR (95% ICr [§])	Probabilité de supériorité bayésienne a posteriori Avec « prior informatif »
TLF *	25 (4%)	36 (6%)	-1,6% 0,59 (0,37- 0,94)	0,986 > 0,975
				<u>Sans « prior informatif »</u>
TLF	25 (4%)	36 (6%)	0,69 (0,41- 1,15)	0,923 < 0,975

* décès cardiaque, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée

** XIENCE XPEDITION et XIENCE ALPINE

§ : Intervalle de crédibilité bayésien

Les critères relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Commentaires : Cette étude rapporte une différence de 2% entre le stent ORSIRO et les stents de la gamme XIENCE, sur le critère de jugement principal : taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative (probabilité de supériorité bayésienne a posteriori=0,923 < 0,975) lorsque le « prior informatif » n'est pas inclus dans l'analyse, ce qui montre l'influence de l'a priori sur le résultat. De plus, la pertinence clinique de la différence entre les groupes n'est pas démontrée et cette étude concerne uniquement une population de patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST ou SCA STEMI.

Les taux de succès du dispositif et de la procédure ne sont pas renseignés alors qu'ils étaient décrits comme critère de jugements secondaires devant être analysés.

➤ Etude BIORESORT

Il s'agit des résultats à 1 an, 2 et 3 ans d'une étude prospective, multicentrique (4 centres aux Pays-Bas) contrôlée randomisée de non-infériorité qui totalisait 3514 inclus entre décembre 2012 et août 2014.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité des stents à élution de sirolimus (ORSIRO), et d'évérolimus (SYNERGY) par rapport au stent à élution de zotarolimus (RESOLUTE) chez des patients "tout venant" candidat à une angioplastie. Les patients inclus avaient un syndrome coronaire de tout type, des lésions de novo et de resténose.

Le critère d'évaluation principal était le taux d'échec de la revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 12 mois (critère composite de sécurité comprenant décès cardiaque ou infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et d'efficacité comprenant la revascularisation du vaisseau cible).

Résultats :

Trois groupes de patients ont été analysés (N=3514 correspondants à 4663 lésions) :

- Groupe ORSIRO (sirolimus) : 1551 patients
- Groupe SYNERGY (évérolimus) : 1532 patients
- Groupe RESOLUTE INTEGRITY (zotarolimus) : 1580 patients

✓ Critère de jugement principal :

Le taux d'échec de la revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 1 an*

Analyse ITT A 1 an	ORSIRO n = 1169	RESOLUTE INTEGRITY n = 1173	Différence de risque absolu (95% IC)	Limite supérieure de 95% IC, unilatéral, p log rank
TVF	55 (5%)	63 (5%)	- 0,7% (-2,4 à 1,1)	0,8% Pnon-inf<0,0001

Analyse PP A 1 an	ORSIRO n = 1144	RESOLUTE INTEGRITY n = 1147	Différence de risque absolu (95% IC)	Limite supérieure de 95% IC, unilatéral, p log rank
TVF	53 (4,7%)	62 (5,4%)	-0,7% (-2,6 à 1,0)	0,8% Pnon-inf<0,0001

* décès cardiaque ou infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et la revascularisation du vaisseau cible

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires et notamment **les résultats à 2 et 3 ans** sont détaillés en annexe.

Commentaires : Cette étude rapportait la non-infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY sur le critère composite échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 12 mois sur la population en intention de traiter et était confirmée sur la population en per-protocole avec une perte d'efficacité consentie de 3,5% justifiée²⁶.

➤ **Etude BIOFLOW IV**

BIOFLOW IV était une étude prospective, multicentrique internationale (Japon, Europe, Australie et Israël), randomisée et de non-infériorité qui totalisait 575 patients inclus entre septembre 2013 et janvier 2015.

Les patients inclus avaient une maladie des artères coronaires avec lésions de novo dans 2 vaisseaux majeurs distincts et un diamètre de référence de l'artère coronaire compris entre 2,5 mm et 3,75 mm.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent au sirolimus avec un polymère biodégradable ORSIRO comparé au stent à l'événolimus avec polymère permanent de la gamme XIENCE (XIENCE PRIME/XPEDITION). Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (**TVF**) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus avec ou sans onde Q lié au vaisseau cible, pontages aorto-coronariens émergents, revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentée (TVR).

Résultats :

Au total, sur les 575 patients inclus dans cette étude, il y avait :

- Groupe ORSIRO : 385 patients

²⁶ Serruys PW *et al.* 2010. Comparison of zotarolimus eluting and everolimus eluting coronary stent. N Eng J med 2010 ; 363 : 136-46 et ses annexes

–Groupe XIENCE : 190 patients

✓ *Critère de jugement principal*

Le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 1 an*

Analyse ITT, à 1 an	ORSIRO n = 385	XIENCE** n = 190	Différence de risque absolu (95% IC)	p
TVF	5,1%	6,6%	- 2,27% (-6,83 à 2,29)	Pnon-inf<0,0001

*Critère défini par décès cardiaque ou infarctus du myocarde avec ou sans onde Q lié au vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible / TVR.

**XIENCE PRIME et XPEDITION

Les critères relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Commentaires : Le critère de jugement principal, défini par le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible à 1 an était de 5,1% dans le groupe ORSIRO et de 6,6% dans le groupe des stents XIENCE (Pnon-inf<0,0001) dans la population en intention de traiter uniquement et la marge de non-infériorité de 6% n'était pas justifiée. A 1 an, l'évaluation pouvait avoir lieu au téléphone ou à l'aide d'un questionnaire. Cette étude comportait également un biais de sélection car les patients avec un infarctus du myocarde aigu ne pouvaient être inclus afin de répondre aux exigences de la réglementation japonaise.

Par ailleurs, les valeurs absolues du critère de jugement principal n'étaient pas renseignées (uniquement pourcentages) ni les taux de succès du dispositif et de la procédure prévus au protocole.

Actualisation et études en sous-groupe d'études déjà analysées par la Commission :

➤ **Etude BIOFLOW III (résultats à 5 ans et en sous-groupe) et BIOFLOW III Italie**

Il s'agit des résultats à 5 ans et en sous-groupes de l'étude BIOFLOW III ainsi que des résultats à 18 mois de suivi d'une étude satellite de l'essai BIOFLOW III qui se déroulait dans 18 centres en Italie.

Pour rappel, les résultats à 1 an de l'étude BIOFLOW III avaient été analysés dans l'avis du 25/02/2014. Il s'agissait d'une étude observationnelle de cohorte menée dans 43 centres répartis dans 14 pays en Europe (9 français) et au Chili chez des patients « *all comers* ». 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).

Dans cette étude, les analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole : diabète, infarctus du myocarde, petits vaisseaux, occlusion chronique totale, et bifurcations.

Résultats :

Au total, 1356 patients avec 1738 lésions ont été inclus entre août 2011 et mars 2012, et 1297 (97,4%) ont été suivis à 1 an (dont 28 pour des visites manquées et 7 pour des arrêts prématurés de traitement). A 5 ans, il n'y avait plus dans l'étude que 883 patients (65%) car 392 (28,9%) avaient refusé le suivi au-delà de 18 mois, 37 patients (2,7%) avaient retiré leur consentement et 89 patients (6,6%) étaient perdus de vue.

Dans l'étude satellite réalisée en Italie, il y avait 601 patients « *all comers* » dont 31,9% de diabétiques et 34,6% d'infarctus du myocarde aigu et avec 736 lésions (37,2% de petits vaisseaux, 5,7% d'occlusion chronique totale et 15,5% de lésions de bifurcations).

- Les résultats à 5 ans de suivi de BIOFLOW III et des résultats à 12 mois et 18 mois de suivi dans l'étude satellite de BIOFLOW III sont décrits dans le tableau suivant :

Tous les patients ; N=883	Suivi	ORSIRO
Echec de revascularisation de la lésion cible (Décès cardiaque, IDM, pontage, revascularisation de la lésion cible) TLF	A 1 an A 5 ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	5,1% (67/1291) 10% (111) 4,6% (3,2-6,6) 5,2% (3,7-7,4)
▪ Décès cardiaques	A 1 an A 5 ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	1,3% (18/1291) 3,1% (33) 1,9% (1-3,4) 1,9% (1-3,4)
▪ IDM lié au vaisseau cible	A 1 an A 5 ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	2,3% (30/1291) 4,1% (47) 2,4% (1,4-4) 2,4% (1,4-4)
▪ Pontage en urgence	A 1 an A 5 ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	0 0,3% (3/1356) 0,2% (0-1,2) 0,4 % (0,1-1,4)
▪ Revascularisation de la lésion cible (TLR)	A 1 an A 5ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	3,3% (43/1 291) 6,1% (66) 1,2% (0,6-2,5) 1,6% (0,8-3,1)
Décès toute cause	Etude à 5 ans Etude Satellite à 1 an Etude Satellite à 18 mois	8% (81) 3,4% (2,2-5,2) 3,8% (2,5-5,7)
IDM toute cause	A 5 ans	6,5% (69)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué	A 5 ans	10,8% (113)
Thromboses de stent	A 5 ans	1,8% (19)
▪ Certaine		0,3% (4)
▪ Probable		0,2% (3)
▪ Possible		1,2% (12)

Valeurs exprimées en % (n/N) ou % (IC95%) ou médiane (25-75% comme intervalle inter-quartile)

- Les résultats à 5 ans dans les sous-groupes de BIOFLOW III sont décrits dans le tableau suivant :

Diabétiques (n=402)	ORSIRO
TLF	14,0% (44)
▪ Décès cardiaques	6,7% (20)
▪ IDM vaisseau cible	7,0% (21)
▪ Pontage	0,4% (1)
▪ Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué	6,9% (22)
Décès toute cause	15,5% (45)
IDM	10,7% (31)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué	13,7% (40)
Thromboses de stent	4,1% (12)
▪ Certaine	0,3 % (1)
▪ Probable	0,5 % (2)
▪ Possible	3,3 % (9)
Petits vaisseaux ≤ 2,75mm (n=575)	
TLF	10,3% (49)
▪ Décès cardiaques	19,0% (4,4)
▪ IDM vaisseau cible	4,9% (23)
▪ Pontage	0 %
▪ Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué	5,0% (24)
Décès toute cause	10,1% (43)
IDM	6,9% (31)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué	10,8% (48)
Thromboses de stent	3,4% (14)
▪ Certaine	0,5% (2)
▪ Probable	0,5% (3)
▪ Possible	2,4% (9)
Occlusion coronaire totale (n=58)	
TLF	1,8 % (1)
▪ Décès cardiaques	2,7 % (1)
▪ IDM vaisseau cible	1,8% (1)
▪ Pontage	0%
▪ Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué (TVR)	1,8 % (1)
Décès toutes causes	5,5% (2)
IDM	1,8% (1)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué (TVR)	9,0% (4)

Thromboses de stent	0%
▪ Certaine	0%
▪ Probable	0%
▪ Possible	0%
IDM aigu (n=442)	
TLF	11,3% (43)
▪ Décès cardiaques	4,2 % (16)
▪ IDM vaisseau cible	5,6% (21)
▪ Pontage	0,3% (1)
▪ Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué (TVR)	4,7% (18)
Décès toutes causes	9,2% (34)
IDM	8,0% (29)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué (TVR)	9,1% (32)
Thromboses de stent	1,7% (7)
▪ Certaine	0,5 % (2)
▪ Probable	0,5 % (2)
▪ Possible	0,8 % (3)

Commentaires : Il s'agit d'une observationnelle non comparative et qui rapportait les résultats à 5 ans que pour 65% de la population initiale.

