



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES ENDOPROTHESES CORONAIRES A  
LIBERATION DE PRINCIPE ACTIF**

**JUILLET 2009**

**Service évaluation des dispositifs**

**Service de l'évaluation économique et de la santé publique**

Ce dossier est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication  
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en Juillet 2009

© Haute Autorité de santé – 2009

## L'EQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par :

Emmanuelle SCHAPIRO-DUFOUR (docteur en pharmacie), chef de projet au service de l'évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 76, e-mail : e.schapiro@has-sante.fr

Fabienne MIDY (économiste), chef de projet au service de l'évaluation économique et de santé publique, tél. : 03 81 39 06 52, e-mail : f.midy@has-sante.fr

Elodie VELZENBERGER (docteur ès sciences), chef de projet au service de l'évaluation des dispositifs, a apporté sa contribution à la finalisation de ce rapport, tél. : 01 55 93 38 28, e-mail : e.velzenberger@has-sante.fr

Le Dr Aurès CHAIB (chef de clinique, cardiologue interventionnel, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU – 75 PARIS) a participé à l'analyse de la littérature médicale.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Christine DEVAUD et Virginie HENRY, documentalistes, ainsi que Renée CARDOSO, assistante documentaliste.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mesdames Stéphanie LUZIO (tél. : 01 55 93 37 45, e-mail : s.luzio@has-sante.fr) et Sandrine PRUNIER (tél. : 01 55 93 37 54 ; fax : 01 55 93 37 59, e-mail : s.prunier@has-sante.fr).

-----  
Responsables hiérarchiques :

Service de l'évaluation des dispositifs :

- Catherine DENIS (docteur en médecine) : chef du service
- Hubert GALMICHE (docteur en pharmacie) : adjoint au chef du service

Service de l'évaluation économique et de la santé publique :

- Catherine RUMEAU-PICHON (économiste) : chef du service

Service documentation et information des publics :

- Frédérique PAGÈS (docteur ès sciences) : chef du service
- Christine DEVAUD : adjoint au chef du service

## Sommaire

<b>L'EQUIPE</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>SYNTHESE</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>22</b>
<b>I. LA MALADIE CORONARIENNE</b> .....	<b>22</b>
<b>I.1. DEFINITION ET GRAVITE DE LA PATHOLOGIE</b> .....	<b>22</b>
<b>I.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</b> .....	<b>23</b>
I.2.1.Données de mortalité.....	23
I.2.2.Données d'incidence.....	23
<b>I.3. THERAPEUTIQUES DISPONIBLES</b> .....	<b>24</b>
I.3.1.La maladie coronarienne stable (angor stable).....	26
I.3.2.Le syndrome coronarien aigu.....	28
<b>II. LES ENDOPROTHESES A ELUTION DE PRINCIPE ACTIF</b> .....	<b>32</b>
<b>II.1. CLASSIFICATION DES ENDOPROTHESES</b> .....	<b>32</b>
<b>II.2. CONDITIONS ET INDICATIONS DE REMBOURSEMENT</b> .....	<b>33</b>
II.2.1.Situation en France.....	33
II.2.2.Indications de remboursement à l'étranger.....	35
<b>METHODOLOGIE DE L'ÉVALUATION</b> .....	<b>37</b>
<b>I. OBJECTIFS ET CHAMP DE L'EVALUATION</b> .....	<b>37</b>
<b>I.1. OBJECTIFS</b> .....	<b>37</b>
<b>I.2. CHAMP DE L'EVALUATION</b> .....	<b>38</b>
<b>II. METHODE DE TRAVAIL ADOPTEE</b> .....	<b>38</b>
<b>II.1. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE HOSPITALIERE LIEE A L'ANGIOPLASTIE AVEC POSE DE STENT EN FRANCE</b> .....	<b>39</b>
<b>II.2. SELECTION DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>39</b>
II.2.1.Recommandations.....	39
II.2.2.Évaluations technologiques.....	40
II.2.3.Études cliniques.....	41
<b>II.3. DEFINITION DES CRITERES DE JUGEMENT DE L'EVALUATION</b> .....	<b>43</b>
II.3.1.Critères d'efficacité clinique.....	43
II.3.2.Critères de sécurité.....	44
II.3.3.Critère composite d'efficacité et de sécurité.....	45
II.3.4.Critère d'efficience.....	45

<b>ACTIVITE HOSPITALIERE LIEE A L'ANGIOPLASTIE AVEC POSE DE STENTS EN FRANCE EN 2007</b> .....	<b>48</b>
<b>I. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>48</b>
I.1. METHODE D'INCLUSION DES SEJOURS.....	48
I.2. CARACTERISATION DES SEJOURS IDENTIFIES EN 2007 .....	49
I.3. METHODE DE CHAINAGE DES SEJOURS POUR UN PATIENT ET D'EVALUATION DU RISQUE DE REHOSPITALISATION .....	50
<b>II. RESULTATS</b> .....	<b>51</b>
II.1. DESCRIPTION QUANTITATIVE DE L'ACTIVITE 2007 EN TERMES DE VOLUMES ET DE MONTANTS DE STENTS .....	51
II.2. DESCRIPTION QUALITATIVE DE L'ACTIVITE 2007 EN TERMES DE SEJOURS ET DE COUT DE SEJOUR.....	53
II.3. ANALYSE DESCRIPTIVE DES REHOSPITALISATIONS POUR REVASCULARISATION APRES UN SEJOUR AVEC POSE DE STENT .....	55
II.3.1. Le risque de réhospitalisation pour revascularisation .....	55
II.3.2. Le coût de la réhospitalisation en fonction de l'intervention secondaire.....	58
II.3.3. Les déterminants de la réhospitalisation.....	59
<b>III. CONCLUSIONS SUR L'ACTIVITE DES STENTS EN FRANCE EN 2007</b> .....	<b>59</b>
<b>ÉVALUATION MEDICALE</b> .....	<b>60</b>
<b>I. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>60</b>
I.1. RECOMMANDATIONS RETENUES .....	60
I.2. ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES RETENUES .....	60
I.2.1. Description .....	60
I.2.2. Analyse méthodologique .....	61
I.3. ÉTUDES CLINIQUES RETENUES EN SUS DES EVALUATIONS TECHNOLOGIQUES - DESCRIPTION	64
I.3.1. Analyse méthodologique des méta-analyses.....	64
I.3.2. Principaux biais possibles dans les essais randomisés .....	65
I.3.3. Principaux biais possibles dans des registres.....	66
I.3.4. Présentation des résultats .....	67
<b>II. EFFICACITE-SECURITE POPULATION NON DIFFERENCIEE</b> .....	<b>69</b>
II.1. COMPARAISON STENTS ACTIFS <i>VERSUS</i> STENTS NUS .....	69
II.1.1. CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus .....	69
II.1.2. ENDEAVOR (ZES) versus stents nus .....	77
II.1.3. XIENCE/PROMUS (EES) versus stents nus .....	78
II.2. COMPARAISON ENTRE STENTS ACTIFS .....	79
II.2.1. CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES).....	79
II.2.2. ENDEAVOR (ZES) versus autres stents actifs .....	83
II.2.3. XIENCE/PROMUS (EES) versus autres stents actifs.....	86



<b>IV.2. PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE DES PATIENTS PORTEURS DE STENTS ACTIFS .....</b>	<b>163</b>
IV.2.1.Recommandations et évaluations technologiques.....	163
IV.2.2.Analyse de la littérature.....	164
IV.2.3.Conclusions concernant la prise en charge périopératoire des patients porteurs de stents actifs .....	165
<b>ÉVALUATION ECONOMIQUE .....</b>	<b>166</b>
<b>I. ANALYSE DE LA LITTERATURE MEDICO-ECONOMIQUE .....</b>	<b>166</b>
<b>I.1. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>166</b>
I.1.1.Présentation des études médico-économiques .....	166
I.1.2.Présentation des modèles médico-économiques.....	168
<b>I.2. DONNEES MEDICO-ECONOMIQUES.....</b>	<b>170</b>
I.2.1.Résultats des études médico-économiques et conclusions des auteurs.....	170
I.2.2.Résultats des modèles médico-économiques et conclusions des auteurs.....	171
<b>I.3. DISCUSSION .....</b>	<b>177</b>
I.3.1.Efficacité réelle versus efficacité théorique .....	177
I.3.2.La difficulté de définir une population cible sur des critères médico-économiques.	178
I.3.3.Comparabilité CYPHER versus TAXUS .....	180
I.3.4.L'impartialité des études.....	181
<b>I.4. CONCLUSIONS SUR LA LITTERATURE ECONOMIQUE.....</b>	<b>181</b>
<b>II. MODELES ECONOMIQUES A PARTIR DES DONNEES FRANÇAISES .....</b>	<b>182</b>
<b>II.1. MODELE D'EVALUATION DU COUT-EFFICACITE DES STENTS ACTIFS .....</b>	<b>183</b>
II.1.1.Méthodologie .....	183
II.1.2.Résultats .....	185
II.1.3.Discussion.....	188
<b>II.2. MODELE D'EVALUATION DU PRIX DES STENTS ACTIFS.....</b>	<b>189</b>
II.2.1.Modèle et hypothèses .....	189
II.2.2.Résultats .....	190
II.2.3.Conclusion et limites .....	193
<b>III. CONCLUSION SUR L'EVALUATION ECONOMIQUE .....</b>	<b>194</b>
<b>QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES STENTS ACTIFS ISSUES DE LA LITTERATURE ? .....</b>	<b>195</b>
<b>I. CONCLUSIONS DES AGENCES D'EVALUATIONS TECHNOLOGIQUES.....</b>	<b>195</b>
<b>I.1. ANGLETERRE .....</b>	<b>195</b>
<b>I.2. BELGIQUE .....</b>	<b>195</b>
<b>I.3. AUSTRALIE.....</b>	<b>196</b>
<b>I.4. CANADA.....</b>	<b>196</b>
<b>II. CONCLUSIONS DES RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>197</b>

<b>III. CONCLUSIONS DES REVUES DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>198</b>
<b>POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL .....</b>	<b>200</b>
<b>I. POSITION SUR LES INDICATIONS DES STENTS ACTIFS .....</b>	<b>200</b>
<b>I.1. POSITION PAR SOUS-GROUPE .....</b>	<b>200</b>
I.1.1. Patients à haut risque de resténose .....	200
I.1.2. Lésions longues (> 15 mm) .....	200
I.1.3. Lésions de petits vaisseaux (< 3 mm).....	201
I.1.4. Diabétiques .....	201
I.1.5. Resténose intrastent nu.....	202
I.1.6. Aspect clinique particulier : patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST .....	202
I.1.7. Patients ayant des lésions complexes .....	203
<b>I.2. POSITION COMMUNE POUR TOUS LES STENTS ACTIFS.....</b>	<b>206</b>
<b>I.3. PLACE DES STENTS ACTIFS DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>207</b>
<b>II. POSITION SUR L'APPORT THERAPEUTIQUE DES STENTS ACTIFS .....</b>	<b>208</b>
<b>II.1. PATIENTS A HAUT RISQUE DE RESTENOSE .....</b>	<b>208</b>
II.1.1. Lésions longues, vaisseaux de petit diamètre et diabétiques .....	208
II.1.2. Resténose intrastent .....	208
<b>II.2. PATIENTS AYANT DES LESIONS COMPLEXES .....</b>	<b>209</b>
II.2.1. Occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) .....	209
II.2.2. Lésions pluritronculaires.....	209
II.2.3. Sténose du tronc commun gauche non protégé .....	209
<b>III. POSITION SUR LES STENTS ACTIFS A VENIR .....</b>	<b>209</b>
<b>III.1. RAPPEL SUR LES ETUDES NECESSAIRES POUR L'OBTENTION DU MARQUAGE CE .....</b>	<b>209</b>
<b>III.2. EXIGENCES PROPOSEES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL COMMUNES A TOUS LES STENTS ACTIFS .....</b>	<b>210</b>
<b>IV. POSITION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE .....</b>	<b>211</b>
<b>V. POSITION SUR LA POPULATION CIBLE.....</b>	<b>213</b>
<b>VI. CONCLUSION SUR LA POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....</b>	<b>214</b>
<b>CONCLUSION GENERALE – AVIS DE LA HAS .....</b>	<b>217</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>220</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>224</b>
<b>RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>225</b>
<b>LE GROUPE DE TRAVAIL .....</b>	<b>228</b>
<b>LE GROUPE DE LECTURE.....</b>	<b>229</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>231</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAP : antiagrégant plaquettaire  
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AM : assurance maladie  
ARC : Academic Research Consortium  
ARH : Agence régionale d'hospitalisation  
ASA : amélioration du service attendu  
ATIH : Agence technique de l'information hospitalière  
BMS : bare metal stent (stent nu)  
CEPP : Commission d'évaluation des produits et prestations  
CMA : complications et/ou morbidités associées  
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés  
CSP : code de la santé publique  
DES : drug eluting stent (stent coronaire à élution médicamenteuse)  
EES : everolimus eluting stent – stents XIENCE et PROMUS (stent coronaire à élution d'everolimus)  
ECG : électrocardiogramme  
ESC : Société européenne de cardiologie  
EXB : borne basse de la durée de séjour  
EXH : borne haute de la durée de séjour  
FAR : Observatoire français de l'angioplastie en monde réel  
FDA : Food and Drug Administration  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
INAMI : Institut national d'assurance maladie invalidité belge  
GACI : groupe athérome et cardiologie interventionnelle  
GHM : groupe homogène de malades  
GHS : groupe homogène de séjours  
HAS : Haute Autorité de santé  
HR : hazard ratio  
HTA : Health Technology Assessment  
IC : intervalle de confiance  
ICER : incremental cost effectiveness ratio  
IDM : infarctus du myocarde  
KCE : Centre fédéral d'expertise belge des soins de santé  
LDL : low density lipid  
LPPR : liste des produits et prestations remboursables

MACE : major coronary events (événements cardiaques majeurs)

NA : non applicable

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NIHR : National Institute for Health Research

NNT : nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter une revascularisation de la lésion cible

NR : non renseigné

NS : différence statistique non significative

OR : odds ratio

PES : paclitaxel eluting stent – gamme TAXUS (stent coronaire à libération de paclitaxel)

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

QALY : quality adjusted life years

RG : revascularisation globale

RR : risque relatif

RRA : réduction du risque absolu

RRR : réduction du risque relatif

RSI : régime social des indépendants

SA : service attendu

SES : sirolimus eluting stent – gamme CYPHER (stent coronaire à libération de sirolimus)

T2A : tarification à l'activité

TLR : target lesion revascularisation (revascularisation de la lésion cible)

TVR : target vessel revascularisation (revascularisation du vaisseau cible)

ZES : zotarolimus eluting stent – gamme ENDEAVOR (stent coronaire à libération de zotarolimus)

## SYNTHESE

---

### INTRODUCTION

En 2007, la HAS s'est saisie de la réévaluation de l'ensemble des stents actifs (ou endoprothèses coronaires à libération de principe actif) dans le but d'analyser leur efficacité et leur sécurité d'utilisation par rapport aux stents nus ; des données contradictoires concernant la survenue de thromboses intrastent tardives après pose d'un stent actif ayant été publiées. Il a été décidé de réaliser une évaluation médicale et une évaluation économique.

### CHAMP DE L'ÉVALUATION

Cette évaluation concerne les stents actifs admis au remboursement : gammes CYPHER (au sirolimus), TAXUS (au paclitaxel), ENDEAVOR (au zotarolimus), XIENCE et PROMUS (à l'everolimus).

### CONTEXTE

En plus des mesures de prévention secondaire, les thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de la maladie coronaire sont les médicaments et les techniques de revascularisation myocardique chirurgicales (pontage aortocoronaire) ou interventionnelles (angioplastie avec ballon seul ou avec pose d'un stent). La revascularisation occupe une place différente selon la forme de la maladie (stable, syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST SCA ST+ ou sans sus décalage du segment ST SCA ST-). Dans la maladie coronarienne stable, elle est réservée aux patients restant symptomatiques sous un traitement médical ou ayant une ischémie myocardique étendue de mauvais pronostic. Dans le SCA ST+, l'indication de l'angioplastie de désobstruction coronaire repose sur l'estimation des délais de prise en charge du patient entre le début des symptômes et la réalisation de l'intervention. Dans le SCA ST-, la décision d'orientation vers la revascularisation repose sur la stratification du risque thrombotique aigu sur la base des informations cliniques, de l'électrocardiogramme et des marqueurs biologiques d'ischémie myocardique.

Quelle que soit la forme de la maladie, la place des stents actifs n'est pas définie de façon claire dans les recommandations actuelles des sociétés savantes.

Cependant, en France, les stents actifs sont remboursés en sus du paiement forfaitaire par séjour (groupe homogène de séjours, GHS) dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez les patients à risque de resténose (notamment lésions de plus de 15 mm, vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre, sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ou présence d'un diabète) ; la resténose intrastent des stents nus et l'occlusion coronaire totale chronique. Les indications actuelles reposent sur les critères d'inclusion des premiers essais publiés.

En France, 70 000 stents actifs ont été facturés (42 % des stents posés) pour un montant de 106 millions d'euros (67 % des montants totaux) en 2007. En 2008, les stents actifs représentent 45 % des stents implantés.

## OBJECTIFS

L'objectif principal est de définir les indications pour lesquelles :

- les stratégies alternatives à l'angioplastie avec pose de stent actif (pontage aortocoronaire et traitements médicamenteux) sont préférables ;
- la pose d'un stent actif est recommandée par rapport à l'angioplastie sans pose de stent ou avec pose de stent nu ;
- un stent actif doit être recommandé par rapport à un autre stent actif.

L'objectif secondaire est de définir les modalités d'utilisation du traitement antiagrégant plaquettaire au moment de la pose du stent (durée du traitement et prise du traitement dans le contexte d'une intervention chirurgicale quelle qu'elle soit).

## MATÉRIEL et MÉTHODES

La méthode retenue par la HAS comprend : 1) une analyse critique de la littérature médicale et médico-économique et des données cliniques fournies par les fabricants ; 2) la réalisation d'études complémentaires par la HAS (méta-analyse et modèles médico-économiques) ; 3) le recours à l'expertise de professionnels réunis dans des groupes de travail et de lecture.

À l'issue d'une recherche exhaustive de 2002 à 2008, les critères de sélection appliqués ont permis de retenir 1) pour l'évaluation médicale : 2 évaluations technologiques, 10 recommandations et 70 études cliniques postérieures aux évaluations technologiques de 2007 (correspondant à 17 méta-analyses, 14 essais contrôlés randomisés et 39 registres), ainsi que 9 études non publiées (données issues de 5 essais et 4 registres) ; 2) pour l'évaluation médico-économique : 5 études pivots et 18 modèles.

Le critère principal clinique d'efficacité adopté est la nouvelle revascularisation de la lésion déjà traitée (lésion cible, target lesion revascularisation, TLR) suite à la réapparition de symptômes cliniques (cliniquement documentée<sup>1</sup>). Les critères secondaires d'efficacité retenus sont : un critère angiographique, la quantification du phénomène de resténose (perte tardive) et un autre critère clinique basé sur la nécessité de revasculariser le patient ultérieurement (revascularisation ciblée ou non de la lésion initiale). Les critères principaux de sécurité sont les décès et les thromboses de stents définies selon l'« *Academic Research Consortium* » (ARC). Les infarctus du myocarde et les événements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) sont analysés en critères secondaires. Le critère d'efficacité retenu est le coût par revascularisation de la lésion cible évitée.

---

<sup>1</sup> C'est-à-dire la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable, la reprise de l'angine de poitrine, la mise en évidence d'une ischémie myocardique étendue.

## RÉSULTATS

Les données médicales (26 études, 80 150 patients avec un recul de 4 ans pour le suivi le plus long) montrent que les stents actifs sont plus efficaces<sup>2</sup> et au moins aussi sûrs<sup>3</sup> que les stents nus dans les essais cliniques sélectionnant le plus souvent des patients ayant des lésions *de novo* d'artères coronaires natives et dans la majorité des études observationnelles comparatives. Cependant, dans quelques études observationnelles avec une durée de suivi jusqu'à 1 an, les taux de revascularisation de la lésion cible, de décès et d'infarctus du myocarde sont augmentés chez les populations de patients ayant bénéficié de la pose de stents actifs hors des critères de sélection des essais randomisés. En termes économiques, l'implantation de stents actifs sur cette population non sélectionnée génère un surcoût injustifié au regard des bénéfices en termes de revascularisations évitées et de qualité de vie<sup>4</sup>. L'analyse de la littérature met donc en évidence qu'il existe un bénéfice à implanter un stent actif uniquement chez des sous-populations sélectionnées de patients.

### Données médicales et médico-économiques par caractéristiques cliniques ou lésionnelles

#### *Rapport efficacité-sécurité des stents actifs*

Les données retenues sont de bonne qualité méthodologique excepté dans les comparaisons aux stents nus intéressant les lésions pluritronculaires de qualité méthodologique faible à modérée. Aucune donnée comparant le stent actif au traitement médicamenteux n'a été identifiée.

#### ➤ *Facteurs de risque de resténose (lésions > 15 mm, vaisseaux < 3 mm, diabète)*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que les stents nus, l'efficacité varie selon les facteurs de risque étudiés dans 15 études avec au total 7 026 patients : RRR<sup>5</sup> du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée jusqu'à 4 ans pour le suivi le plus long (CYPHER : de 67 % à 92 %, TAXUS : de 54 % à 60 %). Les stents ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS sont plus efficaces que les stents nus dans 2 études chez 626 patients ayant des caractéristiques lésionnelles plus larges que ceux à risque de resténose.

Lorsque la durée recommandée du traitement antiplaquettaire est comprise entre 2 et 3 mois, un surrisque de mortalité a été observé avec CYPHER et TAXUS dans deux études chez 278 diabétiques (risque allant de 2,3 [1,18-5,12] à 2,9 [1,38-6,10]). Lorsque la durée recommandée du traitement antiplaquettaire est renseignée (et qu'elle va jusqu'à 1 an), l'ensemble des stents actifs sont aussi sûrs que les stents nus. En effet, il n'est pas observé de différence entre stents actifs et nus en termes de thromboses, décès et infarctus du myocarde. Quelques données sont en faveur de CYPHER et TAXUS dans 2 études chez 2 006 patients diabétiques (RR d'infarctus de 0,48 [0,26-0,87] ; risque absolu<sup>7</sup> d'IDM de -3,0 % [-5,6 ; -0,5] et de décès de -3,2 % [-6,0 ; -0,4]).

---

<sup>2</sup> Comparés aux stents nus, les stents actifs diminuent le nombre de nouvelles TLR<sup>6</sup> (à 1 an diminution de 75 % dans les essais randomisés et compris entre 30 et 60 % dans les études observationnelles).

<sup>3</sup> Comparés aux stents nus, les taux de décès et d'infarctus du myocarde sont inférieurs avec les stents actifs sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Le taux de thromboses de stents selon l'ARC est légèrement augmenté après 1 an (de 0,4 à 1,4 % vs de 0 à 0,6 %) sans qu'une différence ne soit observée sur l'ensemble du suivi.

<sup>4</sup> Aucune des 5 études pivots et des 15 modèles rapportant un ratio coût-efficacité ne met en évidence une dominance des stents actifs par rapport aux stents nus sur une population large.

<sup>5</sup> Le RRR est la réduction du risque relatif (RR), il correspond à  $(1-RR)*100$  (RR est le rapport de pourcentages observés dans les groupes comparés).

<sup>6</sup> Nouvelle revascularisation de la lésion déjà traitée.

<sup>7</sup> Le risque absolu RA est la différence des pourcentages observés dans les deux groupes comparés.

➤ *Syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que les stents nus dans 9 études avec au total 7 639 patients (RRR du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée jusqu'à 2 ans CYPHER : de l'ordre de 55 %, TAXUS : de l'ordre de 40 %).

Les stents actifs sont aussi sûrs que les stents nus car il n'est pas observé de différence en termes de décès et infarctus du myocarde. À 1 an, le nombre total de cas de thromboses certaines ou probables ne diffère pas entre les deux groupes.

➤ *Resténose intrastent de stent nu<sup>8</sup>*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que l'angioplastie par ballon seul dans 3 études chez au total 730 patients (RR du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée ou non jusqu'à 1 an allant de 0,35 [0,25-0,49] à 0,45 [0,26-0,77]).

Les stents actifs sont aussi sûrs que l'angioplastie avec ballon seul car il n'y a pas de différence entre les groupes sur les critères de décès et d'infarctus du myocarde. Les cas de thromboses de stents ne sont pas rapportés selon la définition de l'ARC.

➤ *Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures*

Les stents CYPHER sont significativement plus efficaces que les stents nus chez 100 patients issus d'un essai randomisé (à 6 mois RRR du TLR<sup>6</sup> avec suivi angiographique programmé de 79 % ; associée à une perte tardive réduite de 1,04 mm).

Les stents CYPHER sont aussi sûrs que les stents nus car il n'y a pas de différence concernant le décès, l'infarctus du myocarde ou les accidents cérébrovasculaires.

➤ *Lésions pluritronculaires et/ou sténose du tronc commun gauche non protégé*

Le pontage est significativement plus efficace que les stents CYPHER et TAXUS dans 9 études chez au total 13 576 patients ayant des lésions complexes et un risque chirurgical faible à modéré (y compris chez 7 016 patients diabétiques). En effet, les patients suivis de 10 mois à 3 ans sous stent actif ont un risque 2 à 3 fois plus élevé de nouvelle revascularisation comparé aux patients ayant subi un pontage (RR de revascularisation globale sans suivi angiographique programmé de 2,05 [1,12-3,75] à 2,81 [2,11-3,75], RR du TLR<sup>6</sup> 2,98 [1,15-7,75]).

Les taux de décès et d'infarctus ne diffèrent pas entre stents actifs et pontage (risque relatif allant de 1,2 à 1,5 excepté chez les patients diabétiques pour lesquels le RR décès et infarctus est compris entre 1,20 [0,99-1,45] et 1,89 [0,89-3,97]). Les taux d'accidents vasculaires cérébraux sont significativement plus élevés à 12 mois avec le pontage (de 2,2 à 4 % *versus* de 0 à 0,6 %). Les données sur les thromboses de stents sont parcellaires et montrent des taux globaux de 1,1 % à 2,7 %.

Après concertation médico-chirurgicale lorsque l'angioplastie a été retenue (en particulier lorsque le risque chirurgical est élevé), les stents TAXUS et CYPHER sont significativement plus efficaces que les stents nus dans 4 études chez au total 1 028 patients (RRR du TLR<sup>6</sup> pour un suivi de 6 mois à 3 ans sans suivi angiographique programmé entre 80 et 88 %). Les stents TAXUS et CYPHER sont aussi sûrs que les stents nus car aucune différence n'est observée en termes de décès, infarctus du myocarde ou accidents cérébrovasculaires.

➤ *Sténose de greffons veineux*

Les stents CYPHER et TAXUS ne sont pas supérieurs aux stents nus dans 4 études chez au total 392 patients (entre 1 et 3 ans : RR du TLR<sup>6</sup> avec suivi angiographique programmé de 2,27 [0,64-8,13], de décès, d'infarctus ou de thromboses de stents de 1,5 [0,5-4,7] à 3,4 [0,8-15,4]). Une étude de faible effectif rapporte même une surmortalité à 15 mois après pose de stent actif (29 % *versus* 0 ;  $p < 0,001$ ).

---

<sup>8</sup> Entraînant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique.

➤ *Sténose de l'interventriculaire antérieure proximale et lésions de bifurcation*

Aucune donnée comparative entre stents actifs et stents nus n'a été retenue. Les données (non comparatives ou entre stents actifs) ne permettent pas de démontrer l'intérêt d'un stent actif chez les patients ayant ces caractéristiques lésionnelles.

*Comparaison entre stents actifs*

Dans toutes les études (10 au total), les stents CYPHER sont plus efficaces que les stents TAXUS chez au total 7 450 patients à haut risque de resténose. En effet, les comparaisons CYPHER *versus* TAXUS montrent un RR du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée jusqu'à 4 ans compris entre 0,27 [0,09-0,75] et 0,78 [0,50-1,14]. Dans une population non sélectionnée sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles de 13 102 patients, les données sont significativement en faveur de CYPHER pour 4 études (RR du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée de l'ordre de 0,7 [0,6-0,8]). Les résultats sont concordants en termes de perte tardive moyenne (entre 6 et 9 mois, 0,09 à 0,12 mm *versus* 0,19 à 0,31 mm).

Concernant les autres stents actifs ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS, les comparaisons avec les stents CYPHER concernent au total 13 741 patients non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles (issus de 2 études). Les stents CYPHER sont aussi efficaces voire plus avec un recul qui ne dépasse pas 2 ans (RR du TLR<sup>6</sup> cliniquement documentée *versus* ENDEAVOR : de 0,24 [0,12-0,48] à 0,44 [0,28-0,70] et *versus* XIENCE : 1,47 [0,90-2,44]).

Globalement, les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde et de thromboses de stents ne diffèrent pas entre CYPHER et les autres stents (thromboses de 0 % à 2,1 %).

*Rapport efficacité/coût (efficience) des stents actifs*

Les données médico-économiques publiées permettent d'estimer que le taux d'angioplastie avec implantation d'un stent actif devrait se situer entre 3 % et 40 % des interventions, si on tient compte des résultats des stents actifs en termes de TLR<sup>6</sup> évitées et des coûts de prise en charge.

➤ *Par caractéristiques cliniques et lésionnelles (CYPHER et TAXUS)*

La présence conjointe de plusieurs facteurs de risque améliore le ratio coût-efficacité des stents actifs par rapport aux stents nus (3 modèles).

Sur les lésions *de novo* de l'artère coronaire native (2 essais), l'implantation d'un stent actif comparée à celle d'un stent nu est coût-efficace sur des vaisseaux de petit diamètre (dominance si < 2,5 mm) et des lésions longues (dominant ou coût-efficace si > 20 mm). En population réelle (2 essais), ce résultat est confirmé pour les vaisseaux de petit diamètre.

L'efficience du stent actif dans le diabète non associé à un autre facteur de risque (3 essais, 3 modèles) n'est pas démontrée. D'une part, le diabète ne ressort pas systématiquement comme facteur indépendant de haut risque de resténose dans les analyses médico-économiques (1 essai, 1 modèle), ce résultat étant confirmé par l'analyse de la littérature médicale. D'autre part, les résultats médico-économiques sont contradictoires : 2 essais, de bonne qualité méthodologique, démontrent qu'il n'est pas plus coût-efficace d'implanter un stent actif chez un patient diabétique plutôt que chez un patient non-diabétique ; 1 essai et 2 modèles, de moindre qualité méthodologique, montrent un rapport coût-efficacité amélioré chez les patients diabétiques par rapport aux patients non-diabétiques.

Lorsque le patient a d'autres facteurs de risque (artère de petit diamètre, pluritronculaire, SCA), le ratio coût-efficacité du stent actif par rapport au stent nu est amélioré chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques (1 essai, 3 modèles).

Chez les patients ayant des lésions complexes, les stents actifs sont coût-efficaces comparé aux stents nus sur les SCA ST+ (1 essai) et sur les lésions pluritronculaires lorsque l'alternative chirurgicale n'est pas retenue (3 modèles).

Globalement, l'efficacité des stents actifs est faible en raison : 1) du gain d'efficacité relativement faible en termes de nombre de patients évitant une réintervention de la lésion traitée dans la population cible ; 2) du différentiel de prix élevé entre les deux catégories de stents.

En effet, selon les données de la littérature médicale et économique, sur 100 patients traités avec un stent actif, entre 7 et 14 patients éviteront une nouvelle revascularisation. Cette proportion est retrouvée dans l'étude française EVASTENT réalisée en pratique courante : 6 à 12 patients diabétiques sur 100 patients traités par stent actif auront un bénéfice en termes de nouvelle revascularisation évitée selon qu'ils présentent des lésions monotronculaires ou pluritronculaires. Ce bénéfice représente moins de 5 % des patients non-diabétiques.

De plus, le différentiel de prix entre stents actifs et nus a un impact majeur sur l'efficacité des stents actifs. Le tarif français actuel du stent actif le plus cher ne permet jamais d'annuler la différence de coût de prise en charge à 12 mois entre le stent actif (plus cher avec un traitement antiagrégant plus long) et le stent nu (coûts liés aux nouvelles revascularisations de la lésion cible).

### **Données médicales associées à la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sous stent actif**

Les données de la littérature ne permettent pas de définir la durée optimale du traitement antiagrégant plaquettaire requis lorsqu'un stent actif est posé. La durée minimale recommandée par les sociétés savantes est de 12 mois.

Cela entraîne des difficultés lorsque le patient doit subir une intervention à risque hémorragique. Cela peut conduire à différer certaines interventions. Lorsque le report de l'intervention n'est pas possible, la décision d'arrêt ou de maintien du traitement relève d'un arbitrage entre le risque de thrombose de stent (en cas d'arrêt de la bithérapie) et les risques hémorragiques (en cas de maintien de la bithérapie).

Les données actuelles ne permettent pas de quantifier les risques associés au maintien ou à l'arrêt du traitement par type d'intervention. Certaines sociétés savantes ont défini des règles de pratique sans établir de recommandations formelles. Elles préconisent une discussion pluridisciplinaire au cas par cas sur la conduite à tenir et une information du patient.

### **POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL**

Le groupe de travail était composé de quatre cardiologues interventionnels, trois anesthésistes-réanimateurs, deux chirurgiens thoraciques et cardiovasculaires, deux radiologues-cardiologues interventionnels, un méthodologiste, un économiste de la santé. Parmi ces treize experts, neuf exercent dans le secteur public, quatre dans le secteur privé.

La position du groupe de travail repose sur une analyse conjointe des données médicales et économiques.

### *Position sur la littérature*

- 1- Les stents actifs ne procurent pas de gain en termes de survie par rapport aux stents nus.
- 2- Les stents actifs ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi.
- 3- Chez les patients pour lesquels l'angioplastie est préférée au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques dans certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles : ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement.
- 4- Les stents actifs ne sont pas tous identiques en termes de bénéfice clinique.
- 5- L'efficacité des stents actifs est faible en raison : 1) du gain d'efficacité réduit en termes de nombre de patients évitant une réintervention de la lésion traitée dans la population cible ; 2) du différentiel de prix élevé entre les deux catégories de stents.

### *Position sur les indications*

Le groupe de travail distingue deux champs d'indications des stents actifs sous réserve de respecter les recommandations définissant l'orientation vers la revascularisation.

Le premier champ concerne le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou certains patients diabétiques non pluritronculaires). Les stents retenus sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que des stents XIENCE V et PROMUS. Seuls les stents actifs des gammes CYPHER et TAXUS peuvent être utilisés dans le syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST pour les patients à haut risque de resténose.

Le second champ concerne des indications limitées qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire médico-chirurgicale<sup>9</sup> dans le traitement de l'insuffisance coronaire :

- de la première resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour les stents CYPHER et TAXUS. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées (en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible) ;
- de l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a une preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable pour les stents CYPHER ;
- de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EUROSCORE élevé). Les stents CYPHER et TAXUS sont alors recommandés dans les lésions > 15 mm, de diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques ;
- de la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés. Étant contre-indiqués dans le marquage CE, les stents de la gamme TAXUS ne peuvent pas être retenus.

Au total, les patients susceptibles de recevoir un stent actif sont de l'ordre de 50 000 pour les stents XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR, 66 000 et 69 000 respectivement pour les gammes TAXUS et CYPHER.

En l'absence de données cliniques probantes, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'IVA proximale ne peuvent être considérées à elles seules comme des indications à l'utilisation des stents actifs. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des stents actifs.

#### *Position sur l'apport thérapeutique*

- Comparés aux stents nus et à l'angioplastie par ballon seul, les stents actifs procurent une supériorité clinique modérée ;
- comparés au pontage, dans les lésions pluritronculaires et la sténose du tronc commun gauche non protégé, les stents actifs sont légèrement supérieurs lorsque les lésions sont accessibles à l'angioplastie chez les patients à risque chirurgical élevé (sachant que le pontage reste le traitement de référence). Ils sont supérieurs en l'absence d'alternative thérapeutique si le patient est non opérable ;
- comparés aux stents de la gamme CYPHER, les autres stents sont inférieurs sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au mieux comparables sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible).

---

<sup>9</sup> L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, et au mieux le cardiologue référent et un anesthésiste.

### *Position sur les contre-indications*

Elles regroupent la fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %, l'intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique ainsi que les femmes enceintes. Sont également exclues les lésions avec des calcifications, ne pouvant être prédilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

### *Position sur les modalités de prescription et d'utilisation*

Le nombre d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë. Après discussion médico-chirurgicale, dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient pour les stents des gammes CYPHER et TAXUS. Concernant la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires associée, une information au préalable doit être délivrée aux patients sur la nécessité de poursuivre le traitement pendant un an et sur la difficulté liée à une chirurgie. Une carte sera attribuée au patient. Elle précisera le type, la date de pose du stent et le traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée). En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, une concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir doit être organisée.

### *Position sur les exigences minimales pour les stents faisant l'objet d'une demande de remboursement*

Pour toute modification de la dose de l'agent actif ou du polymère d'un stent existant, tout nouveau stent actif ou toute nouvelle indication : il faudra fournir au moins un essai clinique randomisé. L'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal clinique ou angiographique (comme la perte tardive). Si l'étude a été réalisée sur un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients pour pouvoir évaluer les paramètres cliniques d'efficacité et de sécurité avec un suivi minimal prévu de 5 ans. Les résultats à 1 an seront fournis. Les analyses en sous-groupes seront recevables sous condition de provenir d'un essai randomisé, d'être prévues au protocole et de concerner un nombre suffisant de patients analysés.

## **CONCLUSION – AVIS DE LA HAS**

Les stents actifs, par rapport aux stents nus, ont un bénéfice confirmé mais limité en termes de diminution du taux de resténose et de geste de revascularisation. Ils ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi lorsqu'ils sont utilisés avec un traitement antiagrégant prolongé. Les stents actifs apportent un bénéfice clinique réduit au prix d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sur une durée minimale de 12 mois.

Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est variable selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients et qu'elle dépend fortement du différentiel de prix entre les stents actifs et les stents non actifs.

La HAS estime qu'il n'y a pas de bénéfice à implanter les stents actifs sur une population non sélectionnée de patients. La HAS recommande de limiter l'utilisation des stents actifs dans les indications suivantes sous réserve de respecter les recommandations actuelles d'orientation vers la revascularisation myocardique :

- traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE V et PROMUS.
- certaines situations d'insuffisance coronaire nécessitent une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
  - traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
  - traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
  - traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie lorsque le risque chirurgical est très élevé. Cette situation doit faire l'objet d'une discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
  - traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale. Les stents recommandés sont ceux de la gamme CYPHER.

Cette évaluation confirme l'intérêt des stents actifs par rapport aux stents nus dans certaines indications. Le bénéfice clinique (réduction de nouvelles revascularisations de la lésion déjà traitée par un stent actif) est moindre que celui espéré et il se fait au prix d'un traitement antiagrégant plaquettaire associant l'acide salicylique et le clopidogrel pendant un an. Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est faible.

Dans les autres indications de l'angioplastie, les stents nus doivent être privilégiés aux stents actifs. En effet, les stents actifs nécessitent un traitement antiagrégant prolongé et ont un coût très supérieur à celui des stents nus. A l'avenir, il serait souhaitable de pouvoir disposer de données documentant de façon plus complète l'efficacité des stents actifs selon leurs indications et notamment chez les patients diabétiques.

## INTRODUCTION

---

Parmi les missions qui lui sont confiées, la Haute Autorité de santé (HAS) apporte une aide aux pouvoirs publics dans leurs décisions de remboursement des produits et services médicaux.

Pour se faire, elle procède à l'évaluation du service attendu (SA) des produits de santé (article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale). Elle émet également des avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prises en charge les plus efficaces (loi n°2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale).

L'évaluation du SA d'un produit de santé prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA du produit sont définis dans les articles R. 165-2 du Code de la sécurité sociale.

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) est chargée, notamment, d'évaluer le SA des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) est déposée par le fabricant ou le distributeur. Elle émet un avis consultatif qui permet au Comité économique des produits de santé de fixer les prix puis au ministre de décider du remboursement par l'assurance maladie.

Lorsque le SA est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement sur la LPPR, la CEPP apprécie l'amélioration du service attendu (ASA) par rapport à un produit ou un groupe de produits, actes ou prestations précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement. L'ASA est considérée comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absente (V). Elle est réalisée pour chaque indication dans laquelle la CEPP estime l'inscription sur la LPPR fondée.

Dans certains cas, la CEPP peut à son initiative réévaluer le SA et l'ASA de produits ou prestations inscrits au remboursement sur la LPPR (article R. 165-13). C'est le cas en 2007 pour la catégorie des endoprothèses à libération de principe actif (DES).

Compte tenu du différentiel de prix existant entre les DES et les endoprothèses non actives, une analyse médico-économique est justifiée dans le cadre de la réévaluation.

Le présent rapport concerne l'évaluation médicale et médico-économique de la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif prises en charge par l'assurance maladie.

## CONTEXTE

---

### I. LA MALADIE CORONARIENNE

#### I.1. Définition et gravité de la pathologie

Dans l'immense majorité des cas, l'insuffisance coronaire est liée à l'existence de sténoses sur le réseau vasculaire en rapport avec des dépôts athéromateux. La maladie évolue de façon linéaire avec une augmentation progressive des dépôts athéroscléreux dans la paroi artérielle, partant des simples stries lipidiques, pour aboutir au fil du temps et très progressivement à une occlusion plus ou moins complète des conduits artériels. Parallèlement à cela, l'évolution de la maladie peut être émaillée d'accidents thrombotiques aigus faisant toute la gravité de la maladie, survenant soit à l'occasion de rupture de plaques, soit, plus rarement, sur des érosions de la couche endothéliale recouvrant les plaques.

D'un point de vue nosologique, on distingue différentes formes de la maladie :

- l'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 infarctus du myocarde) <sup>10</sup>.

Du point de vue de la physiopathologie, on distingue schématiquement deux types de sténoses athéromateuses : les plaques stables et instables

- Les plaques stables, essentiellement fibromusculaires, ont une progression globalement lente et régulière :
  - dans une première phase, la sténose coronaire reste peu importante et la progression de la lésion s'accompagne du développement concomitant d'une circulation collatérale de suppléance. Il n'y a pas d'ischémie myocardique, la progression de la maladie coronaire est dite « silencieuse » ;
  - dans une deuxième phase, la circulation collatérale se développe moins vite que la progression de la sténose athéromateuse. La conséquence est alors l'apparition d'une ischémie myocardique, qui correspond à un déséquilibre entre les besoins en oxygène et en énergie du myocarde et les apports assurés par la circulation coronaire. Cliniquement, des symptômes d'angor stable peuvent apparaître (douleur d'angine de poitrine), mais l'ischémie myocardique peut également être totalement indolore. La maladie coronaire débute alors par une des manifestations dramatiques de l'accident coronarien aigu (survenue d'un syndrome coronarien aigu, trouble du rythme, mort subite) ;

---

<sup>10</sup> Le terme d'infarctus du myocarde sera repris tel que dans le document lorsque les données en font référence.

- les plaques instables sont de nature histologique hétérogène avec généralement un « cœur » lipidique mou surmonté d'une couche celluloconjunctive plus rigide, appelée chape fibreuse. Cette structure histologique instable peut se rompre, s'ulcérer ou s'éroder, soit à l'occasion d'un stress mécanique (vasoconstriction, élévation de la pression artérielle), ou en raison de la composition de la plaque (plaque « vulnérable »). Le cœur lipidique, extrêmement thrombogène, est alors exposé aux plaquettes sanguines circulantes et une thrombose se constitue très rapidement (quelques minutes) au contact de la plaque rompue. La formation d'une thrombose occlusive de façon plus ou moins durable se traduit cliniquement par une douleur thoracique prolongée, signalant une ischémie myocardique. L'évolution dépend de la durée de l'occlusion artérielle et de l'existence d'une circulation collatérale fonctionnelle :
  - lorsque l'occlusion et l'ischémie restent limitées dans le temps (moins de 30 minutes), le tableau clinique est celui des « syndromes coronariens aigus sans sus-décalage (persistant) du segment ST » (NSTACS des Anglo-Saxons), que l'on subdivise, selon l'élévation concomitante ou non des troponines cardiaques ;
  - si l'occlusion et l'ischémie persistent plus de 30 minutes, le processus de nécrose myocardique irréversible débute. La conséquence clinique est l'apparition du classique syndrome coronarien aigu avec sus-décalage de ST (STACS des Anglo-Saxons). Les conséquences au niveau cellulaire sont une destruction irréversible d'un certain nombre de cellules avec libération d'enzymes. Les conséquences sur le muscle cardiaque entier sont une évolution de la nécrose du sous-endocarde vers le sous-épicode et du centre de la zone non perfusée vers la périphérie.

## **I.2. Données épidémiologiques**

### *I.2.1. Données de mortalité*

Deux recommandations de l'ESC en 2000 et 2002 rapportent une mortalité globale du syndrome coronaire en phase aiguë comprise entre 1 et 15 % sans distinction d'âge ou de type de structure hospitalière (1,2).

En France, selon le centre national des causes de décès de l'INSERM, 149 839 décès cardiovasculaires ont été enregistrés en 2005, dont 40 656 décès par cardiopathies ischémiques<sup>11</sup> (3) (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues). Le nombre de décès augmente avec l'âge et est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Les taux bruts de mortalité par cardiopathie ischémique sont de 9,3 sur 100 000 Français de moins de 65 ans (soit 14 425 décès chez les personnes de moins de 65 ans), 243,1 entre 65 et 84 ans et 1 281,2 après 85 ans. Le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans (4).

### *I.2.2. Données d'incidence*

En Europe, une recommandation de l'ESC en 2000 fait état d'une fréquence de 2 500 syndromes coronariens aigus par million d'habitants (1).

---

<sup>11</sup> Les données de l'Inserm regroupent les cardiopathies ischémiques incluant l'infarctus du myocarde, l'angor (stable ou instable), ses complications récentes et les cardiopathies ischémiques chroniques selon la classification internationale des maladies 10<sup>e</sup> édition (CIM 10).

En France, l'incidence exacte des différentes composantes de la maladie coronaire (angor stable et syndromes coronaires aigus) est mal connue, en l'absence de registres prospectifs avec un recueil continu et exhaustif intéressant tous les secteurs. En 2005, près de 300 000 hospitalisations étaient liées aux maladies coronariennes dont 42 % pour l'angor (4,5).

Les seules données d'incidence disponibles intéressent le syndrome coronarien aigu.

Elles proviennent tout d'abord des registres français des cardiopathies ischémiques ayant participé au projet Monitoring trends and determinants in Cardiovasculaire Disease (MONICA) entre 1985 et 1994, dont l'enregistrement standardisé de la maladie se poursuit depuis 1997 sous forme simplifiée par rapport au protocole de l'OMS. Dans ces registres, les cas incidents correspondent aux patients âgés de 35 à 64 ans n'ayant pas eu d'antécédents d'infarctus du myocarde pour une période de suivi allant de 1997 à 2002.

Le taux d'incidence moyenne du syndrome coronarien aigu est de 239,7 pour 100 000 hommes et 49,1 pour 100 000 femmes par an, de 35 à 64 ans, après standardisation sur l'âge. Cela représente par an un total d'environ 30 000 nouveaux patients âgés entre 35 et 64 ans.

Ce taux augmente avec l'âge et de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes. Le taux annuel moyen pour 100 000 est multiplié par 4,9 chez les hommes contre 5,7 chez les femmes (Tableau 1) (6).

Tableau 1 : Taux annuel d'incidence moyenne du syndrome coronarien aigu pour 100 000 habitants en France

Classe d'âge	Hommes	Femmes
35-44 ans	91	18
55-64 ans	447	102

Source : registre MONICA (6)

Les différences d'incidence entre les hommes et les femmes se réduisent avec l'âge (6). Néanmoins, ces chiffres excluent les patients de plus de 64 ans pour lesquels la fréquence de la maladie est beaucoup plus élevée (7).

Une autre étude prospective FAST-MI permet d'estimer l'incidence des syndromes coronaires aigus en France chez les plus de 18 ans. Elle concerne 3 670 patients consécutifs hospitalisés sur une période d'1 mois dans 60 % des centres, avec une répartition homogène de la représentativité par région et par secteur. Ainsi le nombre de nouveaux cas de syndromes coronaires aigus peut être estimé à 80 000 par an à partir de cette étude (8).

### 1.3. Thérapeutiques disponibles

L'objet de ce paragraphe est de rappeler succinctement les grands principes thérapeutiques retenus dans les recommandations, en distinguant la maladie coronarienne stable et les syndromes coronaires aigus (angor instable et infarctus du myocarde). Nous renvoyons le lecteur intéressé aux recommandations complètes des sociétés européennes et américaines de cardiologie et de la HAS (9-14).

Les trois choix thérapeutiques en cas de maladie coronarienne sont le traitement médicamenteux, l'angioplastie coronaire et la chirurgie de revascularisation (ou pontage aorto-coronaire). Les mesures de prévention secondaire occupent également une place importante.

### Les mesures de prévention secondaire

Le patient coronarien doit être considéré comme un patient à haut risque et bénéficier d'une prévention secondaire active, reposant sur des règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, augmentation de l'activité physique, prévention de la surcharge pondérale, mesures diététiques) et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic (12).

La prescription chronique de faibles doses d'aspirine est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Les recommandations actuelles sont entre 75 et 150 mg par jour à poursuivre à vie (15). Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine.

La Société européenne de cardiologie recommande en outre la prescription d'une statine pour tous les patients souffrant d'une maladie coronarienne. Toutefois, de nombreuses sociétés savantes conditionnent la prescription d'une statine à la présence d'un niveau de LDL cholestérol restant au-delà d'une valeur seuil malgré les mesures hygiéno-diététiques ; il en est ainsi en France des recommandations (16). À ces mesures peuvent s'ajouter la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, en particulier chez les patients souffrant de diabète sans atteinte rénale importante, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction de la fonction ventriculaire gauche ou d'antécédent d'infarctus du myocarde avec cette dysfonction.

### Le traitement médicamenteux symptomatique

Un traitement symptomatique est nécessaire pour réduire la fréquence des crises angineuses.

En l'absence de contre-indications, les bêtabloquants sont prescrits en première intention. Ils occupent les récepteurs bêta-adrénergiques de la cellule myocardique et les rendent ainsi moins sensibles aux effets de la stimulation sympathique endogène, ce qui réduit les besoins du myocarde en oxygène. Il est préférable d'utiliser des bêtabloquants cardiosélectifs et à demi-vie longue. La posologie doit être adaptée pour atteindre une fréquence cardiaque de base entre 55 et 60 battements par minute. L'efficacité des bêtabloquants à l'effort peut être évaluée par une épreuve d'effort : la fréquence cardiaque ne doit pas dépasser 75 % de la fréquence maximale théorique.

Les antagonistes calciques, dont l'action vasodilatatrice réduit la consommation d'oxygène, peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (10 à 20 % des patients atteints d'angor), soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal (12). Les contre-indications absolues des inhibiteurs calciques sont l'insuffisance cardiaque, la bradycardie, le bloc auriculo-ventriculaire et la maladie du sinus.

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit (12) ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

### Les procédures de revascularisation (thrombolyse, angioplastie coronaire et chirurgie de revascularisation)

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique par voie intraveineuse qui a l'avantage de sa simplicité dans le traitement du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Réalisable en tout lieu du territoire, son efficacité est optimale au cours des 3 premières heures qui suivent le début des symptômes. Le risque hémorragique intracérébral (entre 0,5 et 1 %) est incontournable malgré le respect strict des contre-indications.

L'angioplastie coronaire est une technique de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires, toujours précédée par la phase diagnostic (coronarographie) permettant de localiser la ou les sténoses à traiter. Elle est dite transluminale car elle exige une navigation intra-artérielle de différents cathéters et micro-outils (ballonnet et/ou stent actif ou non). Elle est dite percutanée puisqu'il s'agit d'une ponction percutanée d'une voie artérielle réalisée sous anesthésie locale. La technique consiste à insérer jusqu'à l'obstruction dans l'artère coronaire, un ballonnet sur lequel le stent est prémonté. Il s'agit ensuite de gonfler le ballonnet à l'aide d'une solution saline sous guidage radiographique jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint. La prescription obligatoire d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires avec les stents (durée recommandée stents nus : entre 1 et 3 mois - stents actifs : au moins 1 an (17)) soulève le problème de l'arrêt de ce traitement dans le contexte d'une chirurgie.

La chirurgie de revascularisation est un pontage aorto-coronaire à cœur fermé car les coronaires sont épicaudiques et elle se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

### *1.3.1. La maladie coronarienne stable (angor stable)*

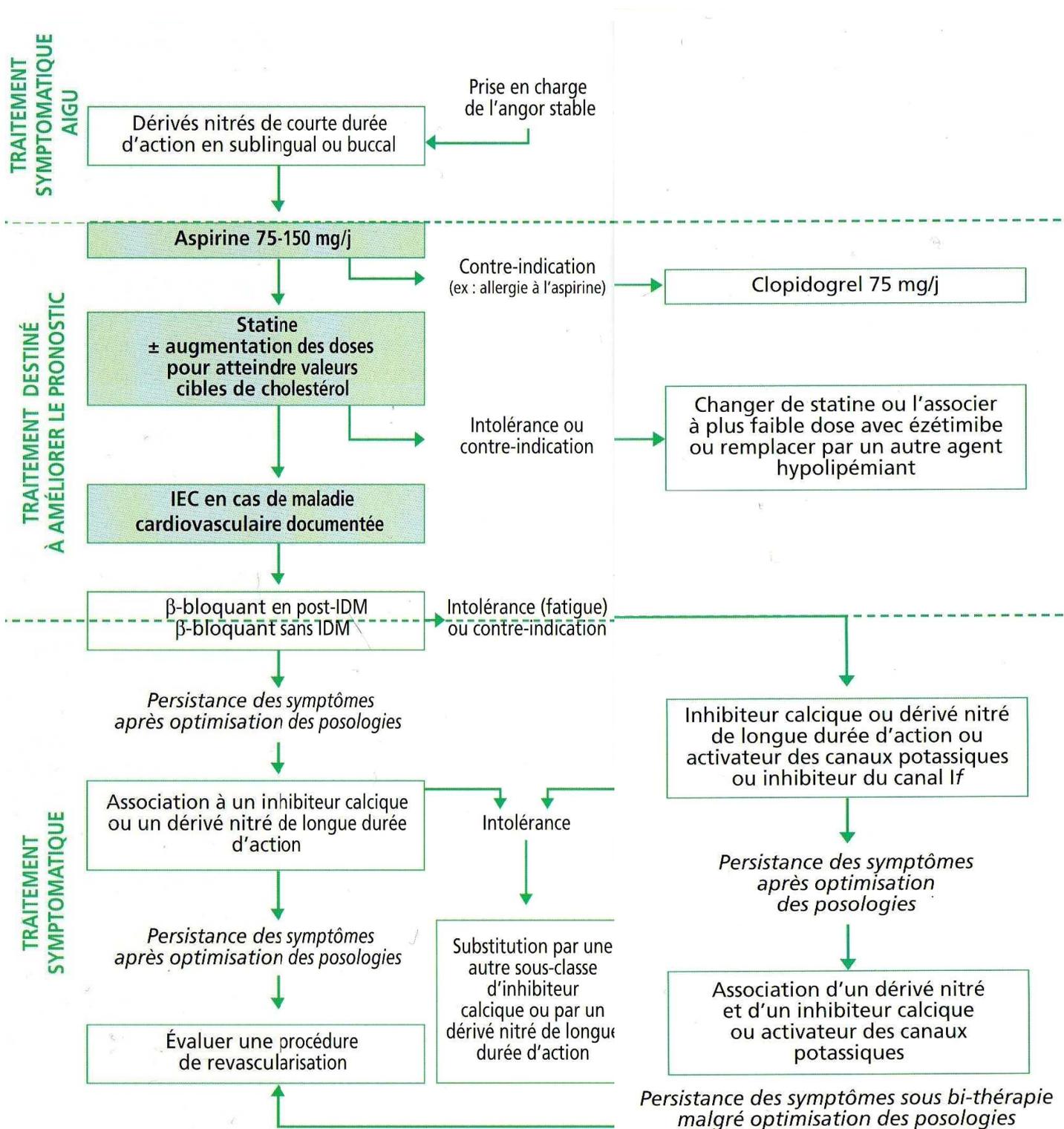
Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien, d'autre part un traitement médical optimal (cf. Schéma 1) (9,18). La place en première intention du traitement médical dans l'angor stable a été définie à partir des données de l'étude COURAGE de 2007 (19) et du travail de Katritsis et Ioannidis en 2005 (20).