➤ Etude BIOSCIENCE (résultats à 5 ans dans 2 sous-groupes)

Il s'agissait des résultats à 5 ans²¹ comparant 2 sous-groupes (petits vaisseaux par rapport aux vaisseaux larges) de l'étude BIOSCIENCE qui était un essai de non-infériorité, multicentrique, contrôlé (ORSIRO versus XPRIME) randomisé et dont les analyses en sous-groupes suivantes étaient prévues au protocole : off label (SCASST+, lésion>30mm, lésions restenosées, occlusion totale, greffons veineux), syndrome coronaire aigu dont SCA ST+, diabète, petits vaisseaux, lésions longues, lésions de novo, pluritronculaires, âge, sexe, obésité, insuffisance rénale.

Résultats :

Dans le sous-groupe des petits vaisseaux, cette étude ne rapportait pas de différence sur les critères d'évaluation cliniques à 5 ans entre le groupe ORSIRO à maille ultrafine (60 µm) par rapport au groupe XIENCE à maille fine (80 µm).

Le groupe « vaisseaux large » n'était cependant pas prévu au protocole.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude dans le paragraphe 04.1.1.2 Données spécifiques et dans les résumés tabulés (Cf Annexe).

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance fournies par le demandeur en Europe entre 2014 et 2019 rapportent 140 événements principalement des délogements de stents (n=122).

Dans le monde de 2014 à 2019 (hors Europe, France), 49 événements ont été rapportés principalement des déformations de stent (n=26).

Aux USA où ce stent est commercialisé depuis avril 2019, il y avait 178 événements rapportés, principalement des défaillances techniques dont 89 concernaient un stent qui n'avait pu franchir la lésion.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études contrôlées randomisées spécifiques à ORSIRO ont été analysées.

L'étude BIOSTEMI rapporte une différence de 2% entre le stent ORSIRO et les stents de la gamme XIENCE, sur le critère de jugement principal : taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative (probabilité de supériorité bayésienne a posteriori=0,923 < 0,975) lorsque le « prior informatif » n'est pas inclus dans l'analyse, ce qui montre l'influence de l'a priori sur le résultat. De plus, la pertinence clinique de la différence entre les groupes n'est pas démontrée et ce résultat n'est applicable qu'à une population de patient avec un SCA STEMI.

Les études BIORESORT et BIOFLOW IV rapportent respectivement la non-infériorité d'ORSIRO par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY et aux stents XIENCE sur le critère composite qui est défini par le taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 12 mois. Cependant, dans l'étude BIOFLOW IV, le critère de jugement principal n'est analysé que sur la population en intention de traiter et avec une marge de non-infériorité non justifiée.

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 thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 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, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- 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 SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide

métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon. L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016²⁷.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronaire PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

– **Maladie coronarienne 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.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique).

Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

– **Syndrome coronarien aigu (SCA)**

- SCA ST+

Lors d'un SCA 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).

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant

²⁷ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronarienne stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HASa 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 15/01/2019]

l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

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

- **SCA non ST+**

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : 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 diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM 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. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement 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.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

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). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. 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.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions plurifonctionnelles chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique. Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation. Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

– **Place des stents dans l'insuffisance coronaire**

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).²⁸

²⁸ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS à mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 15/01/2019]

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- 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 actifs 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) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Au vu des données, la commission estime que le stent ORSIRO a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- ***lésions de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).***
- ***certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
- ***les lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm ;***
- ***la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;***
- ***l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;***
- ***la resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent ORSIRO a un intérêt dans les indications suivantes :

Situation générale :

Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native \geq 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

***NB :** sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.*

Situations particulières : Après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives \geq 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;*
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;*
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;*
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.*

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²⁹.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5% de la mortalité globale et 25% de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par

²⁹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50% des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes³⁰.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{31,32}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas³³.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³⁴ 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, dans l'étude NorStent³⁵ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus ORSIRO répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'effet du stent enrobé de sirolimus ORSIRO sur la maladie coronaire qui est une maladie grave et fréquente, le stent ORSIRO a un intérêt de santé publique.

³⁰ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPFà 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 15/01/2019]

³¹ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HASà 2014

³² Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicomà 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 15/01/2019]

³³ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HASà 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 15/01/2019]

³⁴ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

³⁵ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 à375 :1242-52.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent ORSIRO doit être réalisé conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;

- 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. COMPARETEURS RETENUS

Dans le rapport d'évaluation technologiques sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Les comparateurs retenus sont **les autres stents coronaires actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.**

06.2. NIVEAU D'ASA

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

Dans l'étude BIOSTEMI, une différence de 2% entre le stent ORSIRO et les stents de la gamme XIENCE est rapportée sur le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative lorsque le « prior informatif » n'est pas inclus dans l'analyse, ce qui montre l'influence de l'a priori sur le résultat. De plus, la pertinence clinique de la différence observée entre les 2 groupes n'est pas démontrée.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du stent ORSIRO par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent ORSIRO. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et des prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 274 441 stents actifs ont été implantés en 2017³⁶. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient³⁷, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 179 000 patients/an. En 2018, selon les données du PMSI, 289 545 stents actifs ont été implantés, soit une population cible estimée à 189 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent ORSIRO peut être estimée à 189 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2017.

³⁶ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2018. [\[Lien\]](#)

³⁷ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. [\[Lien\]](#)

ANNEXE I Résumés tabulés

Référence	ETUDE BIOSTEMI Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I <i>et al.</i> Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. <i>The Lancet</i> 2019; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31877-X et ses annexes.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, suisse, comparative randomisée, en simple aveugle, de supériorité. Initiée par des investigateurs.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre 26 avril 2016 au 9 mars 2018
Objectif de l'étude	Comparer le stent ORSIRO (à maille ultrafine et polymère biodégradable à élution de sirolimus) aux stents XIENCE (à maille fine et polymère durable à élution d'évérolimus) en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients avec un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et réalisant une angioplastie primaire coronaire.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Syndrome coronarien aigu avec élévation sus-décalage du segment ST (STEMI) ▪ Angioplastie primaire dans les 24h suivant l'apparition des symptômes ▪ Diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4 mm ▪ ≥ 1 vaisseau cible d'une artère avec un infarctus aigu avec au moins une sténose de l'artère coronarienne dans une artère coronaire native pouvant être couverte avec un ou plusieurs stents coronaires ▪ Patients avec un choc cardiogénique. <p>Pas de restriction sur le nombre de lésions traitées, de vaisseaux et sur leur complexité.</p> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient avec un infarctus du myocarde aigu due à une thrombose de stent ▪ Patients avec des complications mécaniques d'infarctus du myocarde aigu.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres en Suisse
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORSIRO (BIOTRONIK à Bülach, Suisse) : stent à maille ultrafine (60µm pour des diamètres ≤3mm et 80µm > 3 mm) avec polymère biodégradable (poly-L-lactide acid) à élution de sirolimus. ▪ XIENCE XPEDITION et XIENCE ALPINE (ABBOTT Vascular, ABBOTT park, IL, USA) : stent à maille fine (81µm) avec polymère durable (poly-n-butyl-methacrylate, vinylidene fluoride, hexa-fluoro propylene copolymère) à élution d'évérolimus. <p>Les tailles disponibles dans l'étude pour le stent ORSIRO étaient : diamètre de 2,25 ; 2,5 ; 2,75 ; 3,0 ; 3,5 ; 4,0 mm et longueur de 9 ; 13 ; 15 ; 18 ; 22 ; 26 ; 30 ; 35 ; 40 mm.</p> <p>Les tailles de stent disponibles dans l'étude pour la gamme XIENCE était : diamètre de 2,25 ; 2,5 ; 2,75 ; 3,0 ; 3,25 ; 3,5 ; 4 mm et longueur de 8 ; 12 ; 15 ; 18 ; 23 ; 28 ; 33 ; 38 ; 48 mm.</p> <p>Bithérapie anti plaquettaire (aspirine en association avec prasugrel de préférence ou ticagrelor ou alternativement clopidogrel) avant ou pendant l'angioplastie pour une durée recommandée de 12 mois.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TLF : Echec de revascularisation la lésion cible à 12 mois, critère composite comprenant : décès cardiaque, nouvel infarctus du myocarde lié au vaisseau cible avec et sans onde Q, revascularisation de la lésion cible (TLR) cliniquement indiqué.
Critère de jugement secondaire	<p><u>Evaluation à 30 jours, 1 an et 2 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès toutes causes (cardiaques et non-cardiaques) ▪ Décès cardiaques ▪ Infarctus du myocarde (avec et sans onde Q) lié au vaisseau cible ▪ Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée & non cliniquement indiquée ▪ Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée et non cliniquement indiquée ▪ Echec du vaisseau cible critère composite comprenant : décès cardiaques, tous les types infarctus du myocarde ou tous les types revascularisation du vaisseau cible ▪ Thrombose de stent certaine ou thrombose de stent probable ▪ Succès de la procédure, du dispositif et des lésions <p>L'analyse des décès toutes causes, des décès cardiaques, des infarctus du myocarde du vaisseau cible, des thromboses de stent définie, des thromboses de stent probable, était aussi effectuée dans une population « de sécurité », définie par tous les participants ayant reçu au moins des stents de l'étude.</p>
Taille de l'échantillon	

	<p>L'hypothèse selon un modèle bayésien était que les stents biodégradables à élution de sirolimus étaient supérieurs aux stents à élution d'évérolimus à polymère durable sur le TLF à 12 mois. Basé sur les résultats de l'analyse du sous-groupe STEMI (n=407) de l'essai BIOSCIENCE, un hazard-ratio (RR) de 0,60 sur le critère de jugement principal était assumé, de 7,0% avec XIENCE à 4,2% avec ORSIRO. Le protocole de l'étude définissait la supériorité d'ORSIRO sur XIENCE si la probabilité de supériorité bayésienne a posteriori pour que le RR soit inférieur à 1 était au moins 0,975.</p> <p>Pour cela, 1250 patients (625 par bras) étaient nécessaires pour montrer la supériorité d'ORSIRO par rapport aux stents XIENCE dans ce cas une probabilité a posteriori que le RR défini par Rate (ORSIRO)/Rate (XIENCE) soit inférieur à 1 était d'au moins de 0,975 avec une puissance d'au moins 80% et un taux de sortie d'étude à 1 an de 5%.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation centralisée (via un site électronique de saisie de données) et équilibrée selon un ratio 1:1 entre les 2 groupes.</p> <p>Liste de randomisation générée par ordinateur avec des tailles de bloc variables (de 2, 4 et 6), stratifiée par centre, sur le statut diabétique et sur le caractère simple ou multi vaisseaux de l'intervention.</p> <p>La randomisation était effectuée après le passage de la première lésion cible avec le guide coronaire.</p> <p><u>Aveugle :</u> Les patients et les médecins traitants étaient informés du groupe de traitement alors que l'évaluation des critères de jugement était à l'aveugle.</p> <p><u>Comités :</u> Un comité des événements cliniques indépendant en aveugle du groupe de traitement était en charge de l'adjudication des critères de jugement de l'étude selon des définitions standards. Si besoin pour évaluer la sécurité et les événements indésirables, ce comité revoyait les dossiers cliniques, les résumés de sorties de l'hôpital et les angiographies.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>– Analyse en ITT (intention de traiter) et avec le participant comme unité d'analyse</p> <p>– Les modèles de poisson log bayésien incorporant les données historiques de l'étude BIOSCIENCE ont été utilisés. Le taux d'incidence de log a été estimé dans chacune des 2 études pour tous les critères d'évaluation cliniques de l'étude BIOSCIENCE (n=407) avec les modèles de poisson log bayésien avec les informations a priori minimale ($\mu=0$ et $C = 0,111$). Ensuite, les moyennes et les déviations standard a posteriori des taux d'incidence de log de l'étude BIOSCIENCE étaient utilisés comme a priori informatif pour l'analyse des critères d'évaluation de BIOSTEMI</p> <p>Pour chaque critère d'évaluation l'a priori robuste était un mélange 50:50 entre l'a priori historique informatif (μ=moyenne a posteriori [BIOSCIENCE], C=écart type a posteriori [BIOSCIENCE] et un a priori vague ($\mu=0$ et $C = 0,111$) basé sur une distribution de Bernoulli.</p> <p>Le paramètre d'intérêt était le RR défini par Rate (ORSIRO)/ Rate (XIENCE) dont la médiane de la distribution bayésienne a posteriori ainsi que de l'intervalle de crédibilité (CrIs) bilatéral à 95% qui étaient reportés comme le 2,5ème et 97,5ème percentile d'une distribution bayésienne a posteriori. La supériorité de ORSIRO était déclarée si la limite supérieure de IC de crédibilité à 95% < 1.</p> <p>Le suivi était censuré au moment de l'événement, au moment de la sortie d'étude ou à la fin de la période de suivi quel que soit l'événement qui arrivait en premier.</p> <p>– Analyses de sous-groupes pré-spécifiés comme le diabète, les maladie multi vaisseaux à l'inclusion</p> <p>– Analyses en sous-groupe post-hoc selon l'âge, le sexe, l'IMC, le diamètre des vaisseaux, la longueur des lésions, et l'insuffisance rénale</p> <p>– Les analyses en sous-groupes étaient faites suivant la même approche que l'analyse principale Dans le groupe ORSIRO, les patients avec des petits vaisseaux de 3mm ou moins étaient traités avec des stents de mailles de 60µm tandis que ceux avec des larges vaisseaux étaient traités avec des stents avec des mailles de 80µm ; Une analyse en sous-groupe avec ce seuil a été effectuée.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>1300 patients randomisés entre les 2 groupes.</p> <p>Groupe ORSIRO : 649 patients (816 lésions)</p> <p><u>Traitement reçu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 639 patients au moins 1 stent ORSIRO (807 lésions) car 3 patients (6 L) ont reçu un stent ORSIRO et un autre stent 636 patients seulement ORSIRO (801 lésions) ▪ 4 patients (4 L) ont reçu un autre stent (1 stent nu et 3 autres stents actifs) ▪ 6 patients n'ont pas reçu de stent en raison de : 1 pontage aorto-coronarien, 3 dilatations avec ballon seulement, 1 échec d'angioplastie, 1 pas de lésion. <p><u>Suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 21 perdus de vue avant 1 an ▪ 14 refus de suivi ▪ 614 suivis à 1 an pour le CPJ <ul style="list-style-type: none"> ▪ 590 suivis et vivant ▪ 24 décès.

Analyse : 649 patients analysés pour le CPJ dont **35 censurés** lors de l'évaluation suite à un refus ou perdus de vue.

Groupe XIENCE : 651 patients randomisé (806 lésions)

Traitement reçu :

- **648** patients au moins 1 stent XIENCE (803 lésions)
 - 646 patients seulement XIENCE (799 lésions) :
 - 2 patients (4 L) ont reçu un stent XIENCE et un autre stent
- **3** patients (3 L) ont reçu un autre stent (2 autres stents à élution de sirolimus et 1 autre stents actifs).

Suivis :

- **5** perdus de vue à 1 an
- **20** refus de suivi
- **626** suivis à 1 ans pour le CPJ
 - 604 suivis et vivant
 - 22 décès.

Analyse : 651 patients analysés pour le CPJ dont **25 censurés** lors de l'évaluation suite à un refus ou perdus de vue.

Durée du suivi

Visites de suivi à 30 jours par téléphone pour évaluer les événements indésirables et à 1 an sur site avec examen et un ECG (à 12 dérivations) et à 2 ans.

Caractéristiques des patients	ORSIRO n = 649	XIENCE n = 651
Age (ans)	62,2 (11,8)	63,2 (11,8)
Homme	513 (79%)	477 (73%)
IMC (kg/m2)	26,9 (4,3)	26,8 (4,3)
Diabétiques	73 (11%)	82 (13%)
▪ Traitement par voie orale	▪ 43 (7%)	▪ 60 (9%)
▪ Traitement par Insuline	▪ 22 (3%)	▪ 15 (2%)
Hypertension	281 (43%)	297 (46%)
Hypercholestérolémie	304 (47%)	302/644 (47%)
Fumeur actif	294 (45%)	250/635 (39%)
Antécédent IDM ¹	27 (4%)	24 (4%)
Antécédent de PCI ²	29 (4%)	34 (5%)
Antécédent pontage coronarien	2 (<1%)	8 (1%)
Antécédent AVC ³	16 (2%)	19 (3%)
Insuffisance rénale chronique ⁴	76/633 (12%)	78/632 (12%)
Maladie artères périphériques	16 (2%)	17 (3%)
FEVG ⁵	49,0 (11,0) *	48,4 (11,2)**

Valeurs en n (%), moyenne (écart-type), ou n/N (%)

¹IDM : Infarctus du myocarde. ²PCI : Intervention coronaire percutanée. ³AVC : accident vasculaire cérébral. ⁴ avec un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min. ⁵FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche. *n=394 à **n=407.

Caractéristiques des patients à l'inclusion et comparabilité des groupes

Caractéristiques lésionnelles	ORSIRO L=816	XIENCE L=806	p
Localisation du vaisseau cible par lésion			NS
Tronc commun gauche	10 (1%)	9 (1%)	
Artère interventriculaire antérieure gauche	316 (39%)	357 (44%)	
Artère circonflexe gauche	143 (18%)	137 (17%)	
Artère coronaire droite	346 (42%)	302 (37%)	
Pontage Veine saphène	1 (<1%)	1 (<1%)	NS
Nombre de lésions par patient	1,26 (0,57)	1,24 (0,52)	NS
0	1 (<1%)	0	
1	516 (80%)	523 (80%)	
2	103 (16%)	103 (16%)	
3	23 (4%)	23 (4%)	
≥ 4	6 (1%)	2 (<1%)	
Type d'intervention			NS
Angioplastie coronaire	797 (98%)	793 (98%)	
Dilatation au ballon uniquement	17 (2%)	13 (2%)	
Pontage coronarien	1 (<1%)	0	
Echec PCI *	1 (<1%)	0	
Caractéristique du flux TIMI – initialement			NS
0 ou 1	448 (55%)	473 (59%)	
2	108 (13%)	115 (14%)	
3	257 (31%)	215 (27%)	
Caractéristique du flux TIMI – après angioplastie primaire			NS
0 ou 1	5 (1%)	3 (<1%)	
2	17 (2%)	25 (3%)	
3	791 (97%)	778 (97%)	
Lésion de resténose	11 (1%)	13 (2%)	NS