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor résistant au traitement médical optimal) soit sur une recherche à l'aide de tests (épreuves d'effort, de stress, scintigraphie...) ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mise en place de grade de pression pour la mesure du rétrécissement des coronaires « Fractional Flow Reserve » FFR après test d'hyperémie, sonde d'échographie endocoronaire IVUS). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée (9,16,18).

Ces éléments de mauvais pronostic dans l'angor stable sont : la présence d'une ischémie myocardique étendue ou d'une dysfonction ventriculaire gauche importante, une anatomie coronaire avec lésions tritronculaires ou bitronculaires ou intéressant l'interventriculaire antérieure dans son segment proximal ainsi que la coexistence de plusieurs de ces facteurs (9,21).

Dans la pratique, une minorité de patients sont accessibles à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire (9). L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de comorbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

Schéma 1 : Stratégie de prise en charge de la maladie coronarienne stable



Source : ESC, 2006 (9)

Reproduit avec l'aimable autorisation de l'European Heart Journal et de Wolters Kluwer business pour la traduction française

### 1.3.2. Le syndrome coronarien aigu

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007 (13)<sup>12</sup> et de la Société européenne de cardiologie (10).

#### SCA avec sus-décalage de ST (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse préhospitalière ou hospitalière ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure) (13).

Réalisée par une équipe expérimentée, l'angioplastie première est la technique la plus sûre et la plus efficace, puisqu'elle permet de rouvrir l'artère occluse dans près de 90 % des cas contre seulement 60 % pour la fibrinolyse. Son risque hémorragique est inférieur à celui de la fibrinolyse, notamment en ce qui concerne les hémorragies graves, principalement cérébrales.

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<sup>13</sup>, et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle (*porte à porte cardio*) ;
- l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet (*porte cardio-ballon*) (13).

Il se décline en quatre points (cf. Schéma 2) :

1. connaître le *délai porte à porte cardio* et le *délai porte cardio-ballon* ;
2. si le *délai porte à porte cardio* est supérieur à 45 minutes, la probabilité que le *délai global premier contact médical-expansion du ballonnet* soit supérieur à 90 minutes est trop élevée, et cela justifie la thrombolyse pour tout patient dont le début des symptômes est inférieur à 12 heures.
3. si le *délai porte à porte cardio* est inférieur à 45 minutes et si la somme de ce délai avec le *délai porte cardio-ballon* est inférieure à 90 minutes, la stratégie devient fonction de l'heure du début des symptômes :
  - si ce délai est inférieur à 3 heures, le médecin auprès du patient peut proposer soit la fibrinolyse soit l'angioplastie primaire en fonction de procédures écrites et évaluées.
  - si le délai depuis le début des symptômes est compris entre 3 et 12 heures, l'angioplastie première est privilégiée.
4. l'évaluation de l'efficacité de la fibrinolyse sera réalisée dès son administration afin de dépister précocement une non-réponse justifiant une angioplastie « de sauvetage ». En somme, une fibrinolyse est préférée lorsque les conditions nécessaires pour la réalisation de l'angioplastie ne sont pas réunies ou lorsqu'une angioplastie est techniquement impossible à réaliser.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indications à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention (13).

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

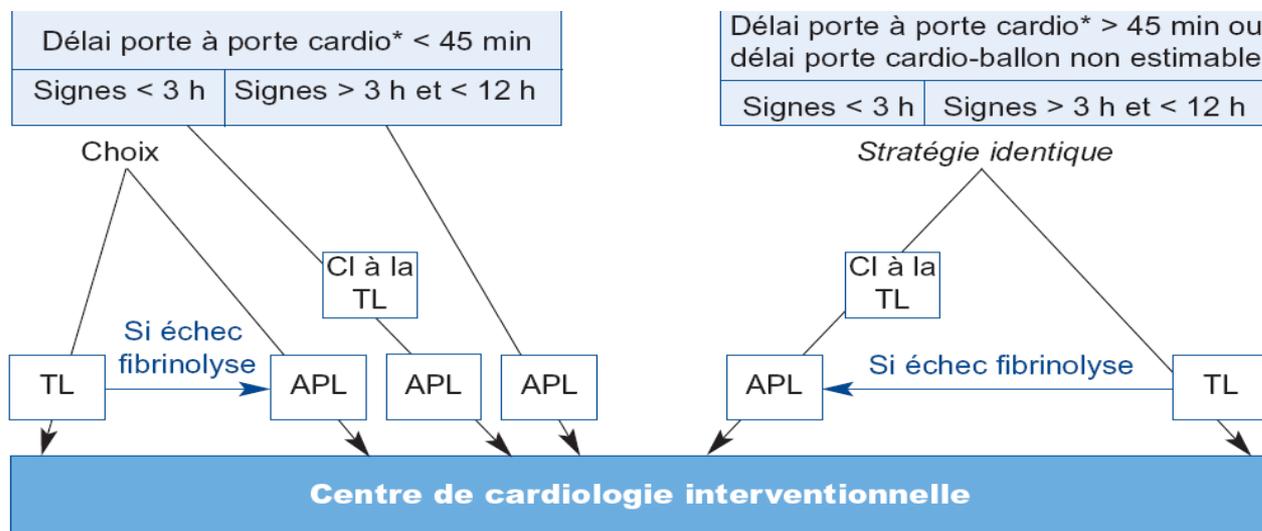
---

<sup>12</sup> La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la Société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1<sup>er</sup> contact médical – inflation du ballon < 120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (11). De nouvelles recommandations sont en cours.

<sup>13</sup> Le premier contact médical est le moment où le diagnostic est posé avec certitude ; dans la majorité des cas, il correspond au 1<sup>er</sup> électrocardiogramme pratiqué à domicile par une équipe médicalisée.

privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

Schéma 2 : Stratégie de prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST



\* Le délai porte à porte cardio doit s'intégrer dans le délai global de prise en charge qui ne doit pas être supérieur à 90 minutes. TL : thrombolyse APL : angioplastie CI : contre-indication.

Source : HAS, 2007 (13)

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

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

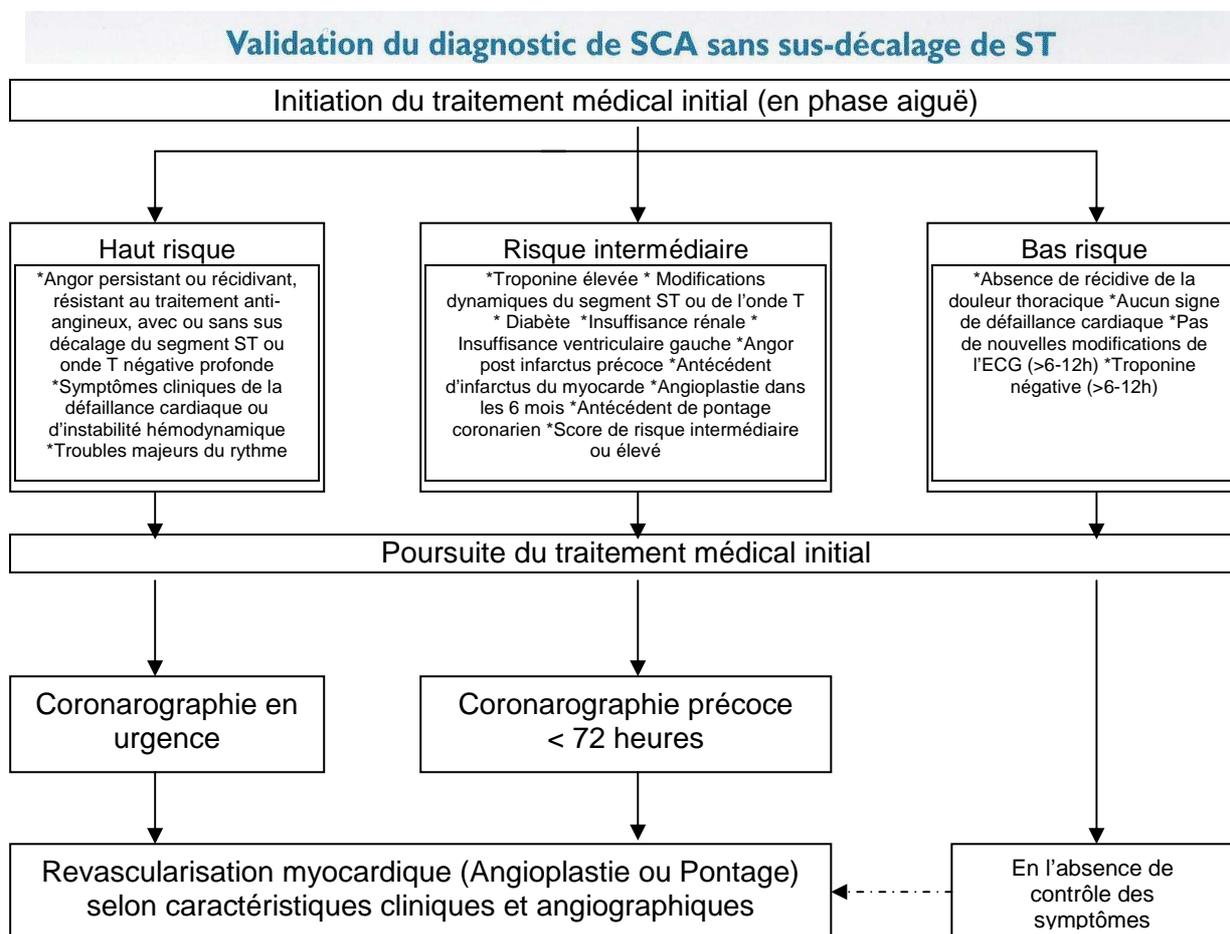
Quatre options thérapeutiques sont possibles<sup>14</sup>, mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions (10,13)

<sup>14</sup> Les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants (héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive, c'est-à-dire précoce, ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation (13). Compte tenu du manque de données comparant les deux techniques de revascularisation et de la grande variabilité des méthodes utilisées en pratique, il n'est pas possible de définir une stratégie d'orientation entre le pontage et l'angioplastie, excepté chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue (14). Dans cette situation, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : 1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale ; 2) la sténose du tronc commun isolée ou non, et quels que soient le statut diabétique ou non, ou l'état de la dysfonction ventriculaire (14)

Schéma 3 : Stratégie de prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST



Source : d'après ESC 2006 et 2007 (9,10)

Pour conclure, ces recommandations recouvrent les différentes formes de la maladie coronarienne. Un autre aspect de la maladie a aussi son importance chez l'insuffisant coronarien. Il concerne les caractéristiques de la (les) sténose(s) à traiter comme la taille, la localisation anatomique de la lésion ou le diamètre du vaisseau lésé. Ainsi, on distingue :

- les patients dits « à haut risque de resténose » :
  - les patients ayant des lésions longues ou des lésions intéressant des artères coronaires de petit diamètre,
  - les diabétiques,
  - les patients ayant une sténose dans un stent nu déjà implanté (resténose intrastent nu) ;
- les patients ayant des lésions dites « complexes » :
  - de l'artère coronaire interventriculaire antérieure au niveau proximal,
  - de type occlusion totale des coronaires au-delà de 72 heures,
  - avec plusieurs artères coronaires (dites pluritronculaires),
  - de l'artère du tronc commun gauche non protégé,
  - d'une bifurcation de deux artères coronaires,
  - d'un greffon posé suite à un pontage veineux.

L'évaluation porte sur chacun des sous-groupes évoqués ci-dessus. Il faut préciser que tous ces sous-groupes concernent des patients ayant un angor stable ou un syndrome coronarien aigu (majoritairement sans sus-décalage du segment ST) sans distinction possible. C'est pourquoi un sous-groupe supplémentaire a été ajouté à l'évaluation, il s'agit des patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

## II. LES ENDOPROTHESES A ELUTION DE PRINCIPE ACTIF

### II.1. Classification des endoprothèses

Le stent actif associe trois composantes : le médicament ou principe actif, le système de transport et de relargage du médicament, et enfin le stent métallique nu (encore appelé plate-forme).

La plate-forme varie principalement selon son architecture (cellulaire ou tubulaire), sa composition (acier inoxydable ou cobalt chrome) et l'épaisseur de ses filaments. L'architecture et la taille des filaments déterminent la surface de contact effective de la plate-forme du stent avec l'intima.

Le système de transport et de délivrance du principe actif est le plus souvent un polymère. Il permet la libération progressive du principe actif dans le tissu environnant le stent entre 15 et 60 jours après la pose.

Le principe actif est un agent antimitotique ou cytostatique, parfois doté de propriétés anti-inflammatoires et/ou immunoprolifératives.

Plusieurs principes actifs sont utilisés.

- le sirolimus ou rapamycine : antibiotique de la classe des macrolides initialement développé pour son action immunosuppressive dans le rejet après transplantation rénale. La rapamycine initie à l'échelle cellulaire une cascade responsable du blocage du cycle cellulaire (en phase G1 jusqu'à S) et donc, du blocage de la prolifération des cellules musculaires lisses. Elle possède par ailleurs des propriétés anti-inflammatoires par inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la resténose ;
- le paclitaxel : molécule médicamenteuse initialement utilisée dans les chimiothérapies anti-cancéreuses. Il favorise la transformation dans le cytoplasme cellulaire de tubuline en microtubules stables non fonctionnels ; par conséquent il inhibe la division cellulaire en phase M et la sécrétion cellulaire impliqués dans la resténose. Il limite également l'inflammation. À faible dose, son action est plus élective sur les cellules musculaires lisses sans retarder la réendothélialisation ;
- le zotarolimus : analogue synthétique de la rapamycine initialement utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Ses propriétés antiprolifératives relèvent du blocage du même récepteur que celui retrouvé dans le mécanisme d'action du sirolimus ;
- l'everolimus : antibiotique de la classe des macrolides, analogue du sirolimus à une action immunosuppressive et antiproliférative en inhibant le récepteur cité précédemment.

## II.2. Conditions et indications de remboursement

### II.2.1. Situation en France

#### Indications de remboursement

Parmi les indications d'admission au remboursement, certaines sont communes à tous les stents actifs, tandis que d'autres sont spécifiques à un dispositif.

Quel que soit le stent actif pris en charge, l'indication admise au remboursement jusqu'en 2008 est le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions *de novo* (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives, uniquement chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose<sup>15</sup> :

- lésion longue (de plus de 15 mm de long) ;
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre) ;
- patient diabétique ;
- sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale.

Pour les gammes CYPHER et TAXUS, l'indication de resténose intrastent clinique (c'est-à-dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) est admise au remboursement, à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement (essai randomisé ISAR DESIRE (31)).

S'ajoute pour la gamme TAXUS l'indication d'occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois (avis d'experts).

#### Nombre d'unités prises en charge

Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus.

Il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération contrôlée de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution de 1 mois.

Les conditions de prises en charge diffèrent selon les stents remboursés.

Pour les gammes CYPHER, TAXUS et ENDEAVOR

- la prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par artère ayant une lésion répondant aux exigences de taille, de longueur ou de localisation, dans la limite de 3 unités par patient<sup>16</sup> ;
- en cas de dissection occlusive aiguë, trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum.

Pour les stents XIENCE V et PROMUS, la prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :

---

<sup>15</sup> Les données justifiant la prise en charge des stents actifs dans les trois premiers sous-groupes à risque cités ci-dessus proviennent des essais randomisés suivants (incluant des analyses en sous-groupes) :

- pour la gamme TAXUS : TAXUS I (22), II (23), IV (24), V (25), VI (26) ;
- pour la gamme CYPHER : RAVEL (27), SIRIUS (28), e-SIRIUS (29) et c-Sirius (30) ;
- pour le stent ENDEAVOR : ENDEAVOR I, II, III, IV (données fabricant) ;
- pour les stents XIENCE V et PROMUS : SPIRIT I, II, III (données fabricant).

L'indication spécifique à l'interventriculaire antérieure proximale a été accordée suite à un avis d'experts.

<sup>16</sup> Les données justifiant la prise en charge des stents actifs sont pour la gamme TAXUS : MILESTONE II, ARRIVE I, ARTS II et DIABETES II (données fabricant) ; pour la gamme CYPHER : ARTS II (données fabricant) et DIABETES (32) ; pour la gamme ENDEAVOR : e-FIVE (33).

- en cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum ;
- chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) peut être prise en charge.

#### Contre-indications à la pose d'un stent actif

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable, ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes. Ces exclusions correspondent aux contre-indications de l'utilisation des stents actifs figurant dans le marquage CE ;
- sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être prédilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter. Ces exclusions reprennent les critères de non-inclusion définis dans les essais randomisés dont les données ont été utilisées pour justifier la prise en charge.

En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation des stents actifs.

#### Modalités de remboursement et tarifs

Dans le dispositif de la tarification à l'activité (T2A), mis en place en 2004, les stents coronaires (actifs ou non) sont rémunérés en sus des tarifs de prestations hospitalières (c'est-à-dire hors paiement forfaitaire par séjour ou groupe homogène de séjour GHS) dans les indications validées. Les dispositifs sont associés avec un acte de dilatation intraluminale identifié dans la CCAM.

Le taux de remboursement est de 100 % sous condition de respecter les engagements du contrat de bon usage signé entre l'ARH et l'établissement de santé. En cas de non-respect, le taux de remboursement peut être réduit entre 70 % et 100 % l'année suivante.

Les modalités de facturation des stents sont différentes selon les secteurs :

- si le dispositif est implanté dans le secteur privé, il est facturé à l'assurance maladie (AM) au titre des produits et prestations de LPPR (transmission à l'AM pour chaque séjour d'un bordereau de facturation indiquant le stent, le code LPPR, le tarif et le montant facturé) ;
- si le dispositif est implanté dans le secteur public, les établissements sont financés par les agences régionales d'hospitalisation (ARH), dotées à cet effet des crédits nécessaires par l'assurance maladie (transmission des consommations individuelles par séjour et code LPPR).

Les stents actifs inscrits sur la LPPR ont des tarifs 2 à 3 fois plus élevés que les autres endoprothèses coronaires. Le tarif LPP des stents actifs est compris entre 1 250 € et 1 550 €, alors que le tarif des stents inactifs est de 550 €<sup>17</sup>.

Les prix réels peuvent être variables d'un établissement à un autre. À savoir que lorsqu'un prix de facturation est inférieur au tarif LPP, l'assurance maladie reverse à l'établissement 50 % de la différence.

---

<sup>17</sup> À l'exclusion d'un stent, inactif, enrobé d'un produit sans action pharmacologique fixé à 1 100 € (HELISTENT).

### II.2.2. Indications de remboursement à l'étranger

Aux États-Unis, les stents actifs ayant eu une autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) sont utilisés pour améliorer le diamètre luminal de l'artère coronaire chez des patients atteints de cardiopathies ischémiques dues à des lésions *de novo* (34). La longueur minimale des lésions acceptées varie selon le stent actif (Tableau 2).

Tableau 2 : Indications américaines en termes de longueur minimale et de diamètre du vaisseau

Stent	Date d'acceptation	Longueur de lésion	Diamètre du vaisseau de référence
CYPHER	Février 2003	30 mm	Entre 2,5 et 3,5 mm
TAXUS	Mars 2004	28 mm	Entre 2,5 et 3,75 mm
ENDEAVOR	Février 2008	27 mm	Entre 2,5 et 3,5 mm
XIENCE	Juillet 2008	27 mm	Entre 2,5 et 3,5 mm
PROMUS	Juillet 2008	27 mm	Entre 2,5 et 3,5 mm

Source : FDA 2007 (34)

Dès lors qu'une situation ne correspond pas à ces indications acceptées par la FDA comme « on label », elle est dite « off label » (34). Elles sont rappelées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Définition « off label » selon la FDA

Définition FDA du « off label »	
Liste des situations	- Dysfonction rénale
	- Longueur totale de stent > 33 mm
	- Diamètre vaisseau > 3,5 mm ou < 2,5 mm
	- Diabétiques
	- Resténose intrastent
	- Syndrome coronaire aigu
	- Occlusion totale chronique
	- Lésions pluritronculaires
	- 2 stents par patient (incluant le chevauchement de 2 stents)
	- Sténose du tronc commun gauche non protégé
	- Lésions de bifurcations
	- Lésions ostiales
	- Sténose de greffons veineux

Source : FDA 2007 (34)

Certaines des situations classées en « off label » par la FDA correspondent à des indications actuelles de prise en charge en France (c'est le cas pour le diabète, la resténose intrastent, l'occlusion chronique totale, les lésions pluritronculaires). D'autres situations non mentionnées en tant que telles comme « off label » sont des indications en France (comme les lésions de l'interventriculaire antérieure proximale).

En Belgique, « l'ensemble du matériel nécessaire à l'exécution d'une intervention coronaire percutanée avec placement d'un ou plusieurs stents » est remboursé à hauteur de 2 050 € (code 687875), quel que soit le stent utilisé. Le remboursement en sus du stent actif n'est prévu que si l'intervention concerne un patient diabétique, avec un forfait supplémentaire de 1 000 €. Le total des remboursements couvrant une angioplastie est estimé à 7 000 € en moyenne en 2004 (35).

Au Royaume-Uni, le NICE restreint la prise en charge par l'État des stents actifs aux patients ayant une maladie coronarienne avec des artères de la lésion cible de moins de 3 mm de diamètre ou des lésions de plus de 15 mm (sous condition que la différence de prix entre stents actifs et nus ne dépasse pas 300 livres) (Tableau 4) (36).

Tableau 4 : Conditions de prises en charge en France (HAS), aux États-Unis (FDA), au Royaume-Uni (NICE) et en Belgique (INAMI)

Indications admises au remboursement	France	États-Unis	Royaume-Uni	Belgique
Lésions <i>de novo</i> sur artères natives	X restriction à certains sous-groupes de patients (à haut risque de resténose)*	X < 27, 28 ou 30 mm selon le type de stent	X lésions > 15 mm ou diamètre vaisseau < 3 mm	
Resténose intrastent nu	X			
Diabétiques				X

\*c'est-à-dire lésions > 15 mm, de vaisseau de diamètre < 3 mm, chez les diabétiques, sténose de l'interventriculaire antérieure proximale ou occlusion coronaire chronique totale

## METHODOLOGIE DE L'ÉVALUATION

---

### I. OBJECTIFS ET CHAMP DE L'ÉVALUATION

#### I.1. Objectifs

L'objectif de l'évaluation est d'actualiser les indications des stents actifs afin d'évaluer d'une part, le service rendu ; d'autre part, l'amélioration du service rendu par rapport aux alternatives médicamenteuses, chirurgicales et interventionnelles. Les indications actuelles correspondent aux critères d'inclusions identifiés dans les premiers essais réalisés sur les stents actifs.

Il s'agira de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les indications pour lesquelles les stratégies alternatives à l'angioplastie avec pose d'un stent actif (chirurgie et traitement médicamenteux) sont préférables ?
- Dans quelles indications faut-il recommander la pose d'un stent actif par rapport à l'angioplastie par ballon seul, par rapport à la pose d'un stent nu<sup>18</sup> ?
- Dans ces indications, faut-il privilégier l'emploi d'un stent actif par rapport à un autre stent actif ?

L'objectif secondaire est de définir les modalités d'utilisation du traitement antiagrégant plaquettaire au moment de la pose du stent concernant la :

- durée du traitement ;
- problématique soulevée par l'arrêt de ce traitement dans le contexte d'une intervention chirurgicale.

Pour répondre aux questions précédentes, le groupe de travail s'appuie sur les travaux suivants :

- l'état des lieux de l'activité hospitalière liée à l'angioplastie avec pose de stents actifs et de stents nus en France, en termes de volumes et de montants facturés, avec une comparaison entre le secteur public et privé ;
- l'évaluation médicale par indication et type de stent du rapport efficacité-sécurité des stents actifs comparés au traitement médicamenteux, au pontage et à l'angioplastie par ballon seul ;
- l'évaluation médicale et économique<sup>19</sup> par indication et type de stent des rapports efficacité-sécurité et coût-efficacité des stents actifs comparés aux stents nus ;
- l'évaluation médicale et économique par indication et type de stent des rapports efficacité-sécurité et coût-efficacité des stents actifs entre eux ;
- l'évaluation médicale de la durée de la bithérapie antiplaquettaire et des données de sécurité relative de la gestion périopératoire chez les patients sous stent actif.

---

<sup>18</sup> Dans la terminologie de stent nu, sont regroupés les stents métalliques nus et les stents enrobés de substances sans action pharmacologique (dits aussi inactifs).

<sup>19</sup> La problématique économique tient au différentiel de prix important entre les stents actifs et les stents non actifs. La question est donc de savoir si le surcoût initial des stents actifs est compensé par un bénéfice médical, exprimé en réduction des revascularisations, ou justifié par un gain de qualité de vie.

Le groupe de travail devra donc se positionner par indication et type de stent sur la place des stents actifs par rapport aux alternatives disponibles. Après finalisation du travail, un groupe de lecture sera sollicité pour relire les recommandations du groupe de travail. Il ne s'agira pas de faire des recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'insuffisance coronaire.

## I.2. Champ de l'évaluation

L'évaluation se limite aux stents actifs remboursés sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) (Tableau 5). Chacun des stents remboursés a fait l'objet d'une évaluation par la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) pour justifier la prise en charge par l'assurance maladie.

Tableau 5 : Stents actifs évalués par la CEPP jusqu'en 2008

Période publication JO	Stents pris en charge	Fabricant	Plate-forme	Polymère	Principe actif libéré (concentration)
2002-2007	CYPHER SELECT CYPHER SELECT PLUS*	Cordis	Stent nu Bx AGILE en chrome cobalt	Non érodables PEVA (polyéthylène covinyle acétate) et PBMA (poly – n butyl méthacrylate)	Sirolimus (140 µg/cm <sup>2</sup> )
2004-2007	TAXUS LIBERTÉ	Boston	Stent nu LIBERTÉ en acier inox	Non érodable TRANSLUTE (polystyrène – b-isobutylène – b-styrène)	Paclitaxel (1 µg/mm <sup>2</sup> )
2006-2007	ENDEAVOR (SPRINT RX)	Medtronic	Stent nu DRIVER En chrome cobalt	Non érodable à base de phosphorylcholine	Zotarolimus (10 µg/mm de longueur de stent)
2008	XIENCE V PROMUS	Abbott Boston	Stent nu MULTILINK VISION en chrome cobalt	Non érodable	Everolimus (100 µg/cm <sup>2</sup> )

Source : HAS, avis CEPP (37-42)

\*la différence avec CYPHER SELECT porte sur le système d'insertion

## II. METHODE DE TRAVAIL ADOPTÉE

La méthode d'évaluation est conforme à la méthodologie d'évaluation des dispositifs médicaux développée par la HAS (cf. Annexes) pour définir les niveaux de SA et ASA. L'évaluation médicale est complétée par une évaluation médico-économique.

Plus précisément, l'évaluation repose sur cinq travaux originaux, réalisés par la HAS ou par des équipes extérieures :

- évaluation de l'activité hospitalière liée à l'angioplastie avec pose de stent en France (HAS, ATIH, 2008) ;
- analyse critique exhaustive des études médicales (HAS, 2008) ;
- élaboration d'une méta-analyse complétant l'analyse des données médicales (HAS 2008) ;
- analyse critique exhaustive des études médico-économiques (HAS 2008) ;
- élaboration de deux modèles économiques sur données françaises : un modèle coût-efficacité (EVASTENT 2008) et un modèle de minimisation des coûts permettant de calculer un prix seuil en fonction de l'efficacité marginale des stents actifs sur les stents non actifs (HAS 2008).

## II.1. Évaluation de l'activité hospitalière liée à l'angioplastie avec pose de stent en France

L'évaluation de l'activité hospitalière de l'angioplastie avec pose de stent repose sur une analyse par l'ATIH des données du PMSI public et privé, sur la période 2005-2007.

Ces données sont complétées par les données de la Société française de cardiologie et par les données des principaux régimes d'assurance maladie.

## II.2. Sélection de la littérature

La stratégie de recherche documentaire des études médicales et économiques publiées figure en annexe. Des données non publiées ont également été recherchées (au travers des congrès de 2008 et *via* les fabricants des stents actifs à évaluer).

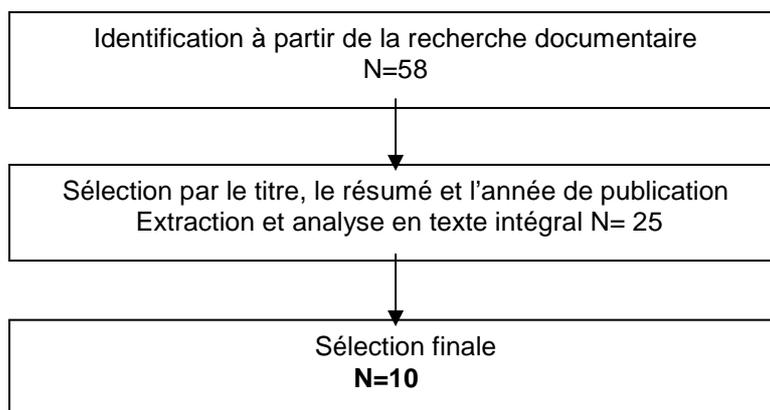
### II.2.1. Recommandations

Les critères de sélection des recommandations étaient les suivants :

- publications postérieures à l'année 2005 ou recommandation la plus récente lorsqu'il en existe plusieurs provenant de la même source sur le même sujet ;
- objectifs correspondant aux objectifs du travail de réévaluation.

La stratégie de sélection est présentée Figure 1.

Figure 1 : Stratégie de sélection des recommandations



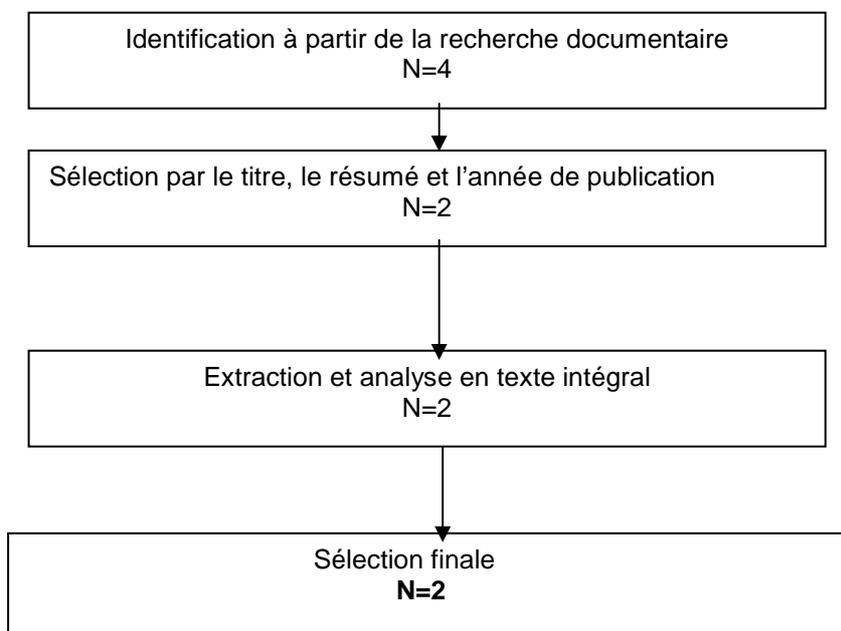
### II.2.2. Évaluations technologiques

- *Littérature médicale*

Les critères de sélection des évaluations technologiques<sup>20</sup> étaient les suivants :

- publications postérieures à l'année 2005 ou évaluation la plus récente lorsqu'il en existe plusieurs provenant de la même source ;
- recherche exhaustive des données de la littérature et définition précise des critères de sélection (période de recherche et critères d'inclusion des articles) ;
- mention des critères de jugement retenus et de l'argumentaire les concernant c'est-à-dire efficacité et sécurité (comme par exemple les taux de revascularisation, d'événements cardiaques majeurs, de thromboses) (Figure 2).

Figure 2 : Stratégie de sélection des évaluations technologiques



- *Littérature économique*

Toutes les évaluations technologiques rapportant une évaluation médico-économique ont été retenues, soit au total 5.

---

<sup>20</sup> Une évaluation technologique a pour but d'éclairer la décision publique au travers d'un rapport argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet concerné. La méthode d'évaluation d'une technologie comprend les étapes suivantes :

- cadrage du sujet (choix des différents aspects à étudier) ;
- analyse de la littérature scientifique selon les règles de l'Evidence Based Medicine ;
- recueil de l'opinion d'un groupe d'experts (groupe de travail) qui reflète la réalité du terrain français ;
- relecture éventuelle par un groupe de lecture.

### II.2.3. Études cliniques

#### II.2.3.1. Littérature traitant des données d'efficacité et sécurité

##### ➤ Études comparant les stents actifs entre eux et aux stents nus

###### Population non différenciée ou sous-groupe de patients diabétiques

Une actualisation de la recherche bibliographique a été réalisée à partir des évaluations technologiques retenues. Les critères de sélection portaient sur les :

- méta-analyses (ou à défaut essais) postérieures à juillet 2007 pour les stents CYPHER et TAXUS et août 2005 pour les autres stents à évaluer ;
- essais postérieurs à la période de recherche des méta-analyses retenues ;
- registres<sup>21</sup> de patients consécutifs en nombre suffisant et suivis au minimum 6 mois (protocole et population d'étude définis) – postérieure à juillet 2007 pour les stents CYPHER et TAXUS et août 2005 pour les autres stents à évaluer.

Il est à noter que la période de recherche est définie par rapport à la mise à jour des évaluations sélectionnées.

Sous-groupes : à haut risque de resténose (lésions longues, petits vaisseaux, resténose intrastent nu), ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST ou avec des lésions complexes (de l'IVA proximale, occlusion coronaire totale de plus de 72 heures, lésions pluritrunculaires, sténose du tronc commun gauche non protégé, lésions de bifurcation, sténose de greffons veineux)

Étant donné qu'aucune évaluation technologique n'a fait l'analyse des études randomisées traitant de cette littérature, le critère de sélection portait sur les publications postérieures à 2002 pour les :

- méta-analyses (ou à défaut essais) ;
- essais postérieurs à la période de recherche des méta-analyses retenues.

Une actualisation des registres (avec les critères de sélection des registres figurant ci-dessus) a été réalisée à partir des évaluations technologiques retenues.

##### ➤ Études comparant les stents actifs aux alternatives médicamenteuses, angioplastie par ballon seul et chirurgicales – Population non différenciée ou par sous-groupe

Étant donné qu'aucune évaluation technologique n'a fait l'analyse de ces données, le critère de sélection portait sur les publications postérieures à 2002 pour les :

- méta-analyses (ou à défaut essais) ;
- essais postérieurs à la période de recherche des méta-analyses retenues ;
- registres de patients consécutifs en nombre suffisant et suivis au minimum 6 mois (protocole et population d'étude définie).

##### ➤ Registres non comparatifs – Population non différenciée ou par sous-groupe

Une actualisation des registres (avec les critères de sélection des registres figurant ci-dessus) a été réalisée à partir des évaluations technologiques retenues.

Les données non publiées (provenant de congrès ou des fabricants) et celles publiées (fournies par le groupe de lecture) ont fait l'objet d'une sélection par le groupe de travail. Les critères de sélection étaient les suivants :

---

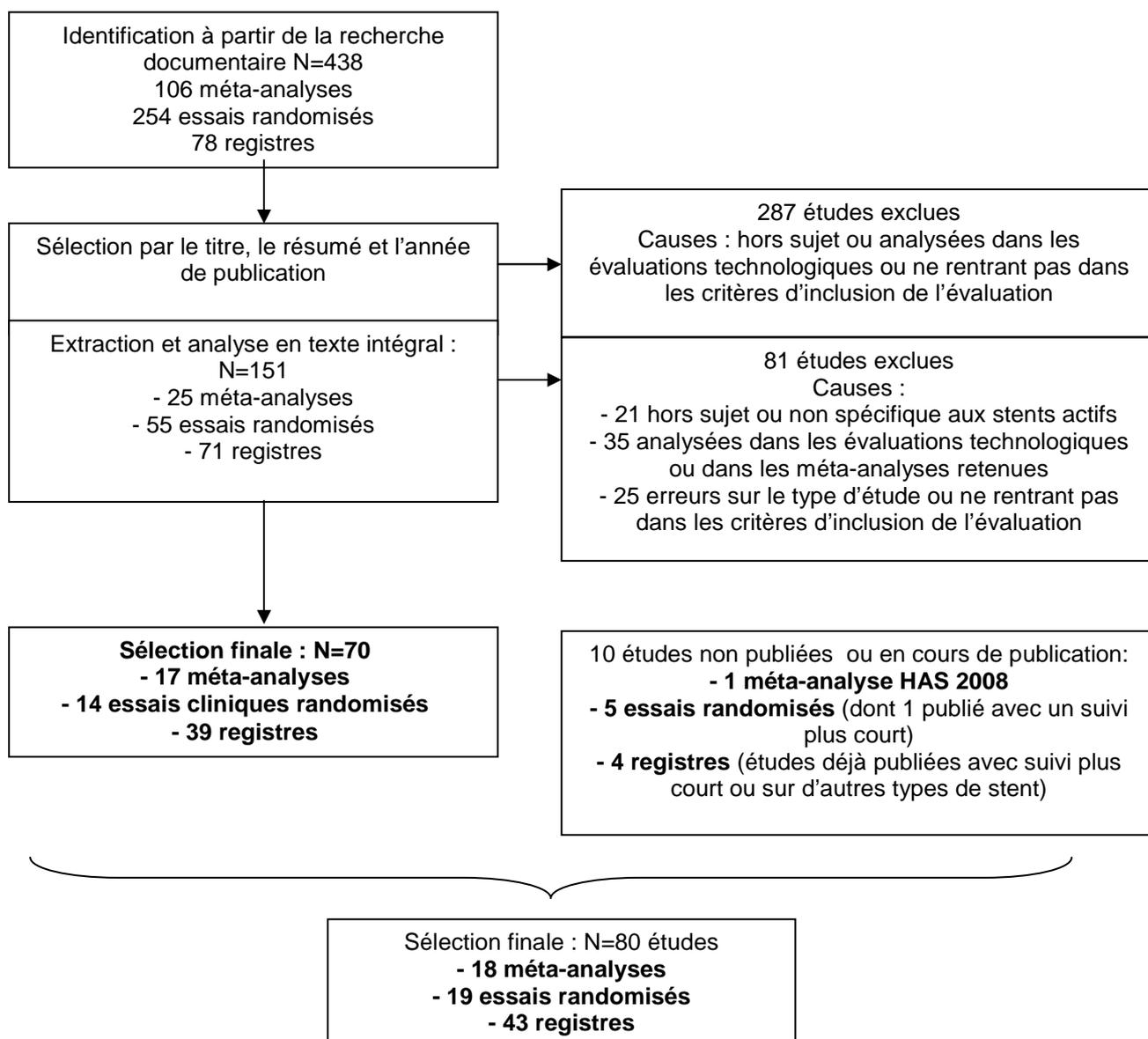
<sup>21</sup> Un registre est par définition constitué par l'enregistrement prospectif, permanent à partir d'une date donnée, de tous les cas d'une maladie survenant dans une population définie (43). Il enregistre de façon exhaustive une population concernée par une pathologie dans une aire géographique définie (44).

- qualité méthodologique de même niveau que les études publiées ;
- études complémentaires et pertinentes comparées aux études publiées.

Enfin, une méta-analyse a été réalisée au sein du groupe de travail afin d'enrichir ou de compléter la littérature existante par indication et par type de stent<sup>22</sup> (45).

La stratégie de sélection des études cliniques est présentée dans la Figure 3.

Figure 3 : Stratégie de sélection des études cliniques (N : nombre d'études)



<sup>22</sup> Les résultats présentés par indication dans la méta-analyse sont relatifs aux durées de suivi disponibles dans les essais cliniques concernés.

Les analyses en sous-groupes posthoc figurant dans les études n'ont pas été retenues.

➤ *Littérature traitant du traitement antiagrégant plaquettaire*

Les critères de sélection étaient :

- littérature (précédemment sélectionnée) des recommandations, évaluations technologiques et études cliniques

➤ *Littérature économique*

Toutes les études économiques rapportant une évaluation médico-économique ont été analysées. En revanche, les études économiques d'impact budgétaire ne sont pas retenues dans la mesure où l'information produite est période et pays dépendante.

### **II.3. Définition des critères de jugement de l'évaluation**

#### *II.3.1. Critères d'efficacité clinique*

L'efficacité clinique des stents coronaires est mesurée dans les études par la survenue d'une nouvelle revascularisation après implantation d'un stent.

Le critère d'efficacité lié à la pose du stent est la nouvelle revascularisation de la lésion cible (target lesion revascularisation, TLR). Elle correspond à toute intervention percutanée répétée ou pontage sur la lésion cible (préalablement traitée). La lésion cible correspond à une resténose à traiter dans le stent lui-même ou dans les 5 mm du segment distal ou proximal adjacent au stent. Ce critère doit être cliniquement documenté c'est-à-dire qu'il fait suite à une resténose ou une réocclusion du site dilaté, dirigé par la réapparition de symptômes cliniques (d'angor stable confirmé par un test d'ischémie, instable ou d'un syndrome coronaire aigu). Lorsque le TLR est cliniquement documenté, la taille de la resténose mesurée par angiographie pour justifier d'une revascularisation doit être au minimum de 50 % en présence de signes ischémiques et/ou de 70 % en l'absence de signes.

D'autres critères d'efficacité sont utilisés :

- revascularisation du vaisseau cible (target vessel revascularisation, TVR) : toute nouvelle intervention percutanée sur le vaisseau cible (préalablement traité) ou tout pontage sur vaisseau cible. Ce critère composite peut ne pas être lié au TLR (TVR non TLR) (46). Il est plutôt lié au patient ;
- revascularisation d'un autre vaisseau que le vaisseau cible (non TVR). Peu d'études évaluent ce critère ;
- revascularisation globale : regroupe le TVR et le non TVR. Peu d'études évaluent ce critère.

Le taux de revascularisation dépend du protocole de l'étude, dans la mesure où le besoin de revasculariser peut survenir dans deux situations très différentes :

- le patient a des symptômes cliniques (revascularisation clinique) ;
- une resténose est détectée lors d'un suivi angiographique programmé dans le protocole de l'étude (revascularisation angiographique). Dans ce cas, les événements de revascularisation sans signes cliniques associés entraînent une surestimation de l'efficacité du stent concerné.

Un autre critère d'efficacité est la récurrence de l'angor chez les patients stentés. La comparaison de ce critère au taux de revascularisation est utile pour identifier une éventuelle surestimation de l'efficacité du stent liée à un suivi angiographique programmé. Toutefois, ce critère n'est pratiquement jamais mesuré dans les études.

D'autres critères, dits intermédiaires, peuvent également être mesurés dans les études. Ils sont quantitatifs de type angiographique et mesurent la performance du stent :

- la perte tardive ou « Late Loss » (LL) : différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et d'un angiogramme de suivi (en général 6 mois). Le LL permet de mesurer l'effet d'inhibition d'hyperplasie néo-intimale provoquée par le stent. Ce critère dynamique qui s'intéresse à l'évolution de la lésion survenue entre le résultat immédiat et le contrôle à distance, permet de mesurer l'efficacité intrinsèque d'un stent actif. La mesure est prise dans le stent (LL intrastent) ou sur le segment entier c'est-à-dire stent + 5 mm à chaque extrémité (LL intrasegment) ;
- les mesures par imagerie intravasculaire par ultrasons ou échographie endocoronaire (IVUS) ;
- le taux de resténose binaire (réduction du diamètre luminal d'au moins 50 % en tout point de la lésion cible sur un angiogramme de suivi par rapport à l'angiogramme postopératoire). Ce critère n'est peu ou plus utilisé.

### *II.3.2. Critères de sécurité*

- Le taux de décès observé : le plus souvent les études rapportent un taux de mortalité toutes causes confondues mais elles peuvent se limiter aux décès d'origine cardiaque ou non spécifiée ;
- le taux d'infarctus du myocarde (IDM). Il peut être soit lié à la pose du stent (s'il n'est pas clairement attribuable à un vaisseau autre que le vaisseau cible ou infarctus) soit lié au patient s'il est de toutes causes (y compris en dehors de la lésion cible). Les études rapportent majoritairement les IDM de toutes causes. Quelques essais et méta-analyses distinguent les IDM avec onde Q ou sans onde Q. L'IDM avec onde Q est un critère fiable qui se définit par la présence à l'électrocardiogramme d'onde Q pathologique associé à une élévation généralement importante de l'enzyme cardiaque créatine-kinase MB. La mesure de l'IDM sans onde Q correspondant à une élévation des enzymes cardiaques présente deux limites importantes : 1) la définition est variable entre les études (enzymes dosées troponine et/ou créatine kinase) ; 2) le dosage peut aboutir à des résultats très variables selon l'état clinique du patient dans les 24-48 premières heures après la survenue des symptômes et donc, à des erreurs de classement ;
- le taux de thrombose intrastent. Au mécanisme de la resténose intrastent qui est un processus cicatriciel exubérant toujours progressif, les parties non endothélialisées des stents sont un point d'appel à la thrombose (souvent de mauvais pronostic), du fait d'un délai de réendothélialisation qui est augmenté avec mise en contact du sang avec le matériel étranger du stent. La définition des thromboses peut être très variable selon les études (définition per protocole). Une définition standardisée a été élaborée par un consensus américain regroupant la FDA, des sociétés savantes et les fabricants de stent (l'Academic Research Consortium, ARC). Elle distingue 3 types de thromboses :
  - thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ;
  - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ;
  - thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Parallèlement au degré de preuve, la définition prend en compte les délais de survenue en distinguant les :

- thromboses aiguës : 0 à 24 heures après l'implantation ;
  - thromboses précoces (subaiguës) : > 24 heures et jusqu'à 30 jours ;
  - thromboses tardives : > 30 jours jusqu'à 1 an ;
  - thromboses très tardives : > 1 an.
- Les autres effets secondaires sont peu renseignés : la mal apposition, la défaillance du stent, le risque hémorragique lié au traitement antiagrégant plaquettaire, accidents cérébrovasculaires.

### *II.3.3. Critère composite d'efficacité et de sécurité*

Dans la plupart des études, l'efficacité et la sécurité clinique sont regroupées au travers de critères composites.

- Taux d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) : critère composite reprenant un ou plusieurs des critères suivants : taux d'incidence de décès (qui peuvent être d'origine cardiaque ou non), d'infarctus du myocarde (avec ou sans onde Q), de pontage coronarien (en urgence ou non) et de revascularisation nécessitant angioplastie, stent ou pontage. En pratique, compte tenu de la rareté des décès coronaires ou des IDM, la plupart des MACE sont liés à des procédures de revascularisation ;
- taux d'événements cérébrovasculaires majeurs (MACCE) : critères du MACE auxquels s'ajoutent les accidents cérébrovasculaires ;
- taux d'échec de revascularisation (target vessel failure, TVF) : critère composite qui associe le MACE et le TVR. Tous les événements indésirables qui ne peuvent être attribués à un autre vaisseau que le vaisseau cible sont imputés par défaut au vaisseau cible.

L'avantage de l'évaluation de ces critères composites est qu'ils permettent d'obtenir une puissance statistique suffisante avec des effectifs limités pour mettre en évidence des différences entre les groupes comparés. Ils soulèvent cependant des problèmes d'interprétation clinique : niveau de gravité et pertinence clinique différents, processus physiopathologiques non communs. Ils font courir le risque de conclure à un effet global sur l'ensemble des dimensions du composite alors que seule la composante avec la pertinence clinique la plus faible est affectée par le traitement. Il est donc important dans les études, que la valeur de chacun des critères soit rapportée individuellement afin d'interpréter au mieux l'effet global.

Tous les critères de jugement cités peuvent être retrouvés comme critère principal dans les études, excepté les thromboses de stents et les effets secondaires autres que ceux liés au MACE, qui restent des critères secondaires.

### *II.3.4. Critère d'efficience*

Le critère d'efficience met en regard le bénéfice apporté par une action de santé et les ressources qui sont nécessaires. Chaque action de santé se voit ainsi attribuer un coût par unité de résultat obtenu.

Les critères d'efficience possibles se distinguent par le choix du critère de résultat de l'intervention évaluée : un critère physique monodimensionnel (espérance de vie, revascularisation) ou un critère pluridimensionnel (l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie, QALY).

Le QALY consiste à pondérer l'espérance de vie d'un individu par un coefficient mesurant la dégradation de qualité de vie associée à un état de santé particulier. Cet indicateur présente l'avantage majeur de fournir une unité commune d'évaluation des résultats et permet ainsi de comparer les coûts par unité de résultat entre des interventions très différentes. Il est, à ce titre, souvent présenté comme le critère des arbitrages et des décisions de financement public dans les pays anglo-saxons. En revanche, cet indicateur fait, en France, l'objet d'un débat méthodologique animé.

Dans le cas particulier des stents actifs, le QALY apparaît comme un indicateur insuffisamment sensible pour rendre compte d'un impact différentiel entre stent actif et stent nu. En effet, l'absence d'impact sur la mortalité ou les infarctus du myocarde, se traduira par un gain de QALY faible et de court terme, limité à la réduction des symptômes associés à une resténose et aux suites d'une seconde revascularisation. Par ailleurs, au regard des taux de revascularisation, ce gain de QALY ne concerne potentiellement qu'un petit nombre de patients sur l'ensemble des angioplasties pratiquées. L'absence de sensibilité du QALY dans cette problématique risque de masquer des gains potentiels sur certains sous-groupes, alors que l'actualisation des indications par population cible est l'objectif premier de la réévaluation. Un dernier écueil tient à l'absence de données de qualité de vie spécifiques aux stents recueillies de manière prospective. Les données sur les états de santé sont anciennes et transposées d'études traitant d'autres interventions cardiovasculaires.

Face à ces limites, il est préférable de travailler avec l'un des indicateurs spécifiques à l'intervention cardiovasculaire : le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR), le taux de revascularisation du vaisseau cible (TVR) ou le taux de revascularisation globale (RG).

Le critère de revascularisation globale introduit un biais en faveur des stents actifs dans une perspective médico-économique. Un indicateur comptabilisant l'ensemble des revascularisations surévalue l'impact réel des stents actifs, dans la mesure où l'occurrence d'une revascularisation secondaire peut être rattachée à la primo-intervention, mais également à la progression naturelle de la maladie, laquelle expliquerait 40 % des réinterventions dans les 12 mois suivants (35), et plus encore les années suivantes (47). Le TVR souffre de la même limite.

Le taux de revascularisation de la lésion cible est l'indicateur le plus pertinent pour l'analyse économique, car il traduit exactement le bénéfice que l'on peut attribuer au stent.

La difficulté repose sur l'interprétation d'un indicateur spécifique aux interventions coronaires et pour lequel on ne dispose pas de référence de jugement. L'évaluation économique permettra de déterminer le coût d'une revascularisation évitée par la pose d'un stent actif, mais elle ne permettra pas de décider du seuil à partir duquel ce coût est acceptable du point de vue de la société.

**Critères adoptés dans l'évaluation HAS**

**Critères d'efficacité**

Critère principal qui traduit l'effet propre du stent sur la lésion à traiter :

- clinique : la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ;
- critère angiographique : la perte tardive.

Critères secondaires : la revascularisation globale, qui permet de considérer la maladie dans sa globalité. L'absence de réintervention, quel qu'en soit le motif, est l'objectif principal du patient et donc du clinicien.

**Critères de sécurité**

Critères principaux : les décès et les thromboses de stents définies selon l'ARC.

Critères secondaires : les IDM (avec présence ou non onde Q), un critère composite associant décès et IDM et les accidents cérébrovasculaires.

**Critère d'efficience**

Critère principal : le coût par revascularisation de la lésion cible évitée.

## **ACTIVITE HOSPITALIERE LIEE A L'ANGIOPLASTIE AVEC POSE DE STENTS EN FRANCE EN 2007**

---

La HAS a souhaité accompagner son évaluation par une analyse de l'activité liée à la pose des stents actifs en France. Elle a missionné l'ATIH (Agence technique de l'information hospitalière) pour effectuer une analyse des données contenues dans les bases nationales du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information), secteurs public et privé. L'objectif du travail réalisé par l'ATIH est de :

- décrire quantitativement l'activité 2007 en termes de volume et de montants de stents ;
- décrire qualitativement l'activité 2007 en termes de séjours et de coût de séjour ;
- déterminer les fréquences et les motifs de réhospitalisation après une revascularisation avec pose d'endoprothèse.

### **I. MATERIEL ET METHODES**

Les analyses portent sur la période 2005-2007, en distinguant les secteurs publics et privés.

Les traitements sont réalisés sur la base de données des résumés de sortie anonymisés (RSA) des établissements publics et privés et sur la base des résumés standardisés de facturation anonyme (RSFA) de type P (prestations hospitalières prothèses) et de type B (prestations hospitalières) en France et dans les DOM-TOM en 2005, 2006 et 2007. Le groupage des groupes homogènes de malades (GHM) utilisé est la version 10c.

#### **I.1. Méthode d'inclusion des séjours**

La méthode d'inclusion des séjours avec pose d'endoprothèse est différente entre le secteur public et le secteur privé. À noter que le chaînage de l'information sur le séjour et sur le type de stent posé n'est réalisable que pour le secteur privé. Cela implique qu'il n'est pas possible de savoir quel type de stent a été posé lors d'un séjour identifié dans le secteur public.

Dans le secteur public, les séjours sont inclus dès lors qu'apparaît au moins une fois un acte de la liste ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6 : Codes des actes comportant une pose d'endoprothèse

DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

Source : PMSI 2007

Dans le secteur privé, les séjours sont inclus dès lors qu'apparaît au moins un code LPPR ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : Codes LPPR par famille de stents et par firme

Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable	
3142930	Ligne générique
3155559	
Endoprothèse coronaire dite « stent » enrobé d'un produit sans action pharmacologique	
3104190 ; 3191621	Société Biotronik
3180468	Société Hexacath
3170754 ; 3190350 ; 3104496	Société Sorin
3166422	Société Abbott
3177696	
3257739	
Endoprothèse coronaire dite « stent » à libération contrôlée de principe actif	
3121260 ; 3133931 ; 3147784 ; 3154761 ; 3145816	Gamme XIENCE : principe actif everolimus (société Abbott)
3186809 ; 3179991 ; 3110999 ; 3118021 ; 3147809	Gamme PROMUS : principe actif everolimus (société Boston)
3123536 ; 3160922 ; 3183604 ; 3159592 ; 3148677 ; 3139649 ; 3113839 ; 3100185 ; 3196015 ; 3149671 ; 3121490 ; 3148312 ; 3166310 ; 3143214 ; 3158144 ; 3182852 ; 3186778	Gamme CYPHER : principe actif sirolimus (société Cordis)
3113934 ; 3132475 ; 3178632 ; 3112892 ; 3165635 ; 3147790 ; 3134669 ; 3147867 ; 3168190 ; 3164618 ; 3130192	Gamme TAXUS : principe actif paclitaxel (société Boston)
3192856 ; 3138851 ; 3161519 ; 3104160 ; 3199574 ; 3196601	Gamme ENDEAVOR : principe actif zotarolimus (société Medtronic)

Source : LPPR 2008

En grisé : codes radiés fin 2007

## I.2. Caractérisation des séjours identifiés en 2007

En 2007, 109 800 séjours ont été identifiés dont 62 500 séjours dans le secteur public (57 %) et 47 300 séjours dans le secteur privé (43 %).