	<table><tr><td>Occlusion totale</td><td>400 (49%)</td><td>443 (55%)</td><td>0,024</td></tr><tr><td>Occlusion chronique totale</td><td>1 (<1%)</td><td>3 (<1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Thrombo-aspiration</td><td>243 (30%)</td><td>250 (31%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Nombre total de stents implantés</td><td>1,37 (0,64) ^T</td><td>1,39 (0,66) [§]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Longueur totale du stent (mm)</td><td>31,91 (18,21) ^T</td><td>33,92 (19,76) [§]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Diamètre maximum du stent (mm)</td><td>3,17 (0,52) ^T</td><td>3,16 (0,50) [§]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Pression maximum (atm)</td><td>13,49 (3,24) [¶]</td><td>13,82 (3,23) [¶]</td><td>0,027</td></tr><tr><td>Chevauchement de stent</td><td>219/797 (27%)</td><td>236/793 (30%) [§]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Pre dilatation</td><td>215/797 (27%)</td><td>202/793 (25%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Post dilatation</td><td>525/797 (66%)</td><td>528/793 (67%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Lésion longue (>20mm)</td><td>567/797 (71%)</td><td>563/793 (71%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Petits vaisseaux (Ø<3 mm)</td><td>292 (36%)</td><td>321 (40%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Lésion de bifurcation du tronc commun gauche</td><td>101 (12%)</td><td>115 (14%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Type de stent par lésion</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ORSIRO</td><td>791/797(99%)</td><td>2/793 (<1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>XIENCE</td><td>1/797 (<1%)</td><td>789/793 (99%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Autres stents à libération de principe actif</td><td>5/797 (1%)</td><td>3/793 (<1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Stent nu</td><td>1/797 (<1%)</td><td>0</td><td>NS</td></tr><tr><td>Ballon de contre-pulsion intra aortique</td><td>3/649 (<1%)</td><td>5/651 (1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Vasopresseurs</td><td>14/649 (2%)</td><td>12/651 (2%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Choc cardiogénique</td><td>20/649 (3%)</td><td>21/651 (3%)</td><td>NS</td></tr></table> <p>Valeurs en n (%), moyenne(écart-type) ou n/N (%). *PCI : Intervention coronaire percutanée. ^T n=797 à [§] n=793 à [¶] n=789</p>	Occlusion totale	400 (49%)	443 (55%)	0,024	Occlusion chronique totale	1 (<1%)	3 (<1%)	NS	Thrombo-aspiration	243 (30%)	250 (31%)	NS	Nombre total de stents implantés	1,37 (0,64) ^T	1,39 (0,66) [§]	NS	Longueur totale du stent (mm)	31,91 (18,21) ^T	33,92 (19,76) [§]	NS	Diamètre maximum du stent (mm)	3,17 (0,52) ^T	3,16 (0,50) [§]	NS	Pression maximum (atm)	13,49 (3,24) [¶]	13,82 (3,23) [¶]	0,027	Chevauchement de stent	219/797 (27%)	236/793 (30%) [§]	NS	Pre dilatation	215/797 (27%)	202/793 (25%)	NS	Post dilatation	525/797 (66%)	528/793 (67%)	NS	Lésion longue (>20mm)	567/797 (71%)	563/793 (71%)	NS	Petits vaisseaux (Ø<3 mm)	292 (36%)	321 (40%)	NS	Lésion de bifurcation du tronc commun gauche	101 (12%)	115 (14%)	NS	Type de stent par lésion				ORSIRO	791/797(99%)	2/793 (<1%)	NS	XIENCE	1/797 (<1%)	789/793 (99%)	NS	Autres stents à libération de principe actif	5/797 (1%)	3/793 (<1%)	NS	Stent nu	1/797 (<1%)	0	NS	Ballon de contre-pulsion intra aortique	3/649 (<1%)	5/651 (1%)	NS	Vasopresseurs	14/649 (2%)	12/651 (2%)	NS	Choc cardiogénique	20/649 (3%)	21/651 (3%)	NS
Occlusion totale	400 (49%)	443 (55%)	0,024																																																																																		
Occlusion chronique totale	1 (<1%)	3 (<1%)	NS																																																																																		
Thrombo-aspiration	243 (30%)	250 (31%)	NS																																																																																		
Nombre total de stents implantés	1,37 (0,64) ^T	1,39 (0,66) [§]	NS																																																																																		
Longueur totale du stent (mm)	31,91 (18,21) ^T	33,92 (19,76) [§]	NS																																																																																		
Diamètre maximum du stent (mm)	3,17 (0,52) ^T	3,16 (0,50) [§]	NS																																																																																		
Pression maximum (atm)	13,49 (3,24) [¶]	13,82 (3,23) [¶]	0,027																																																																																		
Chevauchement de stent	219/797 (27%)	236/793 (30%) [§]	NS																																																																																		
Pre dilatation	215/797 (27%)	202/793 (25%)	NS																																																																																		
Post dilatation	525/797 (66%)	528/793 (67%)	NS																																																																																		
Lésion longue (>20mm)	567/797 (71%)	563/793 (71%)	NS																																																																																		
Petits vaisseaux (Ø<3 mm)	292 (36%)	321 (40%)	NS																																																																																		
Lésion de bifurcation du tronc commun gauche	101 (12%)	115 (14%)	NS																																																																																		
Type de stent par lésion																																																																																					
ORSIRO	791/797(99%)	2/793 (<1%)	NS																																																																																		
XIENCE	1/797 (<1%)	789/793 (99%)	NS																																																																																		
Autres stents à libération de principe actif	5/797 (1%)	3/793 (<1%)	NS																																																																																		
Stent nu	1/797 (<1%)	0	NS																																																																																		
Ballon de contre-pulsion intra aortique	3/649 (<1%)	5/651 (1%)	NS																																																																																		
Vasopresseurs	14/649 (2%)	12/651 (2%)	NS																																																																																		
Choc cardiogénique	20/649 (3%)	21/651 (3%)	NS																																																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th colspan="5">Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible* (TLF) à 12 mois de suivi</th></tr><tr><th>Analyse ITT, A 1 an</th><th>ORSIRO n = 649</th><th>XIENCE** n = 651</th><th>Différence RR (_{95%} IC[§])</th><th>Probabilité de supériorité bayésienne a posteriori Avec « prior informatif »</th></tr><tr><td>TLF *</td><td>25 (4%)</td><td>36 (6%)</td><td>-1,6% 0,59 (0,37- 0,94)</td><td>0,986 > 0,975</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Sans « prior informatif »</td></tr><tr><td>TLF</td><td>25 (4%)</td><td>36 (6%)</td><td>0,69 (0,41- 1,15)</td><td>0,923 < 0,975</td></tr></table> <p>* décès cardiaque, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée ** XIENCE XPEDITION et XIENCE ALPINE § : Intervalle de crédibilité bayésien</p>	Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible* (TLF) à 12 mois de suivi					Analyse ITT, A 1 an	ORSIRO n = 649	XIENCE** n = 651	Différence RR (_{95%} IC [§])	Probabilité de supériorité bayésienne a posteriori Avec « prior informatif »	TLF *	25 (4%)	36 (6%)	-1,6% 0,59 (0,37- 0,94)	0,986 > 0,975					Sans « prior informatif »	TLF	25 (4%)	36 (6%)	0,69 (0,41- 1,15)	0,923 < 0,975																																																											
Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible* (TLF) à 12 mois de suivi																																																																																					
Analyse ITT, A 1 an	ORSIRO n = 649	XIENCE** n = 651	Différence RR (_{95%} IC [§])	Probabilité de supériorité bayésienne a posteriori Avec « prior informatif »																																																																																	
TLF *	25 (4%)	36 (6%)	-1,6% 0,59 (0,37- 0,94)	0,986 > 0,975																																																																																	
				Sans « prior informatif »																																																																																	
TLF	25 (4%)	36 (6%)	0,69 (0,41- 1,15)	0,923 < 0,975																																																																																	
Résultat inhérent au critère de jugement secondaire	<table><tr><th>Analyse ITT, A 12 mois</th><th>ORSIRO n = 649</th><th>XIENCE n = 651</th><th>RR (_{95%} IC[§])</th></tr><tr><td>Décès cardiaque</td><td>18 (3%)</td><td>19 (3%)</td><td>0,77 (0,43 -1,40)</td></tr><tr><td>Décès toute cause</td><td>24 (4%)</td><td>22 (3%)</td><td>0,97 (0,58 -1,62)</td></tr><tr><td>IDM du vaisseau cible<ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q</td><td>5 (1%)<ul style="list-style-type: none">2 (<1%)3 (<1%)</td><td>6 (1%)<ul style="list-style-type: none">2 (<1%)4 (<1%)</td><td>0,55 (0,19 -1,60)<ul style="list-style-type: none">0,42 (0,07-2,41)0,66 (0,19-2,18)</td></tr><tr><td>IDM<ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q</td><td>15 (2%)<ul style="list-style-type: none">3 (<1%)12 (2%)</td><td>10 (2%)<ul style="list-style-type: none">2 (<1%)8 (1%)</td><td>1,21 (0,60-2,46)<ul style="list-style-type: none">0,63 (0,13-3,52)1,50 (0,66-3,44)</td></tr><tr><td>Nouvelle revascularisation<ul style="list-style-type: none">Lésion cible (TLR)Lésion cible clini.ind.Vaisseau cible (TVR)Vaisseau clini.ind.</td><td>23 (4%)<ul style="list-style-type: none">11 (2%)9 (1%)13 (2%)11 (2%)</td><td>31 (5%)<ul style="list-style-type: none">19 (3%)17 (3%)25 (4%)23 (4%)</td><td>0,81 (0,50-1,28)<ul style="list-style-type: none">0,57 (0,28-1,12)0,55 (0,26-1,13)0,59 (0,33-1,05)0,58 (0,31-1,07)</td></tr><tr><td>Echec de revascularisation vaisseau cible (TVF)</td><td>29 (4%)</td><td>44 (8%)</td><td>0,61 (0,41-0,92)</td></tr><tr><td>Décès, IDM, ou nouvelle revascularisation</td><td>49 (8%)</td><td>53 (8%)</td><td>0,90 (0,64-1,26)</td></tr><tr><td>Thrombose de stent certaine</td><td>6 (1%)</td><td>8 (1%)</td><td>0,68 (0,22-1,89)</td></tr><tr><td>Thrombose de stent probable</td><td>5 (1%)</td><td>3 (<1%)</td><td>1,75 (0,48-7,26)</td></tr><tr><td>Thrombose de stent certaine ou probable</td><td>10 (2%)</td><td>11 (2%)</td><td>0,69 (0,32-1,69)</td></tr></table>	Analyse ITT, A 12 mois	ORSIRO n = 649	XIENCE n = 651	RR (_{95%} IC [§])	Décès cardiaque	18 (3%)	19 (3%)	0,77 (0,43 -1,40)	Décès toute cause	24 (4%)	22 (3%)	0,97 (0,58 -1,62)	IDM du vaisseau cible <ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q	5 (1%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)3 (<1%)	6 (1%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)4 (<1%)	0,55 (0,19 -1,60) <ul style="list-style-type: none">0,42 (0,07-2,41)0,66 (0,19-2,18)	IDM <ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q	15 (2%) <ul style="list-style-type: none">3 (<1%)12 (2%)	10 (2%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)8 (1%)	1,21 (0,60-2,46) <ul style="list-style-type: none">0,63 (0,13-3,52)1,50 (0,66-3,44)	Nouvelle revascularisation <ul style="list-style-type: none">Lésion cible (TLR)Lésion cible clini.ind.Vaisseau cible (TVR)Vaisseau clini.ind.	23 (4%) <ul style="list-style-type: none">11 (2%)9 (1%)13 (2%)11 (2%)	31 (5%) <ul style="list-style-type: none">19 (3%)17 (3%)25 (4%)23 (4%)	0,81 (0,50-1,28) <ul style="list-style-type: none">0,57 (0,28-1,12)0,55 (0,26-1,13)0,59 (0,33-1,05)0,58 (0,31-1,07)	Echec de revascularisation vaisseau cible (TVF)	29 (4%)	44 (8%)	0,61 (0,41-0,92)	Décès, IDM, ou nouvelle revascularisation	49 (8%)	53 (8%)	0,90 (0,64-1,26)	Thrombose de stent certaine	6 (1%)	8 (1%)	0,68 (0,22-1,89)	Thrombose de stent probable	5 (1%)	3 (<1%)	1,75 (0,48-7,26)	Thrombose de stent certaine ou probable	10 (2%)	11 (2%)	0,69 (0,32-1,69)																																								
Analyse ITT, A 12 mois	ORSIRO n = 649	XIENCE n = 651	RR (_{95%} IC [§])																																																																																		
Décès cardiaque	18 (3%)	19 (3%)	0,77 (0,43 -1,40)																																																																																		
Décès toute cause	24 (4%)	22 (3%)	0,97 (0,58 -1,62)																																																																																		
IDM du vaisseau cible <ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q	5 (1%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)3 (<1%)	6 (1%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)4 (<1%)	0,55 (0,19 -1,60) <ul style="list-style-type: none">0,42 (0,07-2,41)0,66 (0,19-2,18)																																																																																		
IDM <ul style="list-style-type: none">avec onde Qsans onde Q	15 (2%) <ul style="list-style-type: none">3 (<1%)12 (2%)	10 (2%) <ul style="list-style-type: none">2 (<1%)8 (1%)	1,21 (0,60-2,46) <ul style="list-style-type: none">0,63 (0,13-3,52)1,50 (0,66-3,44)																																																																																		
Nouvelle revascularisation <ul style="list-style-type: none">Lésion cible (TLR)Lésion cible clini.ind.Vaisseau cible (TVR)Vaisseau clini.ind.	23 (4%) <ul style="list-style-type: none">11 (2%)9 (1%)13 (2%)11 (2%)	31 (5%) <ul style="list-style-type: none">19 (3%)17 (3%)25 (4%)23 (4%)	0,81 (0,50-1,28) <ul style="list-style-type: none">0,57 (0,28-1,12)0,55 (0,26-1,13)0,59 (0,33-1,05)0,58 (0,31-1,07)																																																																																		
Echec de revascularisation vaisseau cible (TVF)	29 (4%)	44 (8%)	0,61 (0,41-0,92)																																																																																		
Décès, IDM, ou nouvelle revascularisation	49 (8%)	53 (8%)	0,90 (0,64-1,26)																																																																																		
Thrombose de stent certaine	6 (1%)	8 (1%)	0,68 (0,22-1,89)																																																																																		
Thrombose de stent probable	5 (1%)	3 (<1%)	1,75 (0,48-7,26)																																																																																		
Thrombose de stent certaine ou probable	10 (2%)	11 (2%)	0,69 (0,32-1,69)																																																																																		