Les séjours identifiés dans le secteur public couvrent 307 GHM. Les GHM « affections de l'appareil circulatoire » concentrent 88 % des séjours et les GHM « séjours de moins de 2 jours » représentent 10 % des séjours (Tableau 8).

Les séjours identifiés dans le secteur privé couvrent 156 GHM. Les GHM « affections de l'appareil circulatoire » concentrent 96 % des séjours et les GHM « séjours de moins de 2 jours » représentent 4 % des séjours (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractérisation des séjours identifiés en 2007

	Secteur public	Secteur privé
Nombre total de séjours	62 534 (57 %)	47 309 (43 %)
Nombre total de GHM	307	156
Affections de l'appareil circulatoire	54 864 (88 %)	45 320 (96 %)
Endoprothèses vasculaires et infarctus du myocarde sans CMA	9 980 (18 %)	3 687 (8 %)
Endoprothèses vasculaires et infarctus du myocarde avec CMA	7 134 (13 %)	3 246 (7 %)
Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde sans CMA	26 584 (49 %)	26 016 (59 %)
Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde avec CMA	10 084 (19 %)	11 086 (25 %)
Séjours de moins de 2 jours	6 427 (10 %)	1 657 (4 %)

CMA : complications et/ou morbidités associées

Source : HAS 2008, données ATIH

### I.3. Méthode de chaînage des séjours pour un patient et d'évaluation du risque de réhospitalisation

La dernière partie de l'analyse vise à observer le parcours hospitalier des patients ayant eu une angioplastie avec pose de stent sur la période 2005-2007, sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'une primo-intervention ou non, et de rechercher une éventuelle réhospitalisation pour revascularisation. Le cas particulier des premiers séjours où a été réalisée une angioplastie avec pose de stent et un pontage est également étudié.

Les patients sont recrutés selon une méthode différente que précédemment, puisque le recrutement se fait uniquement par le biais des actes, y compris dans le secteur privé. Sur les 3 années considérées, 268 969 patients ont effectué au moins un séjour hospitalier pour angioplastie avec pose de stent (Tableau 9). La cohorte est constituée d'hommes à 76 %.

Tableau 9 : Caractérisation des patients sélectionnés sur 2005-2007

Sexe	Classe d'âge					Total
	< 65 ans	65 – 69 ans	75 – 79 ans	80 – 89 ans	90 ans et plus	
Homme	100 905	57 872	25 660	19 453	619	204 509
Femme	16 537	18 583	13 600	14 943	797	64 460
Total	117 442	76 455	39 260	34 396	1 416	268 969

Source : HAS 2008, données ATIH

Un algorithme a été construit afin de suivre, sur la période considérée, tous les séjours ayant au moins un acte d'intervention coronaire.

Afin de traiter les séjours qui se chevauchent, des épisodes d'hospitalisations, qui peuvent regrouper deux ou plusieurs séjours, ont été créés. La méthode utilisée pour attribuer un seul GHM à l'épisode est de privilégier, par ordre d'importance, les GHM en « C », « K », « M » puis « Z »<sup>23</sup>. En cas de GHM de la même catégorie, c'est le GHM du plus long séjour qui est sélectionné.

<sup>23</sup> Ces lettres contenues dans le code des GHM indiquent s'il s'agit d'un GHM chirurgical avec acte opératoire « C », sans acte opératoire « K », médical « M », ou indifférencié « Z ».

Pour les séjours ayant eu lieu dans un établissement privé, le type de stent posé est déterminé par le code LPP contenu dans les factures. Les résultats sont présentés selon trois catégories de stents :

- endoprothèse coronaire sans principe actif (stent métallique nu non résorbable et stent enrobé d'un produit sans action pharmacologique) ;
- endoprothèse coronaire dite « stent » à libération contrôlée de principe actif ;
- implantation des deux types d'endoprothèse lors d'un même séjour.

Le premier séjour pour angioplastie avec pose de stent sur la période est réalisé dans le secteur public dans 54 % des cas. L'information sur le type de stent facturé lors de ce séjour n'est disponible que pour le secteur privé. Sur les 124 493 premiers séjours identifiés dans le secteur privé, il est possible d'identifier le stent posé pour 109 494 séjours (88 % des séjours) : 44 % comprennent la pose d'un stent non actif, 44 % comprennent un stent actif et 12 % comprennent les deux types de dispositifs.

Afin d'évaluer le risque de réhospitalisation pour événement coronaire, une analyse de la survie de la cohorte selon la méthode de Kaplan-Meier a été effectuée. Cette analyse prend comme date de début de suivi celle du premier séjour identifié avec facturation d'au moins un stent coronaire entre 2005 et 2007 et comme date de fin de suivi, celle de la première réhospitalisation. Si la réhospitalisation ne survient pas pour un individu donné, la durée de survie correspond à l'intervalle entre l'année de l'hospitalisation initiale et la fin de recueil des données, soit le 31 décembre 2007. Dans ce cas on parle d'observation « censurée » car l'occurrence d'une réhospitalisation n'est pas connue.

Nous posons l'hypothèse que les censures correspondent principalement à l'étalement des inclusions. Les derniers patients inclus sont suivis de manière plus brève, ce qui ne fausse pas l'estimation mais en réduit la précision.

Les courbes de survie sont comparées par la méthode du test du Logrank sur trois modalités : l'âge, le sexe et le type de stent (non actif, actif, mixte). Cette dernière analyse n'est possible que pour les patients ayant été hospitalisés dans le secteur privé.

L'effet traitement associé au choix du stent, ajusté sur le sexe et l'âge des patients, est estimé par le modèle multivarié de Cox.

## II. RESULTATS

### II.1. Description quantitative de l'activité 2007 en termes de volumes et de montants de stents

En 2007, 175 000 stents ont été facturés soit une réduction en volume de -3,8 % par rapport à 2006 (Tableau 10). Le secteur public représente 54 % des stents facturés en 2007. Ces valeurs sont proches de celles publiées par la Société française de cardiologie qui recense 189 300 stents posés en 2007 et 191 600 en 2006, soit une réduction de -1,2 %.

Le prix moyen facturé en 2007 pour les stents nus est de 390 € dans le secteur public et de 550 € dans le secteur privé. Le prix moyen des stents actifs n'est pas interprétable en raison d'un changement des tarifs LPPR en avril 2007.

Le nombre de stents facturés par séjour, disponible uniquement pour le secteur privé, est supérieur pour les stents nus (1,5 stents nus par séjour) comparé aux stents actifs (1,1 stents actifs par séjour). Les seules données de comparaison disponibles sont issues du GACI, avec 1,41 stents actifs posés par patient en 2007, tous secteurs confondus.

Les montants facturés en 2007 atteignent 158 millions €, dont 75,5 millions dans le secteur public (48 %). Cela représente une baisse par rapport aux montants 2006 de 15,6 % dans le secteur public et 23 % dans le secteur privé (Tableau 10).

Tableau 10 : Nombre de stents et montants facturés en euros en 2007 tous secteurs

Année	Stents	Nombre de stents			Montants facturés		
		Public	Privé	Total	Public	Privé	Total
2006	Inactifs	6 566	5 639	12 205	2 778 472 €	4 629 988 €	7 408 460 €
	Nus	54 015	32 029	86 044	21 745 217 €	26 219 018 €	47 964 235 €
	Actifs	39 488	44 215	83 703	64 939 000 €	76 649 023 €	141 588 022 €
	<b>Total 2006</b>	<b>100 069</b>	<b>81 883</b>	<b>181 952</b>	<b>89 462 689 €</b>	<b>107 498 029 €</b>	<b>196 960 717 €</b>
2007	Inactifs	11 795	10 887	22 682	6 066 643 €	8 135 737 €	14 202 380 €
	Nus	50 245	31 753	81 998	20 924 139 €	17 465 653 €	38 389 792 €
	Actifs	32 725	37 539	70 264	48 523 016 €	57 184 434 €	105 707 450 €
	<b>Total 2007</b>	<b>94 765</b>	<b>80 179</b>	<b>174 944</b>	<b>75 513 799 €</b>	<b>82 785 823 €</b>	<b>158 299 622 €</b>
<b>Évolution 2006-2007</b>		<b>- 5,3 %</b>	<b>- 2,1 %</b>	<b>- 3,8 %</b>	<b>- 15,6 %</b>	<b>-23 %</b>	<b>- 19,6 %</b>

Source : HAS 2008, données et traitement ATIH

Dans les bases PMSI, les stents actifs représentent 40 % des stents posés en 2007, avec une proportion plus importante dans le secteur privé (46,8 %) que dans le secteur public (34,5 %). On observe une réduction de la part des stents actifs entre 2006 et 2007 dans les deux secteurs (Tableau 11).

Les données issues du GACI montrent la même tendance, tous secteurs confondus, avec un retrait de la part des stents actifs entre 2006 et 2007, passant de 46 % au 4<sup>e</sup> trimestre 2006 à 40 % au 4<sup>e</sup> trimestre 2007. Le niveau est cependant supérieur de 6 points par rapport aux données PMSI. Les données des régimes d'assurance maladie, disponibles uniquement sur le secteur privé, confirment une réduction respectivement de 55 % à 48 % pour la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et de 57 % à 49 % pour le Régime social des indépendants (RSI).

Tableau 11 : Proportion des stents actifs facturés en euros en 2006 et 2007

Année	Stents	Public	Privé	Total
2006	Inactifs + Nus	60 581	37 668	98 249
	Actifs	39 488	44 215	83 703
	% Actifs	39,5 %	54 %	46 %
2007	Inactifs + Nus	62 040	42 640	104 680
	Actifs	32 617	37 539	70 156
	% Actifs	34,5 %	46,82 %	40,12 %

Source : HAS 2008, données et traitement ATIH

Une comparaison entre plusieurs sources de données est possible pour le secteur privé (Tableau 12). On observe une forte cohérence qui confirme la réduction en volume et en montants facturés, quel que soit le stent.

Tableau 12 : Nombre de stents et montants facturés en euros en 2007 dans le secteur privé

Année	Stents	Nombre de stents				Montants facturés			
		ATIH	CNAMTS	MSA	RSI	ATIH	CNAMTS	MSA	RSI
2006	Inactifs	5 639	27 583	ND	388	4 629 988	22 893 161	ND	324 361
	Nus	32 029		ND	2 347	26 219 018		ND	1 937 928
	Actifs	44 215	33 479	ND	3 633	76 649 023	58 247 168	ND	6 256 425
<b>Total 2006</b>		<b>81 883</b>	<b>61 062</b>	<b>ND</b>	<b>6 368</b>	<b>107 498 029</b>	<b>81 140 329</b>	<b>ND</b>	<b>8 518 715</b>
2007	Inactifs	10 887	30 542	ND	755	8 135 737	18 358 079	ND	533 390
	Nus	31 753		ND	2 467	17 465 653		ND	1 373 951
	Actifs	37 539	28 087	ND	3 104	57 184 434	43 089 109	ND	4 713 608
<b>Total 2007</b>		<b>80 179</b>	<b>58 629</b>	<b>ND</b>	<b>6 327</b>	<b>82 785 823</b>	<b>61 447 188</b>	<b>ND</b>	<b>6 621 750</b>
<b>Évolution %</b>		<b>-2,1 %</b>	<b>-3,98 %</b>	<b>ND</b>	<b>-0,64 %</b>	<b>-23 %</b>	<b>-24,27 %</b>	<b>ND</b>	<b>-22,27 %</b>

Source : HAS 2008, données et traitement ATIH, données CNAMTS, RSI

## II.2. Description qualitative de l'activité 2007 en termes de séjours et de coût de séjour

Le secteur public et le secteur privé se partagent l'activité des séjours avec pose d'endoprothèse à hauteur de 57 % *versus* 43 %. La description des séjours enregistrés montre que les séjours effectués dans les deux secteurs ne sont pas équivalents, ce qui traduit probablement un case-mix différent.

Rappelons que les séjours réalisés dans le secteur public couvrent 307 GHM contre seulement 156 dans le secteur privé. Les 4 GHM ciblés « endoprothèses » rassemblent 86 % des séjours publics et 93 % des séjours privés. Les séjours de moins de 48 heures représentent 10 % des séjours publics et 4 % des séjours privés. L'analyse des 4 GHM spécifiques permet de préciser les différences (Tableau 13). Ainsi, les séjours sans IDM et sans complication ne représentent que 43 % des séjours dans le secteur public, alors qu'ils représentent 55 % des séjours dans le secteur privé. De plus, le secteur public prend en charge 65 % des séjours avec IDM. Ce chiffre est à rapprocher de la proportion supérieure de stents nus posés dans le secteur public (66 % *versus* 53 % dans le secteur privé), sachant que l'IDM de moins de 72 heures est une contre-indication à la pose d'un stent actif.

On observe également que la déclaration des prestations en sus du GHS n'est pas la même avec un nombre moyen de jours de réanimation et de jours de surveillance continue par séjour supérieur dans le secteur privé tandis que le secteur public code plus de jours en soins intensifs. Le secteur public reçoit d'avantage de séjours longs lesquels correspondent à des séjours avec complications.

Tableau 13 : Description des séjours en 2007, secteurs public et privé

Moyenne par séjour	Nombre de séjours		Jours de réanimation		Jours de surveillance continue		Jours en soins intensifs		Jours en EXH		Jours en EXB	
	public	privé	public	privé	public	privé	public	privé	public	privé	public	privé
<b>avec IDM sans CMA</b>	5 980 16 %	3 687 8 %	0,0	2,3	0,1	1,1	2,8	0,5	0,0	0,0	0	0
<b>avec IDM et CMA</b>	7 134 11 %	3 246 7 %	0,6	4,0	0,3	1,8	4,0	0,6	0,5	0,3	181	45
<b>sans IDM sans CMA</b>	26 584 43 %	26 016 55 %	0,0	0,6	0,1	0,8	1,0	0,1	0,0	0,0	0	0
<b>sans IDM avec CMA</b>	10 084 16 %	11 086 23 %	0,3	1,5	0,3	1,5	2,1	0,3	0,6	0,2	0	0

CMA : Comorbidités associées ; EXH : nombre de jours supérieurs à la borne haute de la durée de séjour ; EXB : nombre de jours inférieurs à la borne basse de la durée de séjour

Source : HAS 2008, données et traitement ATIH

En termes économiques, les coûts de séjour sont stables entre 2006 et 2007 dans les deux secteurs publics et privés (Tableau 14). Dans le secteur public, le coût d'un séjour avec pose d'endoprothèse est de 4 800 € en 2007, dont 3 657 € pour le tarif GHS. Le surcoût de 1 143 € est constitué principalement par les jours en soins intensifs (765 €) et en réanimation (215 €), ainsi que par les dépassements de la durée de séjour moyenne (111 €). Dans le secteur privé, le coût d'un séjour avec pose d'endoprothèse est de 5 053 € en 2007, dont 2 214 € pour le tarif GHS et 2 163 € pour les honoraires. Le surcoût de 675 € est constitué principalement par les jours en réanimation (529 €).

Au final, le coût moyen d'un séjour dans le privé est 5% supérieur au coût dans le secteur public. Par ailleurs, les prix facturés moyens sont inférieurs dans le public de -25 % à -30 % pour les stents non actifs et de -1 % à -5 % pour les stents actifs.

Tableau 14 : Coût d'un séjour avec pose d'endoprothèse en euros en 2007

	Année	Nombre séjours	GHS	EXH	EXB	Réanimation	Surveillance continue	Soins intensifs	Sous-total	Honoraire	Total
<b>Secteur public</b>	<b>2006</b>	61 144	3 631	109	-6,4	188	44	770	4 736		4 736
	<b>2007</b>	62 101	3 657	111	-7,9	215	47	765	4 800		4 800
<b>Secteur privé</b>	<b>2006</b>	48 525	2 203	24	-2,0	529	75	7	2 788	2 115	4 903
	<b>2007</b>	47 309	2 214	30	-1,8	529	69	77	2 889	2 163	5 053

Source : HAS 2008, données ATIH

### **II.3. Analyse descriptive des réhospitalisations pour revascularisation après un séjour avec pose de stent**

La cohorte observée comporte 268 969 patients ayant subi une hospitalisation avec au moins un stent facturé entre 2005 et 2007. Pour 766 patients (0,3 %), cette hospitalisation cumule la facturation d'au moins un stent et un pontage coronarien.

#### *II.3.1. Le risque de réhospitalisation pour revascularisation*

À **6 mois**, le taux de réhospitalisation est de **11,5 %** (Tableau 15). La procédure de revascularisation est majoritairement l'angioplastie avec pose de stent (9,7 %) puis l'angioplastie sans pose de stent (1,2 %) et le pontage coronarien (1 %).

À **12 mois**, le taux de réhospitalisation est de **15,1 %** (Tableau 15). La procédure de revascularisation est majoritairement l'angioplastie avec pose de stent (12,8 %) puis l'angioplastie sans pose de stent (1,7 %) et le pontage coronarien (1,5 %).

À **24 mois**, le taux de réhospitalisation est de **18,5 %** (Tableau 15). La procédure de revascularisation est majoritairement l'angioplastie avec pose de stent (15,7 %) puis l'angioplastie sans pose de stent (2,3 %) et le pontage coronarien (2 %).

À **30 mois**, le taux de réhospitalisation est de **19,8 %** (Tableau 15). La procédure de revascularisation est majoritairement l'angioplastie avec pose de stent (16,9 %) puis l'angioplastie sans pose de stent (2,5 %) et le pontage coronarien (2,1 %).

Les écarts-types sont très faibles, compris entre 0,0006 à 6 mois et 0,001 à 30 mois. Le taux de censure augmente naturellement sur la durée, passant de 15 % à 6 mois à 71 % à 30 mois, mais le nombre important de sujets permet de conserver la fiabilité des estimations.

Quelle que soit la date de suivi retenue, la probabilité de subir une nouvelle hospitalisation pour problème cardiovasculaire après la pose d'un stent décroît avec l'âge des patients et elle est légèrement supérieure chez les hommes.

Tableau 15 : Taux de patients réhospitalisés par type d'événement et par classe d'âge

Type d'événement lors de la réhospitalisation	Classe d'âge	Taux de patients réhospitalisés				Nombre de patients réhospitalisés
		À 6 mois	À 12 mois	À 24 mois	À 30 mois	Total
Angioplastie avec pose de stent	< 65 ans	9,8 %	13,1 %	16,2 %	17,4 %	15 812
	65 – 74 ans	10,1 %	13,3 %	16,4 %	17,7 %	10 602
	75 – 79 ans	9,6 %	12,5 %	15,3 %	16,4 %	5 035
	80 – 89 ans	8,8 %	11,1 %	13,1 %	13,9 %	3 765
	90 ans et plus	5,5 %	6,9 %	8,0 %	8,0 %	94
	<b>Total</b>	<b>9,7 %</b>	<b>12,8 %</b>	<b>15,7 %</b>	<b>16,9 %</b>	<b>35 308</b>
Angioplastie sans pose de stent	< 65 ans	1,1 %	1,6 %	2,2 %	2,5 %	2 046
	65 – 74 ans	1,2 %	1,8 %	2,4 %	2,6 %	1 472
	75 – 79 ans	1,4 %	2,0 %	2,5 %	2,6 %	787
	80 – 89 ans	1,2 %	1,7 %	2,2 %	2,2 %	583
	90 ans et plus	1,2 %	1,5 %	1,8 %	1,8 %	21
	<b>Total</b>	<b>1,2 %</b>	<b>1,7 %</b>	<b>2,3 %</b>	<b>2,5 %</b>	<b>4 909</b>
Pontage coronarien	< 65 ans	1,0 %	1,6 %	2,1 %	2,2 %	1 920
	65 – 74 ans	1,2 %	1,8 %	2,3 %	2,5 %	1 428
	75 – 79 ans	0,9 %	1,3 %	1,7 %	1,8 %	535
	80 – 89 ans	0,6 %	0,8 %	0,9 %	0,9 %	258
	90 ans et plus	0,2 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %	3
	<b>Total</b>	<b>1,0 %</b>	<b>1,5 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,1 %</b>	<b>4 144</b>
Total revascularisation globale	< 65 ans	11,5 %	15,4 %	19,1 %	20,4 %	18 556
	65 – 74 ans	12,0 %	15,9 %	19,6 %	20,9 %	12 593
	75 – 79 ans	11,4 %	14,9 %	18,1 %	19,3 %	5 948
	80 – 89 ans	10,2 %	13,0 %	15,3 %	16,0 %	4 365
	90 ans et plus	6,7 %	8,3 %	9,6 %	9,6 %	113
	<b>Total</b>	<b>11,5 %</b>	<b>15,1 %</b>	<b>18,5 %</b>	<b>19,8 %</b>	<b>41 575</b>

Source HAS. Données et traitement ATIH

L'information sur le type de stent posé lors du premier séjour n'est disponible que pour le secteur privé.

La cohorte observée comporte 124 493 patients ayant subi une angioplastie en secteur privé avec pose de stent entre 2005 et 2007. L'information sur le type de stent est disponible pour 109 494 patients : 44 % ont reçu un stent non actif, 44 % un stent actif et 12 % ont reçu les deux types de dispositifs lors du même séjour (Tableau 16).

Les données de réintervention présentées ici **ne peuvent pas être comparées** pour estimer une différence de performance entre les stents actifs et les stents non actifs dans la mesure où les patients recevant l'un ou l'autre dispositif ne sont pas les mêmes dans la pratique courante. En particulier, ils ne présentent pas le même risque de nouvelle revascularisation, puisque les indications des stents actifs ciblent justement les patients ayant une lésion *de novo* de l'artère native les plus à risque de nouvelle revascularisation. L'interprétation des données ne peut être que descriptive.

Les taux de réhospitalisation, sans distinguer le type de stent, lorsque l'intervention initiale est réalisée dans le secteur privé, ne sont pas différents des taux observés sur l'ensemble de la cohorte, quelle que soit la date de suivi retenue.

Les taux de réhospitalisation à 6 mois sont de 12,8 % après la pose d'un stent non actif et de 9,9 % après la pose d'un stent actif. Il est de 13,8 % quand le patient a reçu les deux types de stents.

À 12 mois, les taux de réhospitalisation sont de 16,4 % après la pose d'un stent non actif, 13,5 % après la pose d'un stent actif et 18,8 % avec les deux types de stents. Ces taux à 24 mois sont respectivement de 19,3 %, 17,3 % et 23,3 % ; à 30 mois, ils sont de 20,1 %, 19,2 % et 24,8 %. L'étude EVASTENT estime un taux de revascularisation globale de 17,2 % à 3 ans après la pose d'un stent actif.

Les écarts-types sont très faibles, compris entre 0,0009 à 6 mois et 0,0015 à 30 mois. Le taux de censure augmente naturellement sur la durée, passant de 14 % à 6 mois à 75 % à 30 mois, mais le nombre important de sujets permet de conserver la fiabilité des estimations.

Tableau 16 : Taux de patients réhospitalisés par type d'événement et par type de stent posé lors de la première hospitalisation qui a eu lieu dans un établissement privé

Type d'événement lors de la réhospitalisation	Type de stent posé à la première hospitalisation	Taux de patients réhospitalisés				Nombre de patients réhospitalisés
		À 6 mois	À 12 mois	À 24 mois	À 30 mois	Total
Angioplastie avec pose de stent	Inactifs+ Nus	10,7 %	13,7 %	16,3 %	17,0 %	6 267
	Actifs	8,9 %	11,9 %	15,2 %	16,8 %	6 167
	Deux stents	12,5 %	16,9 %	20,7 %	22,0 %	2 409
	<b>Total</b>	<b>10,1 %</b>	<b>13,3 %</b>	<b>16,4 %</b>	<b>17,6 %</b>	<b>14 843</b>
Angioplastie sans pose de stent	Inactifs+ Nus	1,3 %	1,8 %	2,2 %	2,4 %	831
	Actifs	0,8 %	1,3 %	1,9 %	2,2 %	727
	Deux stents	1,1 %	1,6 %	2,4 %	2,8 %	268
	<b>Total</b>	<b>1,1 %</b>	<b>1,6 %</b>	<b>2,1 %</b>	<b>2,4 %</b>	<b>1 826</b>
Pontage coronarien	Inactifs+ Nus	1,3 %	1,8 %	2,1 %	2,2 %	783
	Actifs	0,4 %	0,8 %	1,3 %	1,5 %	466
	Deux stents	0,8 %	1,4 %	2,0 %	2,1 %	206
	<b>Total</b>	<b>0,8 %</b>	<b>1,3 %</b>	<b>1,7 %</b>	<b>1,9 %</b>	<b>1 455</b>
Total revascularisation globale	Inactifs+ Nus	12,8 %	16,4 %	19,3 %	20,1 %	7 462
	Actifs	9,9 %	13,5 %	17,3 %	19,2 %	6 977
	Deux stents	13,8 %	18,8 %	23,3 %	24,8 %	2 695
	<b>Total</b>	<b>11,6 %</b>	<b>15,4 %</b>	<b>19,0 %</b>	<b>20,4 %</b>	<b>17 134</b>

Source HAS, données et traitement ATIH

### II.3.2. Le coût de la réhospitalisation en fonction de l'intervention secondaire

Les 41 575 hospitalisations secondaires avec une intervention coronaire couvrent 156 GHM, dont 37 928 (91 %) sont des GHM liés à une affection de l'appareil circulatoire.

Le coût moyen d'une réhospitalisation avec intervention coronaire est de 5 102 €, le coût de séjour le plus élevé concerne les pontages coronariens estimés à 14 260 €. Les chiffres couvrent le tarif des GHS ainsi que les surcoûts liés aux prestations de réanimation, soins intensifs et soins continus (Tableau 17).

Tableau 17 : Coût d'un séjour secondaire en euros après une angioplastie avec pose de stent

Procédure de revascularisation lors de la réhospitalisation	Nombre de séjours	Coût moyen d'un séjour
Angioplastie avec pose de stent	34 390	4 438,2 €
Angioplastie sans pose de stent	4 063	3 778,4 €
Pontage coronarien	3 193	14 260,5 €
<b>Total</b>	<b>40 960</b>	<b>5 102,2 €</b>

Source HAS, données et traitement ATIH

### *II.3.3. Les déterminants de la réhospitalisation*

Les fonctions de survie sont comparées sur les trois critères disponibles : le sexe du patient, la classe d'âge et le type de stent posé lors de la première intervention (uniquement pour le secteur privé). Tous ces critères sont fortement significatifs selon le test Logrank ( $p < 0,0001$ ).

Le modèle multivarié de Cox montre que les femmes sont moins réhospitalisées que les hommes (-12 %). Le risque d'hospitalisation est le plus élevé entre 65 ans et 74 ans (+5 % par rapport aux moins de 65 ans). Le risque décroît ensuite avec l'âge mais il est possible que ce soit un effet de la mortalité, cette donnée n'étant pas disponible.

Le modèle ajusté de Cox, appliqué au stent, n'est possible que pour les patients ayant été hospitalisés pour angioplastie dans le secteur privé. On observe que les patients ayant reçu un stent actif ont un risque réduit de 16 % d'être réhospitalisés par rapport aux patients ayant reçu un stent non actif. Les patients ayant eu les deux dispositifs lors de l'hospitalisation d'inclusion présentent un risque de nouvelle revascularisation secondaire supérieur de 17 %.

La limite de cette analyse est le manque de données sur les patients traités. On observe que les patients traités avec un stent actif ont un risque plus bas d'être réhospitalisé pour un événement coronaire, à sexe et classe d'âge identiques. Mais il est impossible d'en déduire que ce risque inférieur est expliqué par le choix du stent puisque nous ne pouvons pas caractériser les populations traitées, alors que nous savons qu'en pratique le choix du stent dépend des caractéristiques du patient (en particulier s'il est diabétique) et de la lésion.

## **III. CONCLUSIONS SUR L'ACTIVITE DES STENTS EN FRANCE EN 2007**

L'analyse des données de la base PMSI confirme un net recul de l'utilisation des stents actifs entre 2006 et 2007 : -16 % en volume (70 200 stents actifs en 2007) et -25 % en montants facturés (106 millions d'euros en 2007). Cette évolution traduit à la fois une modification des pratiques et la baisse des prix intervenue en 2007.

Les stents actifs représentent 40 % du nombre total de stents facturés en 2007.

Les deux secteurs public et privé se partagent quasiment l'activité : le secteur public représente 54 % des stents posés pour 57 % des séjours identifiés. L'analyse par secteur a permis de mettre en évidence de nombreuses différences entre le secteur public et le secteur privé :

- une proportion plus importante de stents actifs facturés dans le privé ;
- un prix moyen inférieur des stents actifs et non actifs dans le public ;
- un éventail de cas plus étendu dans le public avec une représentation plus importante des infarctus du myocarde ; des séjours plus longs, avec plus de soins intensifs dans le public ;
- un nombre plus important de jours de réanimation et de surveillance continue dans le privé.

## ÉVALUATION MEDICALE

---

### I. MATERIEL ET METHODES

#### I.1. Recommandations retenues

Au total, 10 recommandations ont été sélectionnées (15,17,34,36,48-53).

Une recommandation de l'American College of Cardiology en 2008 (15) et une autre de la Société européenne de cardiologie en 2005 (49) définissent la place des interventions coronariennes percutanées dans la prise en charge des patients atteints de maladie coronarienne.

Trois recommandations produites par les sociétés savantes américaines de cardiologie et chirurgie (50,51) et la FDA (34), une recommandation de la Société canadienne de cardiologie (52) ainsi qu'un consensus d'experts français en cardiologie et anesthésie-réanimation (54) traitent de la gestion du traitement d'antiagrégants plaquettaires après pose d'un stent. À cela s'ajoute en 2007 l'avenant à l'accord de bon usage des soins relatif à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (17).

Une recommandation du NICE de 2008 se rapporte aux stents actifs (36). Elle définit les indications propres à leurs utilisations en se basant sur l'analyse médicale et médico-économique de l'évaluation technologique NIHR publiée la même année (55).

Enfin, au travers d'une revue systématique de la littérature sur les méta-analyses existantes sur le sujet, Bavry *et al.* ont élaboré des recommandations définissant la place dans la stratégie thérapeutique des stents actifs (53).

#### I.2. Évaluations technologiques retenues

##### I.2.1. Description

Les deux évaluations technologiques sur les stents actifs sélectionnées sont l'évaluation anglaise du NIHR (55) et l'évaluation belge du KCE (35).

L'évaluation du NIHR a inclus sur la période allant de 2002 à 2005 les essais randomisés comparant les stents actifs entre eux et aux stents nus. À partir des 22 essais retenus, une méta-analyse a été faite. Une analyse des registres (incluant des données comparatives) est également rapportée (55).

L'évaluation du KCE a inclus 29 méta-analyses et 29 registres, publiés entre 2005 et 2007, comparant stents actifs entre eux et aux stents nus. Les registres rapportent également des données non comparatives. Une analyse détaillée est faite sur la comparaison stents actifs aux stents nus (Tableau 18) (35).

L'analyse des deux évaluations technologiques porte principalement sur les stents CYPHER et TAXUS.

Pour les autres stents ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS, les données ont été principalement fournies par les fabricants ; les évaluations technologiques développent les essais randomisés les concernant.

Tableau 18 : Caractéristiques des évaluations technologiques retenues

Période de recherche	Type d'études sélectionnées	Comparaison	Nombre total de patients	Remarques
NIHR, 2007 (55)	24 essais randomisés	SES, PES, ZES, EES vs nus	4 193 vs 3 928	Méta-analyse sur les essais avec lésions <i>de novo</i> sur vaisseaux natifs.
	De décembre 2002 à août 2005	SES vs PES	1 765 vs 1 724	
	24 registres	SES vs PES vs nus	1 808	Exclusion des resténoses intrastent et pontages veineux.
		Données non comparatives	45 179	
KCE, 2007 (35)	29 méta-analyses	SES et/ou PES vs nus	4 239 vs 4 232	Argumentaire sur 5 méta-analyses et 16 registres jugés de bonne qualité (pour les méta-analyses : suivi de 4 ans, données individuelles) avec les lésions <i>de novo</i> sur vaisseaux natifs
	De 2005 à juillet 2007	SES vs PES	6 771 vs 6 331	
	29 registres	SES vs PES vs nus	28 775	
		Données non comparatives	45 131	

SES : CYPHER, PES : TAXUS, ZES : ENDEAVOR, EES : XIENCE/PROMUS.

Dans les évaluations, les méta-analyses concernent un ensemble de sous-groupes de patients. Elles regroupent majoritairement des patients atteints de lésions *de novo* sur un ou plusieurs vaisseaux natifs auxquels s'ajoutent tous les sous-groupes à risque de patients. Elles excluent la resténose intrastent et la sténose de greffons veineux pour le NIHR (55).

Quant aux registres analysés, les données sont principalement non comparatives et concernent des patients non sélectionnés et des sous-groupes tels que le syndrome coronarien aigu, les patients à haut risque de resténose (lésions longues, petits vaisseaux, diabétiques ou resténose intrastent), les patients ayant des lésions complexes (occlusion coronaire totale, pluritrunculaires, sténoses du tronc commun gauche et de greffons veineux) (Tableau 18).

### 1.2.2. Analyse méthodologique

La méta-analyse du NIHR présente un biais de publication faible en raison d'une recherche exhaustive des données y compris celles publiées avec mention des conflits d'intérêts et sponsors des études. Les risques de biais de sélection et d'analyse sont aussi faibles car la sélection des études a été fondée sur l'intervention de plusieurs « reviewers » avec mention des études exclues et analyse de la qualité méthodologique des études retenues. La méthode employée pour la méta-analyse est également détaillée (conventionnelle, test d'hétérogénéité et analyse de sensibilité) (Tableau 19).

Dans le NIHR, les registres dont l'analyse n'était pas dans l'objectif initial, ont été recherchés de façon exhaustive (incluant les données fournies par les firmes). Les critères de sélection les concernant sont bien définis avec mention des études retenues.

Les limites de l'évaluation du NIHR publié en 2007 sont :

- la période de recherche qui s'arrête en 2005 sachant que de nombreuses études relatives à l'objectif de l'évaluation ont été publiées après ;
- l'absence de recherche concernant les autres méta-analyses publiées.

L'évaluation technologique belge du KCE a fait une revue exhaustive de toutes les méta-analyses publiées jusqu'en 2007 dont celles analysant le sous-groupe des diabétiques (avec mention des résultats de la recherche, des critères de sélection, des études retenues et de la liste des études non retenues). Les registres ont aussi fait l'objet d'une revue exhaustive avec la même rigueur que pour les méta-analyses (Tableau 19).

Les limites de l'évaluation du KCE publié en 2007 sont :

- le manque de critique méthodologique concernant les méta-analyses retenues (certaines non mentionnées comme telles étant des analyses poolées) ;
- une analyse peu détaillée des méta-analyses comparant les stents actifs entre eux.

Les deux évaluations technologiques ne se sont pas intéressées à la comparaison des stents actifs avec des alternatives autres que les stents eux-mêmes et elles ne procèdent pas à une analyse par sous-groupe de patients. Ce dernier point peut s'expliquer par :

- le manque de preuve pour évaluer l'impact des caractéristiques des patients (lésions et comorbidités) en raison notamment à la période de recherche de la littérature trop ancienne dans le NIHR ;
- l'analyse par sous-groupe dans le KCE restreinte au diabète, seule indication admise au remboursement en Belgique.

Tableau 19 : Points forts et limites des évaluations technologiques retenues

Évaluations technologiques	Points forts	Limites
NIHR, 2007 (55)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation répondant clairement à l'objectif fixé</li> <li>- Méthode de sélection des études analysées détaillée</li> <li>- Analyse critique des données avec résumés tabulés</li> <li>- Critique méthodologique des données</li> <li>- Réalisation d'une méta-analyse des essais randomisés retenus</li> <li>- Analyse des données issues des registres (principalement non comparatives)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de recherche ancienne jusqu'en 2005</li> <li>- Absence de discussion des résultats issus d'autres méta-analyses publiées</li> <li>- Absence de conclusion par indication (conclusion globale tous sous-groupes de patients confondus)</li> <li>- Absence de comparaison aux alternatives autres que les stents</li> </ul>
KCE, 2007 (35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation répondant clairement à l'objectif fixé</li> <li>- Période de recherche récente jusqu'en 2007</li> <li>- Méthode de sélection des études analysées détaillée</li> <li>- Analyse critique des données</li> <li>- Évaluation se basant sur des méta-analyses et données poolées de bonne qualité</li> <li>- Analyse des données issues des registres (principalement non comparatives)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critique méthodologique peu renseignée</li> <li>- Résultats peu détaillés des méta-analyses comparant les stents actifs entre eux</li> <li>- Absence de conclusion par indication (conclusion globale tous sous-groupes de patients confondus)</li> <li>- Absence de comparaison aux alternatives autres que les stents</li> </ul>

### **I.3. Études cliniques retenues en sus des évaluations technologiques - Description**

Les caractéristiques des études cliniques retenues sont détaillées en annexe. Pour rappel, une méta-analyse a été réalisée au sein du groupe de travail afin d'enrichir ou de compléter la littérature existante par indication et par type de stent (45).

#### *I.3.1. Analyse méthodologique des méta-analyses*

##### Recherche des principaux biais possibles

Biais de publication : son risque est faible lorsqu'une recherche exhaustive des données a été faite. Pour diminuer ce risque, interviennent aussi les conflits d'intérêts et/ou les sponsors impliqués dans la méta-analyse. Dans la plupart des méta-analyses retenues, le risque est faible. Deux méta-analyses présentent un risque modéré (56,57) en raison de l'absence de renseignements détaillés du type de recherche. Une méta-analyse présente un risque élevé car c'est en fait une analyse poolée d'essais présentés pour la FDA sans recherche systématique sur plusieurs bases de données (58).

Biais de sélection : son risque est faible lorsque les critères de sélection des études sont rapportés et lorsqu'ils permettent de limiter certains biais (méthode de randomisation correcte, suivi en double aveugle, faible taux de perdus de vue). Pour diminuer ce risque, il y a aussi l'intervention de plusieurs personnes indépendantes (au maximum 3) impliquées dans la sélection des études et la description dans l'étude de la liste des études exclues avec la justification des exclusions. Dans les méta-analyses retenues, 2 d'entre elles présentent un risque modéré de biais de sélection car les critères de sélection renseignés ne reposent pas sur des aspects méthodologiques (56,59). Une méta-analyse présente un risque élevé en raison de l'absence de critères de sélection objectifs (58).

Biais d'analyse : son risque est faible lorsque la qualité méthodologique des études a été analysée, une analyse critique a été faite et les études de la méta-analyse sont suffisamment détaillées. Pour diminuer ce risque, il y a aussi l'intervention de plusieurs personnes indépendantes impliquées dans l'évaluation des études. Dans les méta-analyses retenues, 3 d'entre elles présentent un risque modéré de biais de sélection, soit parce que l'analyse méthodologique des études n'est pas rapportée (60), soit parce qu'on ne sait pas comment les études ont été évaluées (Tableau 21) (58,61).

##### Analyse de la qualité de l'analyse statistique.

La qualité de l'analyse statistique, garante de la robustesse des résultats, est appréciée grâce à la méthode d'analyse employée dans la méta-analyse. La plupart de méta-analyses retenues ont basé leurs analyses sur des comparaisons directes (incluant une analyse avec modèles fixes et aléatoires). Trois méta-analyses procèdent également à des méta-analyses en réseau basées sur des comparaisons indirectes (61-63). Pour la plupart une analyse de sensibilité a été faite afin d'éprouver la stabilité des résultats excepté pour 5 études (56-58,60,64). Seules 5 sur les 18 méta-analyses retenues ont recherché les données individuelles (59,62,63,65,66).

Analyse de la validité de la conclusion

La validité de la conclusion d'une méta-analyse est un autre point méthodologique à prendre en compte, qui permet de mesurer la fiabilité des résultats produits par la méta-analyse. Différentes notions permettent de juger de ce paramètre : savoir si l'objectif de la méta-analyse est clairement défini et cliniquement pertinent, vérifier si les résultats des études sont homogènes, et vérifier s'il est possible de conclure sur la balance bénéfice-risque à partir des résultats globaux fournis. C'est le cas pour toutes les méta-analyses retenues en précisant que pour 2 d'entre elles, les résultats n'étaient pas homogènes sur les critères de décès et d'infarctus du myocarde, en raison des petits effectifs de patients par essais (57,64). La particularité supplémentaire propre aux stents actifs, qui intervient sur les résultats, est la nécessité d'un suivi angiographique programmé pour lequel l'effet du stent actif risque d'être majoré et qui est renseigné dans 11 des 18 méta-analyses retenues. Néanmoins, les revascularisations de la lésion cible sont cliniquement documentées pour la majorité des essais inclus dans les 11 méta-analyses concernées (Tableau 20) (56,57,59-61,64-69).

Tableau 20 : Points méthodologiques des 18 méta-analyses retenues

Méta-analyses	Biais			Analyse statistique				Validité de la conclusion		
		de publication	de sélection	d'analyse	Comparaison directe	Comparaison indirecte	Données individuelles	Analyse de sensibilité	Homogénéité des résultats	Suivi angio programmé renseigné
	Faible	15	15	15						
	Modéré	2	2	3	18/18	3/18	5/18	11/18	18/18	11/18
	Élevé	1	1	0						

*1.3.2. Principaux biais possibles dans les essais randomisés*

**Biais d'allocation :** son risque est faible lorsque la méthode de randomisation utilisée garantit que les patients sont affectés aux interventions au hasard (caractère imprévisible de l'allocation). Dans les 19 essais randomisés, 1 étude présente un risque modéré (70) car la méthode de randomisation n'est pas détaillée et 2 études un risque élevé car la méthode de randomisation n'est pas renseignée (55,71)

**Biais de sélection :** son risque est faible lorsque les groupes sont comparables à l'inclusion. Tous les essais retenus présentent un risque faible.

**Biais de confusion :** dans l'évaluation de ce biais, plusieurs notions interviennent. Afin de diminuer le risque associé : il faut que les groupes soient comparables à l'inclusion, que les facteurs de confusion aient été identifiés *a priori* et pris en compte dans l'analyse statistique, que les groupes comparés aient eu recours à des traitements concomitants avec la même fréquence, des taux similaires de déviation au protocole, d'arrêt de traitement et de perdus de vue. Tous les essais retenus présentent un risque faible de biais de confusion, excepté pour l'essai Syntax ayant un risque modéré car les traitements administrés diffèrent entre les groupes reflétant des variations dans les stratégies de soins entre angioplastie et pontage.

**Biais de suivi :** son risque est faible lorsque tout a été mis en œuvre pour que les groupes comparés soient suivis de la même manière au cours de l'étude (l'équipe soignante et les patients n'ont pas eu connaissance du type d'intervention pratiquée après l'allocation – le calendrier de suivi est similaire dans les deux groupes). Tous présentent un biais de suivi élevé car la mise en place d'un aveugle est difficilement réalisable avec la pose d'un stent.

Biais d'évaluation : son risque est faible lorsque tout a été mis en œuvre pour que les mesures des critères de jugement soient réalisées de la même manière dans les groupes comparés (les personnes qui mesurent, récupèrent, contrôlent éventuellement ou analysent les données n'ont pas eu connaissance du type d'intervention pratiquée après l'allocation ou sont indépendantes de l'étude). Dans les essais retenus, 6 d'entre eux ont un risque élevé car ils ne rapportent pas d'évaluateur indépendant (SPIRIT I (55) ISAR DESIRE (31) DELAYED RRISC (70-73)).

Biais d'attrition : si des exclusions de patients sont survenues au cours du suivi et qu'elles sont potentiellement liées à l'effet du traitement, il existe un risque de biaiser le résultat (biais d'attrition). Son risque est diminué lorsque l'analyse est faite en intention de traiter (c'est-à-dire les patients inclus au départ ont été analysés dans le traitement qui leur a été alloué quel que soit le traitement reçu). De plus, s'il y a des données manquantes, les taux sont rapportés (voire une méthode de remplacement des données manquantes a été mise en place). Tous les essais présentent un faible risque concernant le biais d'attrition.

Pour 3 essais randomisés, les différents biais sont difficilement évaluables à défaut de disposer d'un protocole d'étude détaillé (études non publiées SORT OUT III, CARDIA, et ISAR LEFT MAIN<sup>24</sup>). Un résumé du protocole est fourni sur le site internet du registre des essais cliniques « clinical trial.gov »<sup>25</sup> (Tableau 21). Pour 1 autre essai SPIRIT I, le suivi à 4 ans n'a pas été publié (55)

Tableau 21 : Biais de 19 essais randomisés retenus

Essais randomisés	Biais						
		d'allocation	de sélection	de confusion	de suivi	d'évaluation	d'attrition
Faible		11	16	15	0	10	16
Modéré		3	0	1	0	0	0
Élevé		2	0	0	16	6	0
Non évaluable		3	3	3	3	3	3

### 1.3.3. Principaux biais possibles dans des registres

Biais de sélection : son risque est faible si les critères d'inclusion sont clairement définis dans le protocole, si la population n'a pas été sélectionnée par rapport à celle initialement prévue au protocole. Dans le cas des registres comparatifs, s'ajoutent d'autres points : les groupes comparés sont prévus au protocole et issus de la même population ; le nombre de perdus de vue est comparable dans les deux groupes. Pour la plupart, le risque est modéré car les groupes ne sont pas totalement comparables à l'inclusion. Dix registres présentent un risque élevé pour les raisons suivantes :

- dans 8 études, les groupes comparés ne sont pas contemporains (74-81) ;
- dans 2 études, les patients inclus sont ceux ayant survécu à 6 mois (censure à gauche) (82,83).

<sup>24</sup> Cet essai a fait l'objet d'une publication qui a été portée à la connaissance de la HAS à l'issue de l'évaluation : Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, *et al.* Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53(19) : 1760-1768.

<sup>25</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/ct;jsessionid=91B78DE9288187AEA590A7619057A65B>

Biais de confusion : dans le cas des registres comparatifs (actifs *versus* autres), la prise en compte des facteurs de confusion dans l'analyse statistique (méthode d'ajustement) ou l'équilibrage des groupes avant l'analyse (méthode d'appariement) permet de limiter le biais sans toutefois le faire disparaître car il est inhérent aux études observationnelles. Quelques études regroupent les facteurs de confusion identifiés sous la forme d'un score dit « de propension » (en anglais « propensity score »). Ainsi dans les 29 registres comparatifs, 6 présentent un risque élevé car il n'y a pas eu de méthode d'ajustement ou d'appariement prévue au protocole (74,77,79,81,84,85). Le biais n'est pas évalué dans les 14 registres non comparatifs des stents actifs (Tableau 23) (33,34,86-97).

Les données provenant de 3 registres n'ont pas fait l'objet de publication. Néanmoins, l'analyse des biais étaient réalisable car les études en question avaient soit déjà été publiées pour des suivis plus courts (e-FIVE (33)), pour d'autres types de stents Western Denmark Heart Registry (98,99), soit rapportées par un organisme de remboursement ARRIVE I et II (34).

#### Degré d'exactitude et d'exhaustivité

Pour l'exhaustivité et l'exactitude : les critères de jugement doivent être définis dans le protocole et de bonne qualité (c'est-à-dire fiables pertinents et objectifs), leurs mesures et leurs recueils doivent être clairement définis (comment, quand et par qui).

Pour l'exhaustivité : elle doit être assurée à l'inclusion et au cours du suivi (les éléments permettant de juger de l'exhaustivité sont le taux de données manquantes et de perdus de vue, la stabilité de la population, éventuellement le croisement avec des bases de données existantes)

Pour l'exactitude : la mesure des critères par un comité indépendant de l'étude doit être privilégiée, la mise en place d'un contrôle de qualité des données permettra de vérifier l'exactitude des informations recueillies, à défaut le croisement avec d'autres bases de données existantes pourra servir.

Dans les 43 registres retenus, 5 registres présentent des degrés faibles d'exhaustivité et d'exactitude car les éléments permettant de les juger sont mal renseignés (80,90,97,100,101). Deux registres présentent uniquement un problème d'exhaustivité lié à une censure à gauche des patients (Tableau 22) (82,83).

Tableau 22 : Biais des 43 registres retenus

Registres	Biais de sélection	Biais de confusion	Degré	Exhaustivité	Exactitude
Faible à Modéré	33	23	Faible	7	5
Élevé	10	6	Modéré à Élevé	36	38
Non applicable	0	14			

#### 1.3.4. Présentation des résultats

Les résultats ont été présentés en pourcentage ou moyenne selon le type de critères concernés.

Dans les études comparatives sélectionnées, les différences de moyenne, les risques ou leurs expressions dérivées ont été présentés dans cette évaluation uniquement lorsque l'intervalle de confiance était renseigné. Les risques sont de quatre types :

- le risque relatif (RR) est le rapport du risque sous traitement divisé par le risque sans traitement. Il exprime l'effet relativement à la fréquence de l'événement sans traitement. Le but d'une mesure relative est de réaliser un ajustement sur la valeur initiale et donc d'obtenir une mesure indépendante de la valeur initiale.

- l'odds ratio (OR) est le rapport de la cote de l'événement dans le groupe traité divisé par la cote de l'événement dans le groupe contrôle. Une cote est le rapport du nombre de patients présentant l'événement divisé par le nombre de patients ne présentant pas l'événement. Le rapport des cotes s'interprète de façon similaire au risque relatif.
- le « hazard ratio » (HR) ou rapport des hasards désigne le risque relatif de survenue d'un résultat (hasard) dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox.
- le risque absolu (RA) est égal à la différence entre le risque sous traitement et le risque sans traitement.

Les différentes expressions dérivées des risques retrouvées dans l'évaluation sont :

- la réduction de risque égal à  $(1 - \text{risque}) \times 100$ . Elle est calculable pour chacun des risques (RR, OR ou HR). Cette expression du risque est présentée pour le TLR dans les comparaisons entre stents actifs et stents nus.
- le nombre de sujets nécessaires de traiter (en anglais « Number Needed to Treat » NNT) est un indice égal à l'inverse du risque absolu non exprimé en %. Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement. En moyenne, tous les NNT patients traités, un événement est évité. Il matérialise « l'effort » qui doit être dépensé pour obtenir 1 succès thérapeutique. Cette expression du risque est présentée pour le TLR dans les comparaisons entre stents actifs et stents nus.

## II. EFFICACITE-SECURITE POPULATION NON DIFFERENCIEE

Les données cliniques disponibles correspondent toutes aux premières versions des gammes CYPHER et TAXUS remboursés en France en 2008.

### II.1. Comparaison stents actifs *versus* stents nus

#### II.1.1. CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) *versus* stents nus

##### II.1.1.1. Description des études retenues

Les données comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus sont issues de 10 études :

- 2 évaluations technologiques publiées par le NIHR (55) et le KCE (35) en 2007, rapportant des méta-analyses (n = 3 567 et n = 4 239 sous stent actif) ; l'évaluation du KCE a analysé aussi 3 registres ;
- 1 méta-analyse « en réseau » basée sur des comparaisons indirectes, publiée par Stettler en 2007, avec 13 102 patients sous stent actif (62) ;
- 2 registres mis en place spécifiquement pour étudier la sécurité et l'efficacité des stents actifs et publiés en 2008 : un registre australien unicentrique incluant 1 630 patients (85) et un registre néerlandais multicentrique RESEARCH incluant 508 patients (78) ;
- 5 registres mis en place dans le but de suivre de façon prospective et consécutive tous les patients ayant eu une angioplastie. Les résultats extraits sur les stents actifs proviennent d'analyses rétrospectives des données :
  - 2 registres sponsorisés par les fabricants des stents TAXUS et CYPHER et publiés en 2008 : le premier est issu d'un centre américain (n = 1 242 sous stent actif) (74), l'autre est celui du National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) (n = 2 693 sous stent actif) (75),
  - 3 registres indépendants : un canadien de 2007 incluant 3 751 (102), un danois (Western Denmark Heart Registry) de 3 548 patients (99)<sup>26</sup> et un américain unicentrique en 2008 de 1 501 patients sous stent actif (103).

Les patients analysés dans les évaluations technologiques sont majoritairement atteints de lésions *de novo* sur artères coronaires natives (35,55), elles sont simples dans l'évaluation du NIHR.

Dans l'évaluation du NIHR, les études retenues pour la méta-analyse ont pour la plupart exclu le syndrome coronaire aigu (SCA), l'occlusion chronique totale, la sténose du tronc commun non protégé, les lésions calcifiées, tortueuses, ostiales, de bifurcation et la sténose de greffons veineux.

Une des 4 méta-analyses discutées dans le KCE a analysé les données de quelques essais randomisés ayant inclus le syndrome coronaire aigu (SCA) et les lésions complexes.

Toutes les études ont inclus des patients diabétiques (entre 17,7 % et 35,4 % dans les registres).

Toutes les études ont exclu les patients atteints de resténose intrastent à l'exception de la méta-analyse de Stettler et des registres.

---

<sup>26</sup> Ce registre a fait l'objet d'une publication (résultats à 2 ans) qui a été portée à la connaissance de la HAS à l'issue de l'évaluation : Kalsoft A, Jensen LO, Maeng M, Tilsted HH, Thayssen P, Bøttcher M, *et al.* 2-Year Clinical Outcomes After Implantation of Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare-Metal Coronary stent : Results from the WDHR (Western Denmark Heart Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53(8) : 658-664.

La méta-analyse de Stettler regroupe des essais ayant inclus le plus grand nombre de sous-groupes de patients différents par rapport aux évaluations technologiques (notamment lésions *de novo*, SCA et lésions complexes).

Seuls les registres comparent les groupes de patients « on » et « off label ». Entre 55 et 80 % des patients sont traités dans des indications « off label » qui regroupent lésions longues ou complexes (de 9,4 % à 19,1 %) (75,85,102), petits ou gros vaisseaux (de 9,2 % à 13,7 %) (75,102), SCA (de 16,2 % à 30,2 %) (74,75,78,85,99,102,103), thrombus (7,3 %) (102), resténose intrastent (de 2,4 % à 16 %) (75,99,102), occlusions chroniques (de 15,9 % à 22 %) (75,85), lésions pluritronculaires (de 43,1 % à 67,6 %) (74,75,78,103), sténose de tronc commun gauche (4,2 %) (75), lésions de bifurcation (de 11,2 % à 24,5 %) (75,78,85,102), sténose de greffons veineux (de 1,4 % à 13,5 %) (74,75,78,99,102).

Les durées de suivi varient de 9 mois à 2 ans pour l'évaluation NIHR (55) et pour les registres américains (74,75,103), danois (99) et australien (85). Elle varie de 3 à 5 ans pour l'évaluation du KCE (35), la méta-analyse de Stettler *et al.* (62), le registre RESEARCH (78) et le registre canadien (102).

#### II.1.1.2. Efficacité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus nus dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 23)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible (TLR)

L'évaluation technologique NIHR (55) montre une diminution significative du besoin d'une nouvelle revascularisation chez les patients implantés d'un stent actif comparé aux patients sous stent nu. Elle met en évidence une réduction du risque à 1 an comprise entre 74 et 83 % pour le SES et le PES.

Cette diminution du taux de revascularisation de la lésion cible avec les stents actifs comparés aux stents nus est moins nette à 4 ans dans la méta-analyse de Stettler *et al.* (62) et dans le KCE (35) (la réduction du risque SES/PES allant de 51 % [45 %-52 %] à 71 % [61-78 %],  $p < 0,0001$ ). Sachant qu'il n'existe pas de phénomène d'échappement thérapeutique<sup>27</sup> à 4 ans de recul (35), cette différence est probablement expliquée par les patients analysés plus à risque de resténose dans les méta-analyses de Stettler et du KCE que dans celle du NIHR (55). La méta-analyse de Stettler *et al.* rapporte qu'en moyenne, tous les 7 à 8 patients traités, une revascularisation de la lésion cible est évitée (SES : 7 [6-8], SES : 8 [7-10]).

– En termes de revascularisation globale (TVR et non TVR)

Les études randomisées analysées ne rapportent pas de données sur la revascularisation globale comparant SES ou PES aux stents nus.

– En termes de Late Loss

Seule la méta-analyse du NIHR (55) évalue ce critère. Elle montre une réduction significative du Late Loss à 1 an chez les patients sous SES ou PES comparés aux patients sous stent nu (de -0,45 à -0,79 mm,  $p < 0,00001$ ).

*SES et/ou PES versus nus en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 23)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible (TLR)

---

<sup>27</sup> Correspond au taux de revascularisation de la lésion cible après 6 mois.

Sur les sept registres retenus, seuls deux rapportent des taux de revascularisation de la lésion cible. Le « Western Denmark Heart Registry » de 3 548 patients et le registre australien de 1 630 patients ayant eu un stent actif (SES ou PES) mettent en évidence une réduction significative à environ 1 an du risque de nouvelle revascularisation (TLR) sous stent actif *versus* stent nu (réduction du risque : 35 % [8 %-54 %] et 43 % [33 %-52 %] avec et sans ajustement sur les caractéristiques initiales des groupes) (85,99).

Cette réduction du risque observée dans les 2 registres est cohérente avec celle retrouvée dans l'évaluation du KCE en 2007 (35) qui rapportait une réduction en pratique clinique d'environ 55 % à 1 an (taux compris entre 2,0 et 9,5 % sous stent actif *versus* 5,1 à 14,1 % sous stent nu).

Le KCE fournit des données à 3 ans de RESEARCH qui montrent une réduction de risque d'environ 40 % à 3 ans (7,5 % sous stent actif *versus* 12,6 % sous stent nu).

– En termes de revascularisation globale (TVR et non TVR)

Une seule étude fournit un taux de revascularisation globale qui est cliniquement documenté. C'est le registre américain de Anstrom *et al.* en 2008 qui a inclus 1 501 patients porteurs de stents actifs. Les résultats montrent après ajustement une réduction de risque significative de 40 % à 2 ans (ou une différence de risque absolu de -8,1 [-10,6 ; -5,7],  $p < 0,001$ ). Les auteurs ne montrent pas de différence concernant les revascularisations non liées au TVR (différence de risque absolu de -0,9 [-2,9 ; 1,0]) (103).

L'évaluation technologique belge du KCE en 2007 fournit des données à 1 et 3 ans des registres NHLBI et DISCOVER concernant 3 223 et 6 908 patients. Elles montrent une réduction de risque d'environ 27 % à 1 an (8,8 % sous stent actif *versus* 12,0 % sous stent nu). À 3 ans, les taux de revascularisation sont comparables entre les deux groupes (14,7 % *versus* 14,5 %, différence statistique non renseignée) (35).

*Conclusion étude en pratique clinique versus étude randomisée*

La réduction de risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible est de l'ordre de 50 à 70 % dans les études randomisées et de l'ordre de 35 à 43 % en pratique clinique. Cette différence observée est probablement expliquée par :

- l'incidence du contrôle angiographique (entre 87 et 93 % des essais inclus dans KCE et NIHR ont un suivi angiographique programmé) ;
- l'existence de facteurs de confusion liés au caractère observationnel des registres non pris en compte et influant sur la comparabilité initiale des groupes. Les ajustements réalisés par exemple dans le « Western Denmark Heart Registry » (99) améliorent la comparabilité. Des facteurs résiduels peuvent persister en raison de l'utilisation de groupes non contemporains à l'origine d'un biais temporel (comme par exemple dans le registre RESEARCH) (78).

Tableau 23 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans une population non différenciée

Études		Nbre patients			SES et/ou PES vs nus (Réduction du RR/NNT/différence)		
					Revascularisation totale	Target Lesion Revascularisation (TLR)	Late Loss (mm)
Méta-analyses	NIHR, 2007 (55)	1 750	SES	1 an		83 % [75 %-88 %], p < 0,00001	-0,79 [-0,84 ; -0,74]*, p < 0,00001
		1 817	PES	1 an		74 % [61 %-82 %], p < 0,00001	-0,45 [-0,50 ; -0,40]*, p < 0,00001
	Issues du KCE£, 2007 (35)	2 486	SES	4 ans		71 % [61 %-78 %], p < 0,001	
		1 753	PES	4 ans		54 % [45 %-62 %], p < 0,001	
	Stettler <i>et al.</i> , 2007 (62)	6 771	SES	4 ans		70 % [63 %-76 %], p < 0,0001 NNT : 7 [6-8]	
		6 331	PES	4 ans		58 % [47 %-66 %], p < 0,0001 NNT : 8 [7-10]	
Registres	Registre américain (103) ajusté	1 501	SES/ PES	1 an 2 ans	45 % [33 %-58 %]**, p < 0,001 40 % [29 %-53 %]**, p < 0,001		
		1 630	SES/ PES	1 an		35 % [8 %-54 %], p = 0,01	
	Western Denmark Heart Registry (99) ajusté	3 548	SES/ PES	15 mois		43 % [33 %-52 %], p < 0,001	

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative

NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

£regroupe 4 méta-analyses du NEJM, 2007

\*à 6-9 mois

\*\* à 1 an n = 1 315 ; à 2 ans n = 604

Dans les registres cités, les TLR sont cliniquement documentés

### II.1.1.3. Sécurité

CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 24)

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

Les méta-analyses issues du KCE et celle de Stettler *et al.* ne montrent pas de différence entre stents actifs SES/PES et nus concernant le risque de thrombose de stent certaine ou probable, y compris pour celles survenant après 1 an (HR compris entre 0,87 [0,41-1,82] et 1,14 [0,62-2,26]) (35,62).

Avant 1 an, deux méta-analyses du KCE rapportent des cas de thromboses définies selon l'ARC légèrement supérieurs sous stent nu *versus* stent actif (SES : 14 *versus* 7 ; PES : 20 *versus* 19). Lorsque ces cas sont restreints aux thromboses probables et certaines, cette différence disparaît (SES : 5 *versus* 11 et PES : 12 *versus* 11).

Après 1 an et jusqu'à 4 ou 5 ans, les résultats sont difficiles à interpréter en raison :

- du problème de puissance : le petit nombre de cas de thromboses certaines observés chez les patients sous stent actif est légèrement supérieur à celui observés chez les patients sous stent nu. Cela est à l'origine d'un risque > 1 avec un intervalle de confiance très large, comme en témoigne les résultats issus de la méta-analyse de Stettler (SES : RR = 1,43 [0,27-6,24] avec 14 *versus* 8 cas ; PES : RR = 3,57 [0,86-16,85] avec 26 *versus* 8 cas) ;
- de la durée effective du traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) peu renseignée. Seul, l'essai RAVEL rapporte une durée effective de 8 semaines de clopidogrel associant l'aspirine à vie.

Les résultats issus du « Western Denmark Heart Registry » (99), de RESEARCH (78), de Yan *et al.* (85) et d'Applegate *et al.* (74) ne mettent pas en évidence de risque de thrombose plus élevé jusqu'à 4 ans avec les stents actifs comparé aux stents nus (RR compris entre 0,91 [0,46-0,80] et 1,15 [0,63-2,10]) chez des patients traités en « pratique clinique » notamment dans des indications « off label ». Ces dernières regroupent l'IDM aigu (32 à 37 %), la resténose (2,4 %), le pontage veineux (1,4 % à 6 %), les pluritronculaires (42 à 54 %). À cela s'ajoutent les diabétiques (16 à 33 %).

Chez les 2 377 patients du registre d'Applegate *et al.*, les 33 cas de thromboses de stents recensés sont survenus uniquement dans des indications « off label ». Le risque de thrombose très tardive est légèrement augmenté après 1 an avec SES et PES (0,8 % *versus* 0). Les données sur le traitement AAP ne sont disponibles que pour 43 % des patients sous stent actif et 63 % sous stent nu. À 1 an, entre 40 et 50 % d'entre eux sont toujours sous AAP quelle que soit l'indication.

Chez les 12 395 patients du registre danois et les 958 patients de RESEARCH, le risque de thrombose certaine ou probable très tardive (sous stent actif comparé sous stent nu) est multiplié par 10 de façon significative avec un intervalle de confiance très large (RR = 10,9 [1,3-93,8], p = 0,029). Le problème de puissance est également présent avec respectivement, 5 et 7 cas de thromboses sous stent actif *versus* 1 et 0 sous stent nu sans qu'il soit renseigné la prise d'antiagrégant plaquettaire. Concernant la durée du traitement, le registre australien de Yan *et al.* rapporte que 39 % et 58 % de patients n'étaient plus sous traitement AAP à 1 an (p < 0,01) (85).

– En termes de décès

Dans les méta-analyses du NIHR, du KCE et dans celle de Stettler *et al.*, le risque de décès toutes causes confondues à 1, 4 ou 5 ans n'est pas significativement différent chez les patients recevant un stent actif comparés à ceux recevant un stent nu. Les résultats sont identiques pour le risque de décès de causes cardiaques (35,55,62).

Les résultats issus de quatre registres montrent un risque de décès de 9 mois à 4 ans à la limite de la significativité sous stent actif par rapport aux stents nus après ajustement sur les facteurs de confusion identifiés :

- les registres RESEARCH (78), australien (85) et le « Western Denmark Heart Registry » (99) regroupant au total 5 557 patients sous stent actif mettent en évidence un risque de décès de 1 à 4 ans (toutes causes et causes cardiaques) comparé au groupe sous stent nu compris entre 0,73 [0,52-1,04] et 0,90 [0,79-1,09]. Ce résultat est observé après ajustement (78,99) ;
- dans le registre de l'Ontario, les 3 751 patients sous stent actif appariés au groupe sous stent nu ont un taux de décès jusqu'à 3 ans moins important de façon significative (5,5 % *versus* 7,8 %,  $p < 0,001$ ) (102).

Néanmoins, deux registres ne montrent pas de différence sur le risque de décès entre 1 et 2 ans :

- le registre américain de 1 501 patients montre des taux identiques dans les deux groupes à 2 ans après ajustement (8,6 % *versus* 8,6 %) (103) ;
- le registre NHLBI ne montre pas de différence à 1 an entre les 2 693 patients sous stent actif et les 3 858 sous stent nu quel que soit le groupe « on » ou « off label » (« on label » : 1,47 [0,87-2,48] ; « off label » : 0,94 [0,64-1,38]) (75).

L'interprétation de ces résultats est difficile en raison du biais temporel résiduel. Ce biais est lié aux périodes d'inclusion différentes des groupes « stents actifs et stents nus », malgré la prise en compte de nombreux facteurs de confusion (75,103).

– En termes d'infarctus du myocarde (IDM)

Les méta-analyses des évaluations technologiques ne montrent pas de différence à 1, 4 ou 5 ans concernant le risque de survenue d'IDM de tous types entre les patients implantés d'un stent actif et ceux ayant reçu un stent nu.

La méta-analyse de Stettler *et al.* (62) met en évidence par comparaison indirecte, un risque moindre à 4 ans d'IDM de tous types à la limite de la significativité pour les patients sous SES comparés à ceux sous stent nu (RR = 0,81 [0,66-0,97],  $p = 0,03$ ). L'analyse par comparaison directe rapporte également un risque  $< 1$  mais non significatif (RR = 0,86 [0,67-1,09]).

Les registres de l'Ontario (102), « Western Denmark Heart Registry » (99), australien (85) et néerlandais Research (78) ne montrent pas de différence jusqu'à 4 ans entre les 2 groupes même après ajustement. Le registre NHLBI (75) à 1 an rapporte des risques à la limite de la significativité dans les groupes « on » et « off label » qu'il faut interpréter avec prudence en raison des biais de confusion (incluant un biais temporel) (« on label » : HR = 0,71 [0,47-1,05] et « off label » : HR = 0,71 [0,50-1,0]).

Le registre danois met en évidence un risque quatre fois plus élevé d'IDM après 1 an de façon significative avec SES et PES comparé aux stents nus après ajustement (RR = 4,0 [2,1-7,8]). Le petit nombre d'événements d'IDM rend difficile l'interprétation de ce résultat (23 *versus* 18).

Quant au registre américain (103) ayant inclus 1 501 patients porteurs de stents actifs, le risque d'IDM non fatal est significativement diminué à 2 ans comparé aux stents nus après ajustement (RR = 0,31 [0,04-0,58]). Il est important de préciser que parmi les registres retenus, celui de Anstrom *et al.* est un des seuls qui n'a pas inclus des patients à haut risque de resténose (ayant eu des antécédents de pontage ou d'angioplastie) ou ayant une sténose du tronc commun gauche.

– En termes d'infarctus du myocarde non fatal et décès combinés

La diminution de risque observé à 2 ans dans le registre de Anstrom *et al.* pour l'IDM non fatal est également retrouvé pour le critère composite IDM non fatal et décès. En effet, dans le registre américain d'Applegate *et al.*, les 1 242 patients sous stent actif ont un risque à 9 mois à la limite de la significativité environ 2 fois moins grand comparés aux patients sous stent nu dans le groupe « on label ». Le risque est significatif, égal à 0,78 dans le groupe « off label » (« on label » : 0,47 [0,23-0,95] ; « off label » : 0,78 [0,62-0,98],  $p = 0,01$ ). Ces résultats doivent être interprétés en raison du caractère unicentrique de l'étude et des biais de confusion non pris en compte dans l'analyse (incluant notamment le fait que les groupes comparés ne soient pas contemporains) (74).

Dans le registre, le surrisque observé dans le groupe « off label » comparé au « on label » (HR = 2,3 [1,80-3,57]) n'est pas retrouvé dans le registre NHLBI (« on label » HR = 0,89 [0,64-1,22] ; « off label » HR = 0,78 [0,60-1,02]) (75). Ces différences observées entre « on » et « off label » sont difficiles à interpréter en raison de la définition « on/off label » variable entre les études.

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 24 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans une population non différenciée

Études	Nbre patients			SES et/ou PES vs nus (RR/OR/HR/%)						
				Décès		Infarctus du myocarde	Thromboses de stents selon l'ARC			
				Toutes causes	Causes cardiaques		Certaine	Probable	Possible	
Méta-analyse	NIHR, 2007 (55)	1 750	SES	1 an	1,45 [0,67-3,15]		0,85 [0,46-1,57]			
		1 817	PES	1 an	0,89 [0,37-2,17]		0,69 [0,41-1,14]			
	Issues du KCE, 2007 (35)	2 486	SES	4 ans	1,03 [0,8-1,3]	1,27 [0,73-2,18]	1,03 [0,71-1,51]	0,87 [0,41-1,82], 13 (1,5 %) vs 15 (1,7 %) ≥ 1 an : 8 (0,9 %) vs 4 (0,4 %)		
		1 753	PES	4 ans	1,27 [0,86-1,88] 0,94 [0,70-1,26]	0,86 [0,55-1,35]	1,06 [0,81-1,39]	22 (1,8 %) vs 18 (1,4 %) ≥ 1 an : 10 (0,9 %) vs 7 (0,6 %)		
Stettler <i>et al.</i> , (62)	6 771	SES	4 ans	1,0 [0,82-1,25]	1,02 [0,80-1,31]*	0,81 [0,66-0,97]**, p = 0,03	1,14 [0,62-2,26]***, 66 (1,4 %) vs 50 (1,2 %) ≥ 1 an : 1,43 [0,27-6,24], 14 (0,3 %) vs 8 (0,2 %)			
	6 331	PES	4 ans	1,03 [0,84-1,22]	1,05 [0,80-1,36]*	1,0 [0,84-1,23]**	2,11 [1,19-4,23]***, 72 (1,7 %) vs 50 (1,2 %), p = 0,017 ≥ 1 an : 3,57 [0,86-16,85], 26 (0,6 %) vs 8 (0,2 %), p = 0,07			
Registre	RESEARCH (78) ajusté	508	SES	4 ans	0,88 [0,59-1,31]		21 (4,2 %) vs 23 (5,2 %), NS	0,97 [0,41-2,29], 11 (2,3 %) vs 10 (2,2 %) ≥ 1 an : 7 (1,4 %) vs 0, p = 0,02		
	Applegate (74)	1 242	SES/ PES	9 mois	on label 0,47 [0,23-0,95], p < 0,001 off label 0,78 [0,62-0,98], p < 0,001			on label : 0 vs 0 off label : 0,91 [0,46-0,80], 16 vs 17, p = 0,016 ≥ 1 an : 0,8 % vs 0, p = 0,016 (n = 3 sous antiagrégant)		
	Registre américain (103) ajusté	1 501	SES/ PES	2 ans	8,6 % vs 8,6 % ; NS		0,31 [0,04-0,58] ; p = 0,02			
	Registre australien (85)	1 630	SES/ PES	1 an	0,73 [0,52-1,04]		1,13 [0,79-1,62]	1,15 [0,63-2,10], 26 vs 28		
	NHLBI (75) ajusté	2 693	SES/ PES	1 an	on label 1,47 [0,87-2,48] off label 0,94 [0,64-1,38]****		on label 0,71 [0,47-1,05] off label 0,71 [0,50-1,00]			
	Registre Ontario (102) ajusté	3 751	SES/ PES	1 an 2 ans 3 ans	2,7 % vs 4 %, p < 0,001 ; 4,3 % vs 6,1 %, p < 0,001 5,5 % vs 7,8 %, p < 0,001		3,8 % vs 3,9 %, NS 5,7 % vs 5,2 %, NS			
	Western Denmark Heart Registry (99) ajusté	3 548	SES/ PES	15 mois	0,90 [0,75-1,09]	0,88 [0,68-1,13]	1,14 [0,89-1,45] ≥ 1 an : 1,0 [2,06-7,79], p < 0,001	0,93 [0,60-1,46], 35 (0,6 %) vs 71 (0,65 %) ≥ 1 an : 10,93 [1,27-93,76], 5 (0,09 %) vs 1 (0,01 %), p = 0,029	0,51 [0,26-1,01]	1,11 [0,65-1,89]

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée n\* au total = 12 942 ; \*\*n = 13 071 ; \*\*\*n = 8 970, \*\*\*\*n = 485

## II.1.2. ENDEAVOR (ZES) versus stents nus

*ENDEAVOR (ZES) versus stents nus dans une étude randomisée selon les différents critères retenus (Tableau 25)*

Un essai randomisé multicentrique (ENDEAVOR II) fournit des données comparant le ZES aux stents nus chez 1 197 patients ayant une lésion simple *de novo* sur artère coronaire native. La longueur de la lésion étant comprise entre 14 et 27 mm (en moyenne 15 mm) avec un diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 et 3,5 mm (en moyenne 2,75 mm), les critères de non-inclusion regroupent une partie des indications « off label » (resténose intrastent, lésions complexes).

L'essai met en évidence une réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée, significativement diminué, à 9 mois chez les 598 patients implantés du ZES, comparé à ceux recevant un stent nu (réduction de risque 61 % [41 %-75 %]). À 3 ans, les résultats sont comparables (7,3 % *versus* 14,3 %,  $p < 0,001$ ). Le taux de perdus de vue est de 1,2 %.

Les résultats concernant le critère angiographique de perte tardive ne concernent qu'un sous-groupe de 264 patients implantés du ZES. En effet, le protocole prévoyait le suivi angiographique uniquement pour les 600 premières inclusions. La perte tardive intrasegment mesurée à 8 mois est inférieure de façon significative dans le groupe ZES comparé au groupe stent nu ( $0,36 \pm 0,46$  *versus*  $0,72 \pm 0,61$ ,  $p < 0,001$ ).

Aucune différence significative n'est retrouvée à 3 ans entre les groupes comparés en ce qui concerne le critère composite (décès-infarctus du myocarde). Les taux de chacun des composants de ce critère (soit les décès toutes causes et causes cardiaques, les infarctus du myocarde avec et sans onde Q) sont respectivement de 3,3 % *versus* 4,5 % ; 1,6 % *versus* 2,4 % ; 0,3 % *versus* 1,0 % ; 2,9 % *versus* 3,3 %.

L'étude rapporte également des cas de thromboses de stents non définies par l'ARC.

Tableau 25 : Données d'efficacité et sécurité comparant ENDEAVOR (ZES) aux stents nus

Essai randomisé ENDEAVOR II	Nbre patients sous ZES		ZES vs nus (Réduction du RR%/moyenne)		
			Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée (TLR)	Perte tardive intrasegment (mm)	Décès toutes causes et Infarctus du myocarde
NIHR, 2007(55) Fajadet <i>et al.</i> , 2006 (104)	598	8-9 mois	61 % [41 %-75 %]*, $p = 0,0001$	$0,36 \pm 0,46$ vs $0,72 \pm 0,61$ *** : $p < 0,001$	
FDA, 2008 (105)		3 ans	42 (7,3 %) vs 85 (14,7 %)** ; $p < 0,001$		19 (3,3 %) vs 26 (4,5 %), NS

\*n = 592 cliniquement documentée

\*\*n = 577 cliniquement documentée

\*\*\*n = 264

### II.1.3. XIENCE/PROMUS (EES) versus stents nus

*XIENCE/PROMUS (EES) versus stents nus dans une étude randomisée selon les différents critères retenus (Tableau 26)*

Un essai randomisé (SPIRIT I) mené dans 9 centres en Europe fournit des données comparant EES aux stents nus chez 60 patients ayant une lésion simple *de novo* sur artère coronaire native traitée par un stent de 18 mm de long (diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,8 et 3,2 mm). Les critères de non-inclusion regroupent notamment des lésions complexes et une fraction d'éjection < 30 %.

Les données cliniques d'efficacité montrent une réduction de risque de 85 % entre le groupe de patients recevant EES et celui ayant un stent nu sans différence statistiquement significative. Les données de sécurité ne montrent pas de différence jusqu'à 4 ans entre les groupes.

La lésion traitée par EES révèle une perte tardive intrastent à 6 mois significativement inférieure à celle traitée par stent nu (différence : -0,74 [-0,91 ; -0,57],  $p < 0,0001$ ). La différence est maintenue à 1 an (différence : -0,72). Enfin, l'étude ne rapporte aucun cas de thrombose de stent.

Les résultats doivent dans l'ensemble être interprétés avec prudence en raison de fortes limites méthodologiques liées :

- au manque de puissance expliqué par le petit effectif de l'étude ;
- à l'absence de renseignement sur la méthode de randomisation utilisée et sur la façon dont les critères de jugement ont été évalués.

Tableau 26 : Données d'efficacité et sécurité comparant XIENCE/PROMUS (EES) aux stents nus

Essai randomisé SPIRIT I	Nbre patients sous EES		EES vs nus (Réduction de l'OR/différence/%)			
			Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée (TLR)	Perte tardive intrastent (mm)	Décès toutes causes	Infarctus du myocarde
NIHR, 2007(55)	28	6 mois	85 % [-31 %-99,8 %]*, NS	-0,74 [-0,91 ; -0,57]**, $p < 0,0001$	0/26 vs 0/28	1/26 vs 1/28
Données fabricant non publiées à 4 ans		4 ans	<i>[données confidentielles non communicables]</i>			

\*n = 26

\*\*n = 21

## II.2. Comparaison entre stents actifs

### II.2.1. CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES)

#### II.2.1.1. Description des études retenues

Les données comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) sont issues de 8 études :

- l'évaluation technologique du NIHR (55) avec 3 489 patients provenant de la méta-analyse ;
- les 3 méta-analyses de Stettler *et al.*, Schömig *et al.* et Gurm *et al.* de 2008 (avec respectivement 13 102, 8 695 et 7 455 patients) (59,62,65) ;
- le registre américain multicentrique (STENT en 2008) de patients ayant eu une angioplastie avec un seul type de stent actif (SES ou PES) (n = 9 226) (106) ;
- le registre américain unicentrique (REWARDS en 2008) de patients traités par un stent actif ayant complété le suivi à 2 ans (SES ou PES) (n = 3 178) (76) ;
- le registre indépendant bicentrique (de Bern Rotterdam en 2008) de patients tout venant ayant eu une angioplastie avec un stent actif (SES ou PES) (n = 8 146) (77) ;
- le registre espagnol multicentrique indépendant (ESTROFA en 2008) de patients ayant eu un stent actif depuis 2002 (n = 23 500) (87).

Les essais inclus dans les méta-analyses retenues sont approximativement les mêmes (nombre d'essais analysés : NIHR (n = 6), Stettler *et al.* (n = 38), Schömig *et al.* (n = 16), Gurm *et al.* (n = 12)). Les populations d'étude retrouvées dans les méta-analyses sont assez similaires, elles regroupent des patients atteints de lésions *de novo* sur artères coronaires natives, des diabétiques, des SCA, des lésions complexes et des petits vaisseaux. La méta-analyse de Stettler regroupe le plus grand nombre d'essais en raison de l'analyse faite par comparaison indirecte.

Tous les registres avaient pour objectif principal d'évaluer l'utilisation des stents actifs en pratique clinique.

Le registre STENT représente les patients ayant eu un stent actif en première intention et ayant complété le suivi à 9 mois dans 8 centres américains. La proportion des indications « off label » correspond à environ la moitié de la population d'étude comprenant : resténose intrastent (4 à 5 %), SCA (13,5 à 14,6 %), thrombus (0,6 %), occlusion chronique totale (6,4 à 4,5 %), lésions ostiales (8,9 à 9,4 %), lésions calcifiées (22,5 à 25,3 %), lésions de bifurcation (7,1 à 8,2 %) et la sténose de greffons veineux (2,0 à 1,3 %).

Le registre REWARDS concerne des patients non sélectionnés sans restriction suivis à 2 ans, le choix du stent étant à l'appréciation du médecin. Le pourcentage de lésions « off label » est compris entre 9,9 et 11,8 % pour l'IDM aigu, environ 5 % pour la resténose intrastent, entre 3,5 et 5,4 % pour les lésions ostiales. Le nombre moyen de lésions traitées est compris entre 1,6 et 1,8 par patient.

Le registre de Bern Rotterdam concerne des patients tout venant n'ayant pas reçu deux stents différents sur la même lésion et dont la lésion n'a pas été traitée au préalable par brachythérapie. Le choix du type de stent et relatif au traitement antiagrégant plaquettaire était à l'appréciation des centres, sachant que l'implantation d'un SES et d'un PES ne concernait pas la même période dans l'étude. Rapporté par patient, le nombre moyen de stents, la longueur totale stentée et le diamètre des stents implantés étaient élevés (en moyenne 1,9 mm ; 36 mm et 2,9 mm respectivement).

Le registre ESTROFA, dont l'objectif principal était de recueillir des données sur la thrombose de stent, représente les patients de 20 centres espagnols. Les critères de sélection des patients ne sont pas renseignés et il semble que l'étude prenne en compte des patients tout venant.

### II.2.1.2. Efficacité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 27)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible (TLR)

Les quatre méta-analyses mettent en évidence une supériorité du SES comparé au PES sur le besoin d'une nouvelle revascularisation (TLR) jusqu'à 1 an (risque compris entre 0,67 [0,53-0,84] et 0,74 [0,63-0,87]) (55,59,62,65).

– En termes de revascularisation globale (TVR et non TVR)

Les études analysées ne rapportent pas de données sur la revascularisation globale comparant SES au PES.

– En termes de Late Loss

Seule la méta-analyse du NIHR évalue ce critère. Elle montre une réduction significative du Late Loss intrastent entre 6 et 9 mois chez les patients sous SES comparés aux patients sous PES (essai SIRTAX :  $0,12 \pm 0,36$  versus  $0,19 \pm 0,54$  c'est-à-dire différence de  $-0,07$ ,  $p = 0,02$ ). Un autre essai (REALITY) issu de la méta-analyse rapporte un Late Loss intrastent de  $0,09 \pm 0,43$  versus  $0,31 \pm 0,44$ . Le Late Loss intrasegment est également mentionné : il varie de  $0,04 \pm 0,38$  mm à  $0,25 \pm 0,49$  mm pour SES et de  $0,16 \pm 0,32$  à  $0,32 \pm 0,55$  mm pour PES.

Tableau 27 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans une population non différenciée

Études	Nbre patients		SES vs PES (OR/HR%/différence)	
			Target Lesion Revascularisation (TLR)	Late Loss intrastent (mm)
Méta- analyse NIHR, 2007 (55)	3 489	6-9 mois	0,69 [0,51-0,91], p = 0,008	par lésion : $-0,07$ [-0,13 ; -0,01], p = 0,02 par patient : $-0,27$ [-0,42 ; -0,12] ; p = 0,0004
Gurm <i>et al.</i> , 2008 (65)	7 455	6-12 mois	0,67 [0,53-0,84]§, p = 0,001	
Schömig <i>et al.</i> , 2007 (59)	8 695	9 mois à 3 ans	0,74 [0,63-0,87] ; p < 0,001 >1 an 0,79 [0,58-1,09] ; NS	
Stettler <i>et al.</i> , 2007 (62).	13 102	4 ans	0,70 [0,56-0,84] ; p = 0,021	

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative

NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

§n = 6 016 Résultats identiques sans suivi angiographique programmé

### II.2.1.3. Sécurité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 28)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

Dans la méta-analyse de Stettler *et al.* (62), le risque de thrombose certaine entre 1 mois et 4 ans est diminué de moitié à la limite de la significativité sous SES par rapport à PES (RR = 0,54 [0,26-0,98], p = 0,041). Après 1 an, le résultat est comparable mais non significatif. Les résultats semblent montrer que les patients sous SES ont un taux de thrombose certaine très tardive légèrement inférieur à ceux sous PES. Néanmoins, la rareté de cet événement et le problème de puissance qu'il soulève dans les études (d'environ 10 000 patients) rendent difficiles l'interprétation des résultats (42 *versus* 30) (62). À cela s'ajoute la durée effective du traitement antiagrégant plaquettaire mal renseigné dans les études. Lorsqu'elle est renseignée, le protocole de certaines études prévoit une durée variable entre de 2 à 12 mois ou un minimum de 12 mois (59).

Dans les registres ESTROFA de 23 500 patients suivis 3 ans (87) et REWARDS de 3 178 patients suivis 2 ans (76), il n'est pas observé de différence significative pour les thromboses certaines ou probables entre les deux stents (respectivement incidence cumulée : 2,0 *versus* 1,97 % ; et taux annuel : 0,84 % *versus* 0,96 %). Dans le registre de Bern Rotterdam de 8 146 patients suivis 4 ans, le taux de thrombose est significativement moins élevé avec le SES que le PES (2,7 % *versus* 3,5 % ; HR = 0,7 [0,53-0,95]). Ce résultat doit être interprété avec prudence car les groupes comparés ne sont pas contemporains et aucune méthode d'ajustement n'a été prévue dans l'étude (77) . Avant un an, le registre REWARDS rapporte un risque de thrombose certaine 2 fois plus élevé avec SES comparé au PES après ajustement (HR = 2,3 [1,0-5,2], p = 0,05). Le registre de Bern Rotterdam donne le résultat inverse sans ajustement entre les deux groupes non contemporains avec un taux annuel d'incidence de 0,44 % [0,33 %-0,59 %] *versus* 0,63 % [0,49 %-0,83 %] (HR = 0,66 [0,44-0,99] ; p = 0,047).

– En termes de décès

Dans toutes les méta-analyses, il n'existe pas de différence en termes de risque de décès (toutes causes ou de causes cardiaques) entre le PES et le SES (périodes de suivi allant de 6 mois à 4 ans) (HR ou OR allant de 0,77 [0,45-1,33] à 0,96 [0,83-1,24]) (55,59,62,65).

Les registres STENT (106) et REWARDS (76) incluant respectivement 1 285 patients 3 178 patients rapportent avec le SES comparé au PES un risque de décès de 9 mois à 2 ans légèrement supérieur (HR = 1,25 [0,91-1,72] et HR = 1,0 [0,8-1,3]). Ce risque est non significatif après ajustement sur un score résumant les différences cliniques de base entre les 2 groupes comparés. L'interprétation de ce résultat doit être prudente en raison d'éventuels facteurs de confusion non pris en compte dans l'analyse.

– En termes d'infarctus du myocarde (IDM)

Le risque de survenue d'IDM de 6 mois à 1 an est légèrement moins élevé mais non significatif chez les patients sous SES comparés à ceux sous PES dans les méta-analyses du NIHR et de Gurm *et al.* (OR = 0,89 [0,62-1,27] et OR = 0,92 [0,71-1,19]) (55,65). Ce résultat est retrouvé dans le registre STENT à 9 mois (HR = 0,97 [0,71-1,32] après ajustement) (106).

Les méta-analyses de Schömig *et al.* (59) et Stettler *et al.* (62) mettent en évidence un risque de survenue d'IDM jusqu'à 3-4 ans à la limite de la significativité chez les patients ayant reçu un SES comparés à ceux ayant été implantés d'un PES (respectivement HR IDM onde Q = 0,84 [0,69-1,03] et HR IDM tous types = 0,83 [0,71-1,00]). Les patients sous SES ont un risque environ moitié moins élevé d'IDM avec onde Q que ceux sous PES après 1 an dans la méta-analyse de Schömig (RR = 0,45 [0,25-0,8], p = 0,006).

Tableau 28 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans une population non différenciée

Études	Nbre patients		SES vs PES (RR/OR/HR/%)					
			Décès		Infarctus du myocarde	Thromboses de stents selon l'ARC		
			Toutes causes	Causes cardiaques		Certaine	Probable	
Méta-analyse	NIHR, 2007 (55)	3 489	6-9 mois	0,77 [0,45-1,33], NS		0,89 [0,62-1,27], NS		
	Gurm <i>et al.</i> , 2008 (65)	7 455	6-12 mois	0,88 [0,61-1,21]**NS		0,92 [0,71-1,19]***, NS		
	Schömig <i>et al.</i> , 2007 (59)	8 695	9 mois-3 ans	0,92 [0,74-1,13], NS		0,84 [0,69-1,03], NS < 1 an : 0,91 [0,71-1,17], NS ≥ 1 an : 0,45 [0,25-0,8], p = 0,006		
	Stettler <i>et al.</i> , 2007 (62)	13 102	4 ans	0,96 [0,83-1,24], NS	0,99 [0,74-1,26], NS	0,83 [0,71-1,00], p = 0,045	0,54 [0,26-0,98]*, 42 vs 30, p = 0,041 ≥ 1 an : 0,39 [0,09-1,32], 14 vs 26, NS	
Registre	Registre bern rotterdam, 2008 (77)	8 146	4 ans				0,7 [0,53-0,95] ; 2,7 % vs 3,5 %, p = 0,02 < 1 an : 0,66 [0,44-0,99] ; p = 0,047 0,44 % [0,33 %-0,59 %] vs 0,63 % [0,49 %-0,83 %] par an	
	REWARDS, 2008 (76) ajusté	3 178	2 ans		1,0 [0,8-1,3], NS		< 1 an : 2,3 [1,0-5,2], 1,8 % vs 0,9 % ; p = 0,05 0,84 % vs 0,96 % par an	
	STENT, 2007 (106) ajusté	9 226	9 mois	1,25 [0,91-1,72], NS		0,97 [0,71-1,32], NS		
	ESTROFA, 2008 (87) ajusté	23 500	3 ans				2 % vs 1,97 % ≥ 1 an : 62 cas	

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

\*n = 12 973, \*\*n = 6 701, \*\*\*n = 6 520

## II.2.2. ENDEAVOR (ZES) versus autres stents actifs

### II.2.2.1. Comparaison au TAXUS (PES) dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 29, Tableau 30)

Les données sont issues d'un essai randomisé multicentrique ENDEAVOR IV comparant le ENDEAVOR (ZES) à TAXUS (PES) chez 1 548 patients au total. Cet essai de non-infériorité notamment sur le critère de perte tardive intrasegment (seuil de non-infériorité fixé à 0,20 mm) concerne des patients ayant des lésions simples *de novo* sur artères coronaires natives de longueur de lésion  $\leq 27$  mm (diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,5 mm). Les critères de non-inclusion sont la resténose intrastent et les lésions complexes (55,104,105).

Entre 8 et 9 mois, le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ne diffère pas entre le ZES et le PES.

Environ 85 % des patients ont eu un suivi angiographique sachant que ce dernier était prévu au protocole pour les 328 premiers patients recrutés. La différence de perte tardive intrasegment met en évidence que le ZES est moins efficace de façon significative que le PES sur l'inhibition d'hyperplasie néo-intimale (intrasegment : différence de 0,07 ; p de supériorité  $< 0,001$ ) (Tableau 29). La perte tardive intrastent également rapportée à 8 mois montre des résultats similaires ( $0,62 \pm 0,49$  versus  $0,15 \pm 0,34$  ; p de supériorité  $< 0,001$ ) (105).

Les données de sécurité (décès et infarctus du myocarde) ne montrent pas de différence entre ZES et PES à 9 mois (1,9 % versus 2,7 %) (105). Des cas de thromboses non définies selon l'ARC sont également rapportés.

### II.2.2.2. Comparaison au CYPHER (SES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 29, Tableau 30)

L'essai randomisé multicentrique ENDEAVOR III compare ENDEAVOR (ZES) à CYPHER (SES) chez 436 patients. Cet essai de non-infériorité sur le critère de perte tardive intrasegment (seuil de non-infériorité fixé à 0,20 mm) concerne des patients ayant une seule lésion *de novo* de longueur comprise entre 14 et 27 mm (diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,5 mm). À 9 mois, le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ne diffère pas entre le ZES et le SES. À 2 ans, le résultat est le même. La différence de perte tardive intrasegment met en évidence que le ZES est moins efficace de façon significative que le SES sur l'inhibition de l'hyperplasie néointimale (intrasegment : différence de 0,21 ; p de supériorité  $< 0,001$ ) (Tableau 29). La perte tardive intrastent également rapportée à 8 mois montre des résultats similaires ( $0,67 \pm 0,49$  versus  $0,42 \pm 0,50$  ; p de supériorité  $< 0,001$ ). Les données de sécurité à 9 mois et 2 ans (décès et infarctus du myocarde) ne montrent pas de différence entre ZES et SES (105).

Des données récentes **non publiées** (98) rapportent des résultats à 9 mois de l'essai randomisé multicentrique SORT OUT III et à 2 ans du registre « Western Denmark Heart Registry ».

L'essai randomisé a été réalisé dans 5 centres expérimentés sans suivi angiographique programmé. Les événements cliniquement documentés ont été identifiés après consultation des bases de données danoises (du registre civil, du registre national des patients et des registres sur les cardiopathies). La longueur de la lésion est similaire entre les groupes ( $16,4 \pm 10,5$  versus  $16,2 \pm 10,8$  mm) ; le diamètre du stent est de 3,3 mm dans les deux groupes. Le nombre de lésions par patient est similaire entre les groupes ( $1,6 \pm 0,9$  versus  $1,5 \pm 0,8$ ).

Le registre collecte des données détaillées chez les patients ayant eu une intervention coronaire avec notamment la pose d'un SES ou ZES entre 2005 et 2007 dans les 3 centres expérimentés qui couvrent la région Ouest du Danemark. Le nombre de lésions par patient est de 1,4 avec ZES comparé à 1,3 avec SES. La longueur de la lésion est de 15,7 mm avec ZES comparé à 16,2 mm avec SES ( $p < 0,05$ ) ; le diamètre du vaisseau de référence est de 3,2 mm dans les deux groupes. Le nombre de lésions par patient est similaire entre les groupes (1,4 *versus* 1,3).

Ces deux études en pratique clinique comparant ENDEAVOR (ZES) au CYPHER (SES) ont inclus respectivement, 2 334 et 6 122 patients sous ZES. Elles montrent des données d'efficacité et de sécurité qui sont en défaveur du ZES comparé au SES :

- TLR : à 9 mois HR = 4,19 [2,10-8,35],  $p < 0,0001$  et 2 ans HR = 2,25 [1,42-3,56],  $p = 0,0005$  après ajustement ;
- thromboses de stents certaines (selon l'ARC) : à 9 mois HR = 4,62 [1,33-16,1],  $p = 0,02$  et 2 ans HR = 2,06 [0,77-5,51],  $p < 0,05$  après ajustement ;
- décès toutes causes : à 9 mois HR = 1,45 [0,75-2,79] et 2 ans HR = 1,34 [1,04-1,71] après ajustement ;
- décès d'origine cardiaque : à 9 mois HR = 2,17 [0,75-6,24] et à 2 ans HR = 1,83 [0,99-3,41],  $p = 0,02$  après ajustement ;
- infarctus du myocarde : à 9 mois HR = 3,47 [1,14-10,5],  $p = 0,03$  ; HR à 28 jours = 1,01 [0,88-1,16],  $p = 0,06$  après ajustement.

Tableau 29 : Données d'efficacité comparant ENDEAVOR (ZES) au TAXUS (PES) ou au CYPHER (SES)

Essais randomisés	Nbre patients			ZES vs PES (%/moyenne)	
				Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée (TLR)	Perte tardive intrasegment (mm)
ENDEAVOR IV (105)	773	ZES	8-9 mois	31/740 (4,2 %) vs 20/734 (2,7 %), NS	
	775	PES			
ENDEAVOR III (55) (104,105)	323	ZES	8-9 mois	20/321 (6,2 %) vs 4/113 (3,5 %), NS	
	113	SES			
			2 ans	22/313 (7 %) vs 15/112 (4,5 %), NS	

Tableau 30 : Données de sécurité comparant ENDEAVOR (ZES) au TAXUS (PES) ou au CYPHER (SES)

Essais randomisés	Nbre patients			ZES vs PES (%)			
				Décès		Infarctus du myocarde	
				Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q
ENDEAVOR IV (105)	773	ZES	9 mois	5/740 (0,7 %) vs 6/734 (0,8 %), NS	3/740 (0,4 %) vs 2/734 (0,3 %), NS	2/740 (0,3 %) vs 1/734 (0,1 %), NS	9/740 (1,2 %) vs 17/734 (2,3 %), NS
	775	PES					
				14/740 (1,9 %) vs 20/734 (2,7 %), NS			
ENDEAVOR III (55) (104,105)	323	ZES	2 ans	5/313 (1,6 %) vs 5/112 (4,5 %), NS	0/313 vs 1/112 (0,9 %), NS	0 vs 0	2/313 (0,6 %) vs 4/112 (3,6 %), p = 0,05
	113	SES					
				2/313 (0,6 %) vs 4/112 (3,6 %), p = 0,05			

### II.2.3. XIENCE/PROMUS (EES) versus autres stents actifs

*XIENCE/PROMUS (EES) versus CYPHER (SES) et TAXUS (PES) dans une étude randomisée selon les différents critères retenus (Tableau 31)*

À partir d'une recherche exhaustive de la littérature jusqu'en 2007, la méta-analyse de Biondi-Zoccai *et al.* (61) en 2008 rapporte des données poolées des deux essais randomisés de non-infériorité SPIRIT II et III comparant 894 patients ayant un EES à 408 recevant un PES. Les essais SPIRIT II et III ont les mêmes critères d'inclusion (au maximum deux lésions *de novo* des artères coronaires natives de longueur < 28 mm (diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 4,25 mm) avec 223 et 669 patients implantés du EES. Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 6 mois (limite de non-infériorité 0,16 mm) pour SPIRIT II et intrasegment à 8 mois pour SPIRIT III (limite de non-infériorité 0,195 mm).

Une comparaison indirecte EES *versus* SES a également été réalisée en reprenant les résultats de la méta-analyse de Schömig *et al.* (59) comparant SES au PES (cf. chapitre II.2.1.1, p.79).

Les résultats fournissent un taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an significativement en faveur du EES comparé au PES (RR = 0,47 [0,27-0,84], p = 0,01) et sans différence significative du EES comparé au SES (RR = 0,68 [0,41-1,11]).

Les résultats concernant la perte tardive intrastent entre 6 et 8 mois sont significativement en faveur du EES (différence de -0,25 ; p supériorité < 0,001 dans SPIRIT II et de -0,14 ; p supériorité = 0,004 chez 77 % des patients de l'étude ayant complété le suivi angiographique dans SPIRIT III) (61). La perte tardive intrasegment à 8 mois rapporte des résultats similaires (0,14 ± 0,39 *versus* 0,26 ± 0,46 ; p = 0,003) (107).

Tableau 31 : Données d'efficacité comparant XIENCE/PROMUS (EES) au CYPHER (SES)/TAXUS (PES)

Méta-analyse (61,107)	Nbre patients		Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée (TLR) RR	Perte tardive intrastent moyenne (mm)
	894 EES	1 an	vs PES 0,47 [0,27-0,84], 23 vs 22, p = 0,01 vs SES 0,68 [0,41-1,11] comparaison indirecte	
	408 PES			
	4 391 SES			
		6 mois		EES : 0,12 ± 0,27 PES : 0,37 ± 0,39 ; p < 0,0001
		8 mois		EES : 0,16 ± 0,41 PES : 0,30 ± 0,53 ; p = 0,002

Concernant les données de sécurité, la méta-analyse rapporte les résultats pour l'essai randomisé SPIRIT III également publié en 2008 par Stone *et al.* (107).

L'étude ne montre pas de différence à 1 an entre EES et PES concernant les décès (toutes causes et causes cardiaques), les infarctus du myocarde (avec onde Q) (décès et infarctus du myocarde 24/654 (3,7 %) *versus* 16/321 (5,0 %)).

Des cas de thromboses de stents définies selon l'ARC sont rapportés jusqu'à 1 an. Aucune différence significative les concernant n'est retrouvée entre EES et PES pour les thromboses certaines ou probables (7/652 (1,1 %) *versus* 2/319 (0,6 %)).

## II.3. Données non comparatives des stents actifs

### II.3.1. Description des études retenues

Les données non comparatives disponibles concernent CYPHER (SES), TAXUS (PES) et ENDEAVOR (ZES). Elles proviennent de 7 registres.

- deux registres américains : le registre de Jeremias *et al.* en 2008 (91) (n = 838) et le registre EVENT en 2007 sponsorisés par les fabricants (92) (n = 3 223) incluant des patients consécutifs sous SES comparant deux sous-groupes « on » et « off label » ;
- une analyse poolée de deux registres multicentriques (ARRIVE I et II mis en place avant et après commercialisation du PES aux États-Unis) demandée par la FDA avec suivi des patients à 2 ans (n = 7 492) (34) ;
- le registre e-FIVE international en pratique clinique concernant le ZES sponsorisé par la firme avec 8 318 patients suivis 1 an (n = 8 318) (33) ;
- deux registres indépendants de 2008 : un registre sicilien de 1 472 patients ayant au moins une indication « off label » (86) et le registre espagnol ESTROFA de 23 500 patients tout venant ayant eu une angioplastie avec pose de SES ou PES (87).

Le registre de Jeremias *et al.* a inclus des patients consécutifs ayant été implantés d'au moins un SES. Les patients ayant un IDM aigu de moins de 48 heures ont été pris en compte dans l'étude. Les registres ARRIVE I, II et e-FIVE fournissent un recueil prospectif de patients consécutifs tout venant issus de centres ayant des niveaux d'activité différents.

Le registre EVENT de SES et PES regroupe 42 centres américains très expérimentés. Il comprend des patients consécutifs ayant reçu au moins un stent actif sur deux périodes d'inclusion. Les patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST n'ont pas été inclus.

Les sept registres regroupent entre 50 à 65 % de patients « off label ». Les indications « off label » correspondent à la fraction d'éjection ventriculaire < 25 %, au choc cardiogénique, au SCA (de 12 à 22 %), aux lésions longues ou complexes (de 10 à 15 %), à la resténose intrastent (4 à 6 %), aux lésions pluritronculaires (de 23 à 32 %), aux sténoses du tronc commun gauche (2 à 3 %) ou de greffons veineux (de 2 à 3 %).

Le registre de Tamburino *et al.* (86) a analysé les patients consécutifs suivis dans 9 centres en Sicile, 1 centre ayant été exclu car il ne respectait pas le protocole d'étude. L'étude a inclus volontairement des patients qui devaient avoir au moins une des indications « off label » citées ci-dessous. Ainsi, ont été analysés 14 % de SCA, 7,3 % de thrombus et 74 % de lésions à haut risque de resténose et complexes comprenant : lésions longues (50,8 %), lésions de petits vaisseaux (11,0 %), resténose intrastent (6,5 %), lésions ostiales (9,4 %), lésions de bifurcation (11,2 %).

Le registre espagnol ESTROFA représentant des patients tout venant provenant de 20 centres, avait pour principal objectif de recueillir des données sur la thrombose de stent.

À ces données décrites ci-dessus s'ajoutent celles de l'évaluation technologique belge du KCE (35).

### II.3.2. Efficacité

*CYPHER (SES), TAXUS (PES) ou ENDEAVOR (ZES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 32)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible (TLR)

Les résultats des registres montrent que le taux de revascularisation de la lésion cible sous stent actif à 1 an est doublé voire triplé de façon significative dans le groupe de patients « off label » comparé à ceux « on label » (TLR à 1 an : 2,4 versus 6,3 % ou 3 % versus 9 %,  $p < 0,001$ ) (91,92).

Ce résultat se maintient après ajustement sur les facteurs de risque identifiés dans les caractéristiques de base des groupes comparés (RR = 2,76 [1,87-4,06]) (92). Son interprétation doit être prudente en raison de l'existence éventuelle de facteurs de confusion non identifiés liée au caractère observationnel des études.

Les taux de revascularisation retrouvés dans une population non différenciée « on » et « off label » dans le registre sicilien (86) et e-FIVE (33) sont concordants avec ceux issus des registres cités précédemment (91,92).

De même, le KCE (35) fournit des données à 1 an concernant une population non différenciée « on » et « off label » et provenant de 2 registres (WISDOM intéressant le PES et e-CYPHER intéressant le SES) (taux de TLR allant de 2,0 à 3,1%) (35).

– En termes de revascularisation globale (TVR et non TVR)

Un seul registre de patients consécutifs s'intéresse à la nécessité d'une nouvelle revascularisation pour le patient. C'est le registre sicilien qui rapporte un taux de revascularisation globale à 1 an chez 173 (12,1%) des 1 472 patients ayant au moins une indication « off label » (74 % des lésions étant « off label ») (86).

Le KCE fournit des données à 1 an provenant du registre national suédois SCAAR de 19 771 patients à 1 an avec un taux comparable à celui retrouvé dans le registre sicilien (8,4 %) (35).

### II.3.3. Sécurité

*CYPHER (SES), TAXUS (PES) ou ENDEAVOR (ZES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 33)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

Trois registres, dont un registre sicilien (86), un registre espagnol ESTROFA (87) et un registre international e-FIVE (33), portant respectivement sur 1 472, 8318 et 23 500 patients, mettent en évidence des taux de thromboses certaines ou probables compris entre 1 % et 1,8 % avant 1 an.

Les deux registres sicilien et espagnol (ESTROFA) fournissent des taux de thromboses certaines très tardives de 0,3 %. Le registre ESTROFA est la seule étude à analyser la prise du traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) chez les 62 patients ayant une thrombose certaine. Il met en évidence que 10 patients (16 %) n'avaient pas de bithérapie, 5 (8 %) avaient arrêté précocement la bithérapie et 15 (24 %) avaient arrêté l'aspirine en monothérapie (87).

– En termes de décès et d'infarctus du myocarde

Le groupe « off label » a un taux de décès (de toutes causes et de causes cardiaques) et d'infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage du segment ST) à 1 an significativement plus important que celui « on label » du registre de Jeremias *et al.* (91) (3,2 % *versus* 0,7 %,  $p = 0,03$  et 6,9 % *versus* 0,8 %,  $p < 0,001$ ). Après ajustement sur les caractéristiques initiales des 3 323 patients du registre EVENT, la différence n'est plus significative pour le taux de décès (RR = 1,36 [0,85-2,17]) alors que le résultat se maintient pour le taux d'IDM (RR = 2,2 [1,68-2,89]) (92). Les 4 autres registres regroupant « on » et « off label » : ARRIVE I et II (34), e-FIVE (33) et le registre sicilien (86) montrent des taux comparables compris entre 1 % et 6,6 % pour les décès et entre 0,8 % et 3,4 % pour les IDM.

Tableau 32 : Données d'efficacité concernant CYPHER (SES), TAXUS (PES) ou ENDEAVOR (ZES) dans une population non différenciée

Études	Nbre patients	SES ou PES (%)	
		Revascularisation globale	Target Lesion Revascularisation (TLR)
Registre Jeremias <i>et al.</i> , 2008 (91) « Off » vs « On label »	838	SES 1 an	3 vs 9,2 %, p < 0,001 cliniquement documentée
Registre sicilien, 2008 (86)	1 472	SES/ PES 9 mois	173 (12,1 %) 89 (6,2 %)
EVENT, 2007 (92) « Off » vs « On label » ajusté	3 323	SES/ PES 1 an	112 (6,3 %) vs 36 (2,4 %), p < 0,001*
e-FIVE, 2007 (33) (non publié à 1 an)	8 318	ZES 1 an	349/7 832 (4,5 %)

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 33 : Données de sécurité concernant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) dans une population non différenciée

Études	Nbre patients			SES ou PES (%)							
				Décès		Infarctus du myocarde		Thromboses selon l'ARC			
				Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q	Certaine	Probable	Possible	
Registre											
Jeremias <i>et al.</i> , 2008 (91) « Off » vs « On label »	838	SES	1 an	3,2 vs 0,7 %, p = 0,03	2,1 vs 1,0 %, p = 0,03	6,9 vs 0,8 %, p < 0,001					
Registre sicilien, 2008 (86)	1 472	SES/PES	9 mois	14 (1,0 %)	12 (0,8 %)	12 (0,8 %)		11 (0,7 %) ≥ 1 an : 4 (0,3 %)	22 (1,5 %) ≥ 1 an : 2(0,1 %)	3(0,2 %) ≥ 1 an :	
EVENT, 2007 (92) « Off » vs « On label » ajusté	3 323	SES/PES	1 an	54 (3,1 %) vs 31 (2,1 %)*, NS		194 (11 %) vs 78 (5,3 %)*, p < 0,001					
ARRIVE I et II (34) Données non publiées	7 492	PES	2 ans	461 (6,6 %)**	260 (3,7 %)**	70 (1,0 %)**	166 (2,4 %)**				
e-FIVE (33) Données non publiées à 1 an	8 318	ZES	1 an	191 (2,4 %)**	135 (1,7 %)**	31 (0,4 %)**	98 (1,3 %)**	≤ 1 an : 88 (1,1 %)**			
Registre ESTROFA, 2008 (87)	23 500	SES/PES	12 ± 10 mois	Sous-groupe thromboses certaines 48/301 (16 %)				301 (1,28 %) ≥ 1 an : 62 (0,3 %)			

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée  
\*n = 3207, \*\*n = 7 035, \*\*\*n = 7 832

## II.4. Discussion et conclusions dans une population non différenciée

Cette section reprend de manière synthétique les conclusions énoncées par les deux agences d'évaluation technologique anglaise et belge sur des données antérieures à 2005, ainsi que les conclusions issues de l'analyse de la littérature réalisée par la HAS reprenant l'ensemble des études (y compris celles des évaluations).