	<p>Valeurs Saignement type 3-5 (BARC)</p> <p>22 (3%) 15 (2%) 1,26 (0,73-2,45)</p> <p>exprimées en n (%). <i>RRs et CrIs étaient estimés à partir du modèle de Poisson log Bayésien avec un a priori robuste incorporant les données du sous-groupe STEMI de l'étude BIOSCIENCE (nombre itération : 50 000 burn-in à 50 000 ; posteriori 50 000 ; pondération du mélange 0,50 basé sur de distributions de Bernoulli ; écart type de la distribution vague a priori 3). La probabilité a bayésienne a posteriori correspond à une probabilité bayésienne a posteriori pour un RR < 1. RR : rapport de risque à ICr : intervalle de crédibilité.</i></p> <p>Une analyse post-hoc en sous-groupe concernant les petits vaisseaux (oui/non) définis comme diamètre de stent ≤ 3mm quel que soit la lésion et correspondant à une épaisseur de maille de 60µm pour ORSIROne montrait pas différence entre les 2 groupes sur les critères d'évaluation clinique.</p>
Effets indésirables	Voir ci-dessus.
Commentaires	Etude financée par Biotronik

Référence	<p>ETUDE BIORESORT</p> <p>Von Birgelen C, Kok MM, Van Der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, <i>et al.</i> Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT) : a three-arm, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2016 Nov 26;388(10060):2607-2617.</p> <p>Kok MM, Zocca P, Buiten RA, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Hartmann M, Stool MG, van Houwelingen G, Linssen GCM, Doggen CJM, von Birgelen C. Two-year clinical outcome of allcomers treated with three highly dissimilar contemporary coronary drug-eluting stents in the randomised BIO-RESORT trial. EuroIntervention 2018 Oct 20 ;14(8):915-923. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00336.</p> <p>Buiten RA, Ploumen EH, Zocca P, Doggen CJM, Danse PW, Schotborgh CE, <i>et al.</i> Thin, Very Thin, or Ultrathin Strut Biodegradable or Durable Polymer-Coated Drug-Eluting Stents: 3-Year Outcomes of BIO-RESORT. JACC Cardiovasc Interv 2019 Sep 9;12(17):1650-1660.</p>
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique (4 sites), comparative à 3 bras randomisée, de non-infériorité initiée par des investigateurs.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre 21 décembre 2012 et 24 août 2015
Objectif de l'étude	Evaluer dans un essai de non-infériorité randomisé à 3 bras la sécurité et l'efficacité de 2 nouveaux stents (ORSIRO et SYNERGY) versus RESOLUTE INTEGRITY dans une population « <i>all comers</i> ».
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Patients avec syndrome coronaire de tout type ▪ Lésions de novo ou de resténose ▪ Lésions de pontage ou d'artère coronaire. <p><i>Pas de restriction sur le nombre de lésions traitées, de référence de tailles, de longueur de lésions, et vaisseaux malades à traiter.</i></p> <p><u>Critères de non-inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Participation à un autre essai randomisé de médicament ou de dispositif médical avant d'avoir atteint le critère de jugement de cette étude ▪ Traitement chirurgical planifiée nécessitant l'interruption de la bithérapie anti plaquettaire ▪ Intolérance connue à un des composés du produit à l'étude ou des traitements associés.
Cadre et lieu de l'étude	4 centres aux Pays-bas : Thoraxcentrum Twente, Medish spectrum Twente, <u>Enschede</u> à Rijnstate Hospital, <u>Arnhem</u> à Haga hospital, <u>la Hague</u> à Albert Schweitzer Hospital, <u>Dordrecht</u> .
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORSIRO (Biotronik à Bülack, Suisse) : stent à élution de sirolimus stent à maille de 60µm pour des diamètres ≤3mm et 80µ > 3 mm) avec une plateforme en cobalt chrome qui circonférentiellement recouverte par 6µm de principe actif élué à partir d'une matrice de 3 co-polymères. ▪ SYNERGY (Boston scientific à Natick, Ma, USA) : stent à élution d'évérolimus avec matrice biodégradable à base polymère acide lactique et glycolique d'une épaisseur de 4 µm de principe actif uniquement sur la surface abluminale libérant le PA en 3 mois avec plateforme avec une épaisseur de maille de 74µm (diamètre ≤2,5mm) à 79µm (diam ≤2,5mm3,0 à 3,5mm) et 81µm (diam de 4mm).