### II.4.1. Comparaison stents actifs versus stents nus et données non comparatives

#### II.4.1.1. Conclusions des évaluations technologiques

L'objectif des évaluations technologiques du NIHR et du KCE de 2007 était notamment d'évaluer les preuves cliniques liées à l'utilisation des stents actifs comparée à celles des stents nus. Le NIHR et le KCE ont fait une revue exhaustive de la littérature sur une période de recherche allant de 2002 à 2007 (35,55). Les 30 méta-analyses et 53 registres retenus concernent plus de 10 000 patients au total implantés de stents actifs et majoritairement traités pour des lésions *de novo* sur artères coronaires natives. Les évaluations ne précisent pas le type de stent actif concerné par leurs conclusions.

Les conclusions des évaluations sont les suivantes :

- les stents actifs apportent un bénéfice net dans la réduction de la resténose et donc du besoin d'une nouvelle revascularisation. Néanmoins, cette dernière est surestimée en raison des suivis angiographiques programmés dans la majorité des essais comparés aux données provenant des registres (35,55). Les résultats restent stables jusqu'à 3 ans avec une réduction de trois quarts des revascularisations avec les stents actifs comparés aux stents nus (55) ;
- les stents actifs ne réduisent pas la mortalité globale, cardiaque ou la survenue d'infarctus (35,55).

Concernant les thromboses de stents, selon le KCE, il n'existe pas de différence entre stents actifs et nus en termes d'incidence cumulée à 4 ans (événement rare) (35). Le NIHR fournit les mêmes conclusions en précisant qu'après 2 ans, les données sont parcellaires (55).

La distribution des événements est différente entre stents actifs et stents nus (nus : plus de thromboses dans la première année après implantation ; actifs : plus de thromboses après la première année probablement liée à un traitement antiagrégant discontinu) (35).

Concernant les données des registres incluant des patients « on » et « off label » (cf. définition chapitre II.2.2, p.35), les évaluations concluent à la difficulté d'interprétation ne permettant pas de conclure (hétérogénéité méthodologique entre registres, forte implication des fabricants de stent en tant que sponsor) (35,55). Le NIHR ne détaille pas les résultats des registres retenus dans son évaluation en raison des limites évoquées juste avant (55). Le KCE a détaillé les résultats concernant les revascularisations (globale, du vaisseau cible et de la lésion cible) et les événements cardiaques majeurs. Il conclut que les taux de revascularisation sont plus bas que ceux observés dans les essais randomisés mais la comparaison doit rester prudente car selon les études :

- la définition de la revascularisation n'est pas toujours renseignée ;
- la période de suivi est différente ;
- la décision d'implantation d'un stent actif peut être faite a priori ou laissée à l'appréciation du cardiologue (35).

Pour conclure sur les groupes de patients « on » et « off label », le KCE et le NICE (qui a repris l'évaluation du NIHR (36)) reprennent ensemble les recommandations suivantes produites en 2007 par un panel d'experts de la FDA (34) :

- les patients « on label » sous stent actif ont un risque après 1 an un peu plus élevé de thrombose comparé aux patients sous stent nu. Cette augmentation du risque n'est pas associée avec un risque accru de décès ou d'IDM. Cela ne doit pas remettre en cause le bénéfice apporté par les stents actifs comparés aux nus dans les indications « on label » ;
- les patients « off label » ayant reçu un stent actif ont un risque accru de thrombose, d'IDM ou de décès comparés aux patients « on label ».

#### II.4.1.2. Conclusions sur l'analyse critique de la littérature

Six méta-analyses (au total 13 102 patients sous stent actif), 7 registres comparatifs (au total 14 873 patients sous stent actif) et 6 registres non comparatifs (au total 36 625 patients) se rapportent aux stents CYPHER et TAXUS, la durée de suivi allant jusqu'à 4 ans.

Les notions principales qui se dégagent de l'analyse critique pour les stents CYPHER et TAXUS sont les suivantes :

**Les études randomisées (regroupant en majorité des patients « on label ») et des registres en pratique clinique (regroupant entre 50 et 80 % de patients « off label ») montrent que les stents actifs sont plus efficaces que les stents nus jusqu'à 4 ans (en termes de revascularisation de la lésion cible).**

En effet, ils diminuent le nombre de nouvelles revascularisations de la lésion cible (TLR) jusqu'à 4 ans mais n'empêchent pas le geste de revascularisation hors de la lésion cible en raison de l'évolution naturelle de la maladie. La réduction relative du risque (RRR) du TLR entre stents actifs et nus est plus importante chez les patients issus des méta-analyses que chez ceux issus des registres (RRR = 75 % *versus* de 30 à 60 % à 1 an).

Cette différence a plusieurs explications, dont le contrôle angiographique programmé dans les essais<sup>28</sup>, l'existence d'éventuels facteurs de confusion non pris en compte dans les registres et les différences dans les populations d'étude. Dans les méta-analyses, la majorité des essais inclus concernent des patients ayant des lésions traitées « on label » définies selon la FDA (c'est-à-dire lésions *de novo* sur artères natives < 30 mm), tandis que dans les registres, entre 50 et 80 % des patients ont des indications dites « off label ».

**Une méta-analyse montre qu'en moyenne, tous les 7 à 8 patients traités par stent actif, une revascularisation de la lésion cible est évitée à 4 ans.**

**Les études randomisées montrent que les stents actifs sont aussi sûrs que les stents nus jusqu'à 4 ans (en termes de décès et d'infarctus du myocarde) car aucune différence n'a été mise en évidence. Les registres comparatifs en pratique clinique montrent que les stents actifs sont au moins aussi sûrs que les stents nus jusqu'à 4 ans.**

---

<sup>28</sup> La surestimation de l'efficacité propre des stents actifs qui en découle est à modérer dans les essais randomisés récents pour lesquels le contrôle n'est réalisé que lorsque la preuve d'ischémie est cliniquement documentée.

En effet, dans les études randomisées, il n'y a pas de différence du taux de décès et d'infarctus du myocarde entre stents actifs et nus jusqu'à 4 ans. En pratique clinique, les taux observés avec les stents actifs sont souvent inférieurs (à la limite de la significativité) à ceux rapportés avec les stents nus.

**Les registres non comparatifs montrent un risque accru de revascularisation (TLR), de décès et d'infarctus chez les patients « off label sous stent actif » comparé aux patients « on label sous stent actif » jusqu'à 1 an.**

Ces résultats ne sont pas toujours retrouvés dans les quelques études comparatives (actifs *versus* nus) « en pratique clinique » qui comparent également un sous-groupe « off label sous stent » et un « on label sous stent » jusqu'à environ 1 an (absence de risque ou risque accru de décès et d'infarctus du myocarde).

**Quel que soit les types d'études, le nombre total de thromboses ne diffère pas entre les stents actifs et les stents nus. Une légère augmentation des thromboses très tardives ( $\geq 1$  an) est observée avec les stents actifs.**

En effet, dans les études randomisées, le taux global de thrombose est compris entre 1,4 et 1,8 % avec les stents actifs et entre 1,2 et 1,7 % avec les stents nus. En pratique clinique, ils sont un peu plus élevés (de 1,2 à 3,5 % avec les stents actifs et de 1,5 à 2,2 % avec les stents nus). Après 1 an, dans les études randomisées, les taux observés sont compris entre 0,5 et 0,9 % avec les stents actifs et entre 0,2 à 0,6 % avec les stents nus. En pratique clinique, ils sont un peu plus élevés pour les stents actifs (de 0,4 à 1,4 % *versus* 0). Chez les patients issus des études randomisées (dits « on label »), la thrombose de stent n'est pas à l'origine d'un surrisque de décès et d'IDM.

Enfin, l'interprétation de ces résultats doit prendre en compte la durée effective du traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) dans chacun des groupes comparés. Car il a été démontré que l'arrêt précoce du traitement AAP était lié à la survenue de thromboses. Or la durée effective est très souvent mal renseignée dans les études.

Les résultats avec le découpage par sous-groupe « on » et « off label » sont difficiles à exploiter car la définition du « off label » varie selon les études et les patients « on » et « off label » ne sont pas comparables. Malgré les ajustements prévus dans les registres, il persiste toujours des facteurs de confusion résiduels. Les patients « off label » sont des patients plus à risque d'événements graves (en raison de leurs comorbidités associées et de la complexité de leurs lésions) que les patients « on label ».

Pour les stents ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS, les données issues de deux essais randomisés sont parcellaires et concernent au total 626 patients ayant des lésions non complexes *de novo*  $\leq 28$  mm des artères coronaires natives suivis jusqu'à 4 ans. Les conclusions sont similaires à celles retrouvées dans la littérature issue des essais randomisés relatifs aux stents CYPHER et TAXUS. Il n'existe aucune donnée comparative en pratique clinique pour ces deux stents.

Pour conclure, la notion de « off » et « on » label ne devrait pas être utilisée en tant que telle pour définir les indications des stents actifs.

Les études observationnelles mettent en évidence des résultats discordants chez les patients « off label » ayant un stent. Il apparaît donc cliniquement justifié de restreindre les indications des stents actifs en précisant quel(s) sous-groupe(s) de patient(s) sont éligibles au stent actif.

## II.4.2. Comparaison entre stents actifs

### II.4.2.1. Conclusions des évaluations technologiques

Le NIHR a évalué l'efficacité et la sécurité des stents actifs entre eux (CYPHER *versus* TAXUS) en procédant à une méta-analyse de 6 essais randomisés (au total 3 469 patients suivis entre 6 et 9 mois). Il conclut que CYPHER semble légèrement supérieur à TAXUS en termes de réduction de la revascularisation. La conclusion est réservée car le recul et les données disponibles sont insuffisants. Les deux stents actifs restent comparables en termes de sécurité. Le risque lié à la thrombose de stent n'est pas discuté.

À partir de l'évaluation médicale du NIHR, pour laquelle la période de recherche s'est arrêtée en 2005, le NICE conclut qu'il n'y a pas de preuves cliniques suggérant qu'un stent actif est plus efficace qu'un autre. En se fondant sur l'avis des experts, il précise que tous les stents actifs sont cliniquement comparables et qu'en pratique chacun devrait être utilisé bien que ceux ayant les preuves cliniques les plus démontrées doivent être préférés.

Quant au KCE en 2007, il précise que bien que les publications suggèrent une plus grande efficacité du stent CYPHER comparé au stent TAXUS, les données sur la performance des différents stents actifs ne permettent pas de conclure en raison du nombre limité d'événements dans les essais.

Il conclut aussi que les données disponibles concernant XIENCE/PROMUS montrent la non-infériorité comparée à TAXUS pour plusieurs critères de jugement d'efficacité avec un bon profil de sécurité. Néanmoins, le nombre de sujets inclus dans les essais est relativement faible et les durées de suivi sont relativement courtes.

Pour ENDEAVOR, les données disponibles des essais randomisés du programme d'investigation clinique semblent montrer un bon rapport efficacité-sécurité. Néanmoins, il n'y a pas de preuves claires démontrant l'infériorité ou la supériorité comparé au stent CYPHER ou TAXUS et le nombre de sujets inclus dans les essais est relativement faible.

### II.4.2.2. Conclusions sur l'analyse critique de la littérature

Les données comparant le stent CYPHER au stent TAXUS concernent 4 méta-analyses avec au total 13 102 patients, 4 registres comparatifs avec au total 39 050 patients sous stent actif suivis jusqu'à 4 ans. Les données d'efficacité sont significativement en faveur du stent CYPHER comparé à TAXUS (RR de revascularisation de la lésion cible allant de 0,67 [0,53-0,84] à 0,74 [0,63-0,87]). Les données de sécurité tendent vers un risque en faveur du stent CYPHER qui reste non significatif.

Les données relatives aux autres stents concernent des patients ayant des lésions non complexes *de novo* des artères natives ; elles regroupent :

- ENDEAVOR *versus* TAXUS : 2 essais randomisés avec au total 1 984 patients suivis de 8 mois à 2 ans ;
- ENDEAVOR *versus* CYPHER : un essai randomisé de 2 334 patients suivis 9 mois et un registre « en pratique clinique » de 6 122 patients ;
- XIENCE/PROMUS *versus* CYPHER/TAXUS : une méta-analyse de 5 693 patients suivis 1 an.

En termes de revascularisation de la lésion cible, il n'y a pas de différence statistique entre XIENCE/PROMUS comparé à CYPHER ou entre ENDEAVOR comparé à TAXUS dans les essais randomisés.

Aucune différence n'est à noter concernant les événements cardiaques majeurs (décès, IDM et thromboses de stents). Néanmoins, lorsque la population est élargie à la pratique clinique (issues de données comparant ENDEAVOR avec CYPHER chez plus de 8 333 patients), les résultats montrent à 2 ans de façon significative un risque 2 à 4 fois plus élevé de revascularisation, de décès, d'IDM et de thromboses de stents.

La perte tardive intrastent, critère angiographique, permet de classer les stents du plus efficace au moins efficace en fonction des valeurs moyennes mesurées entre 6 et 9 mois :

- CYPHER : de  $0,09 \pm 0,43$  à  $0,12 \pm 0,36$  mm ;
- TAXUS et XIENCE/PROMUS : de  $0,15 \pm 0,34$  à  $0,36 \pm 0,39$  mm et de  $0,11 \pm 0,27$  à  $0,16 \pm 0,41$  mm respectivement ;
- ENDEAVOR : de  $0,62 \pm 0,49$  à  $0,67 \pm 0,49$  mm.

Pour conclure, les données disponibles (études randomisées et registres en pratique clinique) concernent majoritairement la comparaison entre CYPHER et TAXUS (avec au total 52 152 patients suivis jusqu'à 4 ans). Elles montrent une tendance en faveur de CYPHER.

Peu de données (principalement issues d'essais randomisés) sont disponibles concernant ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS (avec un recul de 2 ans au maximum). Les données d'efficacité et de sécurité ne montrent pas de supériorité de ces stents comparés respectivement à TAXUS et CYPHER.

La perte tardive (critère angiographique) permet de classer les stents actifs du plus efficace au moins efficace : CYPHER, puis XIENCE/PROMUS et TAXUS et enfin ENDEAVOR.

### III. EFFICACITE-SECURITE PAR SOUS-GROUPE

#### III.1. Patients à haut risque de resténose

##### III.1.1. Lésions longues (> 15 mm)

##### III.1.1.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 34)

La méta-analyse HAS 2008 regroupe deux essais randomisés concernant le PES (TAXUS V et VI) (45). L'étude de Grube *et al.* fournit les résultats de l'essai TAXUS VI avec un suivi à 2 ans (108).

L'essai TAXUS V a inclus 577 patients ayant une lésion simple *de novo* d'une artère coronaire native en excluant les syndromes coronaires aigus, la resténose intrastent, les AVC, le pontage et les lésions complexes (tortueuses, calcifiées, de bifurcation et les thrombus). Concernant le type de lésions, ont été incluses des lésions dont le diamètre du stent était de 2,25 ou de 4,0 mm ou nécessitant des stents multiples (avec une longueur moyenne de la lésion et du stent de  $25,3 \pm 10,3$  mm et  $43,9 \pm 10,1$  respectivement) chez 59,3 % des patients de l'essai. Le nombre de stents par patient est de  $1,4 \pm 0,62$  versus  $1,36 \pm 0,55$  (différence non significative).

L'essai TAXUS VI a inclus des patients porteurs d'une lésion simple d'une artère coronaire native ayant un diamètre de référence compris entre 2,5 et 3,75 mm et une longueur de lésion comprise entre 18 et 46 mm. Ne sont pas incluses les occlusions totales, la sténose du tronc commun gauche, les lésions de bifurcation et ostiales.

À 9 mois et 2 ans, la réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée rapporté dans l'essai TAXUS VI, est significative de 45 % (45) et 54 % (108). En moyenne, tous les 9 patients traités par PES, une revascularisation de la lésion cible est évitée à 2 ans (IC = [6-22]).

Les taux de décès et d'IDM ne diffèrent pas entre les groupes à 9 mois (RR = 0,79 [0,30-2,07] et RR = 1,16 [0,71-1,88] respectivement) (45). À 2 ans Les résultats sont comparables (108). Des cas de thromboses non définies selon l'ARC sont rapportés.

Tableau 34 : Données d'efficacité et de sécurité comparant TAXUS (PES) aux stents nus dans les lésions longues ou complexes

Étude		PES vs nus (796 vs 806) (Réduction du RR/NNT/%)					Thromboses de stents selon ARC
		Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée	Décès		Infarctus du myocarde		
			Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q	
HAS, 2008 (45)	9 mois	45 % [23 %-61 %], p = 0,014	0 vs 2 0,79 [0,30-2,07]		3 vs 3 1,16 [0,71-1,88]		Non définie par ARC
Grube <i>et al.</i> , 2007 (108)	2 ans	54 % [25 %-71 %]**, p = 0,001  NNT : 9 [6-22]		1/216 (0,5 %) vs 3/217 (1,4 %)	3/216 (1,4 %) vs 3/217 (1,4 %)	16/216 (7,4 %) vs 12/217 (5,5 %)	

\*n = 579 vs 577 \*\*n = 216 vs 217

**CYPHER (SES) versus stents nus dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 35)**

L'essai randomisé SCANDSTENT fournit des résultats propres au SES chez 163 patients suivis 7 mois ayant une ou plusieurs lésions complexes *de novo* intéressant les artères coronaires natives (de type occlusion, bifurcation, ostiale ou angulée) (109). L'étude ne définit pas de critère de restriction sur la longueur des lésions et le diamètre des vaisseaux à traiter. Les patients recevant le SES ont une longueur moyenne de lésion de  $18,8 \pm 13,0$  mm pour un diamètre moyen du vaisseau à traiter de  $2,86 \pm 0,53$  ; 43 % d'entre eux ont des lésions pluritronculaires. L'essai montre une réduction significative du risque de nouvelle revascularisation cliniquement documentée de 92 % à 9 mois qui est retrouvée à 3 ans du SES comparé aux stents nus (109).

Aucune différence n'est à noter à 3 ans en termes de décès (toutes causes : 5,6 % *versus* 1,9 % – de causes cardiaques : 2,5 % *versus* 1,3 %) ou d'IDM (3,7 % *versus* 9,6 %). Les cas de thromboses certaines et probables avant un an ne diffèrent pas entre les groupes (0,6 % *versus* 3,8 %). De 1 à 3 ans, il en est de même pour les cas de thromboses certaines, probables et possibles (2,5 % *versus* 0,6 %). Le petit nombre de patients concernés par ces événements est à prendre en compte dans l'interprétation des données de sécurité (109).

Tableau 35 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus dans les lésions longues ou complexes

Étude		SES vs nus (163 vs 159) (Réduction du RR/RR%)						
		Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée	Décès		Infarctus du myocarde	Thromboses selon ARC		
			Toutes causes	Causes cardiaques		certaine	probable	possible
SCANDSTENT (109)	7 mois	4/162 vs 46/157 92 % [77 %-97 %] p < 0,001	1/162 vs 1/157 0,97 [0,06-15,36] NS					
	3 ans	8/162 (4,9 %) vs 53/157 (33,8 %) p < 0,001	9/162 (5,6 %) vs 3/157 (1,9 %) NS	4/162 (2,5 %) vs 2/157 (1,3 %) NS	6/162 (3,7 %) vs 15/157 (9,6 %) p = 0,04	1/162 (0,6 %) vs 6/157 (3,8 %) ≥ 1 an 1 (0,6 %) vs 0	1 (0,9 %) vs 1 (0,6 %) ≥ 1 an 0 vs 1 (0,6 %)	≥ 1 an 3 (1,9 %) vs 0
						4 cas sur 5 sous AAP simple vs 6 cas sur 7 sous double AAP ; NS		

Concernant les registres en pratique clinique, l'évaluation technologique du NIHR a retenu le registre coréen mis en place avant LONG DES II. Les résultats ne sont pas détaillés en raison de la difficulté d'interprétation liée aux registres disponibles entre 2002 et 2005 (hétérogénéité méthodologique entre registres, forte implication des fabricants de stents en tant que sponsor) (55).

### III.1.1.2. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 36)*

La méta-analyse HAS 2008 regroupe quatre essais randomisés comparant SES et PES (LONG DES II ; CORPAL, PISA LAD et Cervinka *et al.*) (45). Elle concerne au total 1 322 patients suivis de 1 à 4 ans qui ont des lésions complexes (lésions  $\geq 16$  mm), intéressant des vaisseaux de diamètre  $\geq 2,5$  mm, qui peuvent être localisées sur le tronc commun gauche non protégé, sur l'IVA et qui peuvent concerner une resténose intrastent ou encore un syndrome coronarien aigu. La longueur moyenne de la lésion varie entre  $20,1 \pm 7,2$  mm et  $34,5 \pm 12,6$  mm (LONG DES II, PISA LAD et CORPAL), la longueur du stent entre  $26,4 \pm 11$  et  $29,3 \pm 17,6$  (Cervinka *et al.*) et le diamètre du vaisseau de référence entre  $2,80 \pm 0,23$  mm et  $3,1 \pm 0,52$  mm dans les 4 essais. Le nombre de stents actifs par patient varie de  $1,08 \pm 0,29$  à  $1,19 \pm 0,40$ .

Le risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est significativement diminué de 0,62 [0,43-0,93]. Les taux de décès (toutes causes confondues et causes cardiaques), d'IDM ne diffèrent pas entre ces deux stents. Quatre cas de thromboses avec le SES sont rapportés comparé à 10 cas avec TAXUS (RR = 0,45 [0,14-0,40]).

Tableau 36 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans les lésions longues ou complexes

Étude	SES vs PES jusqu'à 4 ans (668 vs 654) (RR)				
	Target Lesion Revascularisation Cliniquement documentée	Décès		Infarctus myocarde	Thromboses selon ARC jusqu'à 4 ans
		Toutes causes	Causes cardiaques		
HAS, 2008 (45)	38 vs 61  0,62 [0,42-0,93], p = 0,02	22 vs 24  0,83 [0,47-1,47]	1/250 vs 0/250  2,0 [0,07-59,4]*	40 vs 49  0,80 [0,54-1,20]	4 vs 10  0,45 [0,14-0,40], p < 0,001

\*essai LONG DES II

### III.1.1.3. Conclusions dans les lésions longues (> 15 mm)

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : les données retrouvées de bonne qualité méthodologique sont issues d'une méta-analyse regroupant 2 essais randomisés chez 796 patients porteurs de TAXUS et d'un essai randomisé de 163 patients ayant CYPHER. Une réduction du risque significative de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée entre 2 et 3 ans est mise en évidence avec les stents actifs comparés aux stents nus (TAXUS : 54 %, p = 0,001 – CYPHER : 92 % ; p < 0,001). En moyenne, tous les 9 patients traités par TAXUS, une revascularisation de la lésion cible est évitée à 2 ans (IC = [6-22]). Aucune différence n'est observée en termes de sécurité (décès, IDM et thromboses de stents).

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : les données retrouvées de bonne qualité méthodologique sont issues d'une méta-analyse regroupant 4 essais randomisés chez 1 322 patients suivis jusqu'à 4 ans. Elles montrent une diminution nette de la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée avec CYPHER comparé à TAXUS (RR = 0,62 [0,43-0,93]). Il n'y a pas de différence entre les deux stents en termes de sécurité (décès et IDM). Le nombre de cas de thromboses jusqu'à 4 ans semble inférieur avec CYPHER comparé à TAXUS (4 versus 10).

Aucune donnée concernant ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

### III.1.2. Lésions de petits vaisseaux (< 3 mm)

#### III.1.2.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

*CYPHER (SES) versus stents nus dans une étude randomisée selon les différents critères retenus (Tableau 37)*

Un essai randomisé (SES SMART) s'intéresse aux patients ayant une lésion simple *de novo* sur artère native intéressant des vaisseaux de diamètre < 2,75 mm (110). Il concerne 257 patients dont 128 sont implantés de CYPHER. Ne sont pas inclus les syndromes coronaires aigus, les fractions d'éjection < 30 % et les lésions sur thrombus et calcifiées. 64 % des patients ont plus de 2 vaisseaux atteints.

La réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est à 1 an de 67 % avec le SES comparé aux stents nus ( $p = 0,002$ ). La revascularisation repose principalement sur la technique d'angioplastie, la part des réinterventions liée au pontage étant faible (0 *versus* 2 (1,6 %), NS). La différence de perte tardive à 8 mois est également en faveur des stents actifs chez les 236 patients de l'étude ayant complété le suivi angiographique (différence de -0,74 mm ;  $p < 0,001$ ).

Aucune différence n'est à noter en termes de décès, IDM avec onde Q ou AVC (0 *versus* 2 ; 0 *versus* 2 et 1 *versus* 1 respectivement). Des cas de thromboses non définies selon l'ARC sont rapportés.

Tableau 37 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus dans les lésions de petits vaisseaux

Étude	SES vs nus à 1 an (129 vs 128) (Réduction du RR/RR%/moyenne)					
	Target Lesion Revascularisation Cliniquement documentée	Perte tardive intrastent* (mm)	Décès Toutes causes	Infarctus myocarde		Accident vasculaire cérébral (AVC)
				Avec onde Q	Sans onde Q	
SES SMART Ardissino <i>et al.</i> , 2004 (110)	9 (7 %) vs 27 (21,1 %)  67 % [32 %-84 %], p = 0,002  Lié au pontage : 0 vs 2 (1,6 %), NS	0,16 ± 0,38  vs 0,9 ± 0,62  p < 0,001	0 vs 2 (1,6 %)  0,25 [0,01-5,45]	0,20 [0,04-0,89]  0 vs 2 (1,6 %)   2 (1,6 %) vs 8 (6,3 %) p = 0,006		1 (0,8 %) vs 1 (0,8 %)

\*n = 123 vs 113 à 8 mois

#### III.1.2.2. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 38)*

La méta-analyse HAS 2008 reprend les essais randomisés bicentriques (ISAR SMART III et SIRTAX) comparant CYPHER et TAXUS chez au total 730 patients ayant des lésions sur des vaisseaux de diamètre < 2,8 mm (45). Un des essais (ISAR SMART III) concerne uniquement des patients non-diabétiques et sans syndrome coronarien aigu ayant des lésions *de novo* intéressant les artères coronaires natives. L'autre essai (SIRTAX) moins restrictif qui fournit des analyses spécifiques en sous-groupes a inclus des patients tout venant ayant au moins une lésion de diamètre de sténose  $\geq 50$  % du vaisseau concerné (59 % de lésions pluritronculaires et 45,9 % des sténoses du tronc commun, de greffons veineux, des lésions ostiales calcifiées ou de bifurcation). Le nombre de stents actifs par patient varie de  $1,1 \pm 0,4$  à  $1,5 \pm 0,64$ .

Les résultats montrent une réduction de la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée significative avec le SES comparé au PES (RR = 0,47 [0,27-0,82],  $p = 0,008$ ).

Il n'y a pas de différence en termes de décès, d'IDM et de thromboses intrastent jusqu'à 4 ans.

Tableau 38 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans les lésions de petits vaisseaux

Étude	SES vs PES jusqu'à 4 ans (363 vs 367) (RR/%)				
	Target Lesion Revascularisation Cliniquement documentée	Décès		Infarctus myocarde	Thromboses selon ARC
		Toutes causes	Causes cardiaques à 2 ans		
HAS, 2008 (45)	31/363 vs 66/367 0,47 [0,27-0,82], p = 0,008	21/363 vs 23/367 0,92 [0,52-1,64]	5/183 vs 8/187 0,64 [0,21-1,92] (SIRTAX)	17/363 vs 14/367 1,23 [0,61-2,46]	1/180 (0,55 %) vs 1/180 (0,55 %) 1,0 [0,06-15,87]
	pontage : (SIRTAX) 1/183 vs 5/187 0,20 [0,02-1,73]				

### III.1.2.3. Données non comparatives des stents actifs

#### TAXUS (PES) en pratique clinique selon les différents critères retenus

Le registre italien indépendant TRUE a inclus 1 065 patients consécutifs non sélectionnés suivis dans 7 centres et traités par TAXUS sans suivi angiographique programmé. Les syndromes coronaires aigus ne sont pas inclus. L'étude de Godino *et al.* rapporte une analyse du sous-groupe des 675 patients ayant 926 lésions sur des vaisseaux de diamètre < 2,75 mm (88). Quatre patients ont été perdus de vue à l'issue du suivi d'un an. Elle fournit un taux de revascularisation globale de 109/671 (16 %) et un taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée de 26/671 (3,8 %). La perte tardive intrastent est de  $0,55 \pm 0,60$  chez 68,8 % des patients qui ont complété le suivi angiographique entre 4 et 8 mois. Le taux de décès toutes causes, de causes cardiaques et d'IDM avec onde Q sont respectivement de 21/67 (13,1 %), 13/67 (11,9 %), 4/67 (10,5 %). Les taux de thromboses précoces certaines et probables sont respectivement de 1/671 (0,1 %) et de 5/671 (0,7 %).

L'évaluation technologique belge du KCE a retenu le registre RESEARCH à 1 an chez un sous-groupe de 197 patients ayant des lésions intéressant les petits vaisseaux mais elle ne rapporte pas de données spécifiques aux critères de jugement retenus pour cette évaluation (35).

#### III.1.2.4. Conclusions dans les lésions de petits vaisseaux (< 3 mm)

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : un essai randomisé portant sur 129 patients suivis 12 mois ayant un stent actif (CYPHER) montre une réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée de 67 % comparé aux stents nus ( $p = 0,002$ ). Les résultats concernant la perte tardive sont aussi en faveur de CYPHER (différence de  $-0,74$  ;  $p < 0,001$ ). Il n'y a pas de différence en termes de sécurité (décès et infarctus du myocarde), les études concernant de petits effectifs. Les études sont de bonne qualité méthodologique. Une analyse dans un sous-groupe de 675 patients tout venant provenant d'un registre en pratique clinique ayant des lésions de vaisseaux < 2,75 mm montre à 1 an des taux de revascularisation de la lésion cible comparables à ceux observés dans les essais randomisés.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : une méta-analyse de 2 essais randomisés de 730 patients avec un stent actif, met en évidence un risque revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée significativement diminué avec CYPHER comparé à TAXUS (RR = 0,47 [0,27-0,82],  $p = 0,008$ ). Il n'y a pas de différence en termes de sécurité (décès, infarctus et thromboses de stents) jusqu'à 4 ans. Les études sont de bonne qualité méthodologique.

Aucune donnée concernant les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

#### III.1.3. Diabétiques

La définition du diabète est variable selon les études. Elle est basée sur l'interrogatoire clinique du patient à l'inclusion, sur la prise du traitement associé ou encore le dosage de la glycémie.

##### III.1.3.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

###### Description des études retenues

Les données comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus sont issues de 12 études :

- Évaluation technologique du KCE (35), parue en 2007, rapportant 2 méta-analyses intéressant le sous-groupe des diabétiques ( $n = 675$  sous stent actif). Le KCE et l'évaluation anglaise du NIHR ont aussi retenu 2 registres chez des sous-groupes de patients diabétiques suivis 1 an. Aucune donnée spécifique aux critères de jugement retenus pour cette évaluation n'y est rapportée (35,55) ;
- 6 méta-analyses (45,58,62,63,68,69) ;
- 4 registres en 2008 tous multicentriques (111-113) excepté pour le registre non sponsorisé monocentrique de Brar *et al.* (83).

Les caractéristiques des méta-analyses sont listées dans le Tableau 39. Une des méta-analyses rapportées dans le KCE (35) et celle de Kirtane *et al.* (58) ont inclus le plus petit nombre d'essais randomisés (entre 4 et 5) avec respectivement, des effectifs de 195 et 408 patients. L'autre méta-analyse figurant dans le KCE (35) et les méta-analyses de Patti *et al.* (69), de Kumbhani *et al.* (68) et HAS 2008 ont retenu entre 9 et 14 essais avec des effectifs respectifs de 675, 611, 887 et 895 patients sous stent actif. Les méta-analyses de Stettler *et al.* (méta-analyse en réseau avec des comparaisons indirectes) ont inclus le plus grand nombre d'essais (38 au total) avec 2 534 et 2 300 patients sous stent actif (62,63). Le suivi des patients s'étend sur 1 an environ (45,68) jusqu'à 4 ans (62,63).

Les méta-analyses sont de bonne qualité méthodologique excepté pour la méta-analyse de Kirtane (qui est en fait une analyse poolée).

Il n'y a pas de différence majeure concernant les essais inclus entre les méta-analyses. Les patients diabétiques étudiés proviennent principalement de sous-groupes issus des essais retenus pour les méta-analyses. Les pourcentages retrouvés varient de :

- 20 à 46 % lorsque les sous-groupes proviennent d'essais randomisés pivots ;
- 10 à 20 % lorsque les sous-groupes proviennent d'essais intéressant les syndromes coronaires aigus, des lésions complexes. Trois méta-analyses ont inclus ces essais (35,45,62,63).

Les lésions sont le plus souvent *de novo* sur artères coronaires natives pour lesquelles la longueur est  $\leq 30$  mm et sur des vaisseaux d'un diamètre de référence  $< 4$  mm. Le nombre moyen de stent par patient varie de façon importante dans les méta-analyses (de 1,0 à  $1,9 \pm 1,2$ ) ; ce qui explique l'écart observé important de patients ayant des lésions pluritronculaires (pouvant aller jusqu'à 92 % des patients inclus).

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 39 : Caractéristiques lésionnelles et cliniques des patients diabétiques inclus dans les méta-analyses retenues comparant stents actifs aux stents nus

	Méta-analyses/Analyse poolée du KCE (35)		Kumbhani <i>et al.</i> (68)	Kirtane <i>et al.</i> , 2008 (58)	Stettler <i>et al.</i> , (62,63)	HAS 2008 (45)	Patti <i>et al.</i> , 2008 (69)
	Spaulding	Kastrati					
Nombre de patients diabétiques ayant un stent actif	195	675	887	408	2 534→2007 2 300→2008	895	530
Stent actif concerné	SES	SES	SES ou PES	PES	PES et SES	SES et PES	SES ou PES
Durée du suivi	4 ans	5 ans	1 an	4 ans	4 ans	1 an	2 ans
Nombre d'essais	4	14	16	5	38→2007 35→2008	17	9
Dans les essais							
Diabétiques	de 18 à 32 %	de 18,5 à 31 % 100 % pour 2 essais	de 19 à 31 % ; 100 % pour 3 essais	de 11 à 31 %	de 9,6 à 46 % 100 % pour 4 essais	de 9,6 à 46 % 100 % pour 3 essais	de 9,6 à 32 % 100 % pour 1 essai
Syndromes coronaires aigus	0 %	0 % (100 % pour 2 essais)	0 %	0 %	de 0 à 100 %	0 (23,3 % pour 1 essai)	0 %
Lésions dites « complexes »*	0 %	0 % (66 % pour 1 essai)	0 % (45,9 % pour 1 essai)	0 %	de 0 à 100 %	0 % (45,9 % pour 1 essai)	0 %
Lésions pluritrunculaires	0 % (32 % pour 1 essai)	de 0 à 65 %	de 19,6 à 70,8 %	0 à 40 %	de 0 à 81 %	de 0 à 91,6 %	de 0 à 65 %
Nombre moyen de stents /patient	de 1 à 1,1 ± 0,4	de 1 à 1,9 ± 1,1	de 1 à 1,4 ± 0,6	de 1,1 ± 0,3 à 1,4 ± 0,6	de 1 à 1,9 ± 1,2	de 1 à 1,9 ± 1,2	de 1 à ?

\*c'est-à-dire \* lésions de bifurcation, ostiales, calcifiées, tortueuses, < 15 mm et/ou sténoses du tronc commun gauche non protégé, de greffons veineux

Parmi les études en pratique clinique, deux registres sont américains celui de Brar *et al.* (83) incluant 498 patients sous stent actif et MASS DAC du Massachusetts (113) de 1 476 patients appariés. Les deux autres sont danois (« Western Denmark Heart Registry » de 871 patients sous stent actif) (112) et italien (étude REAL de 559 patients sous stent actif) (111). Ces quatre registres sont des analyses rétrospectives faites à partir de registres préexistants qui ont été mis en place dans le but de suivre de façon prospective et consécutive tous les patients ayant eu une angioplastie.

Tous les registres concernent des patients diabétiques tout venant sans restriction dans les critères de non-inclusion sur les caractéristiques cliniques ou lésionnelles à l'exception du registre de Maeng *et al.* (112) où ne sont pas inclus les SCA avec sus-décalage du segment ST et les angioplasties récentes. Les non-inclusions peuvent porter sur le lieu de résidence, la pose de stents de différents types (113). Le suivi (en moyenne 2 ans) est plus court et le nombre moyen de stents par patient est plus élevé que celui observé dans les études randomisées (de  $1,40 \pm 0,8$  à  $1,6 \pm 1,0$ ).

### *Efficacité*

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 40)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible

Quatre méta-analyses s'intéressent à la revascularisation de la lésion cible (majoritairement cliniquement documentée dans les essais inclus). Deux études fournissent une réduction significative de la revascularisation entre 9 et 12 mois de 76 % pour CYPHER et 60 % pour TAXUS (45,68,69). Les deux autres rapportent à 4 ans une réduction significative de la revascularisation comprise entre 60 et 62 % pour TAXUS et de 71 % pour CYPHER (58,63) et lorsque les patients ont reçu un double traitement antiagrégant plaquettaire pendant plus de 6 mois (63). La méta-analyse de Kumbhani *et al.* rapporte qu'en moyenne, tous les 7 patients traités par stent actif, une revascularisation de la lésion cible est évitée entre 9 et 12 mois (SES/PES : 7 [5-9]).

Lorsque la revascularisation est de type chirurgical, l'absence de différence retrouvée entre stents actifs (CYPHER ou TAXUS) et stents nus est à modérer en raison du petit nombre de patients concernés par ce type de réintervention comparé aux réinterventions par angioplastie (45,58).

### *Sécurité*

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 41)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

Les méta-analyses de Kirtane *et al.* et de Stettler *et al.* ne montrent pas de différence entre stents actifs (CYPHER et TAXUS) et stents nus, concernant le risque de thrombose certaine ou probable jusqu'à 4 ans avec TAXUS (PES RR de 0,82 [0,23-3,09] à 1,22 [0,3-4,01]) ; SES RR de 0,33 [0,09-1,09]), sachant que la durée minimale du traitement antiagrégant plaquettaire était comprise entre 2 et 12 mois selon les études (58,63).

En pratique clinique les registres REAL et Western Denmark Heart Registry fournissent des taux de thromboses précoces également comparables après ajustement sachant que la durée minimale du traitement antiagrégant plaquettaire était comprise entre 2 et 12 mois selon les études (111,112).

– En termes de décès toutes causes

Une méta-analyse de l'évaluation belge du KCE en 2007 (35) et les six méta-analyses retenues ont étudié ce critère. Elles ne montrent pas de différence de mortalité entre stents actifs et nus jusqu'à 5 ans. À l'inverse, une autre méta-analyse citée dans le KCE met en évidence un surrisque de mortalité (RR = 2,9 [1,38-6,10]). L'interprétation de ce résultat doit prendre en compte la durée minimale du traitement antiplaquettaire (2 à 3 mois). En effet, la méta-analyse de Stettler a montré un surrisque de mortalité avec le SES comparé aux stents nus chez 278 patients ayant une bithérapie antiplaquettaire de moins de 6 mois (HR = 2,3 [1,18-5,12] provenant de 6 essais) (63). Il doit également être pris en compte le petit effectif analysé comparé aux autres études (195 diabétiques) et le biais de classement lié à une forte hétérogénéité des causes de décès recensées dans le groupe ayant un stent CYPHER dans les essais concernés.

Trois registres en 2008 Western Denmark Heart Registry, italien REAL et du Massachusetts MASS DAS montrent un effet protecteur des stents CYPHER et TAXUS de 15 mois à 3 ans avec un RR allant de 0,66 [0,44-0,99] à 0,94 [0,69-1,28] après ajustement (111,112) et une différence de risque de -3,2 % [-6,0 ; -0,4] ; p = 0,02 après appariement (113).

– En termes de décès de causes cardiaques

Les résultats sont comparables avec ceux observés pour les décès toutes causes dans les méta-analyses de Stettler *et al.* et Kirtane *et al.* (58,63) ainsi que le registre Western Denmark Heart Registry (112).

– En termes d'infarctus du myocarde

Trois méta-analyses (45,58,63) ne montrent pas de différence sur le taux d'IDM (avec et sans onde Q) jusqu'à 4 ans entre stents actifs (CYPHER ou TAXUS) et stents nus (risque allant de 0,68 [0,43-1,12] à 0,80 [0,42-1,55]). Une seule méta-analyse (68) s'intéresse exclusivement aux IDM avec onde Q. Elle montre des résultats comparables avec ceux des trois méta-analyses rapportés ci-dessus (RR = 0,72 [0,25-2,07]). Le registre Western Denmark Heart Registry ne montre pas de différence (RR = 0,90 [0,53-1,52]) (112) après ajustement.

Globalement on voit que quelles que soient les études, les risques d'IDM sont inférieurs à 1. Dans une méta-analyse (69) et le registre MASS DAC (113), ils atteignent la significativité (risque relatif de 0,48 [0,26-0,87], p = 0,02 et risque absolu de -3,0 % [-5,6 ; -0,5] ; p = 0,02 après appariement).

– En termes de décès et d'IDM

Trois méta-analyses (58,62,63) et le registre REAL (111) ne mettent pas en évidence de différence jusqu'à 4 ans concernant ce critère composite quel que soit le type de stent actif considéré et aussi lorsque les patients ont pris une bithérapie d'antiagrégants plaquetitaires plus de 6 mois.

Lorsque la comparaison est faite avec *versus* sans prise en continu d'un double traitement antiagrégant plaquettaire de plus de 6 mois, les données montrent sous stent actif un risque de 0,48 [0,16-1,47] et sous stent nu de 0,21 [0,06-0,73] ; p = 0,01 après ajustement (83). L'interprétation du résultat doit être prudente en raison des limites méthodologiques liées à une censure avant 6 mois des patients de l'étude (risque de biais de sélection élevé et degré d'exhaustivité limité)

Tableau 40 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus chez les diabétiques

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs nus (Réduction de RR/HR/NNT) Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée
Méta-analyse Kumbhani <i>et al.</i> , 2008 (68)	887 SES/ PES 9-12 mois	65 % [54 %-73 %]*, p < 0,0001 NNT : 7 [5-9]
Kirtane <i>et al.</i> , 2008 (58)	408 PES 4 ans	58 % [40 %-70 %], p < 0,0001
HAS, 2008 (45)	486 SES 12 mois	76 % [56 %-87 %]**, p < 0,0001
	409 PES	60 % [40 %-73 %], p < 0,0001
Patti <i>et al.</i> , 2008 (69)	530 SES/ PES 8-24 mois	77 % [24 %-84 %], p < 0,0001
Stettler <i>et al.</i> , 2008 (63) AAP ≥ 6 mois	1 122 SES 4 ans	71 % [55 %-81 %]
	1 171 PES 4 ans	62 % [44 %-74 %]

\*n = 763  
\*\*n = 250  
\*\*\*n = 58

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 41 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus chez les diabétiques

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs stents nus (RR/HR/%)							
		Décès		Infarctus du myocarde		Thromboses de stents selon l'ARC			
		Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q	Certaine	Probable		
Méta-analyse	Issues du KCE, 2007 (35)	195 SES	4 ans	2,9 [1,38-6,10], p = 0,008				Non définie par ARC	
	Stettler <i>et al.</i> , 2007 (62)	675	5 ans	1,27 [0,83 - 1,95]				Non définie par ARC	
		1 329 SES	4 ans	1,24 [0,74-1,87]				Non définie par ARC	
	Stettler <i>et al.</i> , 2008 (63)	1 151 PES		1,16 [0,78-1,84]				Non définie par ARC	
		1 373 SES		1,03 [0,79-1,35]				Non définie par ARC	
		1 161 PES		1,08 [0,79-1,43]				Non définie par ARC	
		AAP ≥ 6 mois						Non définie par ARC	
	Kumbhani <i>et al.</i> , 2008 (68)	1 078 SES	4 ans	0,88 [0,55-1,30]	0,80 [0,42-1,57]*		0,68 [0,43-1,12]**	9 (0,8 %) vs 13 (2,3 %) 0,33 [0,09-1,09]\$	
		1 162 PES		0,91 [0,60-1,38]	0,94 [0,52-1,87]*		0,85 [0,54-1,43]**	17 (1 %) vs 13 (2,3 %) 0,82 [0,23-3,09]\$	
	Patti <i>et al.</i> , 2008 (69)	1 122 SES		0,88 [0,57-1,27]				Non définie par ARC	
1 178 PES			0,91 [0,70-1,31]				Non définie par ARC		
HAS (45)	486	1 an	0,83 [0,21-3,34] <sup>£££</sup>			0,80 [0,42-1,55] <sup>££££</sup>	Non définie par ARC		
Registre	Brar <i>et al.</i> , 2008 (83) ajusté AAP ≥ 6 mois	498	6-18 mois	avec vs sans prise en continue 0,48 [0,16-1,47]				Non renseigné	
	Western Denmark Heart Registry, 2008 (112) ajusté	871	15 mois	0,66 [0,44-0,99], p = 0,046 ;	0,53 [0,31-0,90], p = 0,02		0,90 [0,53-1,52]	< 1 an : 0,76 [0,10-3,26], sous AAP	
	Real, 2008 (111) ajusté	559	2 ans	0,94 [0,69-1,28]				1,5 % vs 0,7 %, NS	
				0,96 [0,68-1,35]				> 1 an : 2 vs 0	
	MASS DAC (113) apparié	1 476	3 ans	-3,2 % [-6,0 ; -0,4] ; p = 0,02			-3,0 % [-5,6 ; -0,5] ; p = 0,02	Non renseigné	

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

\*SES n = 962 PES n = 1 036 \*\*SES n = 1 054 PES n = 1 160 \$SES n = 753 PES n = 874 \*\*\*n = 651 \*\*\*\*n = 756

£n = 521 ££n = 402, résultats identiques onde Q et non onde Q £££n = 151 ££££n = 97

### III.1.3.2. Comparaison entre stents actifs

#### Description des études retenues

Les données comparant CYPHER (SES) à TAXUS (PES) sont issues de 7 études.

- 5 méta-analyses en 2008 (45,62,63,68,114) ;
- 1 essai randomisé coréen multicentrique de 400 patients (115) ;
- 1 registre monocentrique américain de 435 patients (116).

Les méta-analyses de Kumbhani *et al.* (68), Mahmud *et al.* (114) et HAS 2008 (45) ont retenu 4, 5 et 7 essais comparatifs entre stents actifs avec des effectifs allant de 1 032 à 1 625 patients sous stent actif. La méta-analyse de Mahmud *et al.* a aussi pris en compte des registres. Les méta-analyses de Stettler *et al.* (méta-analyse en réseau avec des comparaisons indirectes) incluent le plus grand nombre d'essais (38 au total) avec une analyse au total sur 2 300 et 2 534 patients sous stent actif (62,63). Il n'y a pas de différence majeure concernant les essais inclus dans les méta-analyses citées.

Dans les méta-analyses retenues, la population d'étude regroupe majoritairement des sous-groupes de patients diabétiques (entre 25 et 50 % de diabétiques) provenant d'essais randomisés ayant des critères d'inclusion/non-inclusion sans restrictions sur les caractéristiques cliniques des patients et qui couvrent un ensemble de caractéristiques lésionnelles.

L'essai randomisé de Lee *et al.* concerne 400 patients avec des lésions sur artères coronaires natives, en excluant les lésions complexes (115). Dans les méta-analyses, le nombre moyen de stents par patient varie de 1,0 à  $1,9 \pm 1,2$  ; dans l'essai il est de  $1,28 \pm 0,49$ .

Le registre concerne 435 diabétiques insulinodépendants d'un centre ayant reçu un stent actif d'une seule catégorie sans lésions de bifurcation (116). Le nombre moyen de stent par patient est de  $1,35 \pm 0,6$  versus  $1,45 \pm 0,27$  ; différence non significative.

Le suivi des patients est d'environ 1 an pour la majorité des études quelle que soit leur nature excepté pour les méta-analyses de Stettler pour lesquelles il s'étend à 4 ans (62,63).

#### Efficacité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 42)*

- En termes de revascularisation de la lésion cible (en majorité cliniquement documentée)

Quatre méta-analyses (45,63,68,114) et l'essai randomisé de Lee *et al.* (115) rapportent jusqu'à 4 ans une diminution du risque avec CYPHER comparé à TAXUS à la limite de la significativité et lorsque les patients ont pris en continu la bithérapie d'antiagrégants (63). Dans la méta-analyse de Kumbhani *et al.* et dans l'essai randomisé, les résultats sont significatifs entre 9 et 12 mois (RR = 0,47 [0,26-0,84], p = 0,012 et RR = 0,27 [0,09-0,75], p = 0,017). Les résultats sont comparables lorsque la revascularisation est cliniquement documentée (115). Ces résultats significatifs concernent une population d'étude sélectionnée (lésions *de novo*, artères coronaires natives, diamètre du vaisseau compris entre 2,5 et 4,0 mm).

La méta-analyse de Mahmud qui a notamment recensé tous les résultats issus des essais randomisés, rapporte entre 8 et 12 mois des taux inférieurs de revascularisation de la lésion cible pour le stent CYPHER comparé à TAXUS (CYPHER : 7,6 % [5,8-9,9 %] chez 712 patients au total provenant de 8 essais ; TAXUS : 8,6 % [6,5-11,0] chez 908 patients au total provenant de 9 essais, p non renseigné) (114).

Le registre américain ne montre pas de différence en pratique clinique à 6 mois avec un taux plus faible que ceux observés dans les études randomisées [11/301 (3,7 %) *versus* 5/131 (3,9 %)] (116).

– En termes de perte tardive

L'essai de Lee *et al.* qui concerne 88 et 77 % des patients de l'étude avec un suivi angiographique complet à 6 mois, montre une perte tardive intrastent en faveur de CYPHER comparé à TAXUS (0,13 ± 0,43 *versus* 0,53 ± 0,57 ; p < 0,001) (115).

### Sécurité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 43)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

Deux méta-analyses (45,63) fournissent un risque jusqu'à 4 ans compris entre 0,25 [0,01-5,49] et 0,40 [0,13-1,08] non significatif avec des taux comparant CYPHER à TAXUS de 0,8 % *versus* 1,0 % (63).

Le registre américain (116) montre un risque de 2,7 [0,31-23,6] après ajustement sur un score de propension avec des taux de thromboses certaines plus élevés que dans les études randomisées (2,1 % *versus* 1,6 %).

– En termes de décès et Infarctus du myocarde

Trois méta-analyses (45,62,63), l'essai randomisé de Lee *et al.* (115) et le registre américain (116) ne montrent pas de différence entre les stents actifs. Le même résultat est retrouvé lorsque les auteurs s'intéressent uniquement aux décès de causes cardiaques (63,115) ou encore aux IDM avec onde Q (115).

Tableau 42 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) chez les diabétiques

Étude		Nbre patients		SES vs PES (RR/HR) Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée
Méta-analyse	Stettler <i>et al.</i> , 2008 (63)	2 300	4 ans	0,76 [0,53-1,05]* 0,78 [0,50-1,14], AAP ≥ 6 mois
	Kumbhani <i>et al.</i> , 2008 (68)	1 032	9-12 mois	0,47 [0,26-0,84], p = 0,012
	HAS, 2008 (45)	1 187	1 an	0,72** [0,40-1,29]
	Mahmud <i>et al.</i> , 2008 (114)	1 625	8-12 mois	0,73*** [0,35-1,19]
Essai randomisé	Lee <i>et al.</i> , 2008 (115)	400	9 mois	0,27 [0,09-0,75], p = 0,017
Registre	Buch <i>et al.</i> , 2008 (116) ajusté sur le MACE	435	6 mois	11/301 (3,7 %) vs 5/131 (3,9 %) ; NS

\*n = 2 283 \*\*n = 1 068 \*\*\*n = 899

Tableau 43 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) chez les diabétiques

Étude	Nbre patients		SES vs PES (RR/HR/%)						
			Décès		Infarctus du myocarde		Thromboses de stents selon l'ARC		
			toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q	certaine	probable	
Méta-analyse	Stettler <i>et al.</i> , 2007 (62)	2 534	4 ans	1,06 [0,76-1,59]*, NS					
	0,96 [0,69-1,31]**, NS								
	Stettler <i>et al.</i> , 2008 (63) AAP ≥ 6 mois	2 300	4 ans	0,95 [0,63-1,43]***	0,85 [0,50-1,55]****	0,80 [0,55-1,27]*****		9 (0,8 %) vs 17 (1,0 %) 0,40 [0,13-1,08] *****, NS	
0,95 [0,69-1,27]									
HAS, 2008 (45)	1 187	1 an	0,71 [0,23-2,21]\$		1,50 [0,43-5,25] \$		0/125 vs 2/125 0,25 [0,01-5,49] <sup>£</sup>		
Essai randomisé	Lee <i>et al.</i> , 2008 (115)	400	9 mois	0 vs 1 (0,5 %), NS	0 vs 1 (0,5 %), NS	0 vs 1 (0,5 %), NS	1 (0,5 %) vs 0, NS		
Registre	Buch <i>et al.</i> , 2008 (116) ajusté	435	1 an	31/286 (11,1 %) vs 12/124 (9,9 %), NS		9/286 (4 %) vs 2/124 (1,9 %), NS	34/286 (12,5 %) vs 18/124 (16 %), NS	2,1 % vs 1,6 %, NS 2,7 [0,31-23,6]££	10/286 (3,5 %) vs 5/124 (4,0 %), NS

\*n = 2 480

\*\*n = 2 534

\*\*\*n = 2 240

\*\*\*\*n = 1 998

\*\*\*\*\*n = 2 214

\*\*\*\*\*n = 1 627

\$n = 419

£n = 250

££n = 410

### III.1.3.3. Données non comparatives des stents actifs

#### CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 44)

Le registre français multicentrique indépendant EVASTENT avait pour objectif de comparer la sécurité et le rapport coût-efficacité de CYPHER chez les diabétiques et les non-diabétiques en pratique quotidienne. L'étude a inclus des patients ayant une ou plusieurs sténoses sur un tronc commun de diamètre  $\geq 2,5$  mm, à condition que le segment artériel soit accessible à l'angioplastie avec pose de stent (au total 43 % de pluritronculaires). Il est difficile de savoir dans quelle mesure la population de l'étude reflète la pratique clinique car environ 19 % de patients analysés répondaient aux critères de non-inclusion définis dans le protocole de l'étude (lésions calcifiées, tortueuses, ostiales, de bifurcation, avec thrombus ou encore une fraction d'éjection ventriculaire  $< 30$  %) (93).

Les données d'efficacité (revascularisation de la lésion cible) et de sécurité (décès, thromboses de stents selon l'ARC) montrent un risque à 1 an significatif, environ 2 à 3 fois plus élevé chez les diabétiques comparé aux non-diabétiques du registre après appariement. Sur les 45 cas de thromboses de stents, 11 (24 %) ont été causés de façon certaine par une prise discontinue de la bithérapie antiagrégante.

Tableau 44 : Données d'efficacité et sécurité de CYPHER (SES) à 1 an chez les 731 diabétiques et 844 non-diabétiques du registre EVASTENT

Étude	Target Lesion Revascularisation sans suivi angiographique programmé à 1 an	SES (n = 1731) Diabétiques vs non-diabétiques (%)				
		Décès à 1 an		Thromboses selon ARC		
		Toutes causes	Causes Cardiaques	Certaine	Probable	Possible
Registre EVASTENT (93) apparié	5,8 % vs 3,3 %, p = 0,038	4,9 % vs 1,6 %, p < 0,001	3,5 % vs ?, p = 0,002	3,2 % vs 1,7 % p = 0,03 ≥ 1 an : 4		
				30	8	7

### III.1.3.4. Comparaison entre les patients diabétiques et les patients non-diabétiques

Quelques études, comparant les stents actifs aux stents nus (2 méta-analyses discutées précédemment), s'intéressent à la comparaison entre sous-populations de diabétiques et non-diabétiques (58,63). Elles ne mettent pas en évidence de différence de risque absolu (en termes de revascularisation de lésion cible) entre les sous-populations concernées (diabétiques : HR allant de 0,29 [0,19-0,45] à 0,43 [0,22-0,82] ; non-diabétiques : HR allant de 0,29 [0,19-0,42] à 0,46 [0,32-0,60]).

Ceci soulève la question de la légitimité de l'emploi des stents actifs dans le diabète. Pour répondre en partie à cette question, une analyse a été menée concernant les facteurs prédictifs indépendants de resténose retrouvés dans la littérature médicale sélectionnée.

Les résultats montrent que le diabète n'est pas retrouvé de façon systématique comme facteur prédictif indépendant de resténose au sein de populations tout venant regroupant patients porteurs de stents actifs ou stents nus. Cela est également le cas pour le diabète de type I lorsque cela est renseigné dans les études (Tableau 45).

Tableau 45 : Le diabète est-il un facteur prédictif indépendant de resténose ?

Critères de resténose	Population concernée	Le diabète est-il un facteur prédictif indépendant ? (RR, OR ou HR)	
		OUI	NON
Revascularisation totale	Stents nus	1 AN 1,52, p = 0,03 pontage (Wu <i>et al.</i> (117))	1 AN (CTC Liverpool, Bagust <i>et al.</i> (118))
Resténose angiographique	Tous types de stent		6 MOIS (TAXUS I) 8 MOIS (DESSERT, SES-SMART (110)) 9 MOIS (DIABETES (32))
Revascularisation du vaisseau cible	Tous types de stent	4 ANS 1,80 [1,18-2,77] (RESEARCH (78))	6 MOIS RR = 1,61, NS (BASKET (119))
	Stents actifs		6 MOIS : aucun facteur identifié (Hoffman <i>et al.</i> (96))
	Stents nus		9 MOIS HR = 1,52 [0,99-2,32] (Agema <i>et al.</i> (120)) NS (Ellis <i>et al.</i> (121))
Revascularisation de la lésion cible	Tous types de stent	9 MOIS 1,65 p = 0,08 (SIRIUS (28)) 1 AN 1,75 p = 0,03 (SIRIUS (28)) 2,1 [1,1-4,0] insulinodép (EVASTENT (93)) 15 MOIS 1,31 [1,09-1,58] (Western Denmark (99)) 18 MOIS 1,56 p = 0,007 (SIRIUS (28)) 3 ANS insulinodép (EVASTENT)	1 AN (EVASTENT (93))  2 ANS diabète de type I et II (DIABETES (32)) 3 ANS (EVASTENT) 5 ANS aucun facteur identifié dont diabète de type I et II (TAXUS II, IV)
	Stents nus	1 AN 1,49 [1,16-1,92] (Cutlip <i>et al.</i> (47))	

Entre parenthèses, figurent en majuscules le nom de l'essai randomisé et en minuscules le nom du 1<sup>er</sup> auteur de l'étude

### III.1.3.5. Conclusions chez les patients diabétiques

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : 8 méta-analyses, 4 registres comparatifs fournissent des données de bonne qualité méthodologique chez respectivement 2 534 et 3 404 patients implantés de stents actifs avec un suivi allant jusqu'à 4 ans. Dans les études randomisées, une réduction significative de la revascularisation de la lésion cible est mise en évidence (de l'ordre de 70 % pour CYPHER et de 60 % pour TAXUS ;  $p < 0,0001$ ) chez des patients ayant pour la plupart des lésions *de novo* sur artères natives de longueur  $\leq 30$  mm et de diamètre du vaisseau de référence  $< 4$  mm. Cette réduction de risque observée repose sur une majorité d'essais randomisés ayant évalué des revascularisations cliniquement documentées. Une méta-analyse chez 887 patients rapporte qu'en moyenne, tous les 7 patients traités par stent actif une revascularisation de la lésion cible est évitée entre 9 et 12 mois (IC = [5-9]).

Les études randomisées ne montrent pas de différence concernant le risque de thrombose certaine ou probable jusqu'à 4 ans (TAXUS : RR de 0,82 [0,23-3,09] à 1,22 [0,3-4,01]) ; CYPHER : RR de 0,33 [0,09-1,09]) sachant que la durée minimale du traitement antiagrégant plaquettaire était comprise entre 2 et 12 mois selon les études.

Quel que soit le type d'études, les résultats ne montrent pas de différence de mortalité et d'infarctus du myocarde (IDM) jusqu'à 4 ans lorsque les patients ont pris une bithérapie antiagrégant plaquettaire plus de 6 mois. Il est à noter que les risques sont diminués avec les stents actifs sans atteindre la significativité (hormis dans 1 méta-analyse risque relatif d'IDM de 0,48 [0,26-0,87],  $p = 0,02$  et le registre MASS DAC risque absolu d'IDM de -3,0 % [-5,6 ; -0,5] ;  $p = 0,02$  et de décès de -3,2 % [-6,0 ; -0,4] ;  $p = 0,02$  après appariement). Lorsque la durée minimale du traitement antiplaquettaire est comprise entre 2 et 3 mois, un surrisque de mortalité a été observé avec les stents actifs (RR de 2,3 [1,18-5,12] à 2,9 [1,38-6,10]) dans 2 méta-analyses.

*Données non comparatives* : dans un registre non comparatif de 1 731 patients ayant CYPHER, la mortalité à 1 an est plus importante chez les patients diabétiques comparés aux non-diabétiques après appariement (4,9 % *versus* 1,6 % ;  $p < 0,001$ ).

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : les données concernent 5 méta-analyses (avec au total 2 534 patients), 1 essai randomisé (de 400 patients), et 1 registre (de 435 patients) de bonne qualité méthodologique. Le recul est de 1 an excepté pour une méta-analyse de 4 ans. Le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est réduit avec CYPHER par rapport TAXUS sans atteindre systématiquement la significativité statistique (RR = 0,27 [0,09-0,75] à 0,78 [0,50-1,14]). Aucune différence n'est à noter en termes de sécurité (décès, infarctus du myocarde, thromboses de stents).

Aucune donnée concernant les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

#### III.1.4. Resténose intrastent nu

La resténose intrastent nu se définit par la survenue d'une nouvelle sténose localisée au niveau d'une lésion préalablement traitée par un stent nu.

##### III.1.4.1. Comparaison stents actifs versus angioplastie ou brachythérapie

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus angioplastie ou brachythérapie dans les études randomisées selon les différents critères retenus (Tableau 46, Tableau 47)*

Deux méta-analyses (60,122) sont retenues. La méta-analyse de Dibra *et al.* inclut 4 essais randomisés avec 730 patients sous stent actif (2 essais comparent le PES ou SES à l'angioplastie par ballon seul et 2 autres à la brachythérapie). Celle d'Oliver *et al.* inclut les mêmes essais à l'exception d'un essai comparant SES à l'angioplastie avec 618 patients sous stent actif. Les durées de suivi varient de 9 à 12 mois.

Un essai randomisé TAXUS ISR présent dans les méta-analyses comparant 195 patients implantés d'un PES à la brachythérapie fournit des données avec un suivi plus long (2 ans) (121).

Les populations d'étude regroupent 20 à 40 % de diabétiques, un diamètre moyen du vaisseau de référence de 2,65 mm et une longueur de lésion traitée entre 11 et 17 mm.

Les méta-analyses et l'essai à 2 ans de suivi montrent, entre 9 et 24 mois, une diminution significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible chez les 730 patients implantés avec des stents actifs par rapport aux traitements conventionnels (OR = 0,35 [0,25-0,49] à 0,45 [0,26-0,77]) (Tableau 46). L'essai TAXUS ISR rapporte un taux de revascularisation cliniquement documentée. Des résultats comparables sont retrouvés en catégorisant sur la technique (122). La méta-analyse d'Oliver *et al.* comparant PES à la brachythérapie ne montre pas de différence significative concernant la perte tardive entre 9 et 12 mois ( $\Delta = -0,08 [-0,23 ; 0,08]$ ).

Les auteurs ne précisent pas si l'analyse a été réalisée à partir de données individuelles, ce qui est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Aucune différence entre les groupes comparés concernant les décès toutes causes ou causes cardiaques et infarctus du myocarde (onde Q) n'est observée. Enfin, des cas de thromboses non définies selon l'ARC sont rapportés.

Tableau 46 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) à l'angioplastie ou brachythérapie dans la resténose intrastent nu

Études		Nbre patients			SES et/ou PES vs angioplastie/brachythérapie (Odds ratio/Hazard Ratio ou différence de moyenne)	
					Target Lesion Revascularisation (TLR)	Perte tardive (mm)
Méta-analyse	Dibra <i>et al.</i> , 2007 (60)	730	SES/PES	9-12 mois	0,35 [0,25-0,49], p < 0,001	-0,08 [-0,23 ; 0,08], NS (vs brachyT)
		435	dont SES		0,27 [0,18-0,41]	
295	dont PES		0,47 [0,30-0,75]			
	Oliver <i>et al.</i> , 2008 (122)	618	SES/PES	12 mois	0,42 [0,29-0,62]*, p < 0,001	
Essai randomisé	TAXUS ISR suivi à 2 ans (121)	195	PES	24 mois	0,45 [0,26-0,77]**, p = 0,003	

Tableau 47 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) à l'angioplastie ou la brachythérapie dans la resténose intrastent nu

Études		Nbre patients			SES et/ou PES vs angioplastie/brachythérapie (Odds ratio/Hazard Ratio ou différence de moyenne)				
					Décès		Infarctus du myocarde récurrent		Thromboses selon l'ARC
					Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q	
Méta-analyse	Dibra <i>et al.</i> , 2007 (60)	730	SES/PES	9-12 mois	0,63 [0,22-1,85], NS				Non définie selon ARC
		435	dont SES		1,04 [0,54-2,03], NS				
295	dont PES								
	Oliver <i>et al.</i> , 2008 (122)	618	SES/PES	12 mois	0,46 [0,11-1,9], NS		1,5 [0,41-5,6], NS		Non renseignée
Essai randomisé	TAXUS ISR (121)	195	PES	24 mois		0,50 [0,04-5,47]**	1,0 [0,06-16,3]**	0,58 [0,23-1,47]**	Non définie selon ARC
						0,64 [0,28-1,48]**, NS			

\*n = 454

\*\*n = 192 cliniquement documentée

### III.1.4.2. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans une étude randomisée selon les différents critères retenus*

Un seul essai randomisé et ouvert mené dans 2 centres germaniques ISAR DESIRE (présent dans les méta-analyses retenues ci-dessus) fournit des résultats comparant SES au PES et aux stents nus. Sont inclus 100 patients dans chaque groupe (un stent/patient) après avoir exclu des patients ayant un IDM aigu ou une resténose intrastent actif.

Les résultats concernant la perte tardive sont en faveur du SES de façon significative à 6 mois (différence SES versus PES = -0,16 ; p = 0,004) chez 183 patients ayant eu des mesures angiographiques. Les données de sécurité ne montrent pas de différence entre les deux groupes à 1 an (RR décès = 2,0 [0,18-21,7] ; RR IDM (fatal ou non) = 0,50 [0,05-5,43]) (31). Le taux de thrombose définie selon l'ARC ne diffère pas selon les groupes jusqu'à 4 ans (0 versus 2 % ; RR = 0,25 [0,01-5,48]) (45). Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison d'un biais d'évaluation présentant un risque élevé ne permettant pas d'assurer un traitement identique de mesure des critères de jugement entre les 2 groupes comparés.

### III.1.4.3. Données non comparatives sur l'efficacité des stents actifs

*CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus*

L'évaluation technologique belge du KCE de 2007 a retenu le registre TRUE ayant suivi 244 patients à 9 mois. Elle rapporte un taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée de 4,9 % (35).

### III.1.4.4. Conclusions dans la resténose intrastent nu

*Comparaison stents actifs versus angioplastie par ballon seul ou brachythérapie* : deux méta-analyses de bonne qualité méthodologique concernent 730 patients au total implantés de TAXUS ou CYPHER dont la durée de suivi va jusqu'à 1 an. Les stents actifs (CYPHER et TAXUS) améliorent de façon significative le recours à une nouvelle revascularisation de la lésion cible à 1 an (OR de 0,35 [0,25-0,49] à 0,42 [0,29-0,62] ; p < 0,001). Aucune différence n'est observée en termes de sécurité (mortalité ou infarctus du myocarde onde Q). Un essai randomisé (TAXUS ISR) repris dans les méta-analyses précédemment citées et incluant 195 patients avec un suivi plus long, fournit des résultats comparables à 2 ans (y compris avec une revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée).

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : un essai randomisé (ISAR DESIRE) repris dans les méta-analyses précédemment citées et incluant 100 patients par bras, rapporte une perte tardive à 6 mois en faveur de CYPHER comparé à TAXUS (différence -0,16 ; p = 0,004) sans qu'il soit observé de différence jusqu'à 4 ans en termes de sécurité (décès, infarctus et thromboses de stents).

Aucune donnée concernant les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

## III.2. Aspect clinique particulier : patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)

### III.2.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

#### III.2.1.1. Description des études retenues

Les données comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus sont issues de 9 études :

- 6 méta-analyses (45,56,57,64,66,67).

La méta-analyse de Kastrati *et al.* regroupant 8 essais est de meilleure qualité méthodologique que les 4 autres études en raison d'une recherche détaillée, d'une analyse sur données individuelles et d'analyses de sensibilité.

Une méta-analyse de De Luca *et al.* regroupe le plus grand nombre d'essais (12 au total) avec 2 260 patients implantés de CYPHER ou TAXUS et prend en compte la durée du traitement antiagrégant plaquettaire (67). Ses résultats sont regroupés avec une autre méta-analyse du même auteur car les différences entre les deux travaux portent sur l'inclusion d'un essai randomisé supplémentaire et des données avec un suivi plus long de 24 mois.

La méta-analyse HAS 2008 et celle de Moreno *et al.* regroupant respectivement 7 et 3 essais, permettent de disposer de résultats selon le type de stent (CYPHER ou TAXUS). Enfin, celle de Pasceri regroupe 7 essais ;

- 1 essai randomisé HORIZONS AMI multicentrique et indépendant concernant 2 257 patients implantés de TAXUS (123) ;
- 2 registres en 2008 américains monocentrique de 552 patients sous stent actif (CYPHER ou TAXUS) (82) et multicentrique indépendant de 2 570 patients appariés (124).

Les populations étudiées dans les méta-analyses sont assez similaires, elles regroupent des patients ayant un syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST dans les 6 à 24 heures après la survenue des symptômes ou après une angioplastie. Dans la plupart des essais retenus dans les méta-analyses, le diamètre du vaisseau de référence est compris entre 2,25 et 4,0 mm. Les lésions sont le plus souvent *de novo* sur artères coronaires natives pour lesquelles la longueur est soit  $\geq 15$  mm soit de diamètre de vaisseau  $\leq 3$  mm. De plus, le choc cardiogénique, l'emploi de thrombolytiques, les lésions complexes, les antécédents de pontage ou d'angioplastie, les antécédents ou risques hémorragiques sont retrouvés comme critères de non-inclusion. Le nombre moyen de stents actifs par patient est compris entre 1,0 et  $1,5 \pm 0,9$ .

Les registres sont issus de bases de données provenant d'hôpitaux non fédéraux du Massachusetts (124) ou d'un seul centre (82). Les critères de non-inclusion ne sont pas liés aux caractéristiques cliniques ou lésionnelles des patients mais portent sur le lieu de résidence, la pose de stents de différents types (124) ou le refus de participer (82). Ces études « en pratique clinique » fournissent des données chez des patients ayant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST (124) ou uniquement avec décalage du segment ST (82). Le nombre moyen de stents par patient est plus élevé comparé à celui observé dans les études randomisées ( $1,5 \pm 0,9$  versus  $1,4 \pm 0,8$  ;  $p < 0,001$  (124) et  $1,3 \pm 0,7$  versus  $1,5 \pm 0,7$  (82)).

Enfin, quelles que soient les études, le pourcentage de diabétiques inclus varie entre 10 et 25 %.

À ces données, s'ajoutent celles de l'évaluation technologique du KCE qui a retenu les registres RESEARCH et REAL chez des sous-groupes de patients ayant un SCA avec sus-décalage du segment ST suivis 3 ans. Aucune donnée spécifique aux critères de jugement retenus pour cette évaluation n'y est rapportée (35).

### III.2.1.2. Efficacité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 48)*

- En termes de revascularisation de la lésion cible

Deux méta-analyses incluant 1 177 (64) et 1 474 patients (66) rapportent une réduction du risque de nouvelle revascularisation cliniquement documentée de l'ordre de 60 % de façon significative entre 8 et 24 mois avec les stents actifs (CYPHER et TAXUS) comparés aux stents nus. Un registre « en pratique clinique » met en évidence après ajustement ou appariement une diminution du risque comparable à celle observée dans les études randomisées entre 12 et 24 mois malgré un pourcentage élevé de perdus de vue à 1 an (84 % dans le groupe stent actif) (82).

La méta-analyse HAS 2008 (45) qui fournit des résultats par type de stent met en évidence à 1 an une réduction du risque de nouvelle revascularisation cliniquement documentée de 54 % pour CYPHER et de 30 % pour TAXUS. L'essai HORIZONS AMI montre à 1 an une réduction du risque de nouvelle revascularisation lorsqu'elle est cliniquement documentée de 41 % [17 %-57 %] ;  $p = 0,002$  avec TAXUS (123).

La méta-analyse de Pasceri *et al.* rapporte qu'en moyenne, tous les 14 patients traités par un stent actif, une revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est évitée entre 8 et 12 mois (SES/PES : 14 [11-20]).

### III.2.1.3. Sécurité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 49)*

- En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

La méta-analyse HAS 2008 (45) rapporte des cas de thromboses certaines ou probables provenant de 312 patients implantés d'un stent CYPHER issus de deux essais randomisés (MISSION et SESAMI) avec un recul de 1 an. Les résultats montrent un RR = 1,46 [0,24-8,88] avec 3 *versus* 2 cas. Pour TAXUS, c'est l'essai HORIZONS AMI qui fournit à 1 an un RR = 0,92 [0,58-1,45].

- En termes de décès

Les 5 méta-analyses, l'essai randomisé HORIZONS AMI ne montrent pas de différence entre 8 et 12 mois entre stents actifs et stents nus (123). Les résultats sont comparables, que les patients aient ou non une bithérapie avec antiagrégants plaquettaires (57). À 24 mois, les méta-analyses de De Luca *et al.* (67) et de Kastrati *et al.* (66) rapportent un risque non significatif en faveur des stents actifs comparés aux stents nus (HR = 0,76 [0,53-1,10], OR = 0,66 [0,43-1,03]). Dans les deux registres, ce risque est compris entre 0,84 ;  $p = 0,02$  et 0,92 [0,57-1,49] après ajustement ou appariement (82,124). Dans le registre du Massachusetts, les résultats sont comparables avec ou sans sus-décalage du segment ST (124).

– En termes d'infarctus du myocarde récurrent

Quatre méta-analyses (45,56,57,66,67) et l'essai HORIZONS AMI ne montrent pas de différence entre 8 et 24 mois entre stents actifs et stents nus (123). Le registre du Massachusetts rapporte des résultats chez les patients ayant un SCA sans sus-décalage du segment ST avec une réduction de risque de 3 % [-5,6 % ; -0,5 %] ; p = 0,02 (124). La significativité du résultat est à interpréter avec prudence en raison du caractère observationnel de l'étude malgré l'appariement sur un score de propension.

Tableau 48 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Études		Nbre patients		SES et/ou PES vs nus (Réduction du RR ou HR/NNT/%) Target Lesion Revascularisation cliniquement documentée (TLR)	
Méta-analyse	Pasceri <i>et al.</i> , 2007 (64)	1 177	SES/ PES	8-12 mois	60 % [45 %-70 %], p < 0,0001  NNT : 14 [11-20]
	Kastrati <i>et al.</i> , 2007 (66)	1 474	SES/ PES	12-24 mois	62 % [50 %-71 %], p < 0,001
	HAS, 2008 (45)	380	PES	12 mois	30 % [-29 %-62 %]*, NS
	HAS, 2008 (45)	734	SES	12 mois	54 % [29 %-82 %]** ; p = 0,0029
Essai randomisé	HORIZONS AMI, 2009 (123)	2 257	PES	12 mois	41 % [17%-57%], p=0,002
Registre	Vlaar <i>et al.</i> , 2008 (82) ajusté	552	SES/ PES	12 mois	2,9 % vs 10,4 % ; p < 0,001***
				24 mois	4,7 % vs 11,1 % ; p < 0,001****

\*n = 302, \*\*n = 312, \*\*\*n = 464 \*\*\*\*n = 254

Tableau 49 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs nus (Risque Relatif/Odds Ratio/Hazard Ratio/Risque absolu)					
		Décès toutes causes	Infarctus du myocarde récurrent fatal ou non	Thromboses de stents selon l'ARC			
				Certaine	Probable	Possible	
Méta-analyse	Pasceri <i>et al.</i> , 2007 (64)	1 177 SES/ PES 8-12 mois	0,90 [0,53-1,51]*, NS		Non définie par ARC		
				0,84 [0,62-1,15], NS -1 % [-3 %, 1 %], NS			
	Kastrati <i>et al.</i> , 2007 (66)	1 474 SES/ PES 12-24 mois	0,76 [0,53-1,10], NS	0,72 [0,48-1,08], NS	Non définie par ARC		
	De Luca <i>et al.</i> , 2008 (57,67)	2 260 SES/ PES 12 mois	0,91 [0,66-1,27], NS Avec AAP à 1 an : 1,15 [0,70-1,89], n = 893 Sans AAP à 1 an : 0,74 [0,48-1,15], n = 1 367	0,86 [0,59-2,25], NS Avec AAP à 1 an : 0,85 [0,52-1,39], n = 893 Sans AAP à 1 an : 1,03 [0,60-1,78], n = 1367	Non définie par ARC		
		18-24 mois	0,66 [0,43-1,03], p = 0,07**	0,97 [0,55-1,71]**, NS			
	Moreno <i>et al.</i> , 2007 (56)	459 PES 6-12 mois	0,82 [0,47-1,45]***, NS	0,93 [0,40-2,21]***, NS	Non définie par ARC		
HAS, 2008 (45)	380 PES 12 mois	1,11 [0,38-3,24]****, NS	0,84 [0,26-2,71]****, NS	Non définie par ARC			
HAS, 2008 (45)	734 SES 12 mois	0,69 [0,34-1,41]£, NS Cardiaques : 0,96 [0,14-6,74]££, NS	0,68 [0,33-1,40]£££, NS	1,46 [0,24-8,88]£££, NS			
Essai randomisé	HORIZONS AMI, 2009 (123)	2 257 PES 12 mois	0,99 [0,64-1,55], NS	0,81 [0,54-3,22], NS	0,92 [0,58-1,45], NS		
Registre apparié	MASS DAC (124)	2 570 SES/ PES 24 mois	-2,1 [-3,8 ; -0,4], p = 0,02	-3,0 [-5,6 ; -0,5], p = 0,02	Non renseignée		
		Vlaar <i>et al.</i> , 2008 (82) ajusté	552 SES/ PES 24 mois	0,92 [0,57-1,49]££££, NS		Non renseignée	
			0,93 [0,65-1,32]££££, NS				

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative

NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée

\*n = 911, \*\*n = 654, n\*\*\* = 451, n\*\*\*\* = 372, \*\*\*\*\*n = 302 £n = 667, ££n = 158, £££n = 312, ££££n = 536

### III.2.2. Comparaison entre stents actifs

#### III.2.2.1. Description des études

La méta-analyse HAS 2008 (45) et le registre KAMIR (125) fournissent des données comparant CYPHER à TAXUS.

La méta-analyse HAS 2008 regroupe deux essais randomisés (PROSIT et celui de Di Lorenzo *et al.*) avec au total 488 patients implantés ayant un SCA avec sus-décalage du segment ST suivis 1 an. La population d'étude de PROSIT est comparable aux patients inclus dans les essais comparant les stents actifs aux stents nus. Le nombre moyen de stents par patient est de  $1,46 \pm 1,38$  versus  $1,32 \pm 0,52$  pour l'étude PROSIT (différence non significative).

Le registre KAMIR est un registre coréen mis en place pour suivre 1 541 patients de 4 centres pendant 6 mois admis un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST et vivant à la sortie de l'hôpital. Les critères de non-inclusion portent notamment sur l'implantation chez les mêmes malades de stents de différents types, l'administration de fibrinolytiques, une fraction d'éjection ventriculaire  $< 30\%$  et l'existence de lésions post pontage (125). Le nombre moyen de stents par patient est de  $1,5 \pm 0,8$  versus  $1,6 \pm 0,9$ ,  $p = 0,003$ .

#### III.2.2.2. Efficacité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 50)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible

La méta-analyse et le registre ne montrent pas de différence significative entre SES et PES entre 6 et 12 mois (RR = 0,66 [0,30-1,43] (45) ; 21 (2,5 %) versus 26 (3,7 %) ; NS (125)).

– En termes de perte tardive

Seul l'essai PROSIT inclus dans la méta-analyse rapporte ce critère angiographique avec une mesure moyenne à 7 mois en faveur de CYPHER comparé à TAXUS chez 229 patients ( $0,19 \pm 0,54$  versus  $0,43 \pm 0,71$  ;  $p = 0,004$ ).

#### III.2.2.3. Sécurité

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 51)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

La méta-analyse HAS 2008 rapporte chez les 488 patients analysés 2 versus 3 cas de thromboses avec à 1 an (RR = 0,83 [0,15-4,48]).

– En termes de décès et infarctus du myocarde récurrent

La méta-analyse et le registre ne montrent pas de différence entre les stents actifs entre 6 et 12 mois.

Tableau 50 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Études	Nbre patients	SES vs PES (RR ou moyenne)		
		Target Lesion Revascularisation (TLR)	Perte tardive Intrastent (mm)	
Méta-analyse HAS, 2008 (45)	488	7 mois 12 mois	0,66 [0,30-1,43]*	0,19 ± 0,54 vs 0,43 ± 0,71**, p = 0,004
Registre KAMIR, 2008 (125)	1 541	6 mois	21/834 (2,5 %) vs 26/707 (3,7 %), NS	

\*n = 485 cliniquement documentée dans 1 des 2 essais

\*\*n = 229 sans suivi angiographique programmé

Tableau 51 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Études	Nbre patients	SES vs PES (RR ou %)				
		Décès		Infarctus du myocarde récurrent	Thromboses de stents selon l'ARC	
		Toutes causes	Causes cardiaques			
Méta-analyse HAS, 2008 (45)	488	12 mois	0,80 [0,39-1,63]*	0,56 [0,17-1,87]**	1,16 [0,39-3,40]*	0,83 [0,15-4,48]*, jusqu'à 4 ans
Registre KAMIR, 2008 (125)	1 541	6 mois	4/834 (0,5 %) vs 6/707 (0,8 %), NS		7/834 (0,5 %) vs 5/707 (0,7 %), NS	Non définie par ARC

\*n = 484

\*\*n = 305

*III.2.3. Conclusions dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST*

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : les données de bonne qualité méthodologique sont issues de 6 méta-analyses et 2 registres ayant suivi 2 260 patients au total et 3 122 patients implantés de CYPHER ou TAXUS ainsi qu'1 essai randomisé de 2 257 patients implantés de CYPHER. La durée de suivi est de 2 ans maximum. Les données d'efficacité montrent une réduction significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée de l'ordre de 55 % en faveur des stents actifs. Les études concernent principalement CYPHER. Pour les études qui ne concernent que TAXUS, la réduction significative du risque est de l'ordre de 40 %. Une méta-analyse chez 1 177 patients rapporte qu'en moyenne, tous les 14 patients traités par un stent actif (IC = [11-20]), une revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée est évitée entre 8 et 12 mois.

Il n'y a pas de différence entre les stents actifs et les stents nus concernant la mortalité et la récurrence d'infarctus du myocarde jusqu'à 2 ans. À 1 an, le nombre total de cas de thromboses certaines ou probables ne diffère pas entre les groupes comparés.

Les résultats sont concordants entre les études randomisées et les registres en pratique clinique (de bonne qualité méthodologique) malgré le suivi angiographique programmé dans 50 à 80 % des essais randomisés retenus dans les méta-analyses.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : les données de bonne qualité méthodologique sont issues d'une méta-analyse concernant au total 488 patients implantés de stents actifs suivis 1 an et d'un registre de 1 541 patients suivis 6 mois. Les données d'efficacité sont en faveur de CYPHER sans atteindre la significativité (risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible en majorité cliniquement documentée RR = 0,66 [0,30-1,43]) excepté pour l'essai en termes de perte tardive (différence significative de -0,24 ; p = 0,004). Aucune différence n'est à noter en termes sécurité (décès, infarctus du myocarde et thromboses de stents).

Aucune donnée concernant spécifiquement les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

### III.3. Patients ayant des lésions complexes

#### III.3.1. Sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale

On parle de sténose de l'IVA proximale lorsque la lésion touche la branche de l'artère gauche coronaire interventriculaire antérieure au niveau proximal.

##### III.3.1.1. Données non comparatives des stents actifs

Les seules données identifiées se rapportent au stent CYPHER (SES) en pratique clinique.

Le registre non comparatif de Lee *et al.* inclut 366 patients consécutifs éligibles à l'angioplastie et ayant une lésion de l'IVA proximale avec  $1,57 \pm 0,72$  stents implantés par lésion (23,1 % avec des lésions de bifurcation ; 6,9 % avec une occlusion totale, 9,4 % avec une resténose intrastent et 14 % avec des lésions ostiales). À 20 mois en moyenne, les résultats fournissent un taux de revascularisation de la lésion cible avec suivi angiographique programmé de 2,3 %, un taux de mortalité de 1,7 % et un taux d'IDM avec onde Q de 0,2 % (97). La qualité méthodologique de ce registre est discutable car les éléments permettant de juger de l'exhaustivité et l'exactitude des données recueillies sont mal renseignés.

L'évaluation technologique belge du KCE de 2007 a retenu le registre German CYPHER non comparatif ayant suivi un sous-groupe de 2 274 patients ayant une sténose de l'IVA proximale à 6 mois. Le suivi est complet pour 91 % des patients. Le taux de revascularisation globale avec un suivi angiographique optionnel est de 11,6 % dont 1,6 % avec pontage ; le taux de mortalité de 1,5 %, d'IDM de 1,2 % et d'AVC de 0,5 % (35).

##### III.3.1.2. Conclusions dans la sténose de l'interventriculaire antérieure proximale

Les données provenant de 2 registres non comparatifs ne permettent pas de conclure sur le rapport efficacité-sécurité des stents actifs en l'absence de comparaison.

#### III.3.2. Occlusion coronaire totale au-delà de 72 heures

L'occlusion coronaire totale concernée se définit par une obstruction coronaire complète avec un flux sanguin antérograde à l'angiographie (flux thrombolysis in myocardial infarction TIMI) nul depuis plus de 72 heures. La durée de l'occlusion est souvent difficile à évaluer avec certitude et doit être estimée à partir des éléments cliniques.

##### III.3.2.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

Les seules données identifiées sur l'efficacité et la sécurité des stents actifs dans l'occlusion coronaire totale sont issues de l'essai randomisé multicentrique indépendant PRISON II (126) de bonne qualité méthodologique qui compare CYPHER (SES) aux stents nus (Tableau 52).

Il concerne 100 patients par bras suivis pendant 6 mois et ayant une occlusion totale de plus de 2 semaines avec preuve d'ischémie (sans restriction sur la longueur ou le diamètre du vaisseau). Ne sont pas inclus des patients avec des lésions coronaires infranchissables et ceux avec une insuffisance rénale. Le nombre de stents par patient est de 1,4 dans chaque groupe comparé. La longueur de la lésion occluse est en moyenne de 16 mm et le diamètre du vaisseau de référence de 2,60 mm.

Le suivi angiographique a été restreint aux patients ayant accepté un angiogramme (soit 94 patients). Les motifs de refus sont détaillés et les patients concernés n'ont présenté aucun symptôme ou événement grave. Les résultats angiographiques montrent une perte tardive à 6 mois significativement en faveur du SES comparé aux stents nus ( $0,05 \pm 0,81$  versus  $1,09 \pm 0,91$  ;  $p < 0,0001$ ) chez 94 % des patients de l'étude.

Le critère clinique de revascularisation de la lésion cible est également en faveur du SES chez les 200 patients de l'étude avec une réduction du risque relatif de 79 % [40 %-93 %] ;  $p = 0,034$ . Quant aux données de sécurité (décès toutes causes, infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire), elles ne révèlent pas de différence entre SES et stents nus. Des cas de thromboses non définies selon l'ARC sont également rapportés.

Tableau 52 : Données d'efficacité et sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus à 6 mois chez les 200 patients de l'essai randomisé PRISON II dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures

Étude	SES vs nus à 6 mois (100 vs 100) (Réduction du RR/RR%/moyenne)					
	Target Lesion Revascularisation	Perte tardive* (mm)	Décès Toutes causes	Infarctus myocarde (fatal ou non)	Accident vasculaire cérébral (AVC)	Thromboses selon ARC
PRISON II (126)	4 % vs 19 %, $p = 0,001$  79 % [40 %-93 %], $p = 0,003$	0,05 ± 0,81  vs 1,09 ± 0,91 $p < 0,0001$	0 vs 0	2 % vs 3 %  0,67 [0,11-3,90]	0 vs 0	Non définie par ARC

\*n = 94

### III.3.2.2. Conclusions dans l'occlusion coronaire totale au-delà de 72 heures

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : la comparaison concerne un essai randomisé de bonne qualité méthodologique ayant inclus 100 patients par bras ayant une occlusion totale de plus de 72 heures avec preuve angiographique d'ischémie. Les données d'efficacité à 6 mois sont significativement en faveur du stent CYPHER (réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible de 79 % ;  $p = 0,003$  et différence de perte tardive -1,04 mm ;  $p < 0,0001$ ). Il n'y a pas de différence en termes de sécurité (décès, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, accident cérébrovasculaire).

*Comparaison entre stents actifs* : aucune donnée n'a été identifiée.

Aucune donnée concernant les stents TAXUS, ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

### III.3.3. Lésions pluritronculaires

Les lésions pluritronculaires impliquent au minimum 1 artère coronaire principale et 1 branche latérale ou 2 vaisseaux épicaudiques.

#### III.3.3.1. Comparaison stents actifs versus pontage

##### Description des études retenues

Deux essais randomisés multicentriques ont été identifiés : CARDIA (127) et SYNTAX (128) pour lesquels le recul est de 1 an :

- CARDIA concerne 256 patients diabétiques pluritronculaires tout venant dont 71 % reçoivent des stents actifs CYPHER (SES) et TAXUS (PES).

- SYNTAX essai de non-infériorité concerne 903 patients tout venant implantés de TAXUS (PES) et ayant des lésions tritronculaires *de novo* et/ou avec atteinte du tronc commun gauche (limite de non-infériorité fixée à 6,6 % pour le taux de MACE). Le suivi de l'étude est prévu jusqu'à 5 ans. Les critères de non-inclusion étaient les antécédents de pontage, d'angioplastie, le syndrome coronarien aigu et la chirurgie cardiaque concomitante. La décision de l'éligibilité à l'une des deux techniques avant randomisation était faite par une équipe collégiale de façon consensuelle « heart team conference ». Les scores de risque élevés de ces patients (risque chirurgical : EUROSCORE de 3,8 et risque lié à l'angioplastie : score SYNTAX de 28,4), le nombre élevé de lésions traitées (4,3 lésions dans le groupe stent), le nombre de stents implantés (plus de 4,0 en moyenne par patient) et la longueur des stents implantés (>100 mm pour un tiers des patients) reflètent la gravité et la complexité des lésions à traiter. Enfin, les traitements concomitants diffèrent entre les deux bras avec un pourcentage plus élevé de patients sous bithérapie antiagrégante dans le groupe stenté (72,8 % *versus* 17,2 %,  $p < 0,001$ )

Pour les patients inéligibles à l'une des deux techniques, deux registres ont été mis en place en parallèle de l'essai (644 patients recevant un pontage et 192 une angioplastie)<sup>29</sup>. Dans le registre angioplastie, les lésions sont de gravité moins importantes que celles traitées dans le bras angioplastie de l'essai randomisé (3,1 stents en moyenne par patient et 12,2 % de patients avec un stent >100 mm). Dans le registre pontage, elles sont de gravité équivalente (4,6 stents en moyenne par patient et 33 % de patients avec un stent >100 mm).

Quatre registres rapportent des données en pratique clinique avec CYPHER (SES) et TAXUS (PES) :

- 3 registres unicentriques : Park *et al.* de 1 547 patients avec un suivi à 3 ans (129), Lee *et al.* de 102 patients (84) et Briguori *et al.* de 69 patients (101) avec un suivi à 1 an. Ils rapportent des informations dans le sous-groupe des patients diabétiques pluritronculaires ;
- 2 registres multicentriques : Hannan *et al.* de 9 963 patients avec un suivi à 18 mois (130) et ERACI III de 225 patients avec un suivi à 3 ans (79). Le registre de Hannan *et al.* fournit des données dans le sous-groupe de diabétiques (130).

Les études sont issues de bases de données préexistantes avec un recueil prospectif de patients consécutifs (84,101,129,130), notamment dans les hôpitaux non fédéraux de New York comme cela est décrit dans le registre de Hannan *et al.* Les patients ayant un stent actif du registre ERACI III ont été comparés aux patients recevant un pontage du registre ERACI II (antérieur et similaire dans son protocole à ERACI III) (79) (Tableau 54).

---

<sup>29</sup> L'orientation vers l'angioplastie était liée à des comorbidités (71 %), à l'indisponibilité du greffon (9 %), au refus (6 %) de la chirurgie par le patient (1,5 %) avec un EUROSCORE moyen de 5,8. L'orientation vers la chirurgie était liée à la présence de lésions complexes (71 %), une obstruction complète intraitable (22 %), l'incapacité du patient à suivre la bithérapie antiplaquettaire (1 %) et au refus de l'angioplastie par le patient (0,5 %) avec un score SYNTAX moyen de 37,8.

Les études concernent des patients ayant des lésions traitables, par pontage ou angioplastie (le choix étant laissé à la discrétion du médecin), et localisées sur au moins deux vaisseaux épicaudiques (79,84,130) ou une lésion sur vaisseau principal et branche latérale (84,101). La plupart des patients des études ont un risque chirurgical faible à modéré et l'orientation vers l'angioplastie a été principalement motivée par un risque chirurgical élevé pour les patients concernés. Ne sont pas inclus les antécédents d'angioplastie, de pontage ou de chirurgie cardiaque ; les valvulopathies, les syndromes coronaires aigus de moins de 24 ou 48 heures, la resténose intrastent, l'occlusion chronique totale, la sténose du tronc commun gauche non protégé (79,101,129,130). Les lésions sont moins sévères que celles traitées dans les essais randomisés (de 1,8 à 2,8 stents implantés ; longueur stentée comprise entre 36,2 et 52,9 mm (79,84,101), score SYNTAX 18 (101) et 14 % avec un EUROSCORE élevé (79).

### Effacité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus pontage dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 53)*

– En termes de revascularisation globale sans suivi angiographique programmé

L'essai randomisé SYNTAX rapporte à 1 an un risque significatif 2 fois plus élevé chez les patients ayant un PES comparé à ceux ayant un pontage (RR = 2,29 [1,67-3,14],  $p < 0,0001$ ). Cette différence est plus marquée lorsque la revascularisation est réalisée par geste percutané (11,4 % versus 4,7 %,  $p < 0,001$ ) que lorsqu'elle est faite à l'aide d'un pontage (2,8 % versus 1,3 %,  $p = 0,03$ ) (128).

En pratique clinique, les registres en parallèle de SYNTAX mettent en évidence à 1 an des taux allant dans le même sens que ceux de l'essai sans ajustement (23/191 (12 %) versus 19/633 (3 %), différence statistique non renseignée). Le risque est plus marqué que celui observé dans l'essai malgré des lésions de gravité moindre dans le registre angioplastie comparé à celles retrouvées dans le registre pontage (128).

Le registre de Hannan *et al.* (qui a inclus 33 % de diabétiques) met en évidence des taux de revascularisation globale significativement plus élevés avec SES/PES comparés au pontage après ajustement. Cela correspond à un risque 5,6 fois plus élevé avec les stents actifs comparés au pontage (SES/PES : 28,4 % avec angioplastie et 2,2 % avec pontage ; Pontage : 5,1 % avec angioplastie et 0,1 % avec pontage (130)). L'interprétation des résultats doit être prudente car les groupes stents actifs versus pontage ne sont pas comparables et il n'est pas rapporté de résultats après ajustement ou appariement pour ce critère.

Le registre de Park *et al.* met en évidence un risque significatif de 2,8 [2,1-3,75] après ajustement sur un score de propension (129).

Chez 465 diabétiques de CARDIA suivis à 1 an, ce risque est environ 4 fois plus élevé (7,3 % versus 2 %,  $p = 0,013$ ) (127). Chez les 102 et 69 patients diabétiques suivis dans les registres de Lee *et al.* et de Briguori *et al.*, le risque est également significativement plus élevé avec les stents actifs (SES/PES) comparé au pontage (16,7 % avec angioplastie et 3 % avec pontage ; Pontage : 3 % avec angioplastie) (84) ; RR = 2,05 [1,12-3,75] après ajustement (101)). Dans le registre de Park *et al.*, il est précisé que le risque est plus prononcé pour le sous-groupe des diabétiques de l'étude (chiffres non renseignés) (129).

### Sécurité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus pontage dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 54)*

– En termes de thromboses de stents définies selon l'ARC

L'essai randomisé SYNTAX rapporte des taux comparables de thromboses précoces (non définies par l'ARC) dans le groupe PES et des occlusions symptomatiques des greffons veineux dans le groupe pontage (128).

Dans les registres ERACI III (79) et de Park *et al.* (129), sont rapportés les cas de thromboses certaines ou probables survenues dans le groupe SES/PES (respectivement 8 et 12 cas – parmi les 12 cas : 6 sont sans bithérapie antiagrégante et 8 sont survenus après 1 an). L'incidence cumulée est précisée dans le registre de Park *et al.* (1,1 %) ainsi que durée moyenne du traitement antiagrégant ( $12,1 \pm 8,4$  mois).

– En termes de décès toutes causes et/ou IDM (avec ou sans onde Q)

Les deux essais randomisés SYNTAX (128) et CARDIA (127) ainsi que le registre de Lee *et al.* (84) mettent en évidence un risque à 12 mois compris entre 1,2 et 1,5 non significatif avec les stents actifs (SES/PES) comparé au pontage chez le patient pluritronculaire qu'il soit diabétique ou non. Lorsque les décès sont restreints uniquement à des causes cardiaques, le risque est plus élevé avec le stent actif à la limite de la significativité (RR = 1,75 [0,99-3,08]) dans l'essai SYNTAX (128).

En pratique clinique, les registres en parallèle de SYNTAX mettent en évidence à 1 an des taux de décès et d'IDM plus élevés avec les stents actifs comparés au pontage sans ajustement (respectivement 14/191 (7,3 %) *versus* 16/633 (2,5 %) et 8/191 (4,2 %) *versus* 16/633 (2,5 %), différence non renseignée) (128).

Le registre de Hannan *et al.* qui a procédé à une analyse par sous-groupe (2 et 3 vaisseaux atteints) montre à 18 mois un risque significativement plus élevé avec les stents actifs (SES/PES) comparés au pontage après ajustement chez 9 963 patients ayant un PES (2 vaisseaux : HR = 1,25 [1,04-1,54] ; 3 vaisseaux : HR = 1,41 [1,15-1,69]). Chez les 6 100 patients diabétiques de l'étude, le risque est de 1,2 [0,99-1,45] après ajustement (130).

Le registre de Park *et al.* qui a procédé à une analyse après ajustement sur un score de propension chez 1 547 patients sous SES/PES rapporte un risque à 3 ans de suivi de 0,95 [0,72-1,53]. Chez les 891 diabétiques, le risque est plus élevé avec les stents actifs (SES/PES) comparés au pontage (décès toutes causes HR = 1,88 [0,89-3,97] ; décès de causes cardiaques HR = 1,6 [0,57-4,4]) (129). Le registre ERACI III montre également un risque plus élevé à 3 ans chez les diabétiques comparés aux non-diabétiques quelle que soit la technique administrée qui doit être interprétée en prenant en compte l'absence d'ajustement entre les groupes comparés (HR = 1,33 [0,85-1,85]) (79).

Dans les deux autres registres de Lee *et al.* et Briguori *et al.* ayant suivi 102 et 69 patients diabétiques pluritronculaires, les résultats ne montrent pas de différence à 1 an en termes de décès et IDM. Ils doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif (84,101), de l'absence d'ajustement (84) ou encore des degrés d'exhaustivité et d'exactitude non renseignés (101).

– En termes de d'accident cérébrovasculaire

Les deux essais randomisés, les registres parallèles à SYNTAX (128) et le registre de Lee *et al.* (84) mettent en évidence à 1 an un taux significativement plus élevé d'AVC avec le pontage comparé aux stents actifs (SES/PES : entre 0 et 0,6 % *versus* pontage : entre 2,2 % et 4 %). Il n'est pas précisé si ces AVC étaient létaux ou non. Dans le registre ERACI III, le risque à 3 ans est élevé avec les stents actifs (SES/PES) sans atteindre la significativité statistique (RR = 2,3 [0,6-8,9]). Ce résultat est à interpréter avec prudence car les effectifs sont faibles (7 (3,1 %) *versus* 4 (1,3 %)), les groupes comparés ne sont pas contemporains et aucune méthode d'ajustement n'a été mise en place dans l'étude.

Tableau 53 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) au pontage dans les lésions pluritronculaires

Études		Nbre patients			SES et/ou PES vs pontage (RR/OR/HR/%) Revascularisation globale sans suivi angiographique programmé
Essai randomisé	SYNTAX, 2009 (128)	903	PES	1 an	2,29 [1,67-3,14]*, p < 0,0001
	CARDIA, 2008 (127)	179	SES/PES	1 an	Diabétiques : 7,3 % vs 2,0 %, p = 0,013*
Registre	Hannan <i>et al.</i> , 2008 (130)	9 963	SES/PES	18 mois	Nécessitant une angioplastie : 28,4 % vs 5,1 %, p < 0,001 Nécessitant un pontage : 2,2 % vs 0,1 %
	Park <i>et al.</i> , 2008 (129) ajusté	1 547	SES/PES	3 ans	2,81 [2,11-3,75]
	Lee <i>et al.</i> , 2007 (84)	102	SES/PES	1 an	Diabétiques : 20 % vs 3 % ; p < 0,001*
	Briguori <i>et al.</i> , 2007 (101) ajusté	69	SES/PES	1 an	Diabétiques : 13 (19 %) vs 7 (4,7 %) ; p = 0,001 2,05 [1,12-3,75]

\*n = 891

\*\*cliniquement documentée

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 54 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) au pontage dans les lésions pluritronculaires

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs pontage (RR/HR/%)									
		Décès		Infarctus du myocarde	Accident vasculaire cérébral (AVC)	Thromboses de stents					
		Toutes causes	Causes cardiaques			Certaine	Probable	Possible			
Essai randomisé	SYNTAX, 2009 (128)	903	PES	1 an	1,24 [0,78-1,98]£, NS	1,75 [0,99-3,08]£, p = 0,05	1,46 [0,92-2,33]£, NS	0,25 [0,09-0,67]£ ; p = 0,003	Non définie par ARC		
					1,0 [0,72-1,38]£ ; NS						
	CARDIA, 2008 (127)	179	SES/ PES	1 an	Diabétiques : 3,9 % vs 3,3 %, NS		Diabétiques : 6,2 % vs 5,7 % ; NS	Diabétiques : 0 % vs 2,5 %, p = 0,04	Non renseigné		
					Diabétiques : 10,1 % vs 10,2 %*, NS						
Registre	Hannan <i>et al.</i> , 2008 (130) ajusté	9 963	SES/ PES	18 mois	2 vaisseaux : 1,41 [1,12-1,75]**, p = 0,003 3 vaisseaux : 1,25 [1,04-1,54]**, p = 0,003				Non renseigné		
					2 vaisseaux : 1,25 [1,04-1,54]***, p < 0,001 3 vaisseaux : 1,41 [1,15-1,69]***, p < 0,001 Diabétiques : 1,2 [0,99-1,45]***, p = 0,07						
	Park <i>et al.</i> , 2008 (129) ajusté	1 547	SES/ PES	3 ans	0,95 [0,72-1,53] Diabétiques : 1,88 [0,89-3,97]§	0,95 [0,50-1,81] Diabétiques : 1,59 [0,57-4,43]§			12 (1,1 %) 6 sans AAP et 3 aspirine ≥ 1 an : 8 dont > 2 ans : 3	22	
					0,84 [0,57-1,23]§						
	ERACI III, 2008 (79)	225	SES/ PES	3 ans	0,59 [0,30-1,14], NS		1,0 [0,5-2,05], NS	2,3 [0,6-8,9], NS Diab vs Non-Diab : 1,1 [0,7-1,8]	6	2	2
					Diab vs Non-Diab : 1,33 [0,95-1,85]						
	Lee <i>et al.</i> , 2007 (84)	102	SES/ PES	1 an	Diabétiques : 10 % vs 8 % ; NS		Diabétiques : 8 % vs 2 %, NS	Diabétiques : 0 vs 4 % p = 0,04	Non définie par ARC		
	Briguori <i>et al.</i> , 2007 (101) ajusté	69	SES/ PES	1 an	Diabétiques : 4 (5,9 %) vs 7 (4,7 %), NS	Diabétiques : 4 (5,9 %) vs 5 (3,9 %), NS	Diabétiques : 7 (10 %) vs 12 (8 %), NS	Diabétiques : 0 vs 4 (3,4 %), NS	Non définie par ARC		
					Diabétiques : 0,80 [0,80-1,35] ; 13 % vs 12 %, NS						

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseignée  
 £n = 891 \*n = 251 \*\*2 vaisseaux : n = 7 482 3 vaisseaux : n = 2 481 \*\*\*2 vaisseaux : n = 9 712 3 vaisseaux : n = 7 683 Diabétiques : n = 6 100 §n = 489

### III.3.3.2. Comparaison stents actifs versus stents nus

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus en pratique clinique selon les différents critères retenus*

L'évaluation technologique belge a retenu le registre ONASSIS chez un sous-groupe de 530 patients, suivis à 1, an ayant une maladie de l'artère coronaire gauche. Elle rapporte un taux de revascularisation de la lésion cible sans suivi angiographique programmé de 2,1 % avec le SES comparé à 10,1 % avec les stents nus (réduction du risque de 80 % sans différence statistique renseignée) (35).

Le registre ERACI III rapporte également des données de sécurité à 3 ans comparant les 225 patients sous SES/PES avec les 225 patients du groupe non contemporain de stents nus provenant du registre jumeau ERACI II. Les risques de décès, d'IDM et d'AVC sont respectivement de 1,18 [0,54-2,58], 2,3 [0,9-5,9] et 1,75 [0,5-5,9] sans ajustement prévu dans l'analyse (79).

### III.3.3.3. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans une étude randomisée selon les différents critères retenus*

Un essai randomisé multicentrique issu de 5 centres à forte activité interventionnelle a été identifié (73). Il concerne 60 patients (120 lésions) diabétiques pluritronculaires ayant des lésions *de novo* jugées traitables par angioplastie (sur des vaisseaux natifs différents ou sur des segments coronaires différents du même segment) après consultation d'un comité médical pluridisciplinaire. Les critères de non-inclusion étaient : la resténose, le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, la sténose du tronc commun, le pontage préalable, au moins 2 lésions dans le même segment coronaire ne pouvant être traité par un stent actif (73). Les résultats rapportés concernent uniquement le critère principal de perte tardive. Ils mettent en évidence une supériorité du stent CYPHER comparé à TAXUS chez les 108 patients vivants à 8 mois ( $0,26 \pm 0,4$  versus  $0,5 \pm 0,6$  ;  $p = 0,01$ ) (73). Cet essai randomisé présente un biais méthodologique lié à l'absence de renseignement sur la façon dont les critères ont été évalués risquant de faire apparaître une différence en dehors de l'effet de tout traitement.

### III.3.3.4. Données non comparatives des stents actifs

#### *Description des études retenues*

Les données non comparatives concernent deux registres EVASTENT (93) et ARTS II (94) ayant suivi des patients implantés avec CYPHER à 1 an. Le registre EVASTENT défini dans le chapitre diabétique (III.1.3, p.102) a également analysé le sous groupe de 350 patients diabétiques pluritronculaires. Le registre ARTS II concernent 607 patients pluritronculaires ayant eu au moins une lésion *de novo* sur l'interventriculaire antérieure proximale associée à une branche latérale de l'artère coronaire (diamètre du vaisseau > 1,5 mm). Les critères de non-inclusion dans ARTS II regroupent notamment le syndrome coronarien aigu, la sténose du tronc commun gauche, les antécédents de pontage ou d'angioplastie. Le nombre moyen de stents par patient est de  $3,4 \pm 1,1$  dans le registre ARTS II.

### Efficacité

*CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 55)*

– En termes de revascularisation globale

Le registre ARTS II rapporte des taux de revascularisation globale sans suivi angiographique programmé de 8,4 %. Il est à noter que pour la majorité des patients une angioplastie sera pratiquée (2,1 % reçoivent un pontage) (94). Deux registres comparatifs portant sur des patients moins sélectionnés mettent en évidence des taux plus élevés en termes de revascularisation du vaisseau cible sans suivi angiographique programmé dans le sous-groupe de patients ayant eu un stent actif (entre 20 % (84) et 28,4 % dont 2,2 % avec pontage (130)).

### Sécurité

*CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 56)*

– En termes de thromboses de stents définies selon ARC

Le registre EVASTENT rapporte des cas de thromboses significativement plus élevés chez les diabétiques comparés aux non-diabétiques pluritronculaires après appariement (4,3 % *versus* 3,0 %,  $p = 0,03$ ) (93).

– En termes de décès toutes causes, infarctus du myocarde ou accident cérébrovasculaire

Dans le registre ARTS II, le taux de décès à 1 an est de 6 (1,0 %), IDM avec onde Q 5 (0,8 %) et d'AVC 5 (0,8 %) (94). Les taux à 1 an sont plus faibles que ceux retrouvés dans les registres comparatifs (79,84,130).

Dans le registre EVASTENT, le taux de décès chez les diabétiques pluritronculaires est significativement supérieur à celui des non-diabétiques pluritronculaires après appariement (5,7 % *versus* 3 % ;  $p < 0,001$ ). Le taux de décès de causes cardiaques chez les diabétiques est de 2,1 % sans comparaison rapportée avec les non-diabétiques (93).