	<ul style="list-style-type: none"> RESOLUTE INTEGRITY (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) : stent à élution de zotarolimus plateforme à maille d'épaisseur de 91µm (60µm pour des diamètres ≤3mm et 80µm > 3 mm) avec polymère biodégradable (poly-L-lactide acid) à élution de sirolimus. <p>Durant l'étude, les stents RESOLUTE et SYNERGY avaient des diamètres et des longueurs disponibles respectivement de 2,25 à 4 mm et de 8 à 38 mm. Les diamètres étaient identiques pour ORSIRO et les longueurs étaient similaires : de 9 à 40 mm.</p> <p>Bithérapie anti plaquettaire était prescrite pour 6 à 12 mois.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> TVF : Echec de revascularisation du vaisseau cible à 12 mois, critère composite de sécurité comprenant : décès cardiaque ou infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et d'efficacité comprenant (revascularisation du vaisseau cible / TVR).
Critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> Décès toute cause Infarctus du myocarde toute cause Revascularisation de la lésion cible Thrombose de stent <p>Autres critères composites évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> TLF (échec de revascularisation de la lésion cible) : décès cardiaques, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué. MACE (événement cardiaque majeur) : décès toute cause, infarctus du myocarde toute cause, nouveau pontage aorto-coronaire ou une revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué. POCE (critère orienté patient) : décès toute cause, infarctus du myocarde toute cause, revascularisation coronaire toute cause. Succès du dispositif : diamètre final de sténose résiduel < 50% avec le stent attribué uniquement Succès de la lésion : atteint quel que soit l'approche Succès de la procédure : est atteint sans événements cardiaques majeur à l'hôpital.
Taille de l'échantillon	<p>En assumant un TVF de 8,5% basé sur les résultats de l'étude RESOLUTE « all comers » et des études TWENTE et de l'inclusion d'un nombre plus importants d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, il était estimé que 3450 patients permettraient d'atteindre une puissance d'au moins 85% avec un alpha de 2,5% et avec une marge de non-infériorité de 3,5% en situation unilatéral et en tenant compte d'un taux de sortie d'étude 3%.</p>
Méthode de randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Attribution du groupe de traitement gérée sur le web selon un ratio 1:1:1 entre les 3 groupes. - Liste générée par ordinateur à l'aide d'un programme informatique conçu sur mesure comprenant des blocs de randomisation de taille 3 et 6. - Stratifiée sur la présence ou non de diabète mellitus. - Effectuée après le passage de la première lésion cible avec le guide coronaire ou la pré-dilatation. <p><u>Gestion de l'aveugle</u> :</p> <p>Les patients étaient à l'aveugle du groupe de traitement mais pas les médecins traitants. Les évaluateurs pour l'angiographie, les membres du comité indépendant des événements cliniques étaient à l'aveugle du groupe de traitement.</p> <p><u>Comité</u> :</p> <p>Un comité des événements cliniques indépendant en aveugle du groupe de traitement était en charge de l'adjudication des critères de jugement de l'étude selon des définitions standards. Si besoin pour évaluer la sécurité et les événements indésirables, ce comité revoyait les dossiers cliniques, les résumés de sorties de l'hôpital et les angiographies.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse en ITT (intention de traiter) et également en <i>per-protocole</i> pour le critère de jugement principal.</p> <p>Variables catégorielles : test Chi2 de Pearson, test de Fischer</p> <p>Variables continues : test t</p> <p>Hazard ratio : Analyse de régression de Cox.</p> <p>Interaction entre sous-groupe et interaction entre traitement pour le critère de jugement principal : testées par régression logistique.</p> <p>Le seuil de probabilité et l'intervalle de confiance étaient bilatéraux sauf pour le test de non-infériorité du critère de jugement principal.</p> <p>Aucune analyse intermédiaire n'a été effectuée.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p><u>7928</u> sélectionnés car traités par un stent actif.</p> <p><u>3545</u> randomisés après stratification sur le diabète mellitus (dont 31 exclus car 16 consentements non signés, 4 retraits de consentement à 11 inclusions à tort.</p> <p>→ Groupe ORSIRO : 1169 patients</p> <p><u>Traitement reçu</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1152 patients ont reçu au moins un stent ORSIRO dont 1144 ORSIRO uniquement <ul style="list-style-type: none"> 8 patients ont reçu un autre stent en plus d'ORSIRO 1 patient a reçu 1 stent actif et 1 stent nu

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 patients n'ont pas reçu le stent ORSIRO ▪ 2 patients n'ont pas reçu de stent <p><u>Suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 perdu de vue ▪ 6 retraits de consentement <p><u>Analyse à 1 an :</u> 1169 patients analysés : 1144 ayant effectué le suivi à 1an, 9 décès, et 6 censurés.</p> <p>→Groupe SYNERGY : 1172 patients</p> <p><u>Traitement reçu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1166 patients ont reçu au moins un stent SYNERGY dont 1155 SYNERGY uniquement <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 patients ont reçu un autre stent en plus de SYNERGY ▪ 1 patient a reçu 1 stent actif et 1 stent nu ▪ 5 patients n'ont pas reçu le stent SYNERGY ▪ 1 patient n'a pas reçu de stent <p><u>Suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 perdus de vue ▪ 8 retraits de consentement <p><u>Analyse à 1an :</u> 1172 patients analysés : 1142 ayant effectué le suivi à 1an, 20 décès, et 10 censurés.</p> <p>→Groupe RESOLUTE INTEGRITY : 1173 patients</p> <p><u>Traitement reçu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1162 patients ont reçu au moins un stent RESOLUTE dont 1147 RESOLUTE INTEGRITY uniquement <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 patients ont reçu un autre stent en plus de RESOLUTE INTEGRITY ▪ 5 patients ont reçu 1 stent actif et 1 stent nu ▪ 10 patients n'ont pas reçu le stent RESOLUTE INTEGRITY ▪ 1 patient n'a pas reçu de stent <p><u>Suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 perdu de vue ▪ 7 retraits de consentement <p><u>Analyse à 1 an :</u> 1173 patients analysés : 1146 ayant effectué le suivi à 1an, 19 décès, et 8 censurés.</p> <p><u>Analyse à 2 ans pour les 3 groupes</u></p> <p>3472 (98,8%) ont effectué la visite à 2 ans ou sont décédés et 42 ont été censurés (11 patients (0,3%) perdus de vue et 31 (0,9%) retraits de consentements.</p> <p><u>Analyse à 3 ans pour les 3 groupes</u></p> <p>3393 (96,6%) ont été analysés à 3 ans, 46 étaient perdus de vue et 75 avaient retiré leur consentement.</p>
Durée du suivi	<p>Visites de suivi clinique à 1 an sur site ou par téléphone ou par questionnaire si pas possible sur site. Il n'y avait pas de suivi agiographique de routine.</p> <p>Le centre de recherche de cardiologie de Enschede coordonnait l'étude et était en charge du data management.</p> <p>Comité de sécurité revoyait les résultats périodiquement.</p> <p>Un centre de recherche indépendant avec adjudication indépendante des événements cliniques.</p>

Caractéristiques des patients à l'inclusion et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients	Tous N=3514	SYNERGY n=1172	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	ORSIRO n=1169
Caractéristiques générales				
▪ Age en années	63,9 (10,8)	64,0 (10,7)	63,6 (10,9)	64,2 (10,7)
▪ Hommes	2547 (72%)	845 (72%)	848 (72%)	854 (73%)
▪ Femmes	967 (28%)	327 (28%)	325 (28%)	315 (27%)
▪ IMC	27,4 (4,2)	27,6 (4,2)	27,3 (4,0)	27,4 (4,2)
▪ Fumeurs actifs	1031/3422 (30%)	336/1135 (30%)	354/1143 (31%)	341/1144 (30%)
Antécédents				
▪ Maladie coronaire	1557/3372 (46%)	512/1114 (46%)	529/1138 (47%)	516/1120 (46%)
▪ Diabète traité médicalement	624 (18%)	203 (17%)	210 (18%)	211 (18%)
▪ Hypertension	1624 (46%)	520 (44%)	554 (47%)	550 (47%)
▪ Hypercholestérolémie	1335 (38%)	422 (36%)	450 (38%)	463 (40%)
▪ Infarctus	649 (19%)	192 (16%)	248 (21%)	209 (18%)
▪ AVC	231 (7%)	74 (6%)	81 (7%)	76 (7%)
▪ Insuffisance rénale ¹	108 (3%)	29 (3%)	33 (3%)	46 (4%)
▪ Angioplastie	626 (18%)	214 (18%)	198 (17%)	214 (18%)
▪ Pontage	267 (8%)	91 (8%)	96 (8%)	80 (7%)
Présentation clinique				
▪ IDM avec élévation du segment ST	1073 (31%)	377 (32%)	326 (28%)	370 (32%)
▪ IDM sans élévation du segment ST	756 (22%)	247 (21%)	270 (23%)	239 (20%)
▪ Angor instable	620 (18%)	192 (16%)	219 (19%)	209 (18%)
▪ Angor stable	1065 (30%)	356 (30%)	358 (31%)	351 (30%)

¹ : taux de filtration glomérulaire < 30ml per minute per 1,73m² de surface corporelle ou de besoin de dialyse.

Caractéristiques des lésions	Tous N=3514	SYNERGY n=1172	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	ORSIRO n=1169
Au moins 1 lésion complexe	2783 (79%)	903 (77%)	938 (80%)	942 (81%)
Au moins 1 lésion de bifurcation	1236 (35%)	415 (35%)	409 (35%)	412 (35%)
Au moins 1 OCT*	139 (4%)	44 (4%)	48 (4%)	47 (4%)
Au moins 1 lésion sur un pontage	70 (2%)	18 (2%)	30 (3%)	22 (2%)
Au moins 1 lésion ostiale	252 (7%)	97 (8%)	81 (7%)	74 (6%)
Au moins 1 lésion sévèrement calcifiée	783 (22%)	252 (22%)	265 (23%)	266 (23%)

*OCT : Occlusion chronique totale

Caractéristiques de la procédure	Tous N=3514	SYNERGY n=1172	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	ORSIRO n=1169
Implantation du stent randomisé	3446 (98%)	1155 (99%)	1147 (98%)	1144 (98%)
Longueur totale de stent par patient (mm)	31 (20–50)	32 (20–48)	30 (22–52)	30 (18–49)
Stenting direct	589 (17%)	208 (18%)	174 (15%)	207 (18%)
Post-dilatation	2833 (81%)	960 (82%)	927 (79%)	946 (81%)
Traitement de plusieurs vaisseaux	640 (18%)	201 (17%)	220 (19%)	219 (19%)
Point de ponction radial	1597 (45%)	523 (45%)	544 (46%)	530 (45%)
Utilisation de la FFR*	440 (13%)	147 (13%)	155 (13%)	138 (12%)

*FFR : utilisation de la réserve de flux

Caractéristiques de lésions cibles	Tous L=4663	SYNERGY L=1532	RESOLUTE INTEGRITY L=1580	ORSIRO L=1551
Tronc commun	76 (2%)	25 (2%)	28 (2%)	23 (2%)
Interventriculaire antérieure	1883 (40%)	616 (40%)	588 (37%)	679 (44%)
Circonflexe	1091 (23%)	358 (23%)	395 (25%)	338 (22%)
Coronaire droite	1530 (33%)	510 (33%)	535 (34%)	485 (31%)
Pontage	86 (2%)	23 (2%)	34 (2%)	29 (2%)