Tableau 55 : Données d'efficacité non comparatives concernant CYPHER (SES) dans les lésions pluritronculaires

Études		Nbre patients		SES (RR/HR%) Revascularisation globale sans suivi angiographique programmé
Registre	ARTS II, 2006 (94)	607	SES 1 an	51 (8,4 %) lié au pontage : 13 (2,1 %)

Tableau 56 : Données de sécurité non comparatives concernant CYPHER (SES) dans les lésions pluritronculaires

Études		Nbre patients		SES (RR/%)				Thromboses selon l'ARC		
				Décès Toutes causes	Infarctus du myocarde		AVC	Certaine	Probable	Possible
					Sans onde Q	Avec onde Q				
Registre	ARTS II, 2006 (94)	607	SES 1 an	6 (1,0 %)	23 (3,8 %)	5 (0,8 %)	5 (0,8 %)	Non définie par ARC		
	35 (5,8 %)									
	EVASTENT, 2007 (93)	730	SES 1 an	Diabétiques : 5,7 %, n = 350 Non-diabétiques : 3,0 %, n = 368 p < 0.001				Diabétiques : 4,3 %, n = 350 Non-diabétiques : 3,0 %, n = 368 p = 0.03		

NS : différence statistique entre les groupes comparés non significative  
NR : différence statistique entre les groupes comparés non renseigné

### III.3.3.5. Conclusions dans les lésions pluritronculaires

*Comparaison stents actifs versus pontage* : 2 essais randomisés (avec au total 1 082 patients sous stent actif (CYPHER et TAXUS)) et 6 registres comparatifs (avec au total 12 098 patients) de qualité méthodologique modérée rapportent des données avec un suivi de 1 an à 3 ans. Les patients ont des lésions à risque chirurgical faible à modéré.

Les données d'efficacité sont en faveur du pontage. En effet, le risque de nouvelle revascularisation globale sans suivi angiographique programmé est 2 fois plus élevé avec les stents CYPHER et TAXUS (RR de 2,29 [1,67-3,14]) dans les essais randomisés ; un résultat comparable est retrouvé en pratique clinique après ajustement des groupes comparés (RR = 2,81 [2,11-3,75]).

Concernant les décès et infarctus du myocarde, le risque est également plus élevé avec les stents CYPHER et TAXUS sans atteindre la significativité dans les essais randomisés (RR allant de 1,2 à 1,5). Dans un des essais, le risque de décès de causes cardiaques est à la limite de la significativité (RR = 1,75 [0,99-3,08]). Les registres « en pratique clinique » concernant des patients moins sévères que ceux inclus dans les essais randomisés, rapportent pour certains un risque significativement plus élevé après ajustement et pour d'autres aucune différence.

Quel que soit le type d'études, le risque d'accident vasculaire cérébral est réduit significativement avec les stents actifs comparés au pontage (de 0 à 0,6 % versus 2,2 % à 4 %). Des cas de thromboses définies selon l'ARC sont rapportés avec des taux comparables à ceux observés dans la population globale (incidence cumulée de 1,1 % à 2,7 %).

Quel que soit le type d'études (1 essai et 4 registres), les risques de revascularisation globale, de décès, d'IDM sont plus élevés dans le sous-groupe des diabétiques (au total 7 016 patients) (revascularisation globale sans suivi angiographique programmé : 7,3 % versus 2,0 % ;  $p = 0,013$  et RR de 2,05 [1,12-3,75] après ajustement ; décès et IDM : RR de 1,2 [0,99-1,45] à 1,89 [0,89-3,97]).

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : les résultats proviennent d'un registre de 530 patients d'une évaluation technologique de 2007 et d'un registre de 225 patients sous stent actif (CYPHER et TAXUS) suivis à 1 et 3 ans. Les données de mauvaise qualité méthodologique montrent une réduction du risque de nouvelle revascularisation sans suivi angiographique programmé de 80 % à 1 an. En termes de sécurité (décès, infarctus du myocarde et accidents cérébrovasculaires), aucune différence n'est à noter entre les groupes comparés mais les limites méthodologiques sont importantes (groupes non contemporains, absence d'ajustement).

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : 1 essai chez 120 diabétiques ayant des lésions *de novo* pluritronculaires met en évidence à 8 mois une perte tardive significativement en faveur de CYPHER (différence de -0,24 ;  $p = 0,01$ ).

*Données non comparatives* : 2 registres non comparatifs (avec au total 1 337 patients) rapportent des données avec un suivi de 1 an. Les données montrent des taux plus faibles que ceux retrouvés avec CYPHER dans les études comparatives en termes de sécurité (décès, infarctus et accidents cérébrovasculaires). Elles confirment également un risque plus élevé chez les patients diabétiques comparé aux non-diabétiques (décès : 5,7 % versus 3 %  $p = 0,03$  ; thromboses : 4,3 % versus 3 %,  $p < 0,001$ ).

Aucune donnée concernant les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

### III.3.4. Sténose du tronc commun gauche non protégé

On parle d'une sténose du tronc commun gauche non protégé lorsque la maladie concernant le tronc commun n'a pas été préalablement traitée par pontage sur au moins une branche principale (IVA antérieure ou artère circonflexe gauche).

#### III.3.4.1. Comparaison stents actifs versus pontage

##### Efficacité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus pontage en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 57)*

– En termes de revascularisation de la lésion cible

Le registre MAIN COMPARE (2008) indépendant, multicentrique, coréen, compare 784 patients consécutifs ayant un SES/PES à un groupe non contemporain de 1 138 patients ayant eu un pontage sur un tronc commun gauche non protégé. L'orientation vers l'angioplastie était à l'appréciation du patient ou du médecin ou lorsque le risque chirurgical était élevé (le suivi angiographique doit être justifié). Ont été exclus les antécédents de pontage, la chirurgie valvulaire ou aortique concomitante, le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, le choc cardiogénique (131). Le nombre moyen de stents par patient est de  $1,2 \pm 1,0$  et le nombre moyen de greffons posé  $2,5 \pm 1,0$ . Après appariement sur un score de propension (396 patients dans chaque groupe), le risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible à 3 ans avec les stents actifs *versus* pontage est de 2,98 [1,15-7,75] ;  $p < 0,001$  (pas de pourcentages renseignés, le suivi angiographique devant être justifié) (131).

– En termes de revascularisation globale

Le sous-groupe (prévu au protocole) de l'essai randomisé SYNTAX de 357 patients (39,5 %) ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé isolée ou associée à 2 ou 3 vaisseaux traitée par un PES montre un taux de revascularisation globale plus élevé avec le stent actif comparé au pontage (11,8 % *versus* 6,5 % sans suivi angiographique programmé,  $p = 0,02$ ).

##### Sécurité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus pontage dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 58)*

– En termes de décès, IDM, AVC

Chez les 49 patients ayant une sténose isolée de l'essai SYNTAX traitée par un PES, les taux sont comparables entre les groupes (décès+IDM+AVC : 9,6 % *versus* 10,2 %). Ces résultats sont exploratoires car l'analyse en sous-groupe du tronc commun isolé n'était pas prévue au protocole de l'essai.

Le registre MAIN COMPARE ne met pas en évidence de différence à 3 ans entre les 396 patients appariés ayant un stent actif SES/PES et ceux recevant un pontage (HR 1,40 [0,88-2,22]).

### *Efficacité et sécurité*

Chez les 49 patients ayant une sténose isolée de l'essai SYNTAX traitée par un PES, les sténoses du tronc commun isolées sont en faveur des stents actifs comparés au pontage en termes d'événements cardiaques majeurs (décès+IDM+AVC+revascularisation globale : 7,1 % *versus* 8,5 % ; différence statistique non renseignée). À l'inverse, les sténoses du tronc commun associées à des lésions de deux ou trois branches sont défavorables en termes d'événements cardiaques majeurs (décès + IDM + AVC + revascularisation globale : 19,3 % *versus* 15,4 %). Ces résultats sont exploratoires car les analyses en sous-groupes des sténoses isolées ou associées à des lésions pluritronculaires n'étaient pas prévues au protocole de l'essai.

Tableau 57: Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) au pontage dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études		Nbre patients		SES et/ou PES vs pontage (HR)	
				Target Lesion Revascularisation sans suivi angiographique programmé (TLR)	
Registre	MAIN COMPARE, 2008 (131) apparié	396	SES/PES 3 ans	2,98 [1,15-7,75] p < 0 ; 001	

Tableau 58 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) au pontage dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études		Nbre patients		SES et/ou PES vs pontage (HR)					
				Décès toutes causes	Infarctus du myocarde avec onde Q	AVC	Thromboses de stents selon l'ARC		
							Certaine	Probable	Possible
Registre	MAIN COMPARE, 2008 (131) apparié	396	SES/PES 3 ans	1,36 [0,80-2,30], NS			Non renseignée		
				1,40 [0,88-2,22], NS					

### III.3.4.2. Comparaison stents actifs versus stents nus

#### Description des études retenues

L'essai randomisé unicentrique australien de Erglis *et al.*, paru en 2007, a inclus 53 patients symptomatiques bons candidats au pontage traités d'une sténose du tronc commun gauche non protégé par TAXUS (PES) avec un suivi angiographique à 6 mois. Aucun critère de restriction n'est mentionné ; le nombre moyen de stents implantés est de  $1,02 \pm 0,14$  ; la longueur et le diamètre moyen des vaisseaux étaient respectivement de  $11,6 \pm 4,1$  mm et  $3,38 \pm 0,63$  mm (70). Cet essai randomisé présente des limites méthodologiques liées à l'absence de :

- détails de la méthode de randomisation employée ;
- renseignements sur la façon dont les critères ont été évalués risquant de faire apparaître une différence en dehors de l'effet de tout traitement.

Le registre multicentrique chinois de Gao *et al.*, paru en 2008, concerne 220 patients suivis 15 mois consécutifs ayant eu un pontage ou une angioplastie. Dans cette étude sont comparés des patients ayant reçu un SES ou un PES dans un centre comparé à un groupe contrôle historique issus de 23 centres. N'ont pas été inclus les syndromes coronaires antérieurs à 7 jours, les dissections sur la localisation ostiale de la sténose induites par le cathéter ou les dissections induites par le stenting des artères principales. Le choix de la stratégie et du type de stent étaient laissés à l'appréciation du médecin (80).

À ces données, s'ajoutent celles de l'évaluation technologique du KCE qui a retenu le registre de Bologne chez un sous-groupe de 311 patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé suivi à 14 mois. Aucune donnée spécifique aux critères de jugement retenus pour cette évaluation n'y est rapportée (35).

#### Efficacité

*TAXUS (PES) versus stents nus dans une étude randomisée selon les différents critères retenus (tableau 59)*

- En termes de revascularisation de la lésion cible

Les résultats de l'essai fournissent à 6 mois, un risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible avec le PES comparé aux stents nus (RR = 0,12 [0,02-0,91] ou 1 (2 %) *versus* 8 (16 %) ;  $p = 0,014$  avec suivi angiographique programmé). La différence de perte tardive est aussi en faveur du PES (0,22 *versus* 0,60 ;  $p < 0,0001$ ) (70).

#### Sécurité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) versus stents nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 60)*

- En termes de décès, IDM, AVC, thromboses de stents

Les données de sécurité, en particulier décès de causes cardiaques et IDM avec onde Q, ne rapportent pas de différence à 6 mois dans l'essai (décès cardiaques : 1 *versus* 0 ; IDM avec onde Q : 1 *versus* 1) (70).

Le registre en pratique clinique de Gao *et al.* met en évidence à 15 mois chez 220 patients ayant un stent actif SES/PES des taux de mortalité significativement plus bas comparés aux 24 patients ayant un stent nu (1 (0,5 %) *versus* 11 (4,9 %) ;  $p = 0,004$ ) (80). Il est précisé que les résultats du taux d'événements cardiaques majeurs après ajustement ne varient pas des résultats bruts. Les taux de thromboses rapportées selon l'ARC dans le registre ne montrent pas de différence à 15 mois (2 (0,9 %) *versus* 5 (2,2 %)). L'interprétation des résultats doit être prudente en l'absence d'ajustement entre les groupes comparés non contemporains et en raison des faibles degrés d'exactitude et d'exhaustivité (80)

Les résultats de la méta-analyse concernent le taux d'événements cardiaques majeurs à 10 mois en moyenne (critère non retenu pour cette évaluation) (132).

#### III.3.4.3. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans une étude randomisée selon les différents critères retenus*

Un essai randomisé **non publié**<sup>30</sup> ISAR LEFT MAIN germanique bicentrique compare le SES au PES chez 607 patients traités pour une sténose du tronc commun gauche non protégé (133). Les critères de non-inclusion regroupent le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, la resténose intrastent, un diamètre de vaisseau supérieur à 4,5 mm et une chirurgie programmée dans les 6 mois. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes sur tous les critères de jugement de l'étude :

- Revascularisation de la lésion cible avec suivi angiographique programmé à 2 ans : 6,5 % *versus* 7,8 % ;
- Thromboses certaines/probables à 2 ans : 0,3 % *versus* 1 % ;
- Décès à 1 an : 5 % *versus* 6,6 % ;
- IDM à 1 an : 5 % *versus* 4,6 % ;
- AVC à 1 an : 1,7 % *versus* 0 %.

---

<sup>30</sup> Cet essai a fait l'objet d'une publication qui a été portée à la connaissance de la HAS à l'issue de l'évaluation : Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, *et al.* Paclitaxel- *Versus* Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53(19) : 1760-1768.

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 59 : Données d'efficacité comparant TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études	Nbre patients			PES vs nus (RR%/moyenne)	
				Target Lesion Revascularisation avec suivi angiographique programmé (TLR)	Perte tardive (mm)
Essai randomisé Erglis <i>et al.</i> , 2007 (70)	53	PES	6 mois	1 (2 %) vs 8 (16 %) 0,12 [0,02 0,91], p = 0,014	0,22 ± 0,22 vs 0,60 ± 0,33 p < 0,001

Tableau 60 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs nus (RR/%)						
		Décès		Infarctus du myocarde récurrent		Thromboses de stents selon l'ARC		
		Toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde	Certaine	Probable	Possible
Essai randomisé Erglis <i>et al.</i> , 2007 (70)	53 PES 6 mois	1 (2 %) vs 1 (2 %) 0,94 [0,06 14,7], NS	1 (2 %) vs 0 1,89 [0,06 55,0], NS	1 (2 %) vs 1 (2 %)	1 (2 %) vs 1 (2 %)	0 vs 0		
Registre Gao <i>et al.</i> , 2008 (80) ajusté sur le MACE	220 SES/PES 15 mois		1 (0,5 %) vs 11 (4,9 %) p = 0,004	10 (4,5 %) vs 5 (2,2 %) NS		1 (0,5 %) vs 1 (0,4 %) NS	0 vs 4 (1,8 %) NS	1 (0,5 %) vs 0

#### III.3.4.4. Données non comparatives des stents actifs

##### Description des études retenues

Trois registres rapportent des données non comparatives avec un recul allant de 9 mois à 3 ans :

- le registre German CYPHER multicentrique allemand sponsorisé par la firme limité au sous-groupe de 200 patients consécutifs traité par au moins un stent CYPHER (SES) pour une sténose du tronc commun gauche sans restriction sur les critères d'inclusion et le suivi est complet (95). Dans le sous-groupe, un groupe de 82 patients ayant une sténose non protégée est comparé aux 188 ayant une sténose protégée sans ajustement prévu (les patients ayant une sténose protégée sont plus à risque de resténose car plus souvent diabétiques, plus d'antécédents d'IDM, de resténose intrastent, de stents de petit diamètre posés) ;
- le registre américain unicentrique de 63 patients en 2008 issus du suivi des patients consécutifs ayant eu une angioplastie à l'exclusion des syndromes coronaires aigus. Le choix des stents CYPHER ou TAXUS (SES/PES) est considéré comme la seule alternative car les patients sont à haut risque chirurgical ou refusent le pontage (90). Le nombre moyen de stents par patient est de  $2,9 \pm 1,7$  mm.
- le registre FRIEND français multicentrique à recueil prospectif sponsorisé par la firme de 151 patients consécutifs ayant un stent TAXUS (PES) à l'exclusion des vaisseaux de diamètre  $< 2,5$  mm ou  $> 4,5$  mm, de la resténose intrastent, du syndrome coronarien aigu, du choc cardiogénique (89).

La méta-analyse de Biondi-Zoccai *et al.*, parue en 2008, a procédé à une revue exhaustive de la littérature jusqu'en 2006 incluant 17 études non randomisées de plus de 20 patients et suivis plus de 6 mois. Elle a retenu, jusqu'en 2006, 8 études non comparatives s'intéressant à 1 278 patients ayant un SES/PES (132).

##### Efficacité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS(PES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 61)*

- En termes de revascularisation de la lésion cible

Entre 10 et 12 mois, les taux de revascularisation de la lésion cible avec suivi angiographique programmé sont compris entre 2 % chez les 151 patients du registre FRIEND (89) et 19 % chez les 63 patients du registre de Kim *et al.* (90).

- En termes de revascularisation globale

Deux registres rapportent un taux de revascularisation globale à 10 mois de 21 % chez les 63 patients du registre de Kim *et al.* (90) et de 18,6 % chez les 64 patients ayant complété le suivi à 3 ans dans le registre German CYPHER. Les 64 patients présentent un taux de revascularisation similaire aux 95 patients ayant une sténose protégée (18,6 % versus 20,8 %) (95). Le pontage représente entre 3,1 et 5,1 % des revascularisations à 3 ans.

- En termes de perte tardive

Entre 9 et 10 mois, la perte tardive est comprise entre  $0,30 \pm 0,70$  mm chez les 63 patients du registre de Kim *et al.* (90) et  $0,40 \pm 0,75$  chez les 151 patients du registre FRIEND (89).

##### Sécurité

*CYPHER (SES) et/ou TAXUS(PES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 62)*

– En termes de thromboses définies selon l'ARC

Seul le registre de Kim *et al.* rapporte des données, avec un cas de thrombose précoce sur les 63 patients inclus (90).

– En termes de décès

À 10 mois en moyenne, les taux de mortalité retrouvés dans la méta-analyse de Biondi-Zoccai *et al.*, le registre FRIEND et de Kim *et al.* sont de l'ordre de 5,5 % [3,4-7,7] (89,90,132). La méta-analyse met en évidence un taux plus élevé de 12 % [7,5-16,6] chez les 159 patients ayant un haut risque chirurgical comparé à un taux de 4,8 % [1,6-8,0] chez les 198 à faible risque chirurgical (132).

À 3 ans, le registre German CYPHER rapporte des taux de mortalité moins élevés dans les sténoses non protégées (14,5 %) comparé aux sténoses protégées (19,0 %) sans différence significative (95).

– En termes d'IDM

Le taux d'IDM retrouvé dans la méta-analyse de Biondi-Zoccai au décours de l'hospitalisation est de l'ordre de 2,5 % [1,2-3,8] (132). Elle met en évidence un taux plus élevé de 3,0 % [0-6,1] chez les 159 patients ayant un haut risque chirurgical comparé à un taux de 1,3 % [0-3] chez les 198 patients à faible risque chirurgical (132). À 1 an, le taux d'IDM avec onde Q retrouvé dans le registre FRIEND (89) est comparable (1,3 %). À 3 ans, le registre German CYPHER rapporte des taux d'IDM significativement moins élevés dans les sténoses non protégées (0 %) comparé aux sténoses protégées (7,8 %,  $p = 0,03$ ) (95).

– En termes d'AVC

À 3 ans, le registre German CYPHER rapporte des taux d'AVC significativement moins élevés dans les sténoses non protégées (3,4 %) comparé aux sténoses protégées (7,8 %) sans différence significative (95).

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 61 : Données d'efficacité concernant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études	Nbre patients	En mois	SES et/ou PES vs nus (%/moyenne)			
			Revascularisation globale	Target Lesion Revascularisation avec suivi angiographique programmé (TLR)	Perte tardive (mm)	
Registre German CYPHER Registry, 2007 (95)	200	SES vs 82 protégé	6*	10,7 % vs 12,2 %		
			36**	18,6 % vs 20,8 %		
	151	PES	12		3 (2,0 %)	0,40 ± 0,75
Kim <i>et al.</i> , 2008 (90)	63	SES/PES	10	7 (21 %)	12 (19 %)	0,30 ± 0,70

Tableau 62 : Données de sécurité concernant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

Études	Nbre patients	En mois	SES et/ou PES vs nus (%)							
			Décès		Infarctus du myocarde		Accident vasculaire cérébral (AVC)	Thromboses de stents selon l'ARC		
			toutes causes	Causes cardiaques	Avec onde Q	Sans onde Q		Certaine	Probable	
Méta-analyse Biondi-Zoccai <i>et al.</i> , 2008 (132)	1 278	SES/PES	10	5,5 % [3,4-7,7]* Faible risque chir** : 4,8 % [1,6-8,0] Haut risque chir** : 12 % [7,5-16,6]		À l'hôpital : 2,5 % [1,2-3,8] Faible risque chir** : 3,0 % [0-6,1] Haut risque chir** : 1,3 % [0-3]		Non renseigné		
Registre German CYPHER Registry, 2007 (95)	200	SES Non protégé vs 82 protégé	6\$	7,4 % vs 3,4 % ; NS		0 vs 7,8 % ; p = 0,03		0 vs 1,8 %, NS 3,4 % vs 7,8 %, NS	Non renseigné	
			32\$	14,5 % vs 19,0 % ; NS						
		6\$\$	7,4 % vs 5,9 % ; NS 14,8 % vs 24,6 % ; NS							
FRIEND, 2009 (89)	151	PES	12	6 (4 %)	3 (2 %)	3 (1,3 %)	3 (2 %)		Non définie par ARC	
Kim <i>et al.</i> , 2008 (90)	63	SES/PES	10	3 (5 %)	2 (3 %)	0	7 (11 %)		≤ 1 mois : 1 (0,6 %)	

\*n = 996 \*\*n = 260 avec suivi angiographique optionnel

La méta-analyse de Biondi-Zoccai rapporte un taux de MACCE DES vs pontage : OR = 0,34 [0,16-0,71], p = 0,004 et MACCE DES vs pontage : OR = 0,46 [0,24-0,90], p = 0,02

\$n = 198 \$\$n = 159

III.3.4.5. *Conclusions dans la sténose du tronc commun gauche non protégé*

*Comparaison stents actifs versus pontage* : sont concernés le sous-groupe de l'essai randomisé SYNTAX concernant 357 patients suivis à 1 an et un registre en pratique clinique de 396 patients appariés implantés de CYPHER ou TAXUS suivis à 3 ans. Les données d'efficacité sont en faveur du pontage (risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible sans suivi angiographique programmé à 3 ans actifs versus pontage de 2,98 [1,15-7,75]). Il n'y a pas de différence en termes de sécurité de 1 à 3 ans (décès, infarctus et accidents cérébrovasculaires). Les patients ont des lésions à risque chirurgical faible à modéré. Une analyse en sous-groupe restreinte aux sténoses isolées de l'essai SYNTAX (49 patients) montre un taux d'événements cardiaques majeurs en faveur des stents actifs (7,1 % versus 8,5 %, différence statistique non renseignée).

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : sont concernés un essai randomisé et un registre en pratique clinique concernant 53 patients et 220 patients implantés de CYPHER ou TAXUS suivis de 6 à 15 mois. Dans l'essai, la réduction de revascularisation de la lésion cible avec un suivi angiographique programmé est de 88 %,  $p = 0,014$ . La différence de perte tardive à 6 mois est en faveur de CYPHER ou TAXUS (0,38 ;  $p < 0,0001$ ). Les données de sécurité (décès cardiaque, IDM avec onde Q) ne montrent pas de différence, excepté dans le registre où est rapportée une surmortalité à 15 mois dans le groupe recevant des stents nus (0,5 % versus 4,9 % ;  $p = 0,004$ ). Les cas de thromboses rapportés dans le registre ne montrent pas de différence à 15 mois (0,9 % versus 2,2 %). Les résultats du registre sont à interpréter avec prudence du fait, notamment, des groupes comparés non contemporains et de l'absence de méthode d'ajustement.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : un essai non publié ayant inclus 607 patients ne montre pas de différence de 1 à 2 ans entre CYPHER et TAXUS en termes d'efficacité et de sécurité (revascularisation avec suivi angiographique programmé, décès, infarctus du myocarde, thromboses de stents).

*Données non comparatives* : sont concernés une méta-analyse regroupant 1 278 patients suivis en moyenne 10 mois et trois registres de 414 patients au total avec un recul de 10 à 36 mois. Ce sont les seules données qui fournissent des résultats concernant la revascularisation globale avec un suivi angiographique programmé pour les stents CYPHER et TAXUS (taux d'environ 20 % entre 10 à 36 mois). À 10 mois en moyenne, les taux de mortalité retrouvés sont de l'ordre de 5,5 % [3,4-7,7] avec un taux plus élevé chez les patients à haut risque chirurgical (12 %). Les taux d'IDM sont de l'ordre de 2,5 % [1,2-3,8]. Un registre (comparant 82 patients avec une sténose protégée à 100 patients avec une sténose non protégée) met en évidence à 3 ans des taux de revascularisation sans suivi angiographique obligatoire, de mortalité et d'AVC similaires ainsi que des taux d'infarctus significativement moins élevés (0 % versus 7,8 %,  $p = 0,03$ ).

Dans l'ensemble, les données sont de qualité méthodologique modérée.

Aucune donnée concernant les stents ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée.

### III.3.5. Lésions de bifurcation

Les lésions de bifurcation localisées à un point de bifurcation qui concerne une branche coronaire principale et/ou une branche latérale contiguë de diamètre de plus de 2 mm.

#### III.3.5.1. Comparaison entre stents actifs

*CYPHER (SES) versus TAXUS (PES) dans une étude randomisée selon les différents critères retenus*

L'essai randomisé de Pan *et al.* concerne des patients ayant une bifurcation nécessitant une angioplastie chez 205 patients suivis à 2 ans avec un diamètre du vaisseau atteint  $\geq 2,5$  mm et une longueur de lésion d'environ 20 mm (71). Il montre un risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée significativement diminué avec le SES comparé au PES (RR = 0,30 [0,10-0,90]). La perte tardive est à 8 mois également en faveur du SES (différence de -0,29 sur le vaisseau principal ;  $p = 0,03$  et de -0,16 ou  $0,20 \pm 0,36$  versus  $0,36 \pm 0,59$  sur la branche principale ;  $p = 0,06$ ). Les données de sécurité concernent un petit nombre de patients, ne rapportent pas de différence entre les deux stents (décès toutes causes : 2 versus 3 et IDM 0 versus 1) (71). Les résultats doivent être interprétés en prenant en compte un risque élevé de biais méthodologiques pouvant faire apparaître une différence en dehors de l'effet de tout traitement (méthode de randomisation et d'évaluation des critères non renseignés).

#### III.3.5.2. Données non comparatives des stents actifs

*CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus*

Le registre ARTS II concerne 607 patients pluritronculaires ayant eu au moins une lésion *de novo* sur l'interventriculaire antérieure proximale associée à une branche latérale de l'artère coronaire (diamètre du vaisseau  $> 1,5$  mm). Ce registre s'est intéressé à comparer à 1 an deux sous-groupes de patients 324 avec et 283 sans bifurcation (94). Les deux groupes ne sont pas comparables et aucune méthode d'ajustement n'a été prévue. Les données d'efficacité (revascularisation globale sans suivi angiographique programmé) et de sécurité (décès, IDM et AVC) ne montrent pas de différence entre les deux sous-groupes.

#### III.3.5.3. Conclusions dans les lésions de bifurcation

Aucune étude ne compare les stents actifs aux stents nus. Les données analysées concernent une comparaison CYPHER et TAXUS (205 patients) et un registre non comparatif intéressant CYPHER (324 patients), avec un recul allant de 1 à 2 ans.
---

### III.3.6. Sténose de greffons veineux

Ce sont des lésions localisées sur un greffon veineux d'un vaisseau coronaire, greffon implanté suite à un pontage coronarien.

#### III.3.6.1. Comparaison stents actifs versus stents nus

##### Description des études retenues

Un essai randomisé unicentrique belge et indépendant DELAYED RRISC compare 38 patients sous CYPHER (SES) à 37 sous stent nu ayant une ou plusieurs lésions *de novo* localisées sur un ou plusieurs greffons veineux sur une période de 3 ans de suivi (72). Ne sont pas inclus les syndromes coronaires aigus de moins de 7 jours, les fractions d'éjection < 25 %, l'occlusion totale, la sténose distale et les antécédents de brachythérapie. L'âge du greffon est d'environ  $12 \pm 5$  ans et 24 % des patients ont plus de 2 greffons veineux traités par un SES. Le nombre moyen de stents par patient est de  $1,5 \pm 0,7$  versus  $1,6 \pm 0,7$  (différence non significative). Cet essai randomisé présente un biais méthodologique lié à l'absence de renseignement sur la façon dont les critères ont été évalués risquant de faire apparaître une différence en dehors de l'effet de tout traitement.

Trois registres, parus en 2008, ont été construits à partir de bases de données prospectives préexistantes de suivi jusqu'à 3 ans de patients recevant une angioplastie dans les centres concernés :

- deux registres américains : registre unicentrique de Okabe *et al.* (81) et registre bicentrique de Ramana *et al.* (100) portant sur 138 et 144 patients pour lesquels le choix du type de stent (CYPHER ou TAXUS) était à l'appréciation du médecin. L'âge des greffons est de  $10,5 \pm 6,8$  ans et 11,5 ans ; le nombre de stents actifs implantés par patient de  $1,30 \pm 0,7$  et 1,47 respectivement. Il est à noter que dans le registre de Okabe *et al.*, les groupes comparés ne sont pas contemporains ;
- le registre REAL italien multicentrique fournit une analyse du sous-groupe de 72 patients ayant des lésions post pontage *de novo* traités par CYPHER (SES) ou TAXUS (PES). L'âge du greffon est de  $9 \pm 2$  ans et le nombre de stents actifs par patient de  $1,33 \pm 0,7$  (134).

À ces données, s'ajoutent celles de l'évaluation technologique du KCE qui a retenu le registre SECURE chez un sous-groupe de 252 patients ayant des lésions sur greffons traitées par SES et suivis à 8 mois. Aucune donnée spécifique aux critères de jugement retenus pour cette évaluation n'y est rapportée (35).

##### Efficacité

*CYPHER ou TAXUS (SES/PES) versus stents nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 63)*

- En termes de revascularisation de la lésion cible

L'essai DELAYED RRISC (72), les registres REAL (134), de Ramana *et al.* (100) et d'Okabe *et al.* (81) ne montrent pas de différence à 1 an entre SES/PES et les stents nus concernant le taux de revascularisation de la lésion cible (24 % versus 30 % ; 3,9 % versus 7,4 % ; 7 % versus 14 % et 9 % versus 6 % respectivement). Le registre d'Okabe *et al.* présente un fort risque de biais en raison des groupes non contemporains et de l'absence de méthode d'ajustement.

Chez les 75 patients de l'essai randomisé, le risque de 6 mois à 3 ans est plus élevé avec le SES comparé avec les stents nus mais n'atteint pas la significativité (RR = 2,27 [0,64-8,13]) (72). L'essai est la seule étude pour laquelle le suivi angiographique est programmé comparé aux 3 autres registres identifiés.

Le résultat de l'essai n'est pas retrouvé chez les 318 patients du registre de Ramana *et al.* où les taux après 6 mois sont de 5 (4 %) *versus* 16 (9 %) avec le SES *versus* le stent nu (100). Néanmoins, ce registre a de fortes limites méthodologiques en raison de l'absence de méthode d'ajustement renseignée pour ce critère et de l'absence d'un protocole standardisé de recueil des données dans l'étude.

### Sécurité

*CYPHER ou TAXUS (SES/PES) versus stents nus dans les études randomisées et en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 64)*

– En termes de thromboses de stents selon ARC

L'essai DELAYED RRISC rapporte 5 cas de thromboses certaines et probables très tardives avec le SES alors qu'aucun cas n'a été mis en évidence avec les stents nus. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes comparés sur la prise effective du traitement antiagrégant plaquettaire (50 % des patients ont une bithérapie à la fin du suivi de l'étude) (72). Dans le registre d'Okabe *et al.*, 1 cas de thrombose précoce est survenu avec les deux stents (81).

– En termes de décès

L'essai DELAYED RRISC met en évidence un risque significativement plus élevé à 3 ans avec les SES comparé aux stents nus (11 (29 %) *versus* 0 ;  $p < 0,001$ ) (72). À l'inverse, chez les patients du registre de Ramana *et al.* après ajustement à 3 ans, le risque est diminué de façon significative (8 (6 %) *versus* 21 (12 %) ;  $p = 0,04$ ) (100). Les limites méthodologiques de ce registre doivent être prises en compte dans l'interprétation du résultat.

Les résultats des autres registres ne montrent pas de différence à 1 an (81,134).

– En termes d'infarctus du myocarde

Le risque d'IDM avec le SES comparé aux stents nus n'atteint pas la significativité entre 1 et 3 ans (essai DELAYED RRISC (7 (18 %) *versus* 2 (5 %) (72) ; registre REAL : RR = 1,47 [0,47-4,66] après ajustement (134) ; avec onde Q : 2 *versus* 1 (100)). Le registre de Ramana *et al.*, de plus faible niveau méthodologique, ne montre pas de différence à 3 ans (100).

### III.3.6.2. Données non comparatives des stents actifs

*CYPHER (SES) en pratique clinique selon les différents critères retenus (Tableau 65)*

Le registre German CYPHER multicentrique germanique sponsorisé par la firme rapporte une analyse comparant un sous-groupe de patients porteurs de greffons veineux traités par le SES comparé à un sous-groupe de patients porteurs de lésions d'artères coronaires natives (96).

Les résultats montrent après ajustement à 6 mois, un risque de décès toutes causes non significatif et un risque d'IDM environ 3 fois plus élevé de façon significative chez les 344 patients porteurs d'un greffon veineux comparé aux 6 411 patients non porteurs (OR = 1,31 [0,54-3,18] et OR = 2,71 [1,31-5,62] respectivement) (96).

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 63 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose de greffons veineux

Études		Nbre patients		SES et/ou PES vs nus (RR/HR/%) Target Lesion Revascularisation (TLR) majoritairement sans suivi angiographique programmé
Essai randomisé	DELAYED RRISC, 2007 (72)	38	SES 3 ans	9 (24 %) vs 11 (30 %), NS de 6 mois à 3 ans : 2,27 [0,64-8,13], NS
	REAL, 2008 (134) ajusté sur le MACE	72	SES/PES 1 an	3,9 % vs 7,4 % ; NS
Registre	Ramana <i>et al.</i> , 2008 (100)	138	SES 3 ans	10 (7 %) vs 24 (14 %)** ; NS ≥ 6 mois : 5 (4 %) vs 16 (9 %) ; p = 0,04
	Okabe <i>et al.</i> , 2008 (81) ajusté sur le MACE	144	SES/PES 1 an	13 (9 %) vs 26 (8 %) ; NS

Tableau 64 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose de greffons veineux

Études	Nbre patients	SES et/ou PES vs nus (RR/RA/%)						
		Décès		Infarctus du myocarde avec et sans onde Q	Thromboses de stents selon l'ARC			
		toutes causes	Causes cardiaques		Certaine	Possible		
Essai randomisé	DELAYED RRISC (72)	38	SES	3 ans	29 % [14 %-45 %] 21,42 [1,31-351,48]  < 6 mois : 1,95 [0,07-56,32]		7 (18 %) vs 2 (5 %), NS 3,4 [0,8-15,4]  < 6 mois : 2,92 [0,32-26,83]	≥ 1 an : 2 (5 %) vs 0  ≥ 1 an : 3 vs 0
Registre	REAL., 2008 (134) ajusté	72	SES/PES	1 an	2,7 % vs 4,2 %, NS 0,58 [0,13-2,60]		7,6 % vs 4,9 %, NS 1,47 [0,47-4,66]	Non renseignée
	Ramana <i>et al.</i> , 2008 (100) ajusté	138	SES	3 ans	8 (6 %) vs 21 (12 %) ** ; p = 0,04	4 (3 %) vs 10 (6 %)** , NS	7 (5 %) vs 16 (9 %)** , NS	Non renseignée
	Okabe <i>et al.</i> , 2008 (81)	144	SES/PES	1 an	13 (9 %) vs 40 (12 %), NS		2 vs 1, NS	< 1 an : NS 2 (1 %) vs 4 (1 %),

\*avant et après ajustement, MACE inchangé

\*\*n = 141

Tableau 65 : Données d'efficacité et sécurité de CYPHER (SES) à 6 mois dans le sous-groupe des patients ayant eu une sténose de greffons veineux du registre German CYPHER

Étude	Nombre patients	SES (OR)			
		Décès à 6 mois		Infarctus du myocarde (IDM)	Thromboses de stents selon ARC
		Toutes causes	Causes Cardiaques		
Registre German CYPHER (96) ajusté	Avec greffons 344 Sans greffons 6 411	1,31 [0,54-3,18]		2,71 [1,31-5,62], p = 0,008	Non renseigné

*III.3.6.3. Conclusions dans la sténose de greffons veineux*

*Comparaison stents actifs versus stents nus* : au total sont concernés un essai randomisé de 38 patients ayant CYPHER suivis 3 ans et trois registres concernant 354 patients au total implantés de CYPHER ou TAXUS suivis de 1 à 3 ans. Aucune différence n'a été mise en évidence avec les stents nus jusqu'à 1 an en termes de revascularisation de la lésion cible sans suivi angiographique programmé. Après 1 an, il semble y avoir un risque plus élevé comparé aux stents nus sans que la significativité statistique soit atteinte (RR = 2,27 [0,64-8,13] avec suivi angiographique programmé). Concernant la sécurité (décès, infarctus du myocarde IDM et thromboses de stents), les résultats provenant d'études de qualité méthodologique modérée, tendent à montrer un risque plus élevé avec les stents CYPHER et TAXUS entre 1 et 3 ans (RR de 1,5 [0,5-4,7] à 3,4 [0,8-15,4]) sans que la significativité soit atteinte à l'exception de la mortalité dans l'essai randomisé (29 % versus 0 % ;  $p < 0,001$ ).

*Données non comparatives* : concernant la sécurité, un risque plus élevé avec la sténose de greffons veineux se retrouve à 6 mois dans un registre qui compare 344 patients porteurs de lésions post pontage à 6 411 patients non porteurs après ajustement (décès 1,3 [0,5-3,2] ; IDM 2,7 [1,3-5,6]).

### III.4. Discussion et conclusions par sous-groupe

Les données concernent les stents CYPHER et TAXUS. Aucune donnée concernant les stents actifs ENDEAVOR ou XIENCE/PROMUS n'a été identifiée parmi les données sélectionnées.

#### III.4.1. Comparaison avec le traitement médicamenteux

*Conclusion de l'analyse de la littérature* : parmi les études retenues, aucune donnée comparant les stents actifs au traitement médicamenteux n'a été identifiée.

Les données analysées ne permettent pas de définir la place des stents actifs comparée au traitement médicamenteux.

#### III.4.2. Comparaison avec le pontage

*Conclusion de l'analyse de la littérature*

Chez les patients ayant des lésions complexes (**lésions pluritronculaires et/ou sténose du tronc commun gauche non protégé**) (au total 13 576 patients), les données d'efficacité sont en faveur du pontage. En effet, le risque de nouvelle revascularisation globale sans suivi angiographique programmé est 2 à 3 fois plus élevé de façon significative avec CYPHER et TAXUS comparés au pontage (risque allant de 2,29 [1,67-3,14] à 2,81 [2,11-3,75]). Dans la sténose du tronc commun, le risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible sans suivi angiographique programmé est de 2,98 [1,15-7,75] avec CYPHER et TAXUS dans un registre de 396 patients après ajustement sur un score de propension. Il n'y a pas de différence concernant les décès et les infarctus (risque allant de 1,2 à 1,5, différence non significative). Dans un essai de 897 patients pluritronculaires ayant TAXUS, le risque de décès de causes cardiaques est augmenté avec les stents actifs à la limite de la significativité (RR = 1,75 [0,9-3,08]). Chez les patients pluritronculaires, le risque est significativement diminué concernant les accidents vasculaires cérébraux (de 0 à 0,6 % *versus* de 2,2 à 4 % ; p = 0,004).

Chez les patients **diabétiques pluritronculaires** (1 essai et 4 registres avec au total 7 016 patients), le risque est plus élevé avec CYPHER et TAXUS quel que soit le critère de jugement après ajustement (7,3 % *versus* 2,0 % ou risque de nouvelle revascularisation globale sans suivi angiographique programmé de 2,05 [1,12-3,75] ; risque de décès et d'infarctus de 1,20 [0,99-1,45] à 1,89 [0,89-3,97]).

Les données sur les thromboses de stents sont parcellaires et montrent des taux avec CYPHER et TAXUS comparables aux taux retrouvés tous sous-groupes (1,1 % à 2,7 %). La durée moyenne du traitement antiagrégant plaquettaire quand elle est renseignée est de 12 mois ± 8,4 mois.

Les études (2 essais randomisés et 7 registres) de qualité méthodologique modérée fournissent des résultats concordants. Quel que soit le type d'études, elles concernent des patients ayant des lésions très complexes (score SYNTAX élevé et EUROSCORE modéré, comorbidités associées, nombre de lésions et longueur des lésions importante) suivis de 10 mois à 3 ans.

Comparée au pontage, l'angioplastie avec pose de stents CYPHER ou TAXUS présente un rapport efficacité-risques défavorable à son utilisation dans le traitement des lésions pluritronculaires et/ou sténose du tronc commun gauche non protégé. Les lésions en question sont à risque chirurgical faible à modéré.

#### III.4.3. Comparaison avec l'angioplastie par ballon seul ou brachythérapie

Cette comparaison est retrouvée uniquement chez des patients à haut risque de resténose ayant une première **resténose intrastent** après l'implantation d'un stent nu.

*Conclusion de l'analyse de la littérature* : chez 730 patients au total, la revascularisation de la lésion cible est significativement diminuée jusqu'à 1 an avec CYPHER et TAXUS comparé à l'angioplastie ou brachythérapie (OR allant de 0,35 [0,25-0,49] à 0,45 [0,26-0,77]). Les résultats sont concordants entre les études cliniquement documentées ou non. Les cas de thromboses définies selon l'ARC ne sont pas documentés. La comparaison ne montre pas de différence sur les critères de décès et d'infarctus du myocarde avec onde Q. Les études exclusivement randomisées (2 méta-analyses et 1 essai randomisé) sont de bonne qualité méthodologique et fournissent un recul de courte durée (1 an).

Comparés à l'angioplastie par ballon seul ou la brachythérapie, les stents CYPHER et TAXUS présentent un rapport efficacité-risques favorable à leurs utilisations dans le traitement la première resténose intrastent intéressant les stents nus (c'est-à-dire réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

#### *III.4.4. Comparaison avec les stents nus*

##### *Conclusions des évaluations technologiques*

Aucune évaluation technologique ne fournit de conclusions par sous-groupe de patients. Malgré une analyse de la littérature faite chez les diabétiques, l'évaluation médicale belge du KCE en 2007 ne fournit pas de conclusions dans ce sous-groupe. L'analyse faite dans les registres par les évaluations belges du KCE et anglaises du NIHR en 2007 ne leur permet pas de conclure compte tenu des fortes limites méthodologiques des études retenues.

##### *Conclusion de l'analyse de la littérature*

Les patients à haut risque de resténose (**lésions > 15 mm de long, intéressant des vaisseaux < 3 mm de diamètre, diabétiques**), regroupent au total 7 026 patients issus de 9 méta-analyses, 2 essais randomisés et 4 registres en pratique clinique (dont Western Denmark Heart Registry, REAL et MASS DAC du Massachusetts de bonne qualité méthodologique). Dans les études randomisées (de bonne qualité méthodologique), la réduction significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée entre 6 mois et 4 ans est comprise entre 67 % et 92 % pour CYPHER et entre 54 % et 60 % pour TAXUS. Quel que soit le type d'études, il n'est pas observé de différence jusqu'à 4 ans entre stents actifs et nus en termes de thromboses, décès et infarctus du myocarde.

Dans les études relatives aux patients diabétiques, la durée du traitement antiagrégant plaquettaire a été étudiée contrairement aux données disponibles dans les deux autres facteurs de risque de resténose. Elle influe sur les critères de sécurité retenus. En effet, lorsque les patients ont pris une bithérapie d'antiagrégants plaquetitaires plus de 6 mois, les études randomisées et en pratique clinique ne montrent pas de différence de mortalité et d'infarctus du myocarde (IDM) jusqu'à 4 ans. Il est à noter que les risques sont diminués avec les stents actifs sans atteindre la significativité (hormis dans 1 méta-analyse : risque relatif d'IDM de 0,48 [0,26-0,87] et le registre MASS DAC risque absolu d'IDM de -3,0 % [-5,6 ; -0,5] et de décès de -3,2 % [-6,0 ; -0,4] après appariement). Lorsque la durée minimale du traitement antiplaquettaire est comprise entre 2 et 3 mois un surrisque de mortalité a été observé RR de 2,3 [1,18-5,12] à 2,9 [1,38-6,10] dans deux méta-analyses.

Dans le cas d'un **syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)**, les études regroupent au total 7 639 patients issus de 6 méta-analyses, 1 essai randomisé et 2 registres en pratique clinique (dont MASS DAC du Massachusetts de bonne qualité méthodologique). Dans les études randomisées (de bonne qualité méthodologique) et un registre (de qualité méthodologique limitée traitant du SCA ST+), la réduction significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée jusqu'à 2 ans est de l'ordre de 55 % pour CYPHER et de 40 % pour TAXUS. Les résultats sont concordants entre les études randomisées et les registres en pratique clinique (de bonne qualité méthodologique) malgré le suivi angiographique programmé dans 50 à 80 % des essais randomisés retenus dans les méta-analyses. Quel que soit le type d'études, il n'est pas observé de différence entre stents actifs et nus en termes de décès et infarctus du myocarde. À 1 an, le nombre total de cas de thromboses certaines ou probables ne diffère pas entre les groupes comparés.

Dans d'autres sous-groupes de patients ayant des lésions complexes, les résultats sont les suivants :

- Chez les 100 patients ayant une **occlusion totale de plus de 72 heures** traitée par CYPHER dans un essai randomisé, la réduction du risque de nouvelle revascularisation à 6 mois avec suivi angiographique programmé est de 79 % ( $p = 0,003$ ) et la différence de perte tardive est de -1,04 ( $p < 0,0001$ ) comparé aux stents nus. Il n'y a pas de différence concernant le décès, l'infarctus du myocarde ou les accidents cérébrovasculaires.

- Chez les 755 patients **pluritronculaires**, peu de données sont disponibles et elles sont de faible qualité méthodologique (deux registres de groupes non contemporains et/ou sans méthode d'ajustement concernant CYPHER et TAXUS). Elles permettent néanmoins de fournir des résultats exploratoires (comparé aux stents nus : réduction de revascularisation sans suivi angiographique programmé de 80 %,  $p$  non renseigné, à 1 an et aucune différence sur le taux de décès, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus à 3 ans). Il n'y a pas de données sur la thrombose de stent.

- Chez 53 patients ayant une **sténose du tronc commun gauche non protégé** traitée par CYPHER et TAXUS dans un essai randomisé, la réduction du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible avec suivi angiographique programmé à 6 mois est de 88 % ( $p = 0,014$ ) et la différence de perte tardive est de -0,38 ( $p < 0,0001$ ) comparé aux stents nus. Il n'y a pas de différence entre 6 et 15 mois concernant les thromboses de stents, les décès ou les infarctus du myocarde excepté dans un registre en pratique clinique de 220 patients où il est rapporté une mortalité moins élevée à 15 mois avec les stents actifs (0,5 % *versus* 4,9 %,  $p = 0,004$ ). La qualité méthodologique des études concernées (modérée pour l'essai randomisé et faible pour le registre) doit rendre prudente l'interprétation des résultats.

- Chez les 392 patients ayant une **sténose de greffons veineux** traités par CYPHER et TAXUS, il n'y a pas de différence entre les stents actifs et les stents nus. Le risque entre 1 et 3 ans plus élevé avec les stents actifs n'atteint pas la significativité statistique (risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible avec suivi angiographique programmé 2,27 [0,64-8,13] ; de décès, infarctus et thromboses de stents de 1,5 [0,5-4,7] à 3,4 [0,8-15,4]) à l'exception de la mortalité dans 1 essai randomisé de petit effectif (29 % *versus* 0 % ;  $p < 0,001$ ). La qualité méthodologique modérée des études retenues (un essai et 3 registres) doit rendre prudente l'interprétation des résultats.

Comparé aux stents nus, les stents CYPHER et TAXUS présentent un rapport efficacité-risques favorable à leur utilisation :

- chez les patients à haut risque de resténose (lésions de plus de 15 mm, vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre, diabétiques) ;
- chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST ;
- chez des patients ayant des lésions complexes (occlusion coronaire totale de plus de 72 heures pour CYPHER, lésions pluritronculaires et sténose du tronc commun gauche non protégé) lorsque l'angioplastie a été recommandée et retenue.

Comparés aux stents nus, les stents CYPHER et TAXUS ne présentent pas de rapport efficacité-risques favorable à leur utilisation dans le traitement de la sténose de greffons veineux.

#### *III.4.5. Comparaison entre stents actifs*

##### *CYPHER versus TAXUS*

#### *Conclusions des agences d'évaluation de technologie de santé*

Aucune évaluation technologique ne fournit de conclusions par sous-groupe de patients.

#### *Conclusion de l'analyse de la littérature*

Les études comparant CYPHER à TAXUS dans les lésions à **haut risque de resténose** et dans le **SCA ST+** regroupent un total de 7 450 patients issus de 7 méta-analyses, 1 essai randomisé et 2 registres de bonne qualité méthodologique. Dans 3 méta-analyses et 1 essai (au total 3 484 patients), la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée entre 9 mois et 4 ans est significativement diminuée avec CYPHER comparé à TAXUS (risque compris entre 0,27 [0,09-0,75] et 0,62 [0,42-0,93]). Dans 4 méta-analyses et 2 registres (au total 4 998 patients), le risque est diminué entre 6 mois et 4 ans sans atteindre la significativité (de 0,66 [0,30-1,43] à 0,78 [0,50-1,14]).

Chez 200 patients, 120 patients et 205 patients provenant de 3 essais ayant certaines lésions (respectivement resténose intrastent, lésions pluritronculaires et lésions de bifurcation), les résultats sont concordants en termes de perte tardive (à 8 mois différence de -0,16,  $p = 0,004$  ; -0,24,  $p = 0,01$  et -0,29 ;  $p = 0,03$ ). Un essai chez 120 diabétiques ayant des lésions *de novo* pluritronculaires met en évidence à 8 mois une perte tardive significativement en faveur de CYPHER (différence de -0,24 ;  $p = 0,01$ ).

Tous sous-groupes confondus, les cas de thromboses ne diffèrent pas entre les deux stents (de 0 % à 2,1 % *versus* 0,55 % à 1,6 %). Les taux de mortalité et d'infarctus du myocarde ne diffèrent pas entre les deux stents.

Parmi les études retenues, aucune donnée comparant CYPHER et TAXUS n'a été identifiée dans certains sous-groupes de patients ayant des lésions complexes (**sténose de l'interventriculaire antérieure proximale, occlusion coronaire totale de plus de 72 heures et sténose de greffons veineux**).

Les données analysées permettent de connaître l'influence de l'utilisation d'un stent actif comparé à un autre sur l'efficacité ou la sécurité. Elles montrent un rapport efficacité-sécurité en faveur de CYPHER comparé à TAXUS sans que la significativité statistique ne soit toujours atteinte :

- chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST ;
- chez les patients à haut risque de resténose ayant une lésion de plus de 15 mm de long ;
- chez les patients à haut risque de resténose ayant une lésion sur un vaisseau de moins de 3 mm de diamètre ;
- chez les patients ayant des lésions complexes (lésions pluritronculaires, sténose du tronc commun gauche non protégé et lésions de bifurcation) lorsque l'angioplastie a été recommandée et retenue.

Les données analysées ne permettent pas de connaître l'influence de l'utilisation d'un stent actif comparé à un autre sur l'efficacité ou la sécurité dans le traitement des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez des patients ayant une occlusion coronaire totale et dans le traitement de la sténose de greffons veineux.

#### III.4.6. Apport et intérêt des données non comparatives des stents actifs

##### - des agences d'évaluation de technologie de santé

L'analyse faite dans les registres par les évaluations belges du KCE et anglaises du NIHR en 2007 ne leur permet pas de conclure compte tenu des fortes limites méthodologiques des études retenues.

##### - de l'analyse de la littérature

Les données non comparatives concernent des patients ayant des lésions complexes.

**Dans la sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale :** les données non comparatives sont les seules données dont on dispose. Elles concernent 2 registres concernant CYPHER avec des suivis allant de 6 à 20 mois en moyenne. Elles ne permettent pas de démontrer l'intérêt de poser un stent actif dans cette situation.

**Dans les lésions pluritronculaires :** 2 registres qui regroupent 1 337 patients recevant CYPHER suivis à 1 an, montrent des taux plus faibles que ceux retrouvés dans les études comparatives *versus* pontage (décès : 1 % ; accidents vasculaires cérébraux : 0,8 % ; et infarctus avec onde Q : 0,8 %). Un risque plus élevé chez les diabétiques comparé aux non-diabétiques est observé (décès : 5,7 % *versus* 3 %  $p = 0,03$  ; thromboses : 4,3 % *versus* 3 %,  $p < 0,001$ ).

**Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé :** 1 méta-analyse (1 278 patients), 3 registres (414 patients au total) de 10 à 36 mois complètent les données comparatives avec des taux comparables à ceux retrouvés dans les études comparant CYPHER et TAXUS aux stents nus (décès : 5,5 % [3,4 %-7,7 %] et 12 % pour les patients à haut risque chirurgical ; infarctus du myocarde 2,5 % [1,2 %-3,8 %]). La revascularisation globale sans suivi angiographique programmé est de 20 %.

**Dans les lésions de bifurcation :** les données non comparatives sont les seules données dont on dispose en pratique clinique sans suivi angiographique programmé (1 registre de 607 patients ayant CYPHER suivi 1 an). Aucune différence n'a été mise en évidence en termes d'efficacité et de sécurité chez ces patients comparés à un sous-groupe du même registre n'ayant pas de lésion de bifurcation (en l'absence de comparabilité et de méthode d'ajustement).

**Dans la sténose de greffons veineux :** un registre concernant CYPHER complète les données comparatives. Il montre à 6 mois un risque plus élevé de décès et d'infarctus chez les 344 patients ayant des lésions post pontage comparé aux 6 411 patients n'ayant pas de lésions post pontage avec les mêmes caractéristiques cliniques et lésionnelles (OR = 1,31 [0,54-3,18] et 2,71 [1,31-5,62]).

Les données non comparatives analysées ne permettent pas de définir la place des stents actifs chez des patients ayant des lésions complexes comme la **sténose de l'interventriculaire antérieure proximale et les lésions de bifurcation.**

## IV. TRAITEMENT ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

La pose d'un stent (actif ou non) nécessite la prise *per os* d'un double traitement par agents antiplaquettaires (AAP) afin de prévenir le risque de thrombose de stent. Les deux molécules AAP les plus largement utilisées sont l'acide acétylsalicylique et une thiénoxydine telle que le clopidogrel ou plus rarement la ticlopidine. L'utilisation plus fréquente du clopidogrel comparé à la ticlopidine est liée au fait qu'il soit associé à moins d'effets secondaires. Les molécules exercent un effet inhibiteur irréversible sur les plaquettes, ce qui explique que leur action ne disparaît qu'en fonction de la régénération plaquettaire. La durée du traitement est variable selon l'agent antiplaquettaire concerné et le type de stent. En France, l'avenant à l'accord de bon usage des soins relatifs à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires recommande l'association d'aspirine et clopidogrel pendant au moins 12 mois avec stent actif (entre 1 à 3 mois avec stent nu) puis l'aspirine seule dans le syndrome coronarien aigu (avec ou sans sus-décalage du segment ST) et dans l'insuffisance coronaire chronique (17).