	Classification ACC/AHA	4645	1527	1573	1545
	A	225 (5%)	82 (5%)	68 (4%)	75 (5%)
	B1	1063 (23%)	361 (24%)	370 (24%)	332 (22%)
	B2	1826 (39%)	578 (38%)	624 (40%)	624 (40%)
	C	1531 (33%)	506 (33%)	511 (33%)	514 (33%)
	Occlusion chronique totale	151 (3%)	50 (3%)	49 (3%)	52 (3%)
	Resténose intra stent	93 (2%)	30 (2%)	33 (2%)	30 (2%)
	Lésions de bifurcation	1327 (29%)	446 (29%)	438 (28%)	443 (29%)
	Lésions sévèrement calcifiée	940 (20%)	296 (19%)	327 (21%)	317 (20%)
	Pré-procédure*				
	▪Longueur médiane des lésions (mm)	14,67 (10,53-22,02)	14,59 (10,34-21,95)	14,74 (10,65-21,92)	14,63 (10,59-22,30)
	▪Lumière min médiane (mm)	0,71 (0,38-1,02)	0,71 (0,36-1,02)	0,70 (0,42-1,02)	0,71 (0,37-1,01)
	▪Diamètre moyen de référence (mm)	2,76 (0,57)	2,76 (0,56)	2,76 (0,59)	2,75 (0,56)
	▪% de sténose médian	73,0 (62,4-85,3)	73,8 (62,7-86,3)	72,5 (62,5-84,1)	72,8 (62,2-86,3)
	Post-procédure†				
	▪Lumière min médiane (mm)	2,20 (1,83-2,59)	2,23 (1,84-2,60)	2,20 (1,84-2,59)	2,18 (1,83-2,57)
	▪% de sténose médian	17,3 (13,3-22,9)	17,4 (13,4-22,9)	17,3 (13,3-23,0)	17,4 (13,3-22,9)
	▪Gain de lumière immédiat médian intra segment (mm)	1,47 (1,03-1,96)	1,50 (1,06-1,99)	1,45 (1,04-1,95)	1,46 (1,01-1,95)
	Succès du dispositif	4553 (98,0%)	1503 (98,5%)	1535 (97,5%)	1515 (97,9%)
	Succès des lésions	4631 (99,7%)	1522 (99,7%)	1567 (99,6%)	1542 (99,7%)
	Valeurs exprimées n (%) à moyenne (écart-type) à médiane (intervalle interquartile)				
	ACC : American College of Cardiology /AHH : American Heart Association				
	* : données pour 1527 lésions/SYNERGY à 1573 lésions/ RESOLUTE à 1545/Sirolimus				
	† : données pour 1526 lésions/SYNERGY à 1574 lésions/ RESOLUTE à 1547/Sirolimus				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible* (TVF) à 12 mois de suivi				
	Analyse ITT, A 1 an	ORSIRO n = 1169	RESOLUTE INTEGRITY n = 1173	Différence de risque absolu (95% IC)	Limite supérieure de 95% IC unilatéral, p log rank
	TVF	55 (5%)	63 (5%)	- 0,7% (-2,4 à 1,1)	0,8% Pnon-inf<0,0001
	Analyse ITT, A 1 an	SYNERGY n = 1172	RESOLUTE INTEGRITY n = 1173	Différence de risque absolu (95% IC)	Limite supérieure de 95% IC unilatéral, p log rank
	TVF	55 (5%)	63 (5%)	- 0,7% (-2,4 à 1,1)	0,8% Pnon-inf<0,0001
	*Critère défini par décès cardiaque ou infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible / TVR.				
	Pour ces deux comparaisons ci-dessus, les résultats sur le critère de jugement principal étaient cohérents dans les sous-groupes.				

	Analyse PP, A 1 an	ORSIRO n = 1144	RESOLUTE INTEGRITY n = 1147	Différence de risque absolu (_{95%} IC)	Limite supérieure de _{95%} IC unilatéral, p log rank
	TVF	53 (4,7%)	62 (5,4%)	-0,7% (-2,6 à 1,0)	0,8% Pnon-inf<0,0001
	Analyse PP, A 1 an	SYNERGY n = 1155	RESOLUTE INTEGRITY n = 1147	Différence de risque absolu (_{95%} IC)	Limite supérieure de _{95%} IC unilatéral, p log rank
	TVF	54 (4,7%)	62 (5,4%)	-0,7% (-2,5 à 1,1)	0,8% Pnon-inf<0,0001
Résultat inhérent au critère de jugement secondaire	A 1 an				
		ORSIRO n=1169	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	Hazard ratio (_{95%} IC)	
	TVF	55 (5%)	63 (5%)	0,87 (0,61–1,25)	
	Décès toutes causes	19 (2%)	19 (2%)	1,00 (0,53–1,89)	
	Décès cardiaques	10 (1%)	10 (1%)	1,00 (0,42–2,41)	
	Infarctus du myocarde	29 (3%)	31 (3%)	0,94 (0,57–1,56)	
	IDM en lien avec vaisseau cible	26 (2%)	31 (3%)	0,84 (0,50–1,42)	
	Infarctus péri-procédural	21 (2%)	25 (2%)	0,84 (0,47–1,50)	
	Revascularisation coronaire	49 (4%)	52 (5%)	0,95 (0,64–1,40)	
	TVR	26 (2%)	30 (3%)	0,87 (0,51–1,47)	
	TLR	18 (2%)	17 (2%)	1,06 (0,55–2,06)	
	TLF	47 (4%)	53 (5%)	0,89 (0,60–1,31)	
	Evènements cardiaques majeurs	59 (5%)	61 (5%)	0,97 (0,68–1,39)	
	Critère composite orienté patient	87 (8%)	90 (8%)	0,97 (0,72–1,30)	
	Thrombose de stent certaine ou probable	5 (<1%)	6 (<1%)	0,84 (0,26–2,74)	
	Thrombose de stent certaine	4 (<1%)	3 (<1%)	1,34 (0,30–5,98)	
	Thrombose de stent probable	1 (<1%)	3 (<1%)	0,33 (0,04–3,21)	
	A 2 ans				
		ORSIRO n=1169	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	Hazard ratio (_{95%} IC)	
	TVF*	76 (6,6%)	96 (8,3%)	0,79 (0,58-1,07)	
	Décès toutes causes	30 (2,6%)	38 (3,3%)	0,79 (0,49-1,28)	
	Décès cardiaques	15 (1,3%)	17 (1,5%)	0,88 (0,44-1,77)	
	IDM vaisseau cible	30 (2,6%)	38 (3,3%)	0,79 (0,49-1,28)	
	TVR	43 (3,7%)	56 (4,8%)	0,77 (0,51-1,40)	
	TLR	25 (2,2%)	34 (3,0%)	0,74 (0,44-1,23)	
	TLF	59 (5,1%)	79 (6,8%)	0,75 (0,53-1,04)	
	Thrombose de stent certaine ou probable	7 (0,6%)	9 (0,8%)	0,78 (0,29-2,10)	
	Thrombose de stent certaine	5 (0,4%)	6 (0,5%)	0,84 (0,26-2,74)	
	Thrombose de stent probable	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11-4,00)	
	A 3 ans				
		ORSIRO n=1169	RESOLUTE INTEGRITY n=1173	Hazard Ratio (_{95%} IC)	
	TVF*	98 (8,5%)	115 (10,0%)	0,85 (0,65–1,11)	
	Décès toutes causes	53 (4,6%)	57 (4,9%)	0,93 (0,64–1,35)	
	Décès cardiaques	24 (2,1%)	26 (2,3%)	0,90 (0,53–1,60)	
	IDM vaisseau cible	35 (3,0%)	40 (3,5%)	0,88 (0,56–1,38)	
	TVR	56 (4,9%)	69 (6,1%)	0,81 (0,57–1,15)	
	TLR	33 (2,9%)	43 (3,8%)	0,76 (0,49–1,20)	
	TLF	77 (6,7%)	96 (8,3%)	0,80 (0,59–1,08)	
	Thrombose de stent certaine ou probable	12 (1,1%)	10 (0,9%)	1,20 (0,52–2,78)	
	Thrombose de stent certaine	8 (0,7%)	6 (0,5%)	1,33 (0,46–3,84)	
	Thrombose de stent probable	4 (0,4%)	4 (0,3%)	1,00 (0,25–3,99)	

Effets indésirables	Voir ci-dessus
Commentaires	Etude financée par Biotronik, Boston Scientific et Medtronic

Référence	ETUDE BIOFLOW IV Saito S, Tölg R, Witzenbichler B, Haude M, Masotti M, Salmeron R, Witkowski A, Uematsu M, Takahashi A, Waksman R, Slagboom T. A Randomized, Intercontinental, Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of the Orsiro Sirolimus Eluting Stent in the Treatment of Subjects with de novo Coronary Artery Lesions BIOFLOW IV - Primary Outcome Target Vessel Failure at 12 Months. EuroIntervention2019 Jun 25 à pii: EIJ-D-18-01214. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01214.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, internationale, comparative randomisée, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre Septembre 2013 au Janvier 2015. Fin de l'étude prévue en janvier 2020 (correspondant à la fin du suivi à 5 ans).
Objectif de l'étude	L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO comparé au stent XIENCE. Cette étude avait été conçue et mise en place pour répondre aux exigences réglementaires japonaises et utilisée pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché japonais.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Maladie coronaire avec lésions de sténoses de novo dans jusqu'à 2 artères coronaires natives distinctes Avec un diamètre du vaisseau de référence entre $\geq 2.50\text{mm}$ et $\leq 3.75\text{mm}$ et une longueur de la lésion $\leq 26\text{ mm}$ Flux TIMI du vaisseau cible ≥ 2 <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarctus du myocarde (IDM) dans les 72h précédant la procédure Fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 30\%$ Maladie coronaire avec 3 vaisseaux au moment de la procédure initiale Lésion cible sur le tronc commun gauche, localisée sur un pontage ou alimentée par un pontage aorto-coronarien, avec bifurcation de branche $> 2\text{mm}$, ostiale, sévèrement calcifiée ou avec présence d'un thrombus Insuffisance rénale (sérum créatinine $> 2,5\text{ mg/dl}$) Intervention programmée sur le vaisseau cible ou un autre vaisseau dans les 30 jours suivant la procédure initiale Espérance de vie < 12 mois. <p><i>L'utilisation de plus d'un stent par lésion n'était pas permis sauf en cas de résultats suboptimaux ou de situations de renflouement.</i></p>
Cadre et lieu de l'étude	46 centres au total : 12 au Japon, 29 en Europe, 2 en Australie et 3 en Israël.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ORSIRO (Biotronik AG à Buelach, Suisse) : stent à polymère biorésorbable éluant le sirolimus (BP-SES ou BTR-1131) : 3^{ème} génération de stent actif XIENCE PRIME et XPEDITION ici nommé XIENCE (Abbott, Abbot park, Illinois, USA) : stent à polymère durable éluant l'évérolimus (PP-EES). <p><u>Durant l'étude</u> :</p> <p>Les diamètres disponibles étaient : 2,5 à 2,75 à 3,0 à 3,5 mm (3,25 mm en plus pour XIENCE). Les longueurs disponibles pour ORSIRO étaient : 9 à 13 à 15 à 18 à 22 à 26 à 30 mm. Les longueurs disponibles pour XIENCE étaient : 8 à 12 à 15 à 18 à 23 à 28 à 33 mm.</p> <p><u>Après l'intervention</u> : aspirine à vie et bithérapie antiplaquettaire pour 6 mois au moins.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> Echec de la revascularisation du vaisseau cible (TVF) à 12 mois qui était un critère composite : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié vaisseau cible avec ou sans onde Q, pontage aorto-coronarien émergent, revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiqué (TVR).
Critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> TVF (estimé par la méthode de kaplan -meier) TLF : échec de revascularisation de la lésion cible, critère composite définie : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible avec ou sans onde Q, revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué (TLR). IDM : Infarctus du myocarde TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée TVR : revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée Décès toute cause

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès cardiaque et non cardiaque ▪ Décès et IDM (critère composite) ▪ Décès, IDM et TVR (critère composite) ▪ Thrombose de stent certaine ou probable ▪ Evénement cérébraux-vasculaire ▪ Succès du dispositif : diamètre final de sténose résiduel < 30% mesuré par angiographie quantitative avec le stent attribué uniquement et incluant la pose avec succès du stent au niveau de la lésion cible, un déploiement de stent approprié et un retrait avec succès du système de pose. ▪ Succès de la procédure : diamètre final de sténose < 30% mesuré par angiographie quantitative quelque que soit la méthode percutanée et sans TLF pendant le séjour l'hôpital.
Taille de l'échantillon	En assumant un TVF de 5,4% à 12 mois dans les 2 groupes, il était estimé que 555 patients (370 dans le groupe ORSIRO et 182 dans le groupe XIENCE) étaient nécessaires pour atteindre une puissance d'au moins 80% avec un alpha de 2,5% et une marge de non-infériorité de 6% en tenant compte d'un taux de sortie d'étude de 10%.
Méthode de randomisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Attribution du groupe de traitement selon un ratio 2 :1 pour ORSIRO après saisie électronique de données patient ; ▪ Blocs de randomisation de taille 3 ; ▪ Stratifiée sur le site et statut diabétique ; ▪ Effectuée après vérification des critères d'éligibilité. <p><u>Comités :</u> Un comité des événements cliniques était en charge de l'adjudication des événements indésirables graves. Un laboratoire central (MedStar Health Research Institute, Washington, DC, USA) évaluait les caractéristiques d'inclusion des patients et les paramètres angiographiques de la procédure.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse en ITT (intention de traiter). Les sujets randomisés qui n'avaient pas reçu le stent attribué étaient suivis jusqu'à 12 mois seulement. ▪ Pour l'analyse à 12 mois, l'intervalle de temps pris en compte allait jusqu'à 379 jours. ▪ Pour les comparaisons entre les groupes : test Chi2, test de Fischer et Wilcoxon ▪ Pour les comparaisons de critères secondaires : test de log rank basé sur des estimations de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 95%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>575 Patients randomisés (659 lésions) :</p> <p>→Groupe ORSIRO : 385 patients dans la population en ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 384 patients ont reçu un stent ORSIRO ▪ 1 patient non implanté <p>A 6 mois : 377 visites (5 décès, 1 visite non faite, 2 retraits de consentement) A 12 mois : 372 visites avec un taux de suivi en ITT de 96,6% (6 décès, 4 visites non faites, 3 retraits)</p> <p>→Groupe XIENCE : 190 patients dans la population en ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 190 patients ont reçu un stent XIENCE <p>A 6 mois : 185 visites (1 décès, 4 visites non faites) A 12 mois : 181 visites avec un taux de suivi en ITT de 95,3% (4 décès, 5 visites non faites)</p>
Durée du suivi	<p>Suivi à 1, 6 et 12 mois. Le suivi jusqu'à 5 ans est en cours. La visite à 12 mois avait lieu sur site, les autres pouvaient être faite par téléphone.</p> <p>La médiane de suivi était de 367 jours pour tous les patients et 365 pour ceux qui n'avaient pas atteints 379 jours.</p>

Caractéristiques des patients à l'inclusion et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients à l'inclusion			ORSIRO n=385	XIENCE n=190
	Age (années)			64,8 ± 9,6	64,4 ± 9,8
	Age ≥75 ans			65 (16,9%)	33 (17,4%)
	Homme			280 (72,7%)	146 (76,8%)
	Fumeurs			221 (57,4%)	115 (60,5%)
	▪ Actuels			82 (21,3%)	53 (27,9%)
	▪ Anciens			139 (36,1%)	62 (32,6%)
	Hypertension			296 (76,9%)	136 (71,6%)
	Hypercholestérolémie			261 (67,8%)	136 (71,6%)
	Diabète			117 (30,4%)	59 (31,1%)
	▪ Traitement par insuline			23 (6,0%)	17 (8,9%)
	Antécédents d'infarctus			114 (29,6%)	62 (32,6%)
	Antécédents d'AIT ou AVC			35 (9,1%)	19 (10,0%)
	Antécédents d'angioplastie coronaire			169 (43,9%)	88 (46,3%)
	Valeurs exprimées comme moyenne ± écart-type ou n (%).				
	AIT: Accident ischémique transitoire, AVC: Accident vasculaire cérébral				
	Caractéristiques des lésions*			ORSIRO n=441	XIENCE n=214
	Vaisseaux :				
	▪ CD (RCA)			160 (36,3%)	67 (31,3%)
	▪ IVA (LAD)			174 (39,5%)	87 (40,7%)
	▪ CX (LCX)			106 (24,0%)	59 (27,6%)
	▪ Tronc commun gauche (Left main)			1 (0,2%)	1 (0,5%)
	Classification de la lésion* :				
	▪ Type A			74 (17,3%)	38 (18,2%)
	▪ Type B1			208 (48,7%)	92 (44,0%)
	▪ Type B2			69 (16,2%)	44 (21,1%)
	▪ Type C			76 (17,8%)	35 (16,8%)
	Lésions de bifurcation			20 (4,5%)	12 (5,6%)
	Présence de thrombus			8 (1,8%)	2 (0,9%)
	Longueur de la lésion (mm)			13,7 ± 6,1	13,4 ± 6,3
	Diamètre de référence (mm)			2,75 ± 0,49	2,78 ± 0,46
	Diamètre minimal (mm)			0,93 ± 0,40	0,97 ± 0,40
	Diamètre de sténose (mm)			66,3 ± 12,7	65,2 ± 12,5
	Post-procédure				
	Diamètre minimal [mm]				
	▪ Intra-stent			2,57 ± 0,41	2,59 ± 0,40
	▪ Intra-segment			2,27 ± 0,46	2,28 ± 0,42
	Diamètre de sténose [mm]				
	▪ Intra-stent			6,9 ± 7,5	7,2 ± 8,1
	▪ Intra-segment			18,5 ± 7,0	18,8 ± 6,9
	Valeurs exprimées : moyenne ± écart-type ou n (%). *basées sur l'évaluation du laboratoire centralisé (Core laboratory).				
	CD/RCA : artère Coronaire Droite/Right Coronary Artery à IVA/LAD : artère descendante gauche antérieure/Left Anterior Descending artery à CX/LCX : artère circonflexe gauche/Left Circumflex Artery				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible* (TVF) à 12 mois de suivi				
	Analyse ITT, à 1 an	ORSIRO n = 385	XIENCE n = 190	Différence de risque absolu (95%IC)	p
	TVF	5,1%	6,6%	- 2,27% (-6,83 à 2,29)	Pnon-inf<0,0001
	*Critère défini par décès cardiaque ou infarctus du myocarde avec ou sans onde Q lié au vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible / TVR.				
Résultat inhérent au critère de jugement secondaire	à 1 an			ORSIRO n=372	XIENCE n=181
	TVF			19 (5,5%) (3,4 à 8,9)	12 (7,5%) (4,0 à 13,8)
	TLF			14 (4,2%) (2,4 à 7,4)	8 (5,4%) (2,5 à 11,7)
	Décès, IDM, TVR			28 (7,9%) (5,4 à 11,5)	15 (9,8%) (5,6 à 16,6)
	Décès et IDM			19 (5,0%) (3,2 à 7,7)	10 (6,0%) (3,1 à 11,3)
	Décès			6 (1,6%) (0,7 à 3,5)	4 (2,9%) (1,0 à 8,2)
	Décès cardiaques			0	1 (0,5%) (0,1 à 3,8)
	IDM			14 (3,7%) (2,2 à 6,1)	6 (3,2%) (1,4 à 6,9)
	TV-IDM			13 (3,4%) (2,0 à 5,8)	6 (3,2%) (1,4 à 6,9)
	TVR cliniquement documenté			12 (3,7%) (2,0 à 6,9)	5 (3,9%) (1,4 à 10,5)

	TLR cliniquement documenté	6 (2,1%) (0,8 à 5,3)	1 (1,8%) (0,2 à 11,8)
	Thromboses de stent certaines/probables	3 (0,8%) (0,3 à 2,4)	0
	Evènement cérébro-vasculaire	6 (1,6%) (0,7 à 3,5)	6 (3,2%) (1,4 à 7,0)
	<i>Données exprimées en n nombre d'évènements (estimation Kaplan-Meier en %) et (95% IC). Les évènements ont été comptabilisés dans le suivi à 12 mois jusqu'au 379^{ème} jour. IDM/MI: infarctus du myocarde, TV: Target Vessel (vaisseau cible), TLF: Target Lesion Failure (échec de revascularisation de la lésion cible), TVF: Target Vessel Failure (échec de revascularisation de du vaisseau cible) à TLR: Target Lesion Revascularization (revascularisation de la lésion cible), , TVR: Target Vessel Revascularization(revascularisation du vaisseau cible), .</i>		
Effets indésirables	Voir ci-dessus		
Commentaires	Etude financée par Biotronik dont les données ont été utilisées pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché japonais.		