### IV.1. Durée du traitement antiagrégant plaquettaire (AAP)

#### IV.1.1. Recommandations et évaluations technologiques

Concernant l'acide acétylsalicylique, les sociétés savantes américaines et européennes recommandent une poursuite à vie (34,50,52,135) (il est à noter que l'évaluation britannique du NIHR (55) rapporte cela dans 11 des 17 essais analysés en 2005).

Concernant le clopidogrel, la durée recommandée a été en s'allongeant depuis l'arrivée sur le marché des stents actifs en 2002. Initialement préconisée entre 3 à 6 mois pour les stents actifs (à partir des essais pivots), elle a été prolongée jusqu'à 1 an de façon consensuelle par les sociétés savantes en 2007 (34,50,52,135) chez des patients qui ne sont pas à haut risque hémorragique. Mais cette durée d'un an pour les stents actifs est arbitraire. Elle ne se base sur aucune preuve clinique définissant la durée optimale du traitement et correspond plutôt à un délai de précaution (pour protéger le patient du risque de thrombose de stent). Rappelons que la thrombose de stent est un accident rare aux conséquences qui peuvent être létales pour le patient. Les facteurs de risque de thrombose intrastent connus sont liés aux patients (arrêt des antiplaquettaires, âge, insuffisance rénale, diabétiques, dysfonction ventriculaire) et aux stents (multiplicité des stents, longueur de la bifurcation, surapposition). Concernant la poursuite au-delà d'un an, la Société française de cardiologie (SFC) mentionne qu'en l'état actuel des connaissances, il ne paraît ni possible de la recommander formellement ni de la déconseiller (135).

Les évaluations technologiques reprennent ces recommandations en précisant les données disponibles :

- dans celle du NIHR (55), la durée varie d'au minimum 3 à 12 mois selon les études ; la ticlopidine est plus rarement retrouvée (laissé au choix du prescripteur dans 4 essais) ;
- dans celle du KCE (35), la durée du traitement de clopidogrel est souvent d'au moins 3 et 6 mois pour CYPHER et TAXUS.

#### IV.1.2. Analyse de la littérature

Les données issues de l'analyse de la littérature sont concordantes avec celles présentées dans les évaluations technologiques. La durée du traitement par clopidogrel est variable dans les essais randomisés variant au minimum de 2 mois à 12 mois. Quand cela est renseigné, elle varie selon le type de stent : au minimum 3 mois pour CYPHER et 6 mois pour TAXUS. Les registres en pratique clinique rapportent les mêmes durées avec au minimum 2, 3, 6 ou 12 mois.

Il n'existe pas d'études spécifiques évaluant le problème de l'arrêt du traitement AAP. Deux études ont été mises en place par le groupe athérome et cardiologie interventionnelle (GACI) de la SFC. Elles auront pour objectif de déterminer la durée optimale de la bithérapie antiagrégante après pose d'un stent actif. Il s'agit des études :

- OPTIDUAL qui propose l'arrêt du clopidogrel chez 2 000 patients un an après pose d'un stent actif ;
- ITALIC qui propose l'arrêt du clopidogrel chez 3 000 patients 6 mois après pose d'un stent à l'everolimus.

Un projet d'étude auprès de la FDA est en cours (étude CODA) dont l'objectif est d'évaluer les événements cliniques sur 36 mois d'un double traitement antiagrégant *versus* placebo. Les patients seront randomisés après un an suite à la pose d'un stent actif associant la bithérapie antiagrégante plaquettaire pour être traité par un placebo, du clopidogrel ou du prasugrel.

#### IV.1.3. Conclusions concernant la durée du traitement antiagrégant plaquettaire

En attendant de disposer d'études permettant de définir la durée optimale de la bithérapie antiagrégante plaquettaire (AAP) avec les stents actifs, le délai d'un an recommandé après la pose d'un stent actif soulève une problématique non négligeable chez des patients qui seraient amenés à subir une intervention. En effet, les différentes conséquences potentiellement délétères pour le patient qui sont corrélées à la prise du traitement pendant 1 an seraient de :

- différer une intervention chirurgicale ;
- en cas d'intervention : augmenter le risque hémorragique en cas de maintien des AAP *versus* risque de thrombose en cas d'arrêt du traitement.

La population concernée semble importante car les patients ayant un stent actif dans leur 7<sup>e</sup> décennie seront amenés à bénéficier d'actes plus ou moins invasifs, à visée diagnostique ou thérapeutique tels que prostatectomie, cataracte, interventions orthopédiques, oncologiques ou dentaires... endoscopies, qui n'étaient pas envisagées à la date de la revascularisation coronaire. Néanmoins, aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer cette population cible. Il faut noter par ailleurs que dans cette population les facteurs de risque sont les mêmes que ceux de la maladie coronaire (diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, tabagisme), facteurs qui peuvent conduire à des interventions vasculaires ou oncologiques notamment.

Une analyse des données de sécurité concernant la prise en charge périopératoire chez les patients porteurs de stents actifs apparaît donc nécessaire.

## IV.2. Prise en charge périopératoire des patients porteurs de stents actifs

### IV.2.1. Recommandations et évaluations technologiques

La prise en charge des patients porteurs de stents actifs traités par agents antiplaquettaires (AAP) et qui doivent bénéficier d'un acte invasif, qu'il soit diagnostique ou thérapeutique, ne fait l'objet d'aucune recommandation étayée par des travaux de bon niveau de preuve.

Les recommandations disponibles reposent uniquement sur la littérature cardiologique qui n'a pas ou peu abordé cette thématique. Trois Sociétés Savantes en 2006 et 2007 ont proposé des recommandations de prise en charge des patients porteurs de stents actifs et devant bénéficier d'un geste non-cardiaque.

- le Collège américain de cardiologie a mis l'accent sur l'information au patient, et recommande de limiter la pose des stents actifs aux patients qui pourront avoir un suivi cardiologique d'au moins 12 mois (50,51) ;
- la Société canadienne de cardiologie propose plusieurs recommandations : écart nécessaire d'au moins 12 mois entre la pose d'un stent actif et l'acte chirurgical, poursuite pendant 12 mois des AAP, voire plus en cas de pose sur un tronc commun ou en cas de pose de plusieurs stents actifs, substitution par héparine en cas d'arrêt des AAP, arrêt des AAP après discussion avec le cardiologue (52) ;
- la Société française d'anesthésie et de réanimation, à travers des recommandations d'experts (48,54) fait la synthèse des précédentes en ajoutant des notions originales :
  - au niveau du patient et des correspondants médicaux : une carte de liaison pour chaque patient précise le(s) stent(s) posés, le traitement par AAP (type, nombre, durée et raison de la prescription d'AAP),
  - au niveau des équipes médico-chirurgicales : une discussion multidisciplinaire doit s'engager et le patient doit être informé des termes de cette discussion.

La conduite à tenir dépend : 1) du type de stent actif (indispensable à connaître), du risque de thrombose intrastent en cas d'arrêt des AAP (antécédents de thrombose, fraction d'éjection, diabète, taille et nombre de stents) ; 2) du risque hémorragique de l'intervention en cas de poursuite des AAP ; 3) de la durée de vie des plaquettes (10 jours) ; 4) du type de chirurgie (les AAP ne peuvent pas être tolérés en neurochirurgie et dans certains cas en urologie contrairement à la chirurgie orthopédique ou vasculaire).

L'arrêt des AAP doit être discuté au cas par cas car les capacités de régénération plaquettaire après arrêt sont patient dépendant. Lorsqu'une intervention durant la période à haut risque de thrombose de stent (6 semaines pour les stents nus, 12 mois pour les stents actifs) est absolument nécessaire, il est préférable d'opérer sous acide acétylsalicylique et de suspendre uniquement le clopidogrel durant une période ne devant pas dépasser 5 jours. Au-delà de la période à haut risque de thrombose, il est toujours préférable d'intervenir sous acide acétylsalicylique lorsque ceci est possible, mais la suspension du clopidogrel pendant 5 à 10 jours représente un risque moins important que durant la période précédente. Dans les cas où il n'est pas possible de laisser en place une thérapeutique antiplaquettaire, aucun traitement substitutif (héparine non fractionnée HNF ou héparine de bas poids moléculaire HBPM, dérivés des salicylates ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) n'a été validé. En cas d'accident hémorragique sous antiplaquettaires, une transfusion plaquettaire est indiquée. Enfin, la reprise postopératoire du traitement antiagrégant plaquettaire aura lieu aussi précocement que possible en phase postopératoire, éventuellement avec une dose de charge pour obtenir un effet plus précoce (48,54).

Il est à noter que la Société française d'endoscopie digestive (136) et une conférence de consensus des odontologistes français (137) ont publié en 2005 des recommandations sur la prise en charge des patients sous traitement antiagrégant au long cours et devant subir une intervention. Bien qu'elles ne s'adressent pas spécifiquement aux patients porteurs de stents actifs, les recommandations fournissent des éléments utiles pour la prise en charge périopératoire des patients sous stent actif :

- pour les coloscopies avec polypectomie, ne pas arrêter l'acide acétylsalicylique (136) ;
- pour les actes d'odontostomatologie, intervenir sous double traitement antiplaquettaire en raison des moyens d'hémostase disponibles (137).

#### IV.2.2. Analyse de la littérature

Les données de la littérature médicale traitant du rapport efficacité-sécurité des stents actifs comparé aux autres alternatives ne fournissent pas d'information sur les complications hémorragiques ou le devenir chirurgical des patients sous stent actif. Les seules données identifiées répondant aux critères de sélection de l'évaluation sont des cohortes non publiées. Elles ont été mises en place à l'initiative de sociétés savantes (RECO pour le Collège français des anesthésistes-réanimateurs<sup>31</sup>), d'équipes universitaires isolées (VIGISTENT de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris), ou d'équipes universitaires incluant des patients au niveau national (POSTENT<sup>32</sup>) en raison de l'impossibilité de mener des études randomisées sur ce thème pour des raisons éthiques ou techniques. Les cohortes portent sur quelques centaines de patients opérés et porteurs de stents (actifs ou non) suivis en postopératoire avec un recul de 2 à 6 mois. Chez les 215 patients de la cohorte POSTENT (47 % de stents actifs posés), 40 (18,6 %) patients ont eu des complications hémorragiques. Sept patients ont eu une nécrose myocardique résultant d'une thrombose avec une issue fatale pour 5 d'entre eux. Le clopidogrel avait été arrêté chez 52 patients (24 %) avec une durée moyenne d'arrêt de  $6 \pm 4$  jours. Chez les 274 patients du registre RECO (30 % sous stent actif) ayant eu une chirurgie non cardiaque, 44 (16 %) et 38 (14 %) patients ont eu respectivement des complications hémorragiques et cardiaques. Aucun cas de thrombose de stent n'est rapporté.

Les fortes limites méthodologiques de ces études rendent très difficile l'interprétation des résultats car :

- il ne s'agit pas de registres au sens propre, le système de déclaration est volontaire – l'exhaustivité et l'exactitude ne sont pas garanties (absence de représentativité et redondance des cas enregistrés) ;

---

<sup>31</sup> [http://www.cfar.org/EPP/Infos1\\_registre\\_reco.html](http://www.cfar.org/EPP/Infos1_registre_reco.html)

<sup>32</sup> <http://www.web-anesthesie.fr/site/sommaire/endoprotheses-coronaires-anesthesie.htm#6>

- le dénominateur (combien de patients porteurs de stents actifs sont opérés...) et le numérateur (sous-déclaration possible des accidents ou à l'inverse des cas de patients « sans problème ») sont imprécis. Cela fausse donc l'estimation de la fréquence des événements graves.

*IV.2.3. Conclusions concernant la prise en charge périopératoire des patients porteurs de stents actifs*

La rareté des études sur la prise en charge des patients opérés porteurs de stents actifs ne permet pas de conclure concernant le problème de sécurité soulevé par la prise de la bithérapie antiagrégante nécessaire sous stent actif. Les recommandations des sociétés savantes disponibles sont limitées et tentent de dégager des éléments simples de prise en charge périopératoire compte tenu des contraintes posées :

- une carte de liaison pour chaque patient devra préciser le(s) stent(s) posé(s) et le traitement antiagrégant plaquettaire ;
- l'équipe médico-chirurgicale doit mener bilan préopératoire, information du risque et modalités de prise en charge ;
- la discussion de la conduite à tenir doit avoir lieu au cas par cas en présence de l'ensemble des médecins concernés (avec information au patient).

## ÉVALUATION ECONOMIQUE

---

### I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE MEDICO-ECONOMIQUE

#### I.1. Matériel et méthode

Nous avons identifié 5 études médico-économiques publiées, comparant un stent actif à un stent nu sur une population large : TAXUS IV (138), BASKET (119,139), SIRIUS (140), RESEARCH (141) et RAVEL (142). Ces études, qualifiées de pivot par la suite, sont la source des données d'efficacité différentielle des stents actifs *versus* stents nus mobilisées dans les travaux de modélisation. Une étude médico-économique, non publiée, a été identifiée sur un sous-groupe de patients : TYPHOON (143).

Un nombre de 21 publications a été identifié avec un modèle médico-économique :

- 17 modèles coût-efficacité ou coût-utilité (35,36,55,118,144-155) ;
- 2 modèles de minimisation des coûts (156,157) ;
- 2 republications (158,159).

Les caractéristiques des études pivots et des modèles, ainsi que leurs méthodologies, sont présentées en détail dans le document d'annexes. Les principales hypothèses fondant les modèles sont rappelées dans les tableaux synthétisant les conclusions pages 174 à 177. Par ailleurs, l'analyse économique de la littérature et des modèles français rapportés pose que :

- le critère principal d'efficacité retenu dans l'analyse économique est le coût par revascularisation des lésions cibles (cliniquement documentées) évitée<sup>33</sup>, même si l'ensemble des résultats identifiés dans la littérature sont reportés, quel que soit le critère d'efficacité utilisé ;
- la perspective la plus pertinente est celle du financeur public dans la mesure où il prend en charge l'angioplastie avec pose de stent et les revascularisations ultérieures.

#### I.1.1. Présentation des études médico-économiques

Les interventions étudiées sont les angioplasties avec pose d'endoprothèse coronaire. Le comparateur est toujours un stent nu. Les dispositifs étudiés sont le stent CYPHER (SES) dans 4 études (SIRIUS, RAVEL, RESEARCH, TYPHOON), TAXUS (PES) dans 1 étude (TAXUS IV) et les deux types de stents (SES et PES) dans 1 étude (BASKET).

Les protocoles de 4 études comprennent un suivi angiographique (SIRIUS, RAVEL, RESEARCH, TAXUS IV), mais les résultats sont présentés sur les seuls cas cliniquement justifiés ou avec un redressement.

Des essais randomisés sont mis en place dans 5 études (SIRIUS, RAVEL, TAXUS IV, TYPHOON, BASKET), dont 4 multicentriques. Une étude compare deux cohortes consécutives, l'une étant traitée avec stent nu, l'autre avec stent actif (RESEARCH).

---

<sup>33</sup> Le choix des critères médicaux et économique retenus dans l'évaluation est décrit dans la partie « Méthodologie de l'évaluation », paragraphe II.3 « Définition des critères de jugement de l'évaluation ».

La population étudiée distingue les études en trois catégories :

- les études réalisées sur une population sélectionnée, présentant des lésions simples *de novo* d'une artère coronaire native : TAXUS IV (138) ; SIRIUS (140), RAVEL (142) ;
- les études réalisées sur une population non sélectionnée en situation réelle : BASKET (119,139) et RESEARCH (141), laquelle ne retient toutefois que des lésions *de novo* ;
- l'étude réalisée sur un sous-groupe de patients : TYPHOON retient les patients ayant un SCA avec sus-décalage du segment ST (143).

Toutes les études calculent un ratio coût-efficacité et 3 calculent un ratio coût-utilité (SIRIUS, TAXUS IV, BASKET). La durée d'analyse s'échelonne de 6 mois à 2 ans.

Plusieurs variables d'efficacité peuvent être présentées dans une même publication : les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) pour 3 études (RAVEL, RESEARCH, BASKET), les revascularisations du vaisseau cible (TVR) pour 3 études (RESEARCH, TYPHOON, TAXUS IV), les revascularisations de la lésion cible (TLR) pour 1 étude (SIRIUS), les revascularisations globales pour 1 étude (TYPHOON). La variable d'utilité retenue dans les 3 études concernées est le QALY, avec une évaluation de l'utilité par l'Euroqol (BASKET, TAXUS IV) ou extraite d'une étude clinique antérieure (SIRIUS).

Quatre études adoptent une perspective « producteur », avec des données hospitalières (SIRIUS, TAXUS IV, RESEARCH, RAVEL) et 2 études adoptent une perspective « financeur », avec des données de remboursement (TYPHOON, BASKET). Les données de coût prises en compte dans toutes les études sont le coût de l'intervention initiale (tarifs officiels des stents, procédure chirurgicale, hospitalisation), le coût de suivi (traitement antiplaquettaire) et le coût de revascularisation secondaire (tarifs officiels des stents, procédure chirurgicale, hospitalisation). Une étude intègre d'autres coûts : diagnostic, arrêt de travail (TYPHOON). Les analyses de sensibilité ont mis en évidence trois variables qui entrent dans le calcul du coût de la prise en charge et déterminent les résultats médico-économiques : la différence de prix<sup>34</sup> entre les deux dispositifs, le nombre de stents posés par intervention et la durée du traitement antiplaquettaire. Or, les valeurs sont extrêmement variables d'une étude à l'autre.

La différence de prix entre stents actifs et nus varie d'une évaluation à une autre en fonction du pays, de l'année de l'étude, de la perspective adoptée (prix négocié ou tarif officiel). Rapportée en euros 2007<sup>35</sup>, la différence médiane entre stent actifs et stent nu est de 1 377 €, mais la dispersion est importante [881 €-2097 €].

Le nombre de stents posés par intervention connaît une variabilité toute aussi importante puisque les moyennes sont comprises entre 1,1 et 1,9 stents selon les études. À noter que le nombre de stents est supérieur dans les études en pratique clinique (BASKET, RESEARCH) que dans les essais randomisés.

Trois études adoptent les recommandations en matière de traitement antiplaquettaire dans le calcul des coûts (SIRIUS, TAXUS IV, RESEARCH) : 1 mois post stents nus, 3 mois post SES (CYPHER), 6 mois post PES (TAXUS). Le coût du traitement antiplaquettaire est considéré comme identique dans les deux bras de 2 études (TYPHOON, BASKET).

Trois études proposent une évaluation en sous-groupe portant sur le diabète, la longueur de la lésion et le diamètre du vaisseau (SIRIUS, TAXUS IV, BASKET), dont une étude analysant également l'impact de l'âge et du nombre de vaisseaux traités (BASKET).

---

<sup>34</sup> Le terme de prix fait référence au montant payé par dispositif (le terme de tarif est utilisé lorsque la référence à une nomenclature est précisée) ; le terme de coût renvoie au calcul du montant de l'ensemble de la prise en charge (hospitalisation initiale, dispositif implantable et hospitalisation secondaire).

<sup>35</sup> La méthode de conversion repose : d'une part, sur les indices de prix à la consommation dans le pays de l'étude entre la date de collecte des données et 2007 ; d'autre part, sur les parités de pouvoir d'achat en 2007 entre le pays de l'étude et la France.

### *1.1.2. Présentation des modèles médico-économiques*

#### *1.1.2.1. Méthodologie*

Les dispositifs étudiés dans les modèles<sup>36</sup> sont les SES (stents CYPHER, 8 modèles), les PES (stents TAXUS, 6 modèles), ou les DES (*Drug eluting stent*, stents actifs tous principes actifs confondus), à partir de données synthétisées se rapportant aux deux dispositifs (9 modèles). Le comparateur est toujours un stent nu.

Le résultat est présenté sous la forme d'un ratio coût-efficacité dans 10 modèles, sous la forme d'un ratio coût-utilité dans 10 modèles et 2 modèles proposent une analyse différentielle des coûts de prise en charge. Certains modèles présentent deux types d'analyse.

La durée d'observation va de 9 mois à 2 ans, avec 2 modèles vie entière (149,153).

La population couverte dépend de la source retenue pour les données d'efficacité ou d'utilité. On distingue ainsi trois populations d'étude : les patients avec lésion *de novo* d'une artère native, les patients nécessitant une angioplastie avec pose de stent et les patients appartenant à un sous-groupe particulier.

Un premier groupe de 10 modèles repose sur les données issues principalement des essais randomisés pivots SIRIUS, TAXUS et RAVEL (données brutes ou synthétisées par une méta-analyse) (144-151,159). Les résultats correspondent donc aux critères d'inclusion et d'exclusion des essais, à savoir des lésions *de novo* non complexes d'une artère coronaire native.

Un second groupe de 7 modèles propose une méthodologie dont l'objectif est de mieux représenter la population et les pratiques réelles locales (35,36,55,118,152,153,158). Ces modèles reposent sur des données de registre décrivant la pratique clinique d'angioplastie avec pose de stent nu (événement clinique, qualité de vie, coûts de prise en charge), et modélisent ce qu'aurait été le parcours de cette population si le dispositif utilisé avait été un DES, à partir de probabilités de transition issues des essais publiés<sup>37</sup>. Les résultats correspondent donc à l'ensemble des patients qui sont opérés par angioplastie.

Douze modèles présentent des résultats pour des sous-groupes définis sur la longueur de la lésion, le diamètre du vaisseau, la présence d'un diabète, le caractère simple ou multivaisseaux de l'intervention, le nombre de facteurs de risque de resténose, le caractère programmé ou en urgence de l'intervention.

#### *1.1.2.2. Les variables*

Les variables d'efficacité sont les MACE (événements cardiovasculaires majeurs), la survie sans MACE, et les différents taux de revascularisation : TLR, TVR, revascularisation globale (Tableau 66). Une étude travaille sur l'espérance de vie et la survie sans resténose.

La variable appliquée dans les modèles de coût-utilité est le QALY. Les valeurs d'utilité associées à l'état symptomatique d'angor (désutilité de la resténose), l'état post angioplastie et l'état post pontage, sont issues d'études antérieures dans 7 modèles : ARTS (étude comparant l'angioplastie avec stent et le pontage dans les interventions multi-vaisseaux) ; Stent-PAMI (étude comparant l'angioplastie avec stent et l'angioplastie) ; et de registres dans 2 modèles (APPROACH ; HODaR). L'instrument utilisé est l'Euroqol.

---

<sup>36</sup> Trois modèles rapportent les résultats respectivement pour les deux dispositifs.

<sup>37</sup> Cette méthode introduit un biais dont on ignore l'impact sur les conclusions. L'essai randomisé BASKET (119,139) tend à montrer que les résultats cliniques des essais sur population sélectionnée, et reproduits dans les méta-analyses, ne sont pas transposables à une population non sélectionnée. Une étude américaine récente, réalisée sur 838 patients implantés avec un SEM, observe effectivement un taux de TLR à 12 mois de 3,0 % sur les patients (35,3 %) répondant aux critères d'inclusion de l'essai SIRIUS.. Ce taux est de 9,2 % pour les autres patients (91).

Les taux de réduction de risque relatif de TLR par le stent actif sont issus des principaux essais randomisés, soit en reprenant les données brutes, soit en les synthétisant par des méta-analyses. Sur la population d'inclusion (lésions *de novo* d'une artère native), les modèles reprennent des taux compris entre 75 % et 82 % pour CYPHER et entre 71 % et 73 % pour les stents TAXUS (Tableau 66).

Tableau 66 : Valeur des variables d'efficacité introduites dans les modèles

	Dispositif étudié	Taux de revascularisation avec stent nu à 12 mois	Réduction du risque relatif à 12 mois	Réduction du risque absolu à 12 mois
<b>Indicateur TLR</b>				
Ikeda et Kobayachi, 2006 (156)	CYPHER	19,2 % (registre japonais)	77 % (SIRIUS)	0,15 (36 mois)
Rinfret <i>et al.</i> , 2006 (150)	CYPHER	22 % (C-SIRIUS)	82 % (C-SIRIUS)	0,18 (C-SIRIUS)
Russel <i>et al.</i> , 2006 (157)	TAXUS	15,9 % population TAXUS	72 % (TAXUS)	0,11
Ekman <i>et al.</i> , 2006 (144)	TAXUS	15,1 % population TAXUS 19,6 % diabète 20,6 % diamètres étroits 22,10 % lésions longues	71 % (TAXUS) 64 % 73 % 75 %	0,11 0,12 0,15 0,17
Lord <i>et al.</i> , 2005 (159) MSAC (154)	CYPHER TAXUS	14,59 % (RAVEL, SIRIUS) 20,52 % (TAXUS I, II, IV)	80 % (RAVEL, SIRIUS) 71 % (TAXUS I, II, IV)	0,16 (RAVEL, SIRIUS) 0,10 (TAXUS I, II, IV)
Tarricone <i>et al.</i> , 2004 (151)	CYPHER	BENESTent, RAVEL, SIRIUS, Arts 13 % à 26,4 % en fonction des facteurs de risque	68 % à 94 % en fonction des facteurs de risque	En population générale : 0,13 à 0,19 Diabète : 0,15 à 0,17
OCCETS, 2005 (148)	CYPHER TAXUS DES	Méta-analyse 18,5 % 12,2 % 14,2 %	Méta-analyse 75 % 73 % 66 %	Méta-analyse 0,12 0,08 0,09
NIHR, 2007 (55)	Stent actif			0,02 à 0,20
<b>Indicateur TVR</b>				
Hawkins <i>et al.</i> , 2005 (146)	CYPHER	15,3 % (RAVEL), 26 % (E-SIRIUS) ; 27,8 % (SIRIUS)	68 % (SIRIUS) à 89 % (RAVEL)	0,14 (RAVEL) à 0,21 (SIRIUS)
Hawkins <i>et al.</i> , 2008 (non publié)	CYPHER TAXUS	Méta-analyse 13,11 % (0 facteur risque) à 19,4 % (petit diamètre)	65 % (petit diamètre) à 72 % (diabète) 57 % (petit diamètre) à 60 % (0 facteur risque)	0,09 (0 facteur risque) à 0,14 (diabète) 0,08 (0 facteur risque) à 0,11 (diabète)
KCE, 2007 (35)	CYPHER TAXUS	ND	ND	0,16 (4 ans) 0,1 (4 ans)
Brophy et Erickson, 2005 (158)	Stents actifs	12,8 % (9 mois, données réelles)	74 % (9 mois, méta-analyse)	0,11 % (9 mois)
Bagust <i>et al.</i> , 2006 (118)	CYPHER TAXUS	24,9 % (SIRIUS/RAVEL) 16,3 % (TAXUS I, II, IV)	70 % (SIRIUS/RAVEL) 55 % (TAXUS I, II, IV)	0,17 (SIRIUS/RAVEL) 0,09 (TAXUS I, II, IV)
NIHR, 2007 (55)	Stent actif			0,02 à 0,18
Greenberg <i>et al.</i> , 2004 (145)	Stents actifs	14 %	80 %	ND
<b>Indicateur revascularisation globale</b>				
NIHR, 2007 (55)	Stent actif	7,79 % à 10,15 % (données réelles)	75 %	0,03 à 0,05
NICE, 2008 (36)	Stent actif	Avis d'expert 11 % en pop générale ; 19 % sur petit diamètre ; 11,7 % sur lésions longues	55 % en population générale 65 % sur population à risque	

Les postes de coûts recensés sont : l'intervention initiale, l'hospitalisation, le suivi et l'intervention secondaire. Les modèles adoptent une perspective « producteur » (valorisation par comptabilité hospitalière) ou « financeur » (valorisation par tarif ou montant facturé).

Les coûts de prise en charge dépendent fortement des hypothèses de calcul. En particulier, la différence médiane de prix entre DES et stent nu (rapportés en euros 2007) est de 1 295 €, avec une dispersion comprise entre 566 € et 3 956 €. Cette dispersion est une limite difficilement contournable pour une analyse synthétique des données économiques. Le nombre moyen de stents posés par intervention est compris entre 1,2 et 1,8 stents. Les deux modèles reposant exclusivement sur des données de pratique clinique illustrent la variabilité du nombre de stents en fonction des caractéristiques de l'intervention : entre 1,05 et 1,97 dans le registre belge (35) ; entre 1,25 et 2,26 pour la première intervention et entre 1,28 et 1,83 pour la seconde intervention dans le registre canadien (152).

## I.2. Données médico-économiques

### I.2.1. Résultats des études médico-économiques et conclusions des auteurs

Seule l'étude SIRIUS, réalisée sur lésions *de novo* non compliquées, calcule un coût/TLR évitée, estimé à 1 650 \$ (1 750 €) (140), avec une probabilité de 98 % d'être en deçà d'un seuil jugé acceptable de \$ 10 000 (10 485 €). L'analyse par sous-groupe (Tableau 67) ne montre pas de différence significative selon que le patient est diabétique (\$ 2 376/TLR, 2 491 €) ou non-diabétique (\$ 1 973/TLR, 2 069 €). En revanche, l'utilisation d'un stent actif permet de réduire le taux de TLR en réduisant les coûts lorsque la lésion est > 20 mm ( $p > 0,05$ ) ou lorsque le diamètre du vaisseau est < 2,5 mm ( $p < 0,05$ ).

Deux études pivots présentent un coût par QALY gagné à 12 mois : \$ 5 105 (4 776 €) dans l'étude TAXUS IV (138) à \$ 27 540 (28 875 €) dans l'étude SIRIUS (140). La différence s'explique par deux facteurs principaux : des taux de resténose avec stent nu calculés sur des critères différents (SIRIUS avec TLR = 28,4 % ; TAXUS avec TVR = 16,6 %), ce qui se traduit par une réduction du risque relatif de 53 % dans l'essai SIRUS et 60 % dans l'essai TAXUS<sup>38</sup> ; et un nombre de stents posés par intervention de 1,4 dans l'étude la moins favorable et de 1,1 dans la plus favorable. En revanche, la différence de prix entre les dispositifs actifs et nus, qui entre dans le coût global de la prise en charge, est similaire sur les deux études (environ 2 000 \$, soit 2 100 €).

Le coût par QALY augmente fortement dans l'étude BASKET réalisée sans sélection des lésions : entre 54 546 € et 73 283 € à 6 mois en fonction de l'âge et des facteurs de risque (119), et entre 40 467 € et 73 283 € à 18 mois (139). La différence de prix avec le stent nu est fortement réduite par rapport aux études antérieures (675 € pour TAXUS et 885 € pour CYPHER) mais le nombre de stents par intervention est plus élevé (1,9 en moyenne), vraisemblablement en raison d'un panel de cas plus complexes dans la pratique courante.

En conclusion, les trois études pivots sélectionnant des lésions *de novo* non complexes d'une artère native (TAXUS, SIRIUS, RAVEL) concluent que le surcoût de l'intervention initiale avec DES, rapporté au gain d'efficacité, est raisonnable sur un large éventail de patients<sup>39</sup> et que le DES domine le stent nu (meilleure efficacité, moindre coût) dans certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose. Cependant, le caractère « raisonnable » du surcoût total est démenti par les études récentes réalisées en pratique clinique qui ne sont pas favorables à une indication large des DES (141), lesquels devraient être restreints aux seuls patients présentant un haut risque de resténose (119,139).

Les critères définissant un patient à haut risque de resténose, ainsi que les ratios coût-efficacité calculés par étude sont repris dans le tableau ci-dessous (Tableau 67).

<sup>38</sup> Il est également possible que cette différence des taux absolus de resténose avec stent nu s'explique par des dispositifs non actifs différents dans les deux études.

<sup>39</sup> Sur « les lésions coronaires natives *de novo* » (142), « sur un large éventail de caractéristiques associées aux patients et aux lésions », à savoir les lésions *de novo*, de 10 à 28 mm de longueur, localisées dans une artère coronaire native avec un diamètre de référence entre 2,5 et 3,75 mm (138) ou sur « la population cible de l'essai SIRIUS, à savoir des lésions *de novo*, de 15 à 30 mm de longueur, localisées dans une artère coronaire native avec un diamètre de référence entre 2,5 et 3,5 mm (140).

L'étude française, réalisée sur données du registre TYPHOON, porte sur une sélection de patients dilatés en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Le coût par TVR évitée est alors de 7 321 € à 12 mois (143), avec un nombre de stents de 1,3 et une différence de prix de 1 000 €.

Tableau 67 : Analyses par sous-groupe dans les études prospectives

	SIRIUS (140)	TAXUS (138)	BASKET (119)	BASKET (139)
Durée d'observation	12 mois	12 mois	6 mois	18 mois
Indicateur	Coût/TLR évitée	Coût/TVR évitée	Coût/MACE évité	Coût/MACE évité
Diabète	Diabète : = \$2 376 ; Sans diabète = \$1 973 Non significatif	Diabète : dominant (proche de 0 \$) Non-diabète = \$9 387		Bas risque : dominé si diabète ; sinon = 69 000 € Ht risque* : dominant si diabète ; sinon = 10 000 €
Longueur	< 15 mm = \$4 265 ; 15-20 mm = \$4 450 ; >20 mm = dominant (p > 0,05)	>20 mm = \$4 972 < = 20 mm = \$6 700	>20 mm = < 5 000 € < = 20 mm = > 50 000 €	Bas risque : dominé si < 24 mm ; 109 000 € si ≥ 24 mm Ht risque : dominant, toutes longueurs
Diamètre	< 2,5 mm = dominant (p < 0,05) 2,5-3 mm = \$1 345	< 2,5 mm = dominant 2,5-3,5 = \$5 089 ≥ 3,5 = \$25 571	≥ 1 stent de 2,5 mm posé : dominant sinon = 50 000 €	NA
Risque TLR avec stent nu	DES dominant si 25 %-30 % (p < 0.05)			
Localisation lésion		Branche antérieure descendante gauche = \$2 764 sinon = \$8 746		
Nbre segments traités			≥ 2 : dominant sinon = >50 000 €	Pas d'effet nbre segment Bas risque : dominé Ht risque : dominant
Nbre vaisseaux avec sténose significative			≥ 3 : 5 000 € sinon : > 50 000 €	Bas risque : < 3 = 269 000 € ; ≥ 3 : dominé Ht risque : < 3 = 11 000 € ; ≥ 3 : dominant
Âge			> 65 ans : < 10 000 € sinon > 50 000 € (NS)	Pas d'effet âge Bas risque : dominé Ht risque : dominant
Indication/hors indication				Pas d'effet indication Bas risque : dominé Ht Risque : dominant

\* Les patients à haut risque sont définis par un diamètre < 3 mm ou angioplastie d'un pontage (139). Ils représentent 32 % de la population.

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE ; (événement cardiovasculaire majeur) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher).

### 1.2.2. Résultats des modèles médico-économiques et conclusions des auteurs

Un seul modèle parmi les 17 modèles rapportant un ratio coût-résultat sur une population large met en évidence une réduction des coûts associée au gain d'efficacité obtenu par les DES (151). On peut admettre que le gain d'efficacité apporté par les stents actifs se traduit par un surcoût dont il s'agit d'interpréter la magnitude.

#### 1.2.2.1. Données sur une population cible large

La synthèse des conclusions des modèles sur la population cible des stents actifs est présentée dans le Tableau 68.

Rappelons que les modèles se distinguent selon la population étudiée : d'une part, les modèles reposant sur les données des études pivots incluant des patients traités pour des lésions *de novo* d'une artère coronaire native ; d'autre part les modèles élaborés à partir de données issues de registres et incluant tous les patients jugés éligibles à une angioplastie en pratique clinique.

Les deux modèles reposant sur une méthodologie de minimisation des coûts reposent sur les données des études pivots et sont favorables à l'implantation des stents actifs sur les lésions *de novo* de l'artère coronaire native, puisque l'un démontre une réduction des coûts de prise en charge à 36 mois (156) sur données CYPHER et que l'autre, sur données TAXUS, présente une augmentation de 2,6 % à 12 mois et de 1,5 % à 24 mois (157).

Seuls cinq modèles rapportent un coût par TLR évitée et ils concernent la population cible de patients avec lésions *de novo* de l'artère native.

- le surcoût est jugé acceptable selon les auteurs de 2 modèles sur la base d'un coût par TLR évitée sur 12 mois respectivement de CAN\$ 11 275 (9 180 €) (150) et - 1 371 € (151) ;
- deux modèles présentent leurs résultats de manière neutre en renvoyant à la question du seuil d'acceptabilité sociale. L'OCCETS détermine un surcoût par TLR évitée de CAN\$15 192 (12 400 €) pour CYPHER et de CAN\$27687 (22 540 €) pour TAXUS (148). Lord *et al.* estime le coût par TLR évitée à AUS\$ 3 746 (2 743 €) pour CYPHER et AUS\$6 117 (4 480 €) pour TAXUS (154,159) ;
- un modèle présente un coût-efficacité de SEK 46801/TLR (4 800 €) évitée, mais ne l'interprète pas. L'auteur jugera les stents actifs très coûteux sur cette population cible sur la base de leur coût par QALY (144).

Les modèles présentent plus fréquemment leurs analyses sous la forme d'un coût par QALY : 4 modèles sur population avec lésion *de novo* de l'artère native et 6 modèles sur population éligible à une angioplastie avec pose de stent en pratique clinique.

Sur la population avec lésion *de novo* de l'artère native, les conclusions sont partagées. Dans l'article publié en 2005, Hawkins *et al.* (146) estiment que la probabilité d'être en deçà du seuil de £30 000 (44 500 €), accepté par le NICE, est comprise entre 87% et 100% pour une différence de prix de £500 (630 €) entre les dispositifs DES et stent nu<sup>40</sup>. Cette probabilité est comprise entre 43 % et 80 % pour une différence de prix de 800 £ (1 000 €). Dans son second travail réalisé à partir d'une méta-analyse portant sur un nombre plus important d'essais (en cours de publication), Hawkins *et al.*, 2007 (non publié) présentent leurs résultats de manière plus neutre, en ne portant aucune conclusion globale sur l'efficacité de CYPHER par rapport aux stents nus, compte tenu de la sensibilité des résultats à la durée du traitement par clopidogrel, au tarif des DES et aux caractéristiques des patients et des lésions considérées. Lord *et al.* mettent également en évidence cette forte sensibilité des modèles aux variables et présentent les résultats sans se positionner franchement avec des coûts par QALY : pour CYPHER, de AUS\$46 829 (34 300 €), compris entre dominant et AUS\$194 135 (142 160 €) ; et pour TAXUS, AUS\$76 467 (56 000 €), compris entre dominant et AUS\$ 314 385 (230 200 €) (159). Kuukasjärvi *et al.* (147) calculent un coût par QALY gagné sur 24 mois de 98 827 €, sous l'hypothèse d'un RRA de resténose de 0,12. La probabilité que le coût par QALY soit inférieur à 50 000 € est alors de 13%, ce qui exclut la diffusion des stents actifs sur l'ensemble de la population étudiée.

---

<sup>40</sup> Le coût par QALY gagné dans le modèle de base, pour une différence de prix de £617, est compris entre £3 181 et £15 198 en fonction de la source choisie pour les données de résultat (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS).

Sur la population des patients éligibles à une angioplastie en pratique clinique, les modèles travaillent directement par sous-groupe de patients. Seuls trois modèles calculent un résultat sur la population globale. Shrive *et al.* (153) restent neutres en remarquant que le coût de prise en charge est significativement élevé et que les SES se situent à un niveau équivalent ou supérieur à d'autres thérapies socialement acceptées en termes de coût par QALY (\$CAN58 721 par QALY gagné, 49 000 €). Le NIHR estime ce coût entre £183 000/QALY (271 800 €) et £ 562 000/QALY (834 600 €) (55). Après analyse des variables du modèle du NIHR le comité du NICE (36) retient un coût de £171 000 par QALY (274 000 €) si la différence de prix est de £600 (890 €) et un coût de £74 000 par QALY (110 000 €) si elle n'est que de £300 (445 €). Si cet intervalle est inférieur à celui calculé préalablement par le NIHR, il reste nettement supérieur au seuil accepté en Angleterre de £20 000 à £40 000 (29 700 € – 59 000 €).

Les résultats par sous-groupe de patients sont repris dans le paragraphe suivant.

#### 1.2.2.2. Données par caractéristiques cliniques ou lésionnelles

Il est remarquable que les modèles les plus restrictifs dans leurs conclusions reposent sur des données recueillies en pratique courante sans sélection des patients (Tableau 69). Il s'agit des modèles de : Bowen *et al.* (152), reposant sur des données canadiennes ; Bagust *et al.* (118) actualisé en 2007 par le NIHR (55) établissant des facteurs de risque à partir d'un registre anglais<sup>41</sup> ; et enfin du KCE (35), également fondé sur des données de registre. Sur les 44 sous-groupes construits par Bowen *et al.* (152), un seul atteint un coût par QALY sur 24 mois inférieur à CAN\$200 000 (160 000 €) : les patients non-post IDM, ayant un diabète, avec une lésion très longue (> 30 mm en cumulé) et étroite (CAN\$53 234, 42 500 €)<sup>42</sup>. La probabilité que ces patients aient un coût par QALY inférieur à CAN\$100 000 (80 000 €) est de 61 %, tandis qu'elle est inférieure à 15 % dans tous les autres groupes. Ces patients à haut risque représentent moins de 3 % des patients en pratique courante en Ontario. Ce chiffre est proche de celui de Bagust *et al.*, pour lequel seuls 4 % des patients atteignent un coût par QALY inférieur à £30 000 (44 500 €) (118). Selon le NIHR, les patients concernés sont ceux pour lesquels la pose d'un stent actif réduirait le risque absolu de resténose de 16 % en intervention non programmée et de 18 % en intervention programmée, ce qu'il juge « non réaliste pour la majorité des patients ». Au final, seul 1 patient sur 3 100 angioplasties serait concerné. Le modèle du KCE (35) indique des coûts par QALY supérieurs à 1 million d'euros pour chacune des 8 sous-populations étudiées.

Deux modèles identifient une population éligible plus large. Dans le modèle de Brophy *et al.* (158), si l'on ne retient que les 20 % de patients présentant un risque relatif de resténose égal à 2.5, le coût par revascularisation globale évitée est réduit à CAN\$7800 (6 350 €) contre CAN\$23 067 pour tous les patients (18 800 €). Rinfret *et al.* (150) admet comme raisonnable un coût de CAN\$ 11 275 par TLR évitée (9 200 €) pour les patients avec lésion *de novo*, longue (15-32 mm) et localisée dans une seule artère coronaire étroite (2,5-3 mm), lesquels représentent 40 % des patients.

Les autres patients cités comme légitimes ont un risque de resténose de 40 % (149) ou les patients avec au moins l'un des facteurs de risque suivants : diabète, vaisseaux étroits ou lésion longue (144), mais sans que cela soit fondé sur des données.

<sup>41</sup> Ces facteurs de risque pour des patients admis pour une angioplastie programmée sont : calcification, angulation > 45°, lésion resténosée, patient tritronculaire. En urgence, seuls deux facteurs de risque sont identifiés : le diamètre de la coronaire (< 2 mm) et un antécédent de pontage.

<sup>42</sup> Les patients pour lesquels le coût par revascularisation évitée est inférieur à CAN\$10 000 sont parmi les patients non-post IM présentant un diabète avec une lésion étroite : toute longueur (CAN\$8 336) ; > 20 mm (CAN\$9 662) ; >30 mm (CAN\$2 166).

Tableau 68 : Résumé des conclusions des modèles sur la population éligible pour l'implantation d'un DES

Modèle	Population éligible et sous-groupes
<b>Minimisation des coûts</b>	
Ikeda et Kobayashi, 2006 (156) CYPHER, analyse à 36 mois Données stents nus =registre Taux stents nus/SES=SIRIUS	Indication large sur la population des patients éligibles à une angioplastie  Pas d'analyse en sous-groupe
Russel <i>et al.</i> , 2006 (157) TAXUS, analyse à 12 mois Données stents nus et PES = TAXUS,	Indication large sur la population de l'étude TAXUS (lésions <i>de novo</i> sur artères natives) Augmentation des coûts raisonnable à 12 mois (+2,6 %) et 24 mois (+1,5 %) Réduction des coûts sur population ciblée (diabète, lésions longues ou vaisseaux étroits) : de 3 % sur 12 mois à 4.5 % sur 24 mois
<b>Coût-efficacité sur données des études pivots SIRIUS, TAXUS, RAVEL</b>	
Ekman <i>et al.</i> , 2006 (144) TAXUS, analyse sur 24 mois Données stent nu et PES = TAXUS	Indication restrictive : seuil d'acceptabilité défini à 640 000 SEK/QALY (70 000 €). Sur population essai TAXUS IV : Coût par TLR évitée : SEK 46 801 (5 126 €) à 12 mois, SEK 35 607 (3 900 €) à 24 mois. Coût par QALY gagné : SEK 2 350 844 (257 486 €) à 12 mois, SEK 1 806 164 (197 827 €) à 24 mois. Population avec au moins un des facteurs de risque suivants : diabète, vaisseaux étroits (< 2,5 mm), lésions longues (> 20 mm) : Coût par TLR évitée : 838 € à 12 mois, dominant à 24 mois Coût par QALY gagné : 41 791 € à 12 mois, dominant à 24 mois.
Greenberg <i>et al.</i> , 2004 (145) CYPHER, analyse à 24 mois Données stent nu : littérature Données SES : SIRIUS, RAVEL	Indication large sur population non complexe (lésion simple de l'artère coronaire native) Ratio raisonnable pour la majorité des patients opérés pour lésion simple (\$7 000/TVR évitée) Coût par TVR évitée < \$10 000 pour : Patients diabétiques Patients non-diabétiques avec vaisseaux de petit diamètre (< 3 mm) et lésions longues (>15 mm) Patients avec un taux de TVR avec stent nu > 12 % Réduction des coûts si taux de TVR avec stent nu > 20 %
Hawkins <i>et al.</i> , 2005 (146) CYPHER, analyse à 12 mois Données SES et stent nu=RAVEL, E-SIRIUS, SIRIUS	L'efficacité sur la population étudiée (lésion simple <i>de novo</i> de l'artère native) dépend du seuil d'acceptabilité sociale (NICE : entre £20 000/QALY et £40 000/QALY) RAVEL= £ 15 198/QALY ; E-SIRIUS=£ 3 181/QALY ; SIRIUS=£ 7 461/QALY Probabilité d'être en deçà du seuil de £30 000/QALY, est comprise entre 87 % et 100 % pour une différence de prix de £500 (630 €). Pas d'analyse en sous-groupe
Hawkins <i>et al.</i> , 2007 (non publié) CYPHER, analyse à 24 mois Données SES, PES et stent nu = synthèse statistique de 15 essais (approche logistique)	L'efficacité sur la population étudiée (lésion simple <i>de novo</i> de l'artère native) dépend du seuil d'acceptabilité sociale Aucun facteur de risque : dominant (□ prix < £300, pas de clopidogrel) à £104 280/ QALY (□ prix = £550 ; délais sup de clopidogrel sur 9 mois) Diamètre < 3mm : dominant (□ prix < £300) à £56 788/ QALY (□ prix = £550 +clopidogrel) Lésion >15mm : dominant (□ prix < £300) à £76 767/ QALY (□ prix = £550 +clopidogrel) Diabète : dominant (□ prix < £300) à £55 166/ QALY(□ prix= £550 +clopidogrel) Au seuil de £30 000/QALY, DES efficace <i>versus</i> stent nu : Si hypothèse de durée identique de clopidogrel : Aucun facteur de risque et □prix < £450 ; vaisseaux étroits ou lésion longue ou diabète et □prix<< £550 Si hyp durée de clopidogrel supérieure de 9 mois : non efficace si aucun facteur de risque ou lésion longue, efficace si vaisseaux étroits ou diabète et □prix < £350.
Kuukasjärvi <i>et al.</i> , 2007 (147) DES, analyse à 24 mois Données DES et stent nu : synthèse de littérature	Indication restrictive  Stratégie non efficace en population large (98 800 €/QALY) : la probabilité d'un coût par QALY < 50 000 € est de 13 %.  Pas d'analyse en sous-groupe.

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ; SES (CYPHER) ; PES (TAXUS) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher) ; QALY (espérance de vie ajustée de la qualité).

Tableau 69 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite)

Modèle	Population éligible et sous-groupes
<b>Coût-efficacité sur données des études pivots SIRIUS, TAXUS, RAVEL (suite)</b>	
Lord <i>et al.</i> , 2005 (159) MSAC, 2004 (154) HTA Australie SES et PES, analyse à 12 mois Données DES et stent nu : méta-analyse de 7 essais (TAXUS I, II, IV ; SIRIUS, ESIRIUS, CSIRIUS, RAVEL)	L'efficacité sur les patients avec lésion simple <i>de novo</i> dépend du seuil d'acceptabilité sociale <i>Hyp</i> : 1,5 stents ; □ <i>prix</i> =AUS\$1145 (838€) ; <i>U</i> (TLR)=0,77 ; <i>U</i> (non TLR)=0,85 Coût par TLR évitée [sensibilité] SES=AUS\$ 3 746 [dominant ; AUS\$ 15 320] PES=AUS\$ 6 117 [dominant ; AUS\$ 24 993] Coût par QALY gagné : [sensibilité] SES=AUS\$ 46 829 [dominant ; AUS\$ 194 135] PES=AUS\$ 76 467 [dominant ; AUS\$ 314 385] Pas d'analyse en sous-groupe
OCCETS, 2005 (148) HTA Canada DES, SES et PES analyse à 12 mois Données DES et stent nu : SIRIUS, TAXUS IV	L'efficacité sur la population des essais SIRIUS et TAXUS dépend du seuil d'acceptabilité sociale <i>Hyp</i> : 1,5 stents, □ <i>prix</i> =CAN\$1792 (1459€ 2007), <i>RR</i> (TVR)=0,34 Coût par TLR évitée DES= CAN\$ 19 640 [IC95% : CAN\$ 5 177 – CAN\$ 57 420] SES= CAN\$ 15 192 PES= CAN\$ 27 687 Pas d'analyse en sous-groupe
Polanczyk <i>et al.</i> , 2007 (149) CYPHER, analyse à 12 mois Données SES et stent nu : SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, CYPHER-restenose	Indication restrictive : non efficacité sur patients symptomatiques avec lésion simple <i>Hyp</i> : 1,2 stents, □ <i>prix</i> =R\$4020 (3956 € 2007) Ratio élevé en population essai SIRIUS dans la perspective Assurance publique : R\$47500 par événement cardiovasculaire majeur évité R\$356 354 par année de vie sauvée Ratio plus favorable pour les patients à risque de resténose > 40% (<R\$ 15 000 par événement évité)
Rinfret <i>et al.</i> , 2006 (150) CYPHER, analyse à 12 mois Données SES et stent nu : C-SIRIUS	Indication large sur population de l'étude SIRIUS (estimée à 40% population totale) : patients avec lésion <i>de novo</i> , longue (15-32 mm) et localisée dans une seule artère coronaire étroite (2,5-3 mm) <i>Hyp</i> : 1,5 stents, □ <i>prix</i> =CAN\$2000 (1628 € 2007), <i>RR</i> (TLR) =0,18 Coût par TLR évitée sur population SIRIUS = CAN\$ 11 275 Seuil d'acceptabilité de CAN\$12 500 (stent nu vs angioplastie avec ballon)
Tarricone <i>et al.</i> , 2004 (151) CYPHER, analyse à 12 mois Données SES et stent nu : RAVEL, SIRIUS, ARTS, BENESTENT II	Indication large : patients souffrant d'un angor stable ou instable en raison de lésions <i>de novo</i> localisées dans une ou plusieurs artères coronaires natives <i>Hyp</i> : 1,2 stents ; □ <i>prix</i> =1400€ (1594 € 2007) Stratégie dominante : réduction des TLR (RRA=16,1) et des coûts -1 371 €. Patient à bas risque (vaisseaux larges, lésions courtes) : RRA=13,4 et coût = - 968€ Patient diabétique : entre - 1 145 € (vaisseau large et lésion courte, RRA=15,8) et -1 588 € (multi-vaisseau, RRA=16,1)
<b>Coût-efficacité sur données de registre</b>	
Bowen <i>et al.</i> , 2007 (152) HTA Ontario DES, analyse sur 24 mois Recueil prospectif 2003-2005 sur 16 498 interventions avec DES ou stent nu Ajustement DES/stent nu sur les comorbidités, caractéristiques des lésions et des patients Données QALY=ARTS	Indication restrictive à 3% de la population réelle (seuil de CAN\$100 000/QALY) <i>Hyp</i> : de 1,1 à 3 stents ; □ <i>prix</i> =\$1 299 (1 038 € 2007) Groupes les plus efficaces parmi les 44 étudiés Non post-IDM, diabétique, lésion très longue et étroite : 53 234 € / QALY (RRA TVR = 27%) Non post-IDM, diabétique, lésion étroite : 201 273 € / QALY (RRA TVR = 12%) Non post-IDM, non-diabétique, lésion longue et étroite : 236 724 € / QALY (RRA TVR = 14%) Non Post-IDM, diabétique, lésion très longue et étroite : 325 724 € / QALY (RRA TVR = 10%) Post-IDM, diabétique, lésion très longue : 337 031 € / QALY (RRA TVR = 13%) Prob < \$100 000 = 61% pour le premier groupe et tombe à moins de 15% pour les autres.

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ; SES (CYPHER) ; PES (TAXUS) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher) ; QALY (espérance de vie ajustée de la qualité).

Tableau 70 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite)

Modèle	Population éligible et sous-groupes
<b>Coût-efficacité sur données de registre (suite)</b>	
Brophy et Erickson, 2005 (158) HTA Québec (AETMIS), 2004 (155) DES, analyse à 9 mois Données stent nu : registre Taux RR DES : méta-analyse	Indication restrictive dépendant du seuil d'acceptabilité sociale <i>Hyp</i> : 1,7 stents ; □ <i>prix</i> =CAN\$1 900 (1 547 € 2007). <i>RR(TVR)</i> =0,74 [0,48– 0,89] Coût par revasc. globale évitée sur population générale : CAN\$23 000 20% de la population : CAN\$7 800/RG évitée 40% de la population : CAN\$12 800 60% de la population : CAN\$17 300
Bagust <i>et al.</i> , 2006 (118). DES, 12 mois Données stent nu : registre Liverpool Taux RR DES : RAVEL, SIRIUS, TAXUS I, II, IV Données QALY=ARTS	Indication restrictive à 4% de la population réelle (seuil de £30 000 par QALY) <i>Hyp</i> : 1,8 stents ; □ <i>prix</i> =£500 (753 € 2007), <i>RR(TVR)</i> <i>SES</i> =0,30 ; <i>PES</i> =0,45 Patients avec intervention programmée (facteurs de risque = calcification, angulation>45°, lésion resténosée, tri-tronculaire) 0 facteur de risque : £238 900/QALY (SES) et £ 324 400/QALY (PES) 1 facteur de risque : £179 700/QALY (SES) et £249 700/QALY (PES) 2 facteurs de risque : £85 200/QALY (SES) et £130 200/QALY (PES) mais <£30 000 si 1 seul stent posé 3 ou plus facteurs de risque : £51 600/QALY (SES) et £87 900/QALY (PES) mais <£30 000 si 1 seul stent posé Patients en urgence (facteurs de risque = diamètre <2mm et antécédent de pontage) 0 facteur de risque : £133 600/QALY (SES) et £ 195 800/QALY (PES) 1 facteur de risque : £30 600/QALY (SES) et £65 700/QALY (PES) mais <£30 000 si 1 seul stent posé 2 facteurs de risque : -£23700/QALY (SES) et -£3000/QALY (PES)
NIHR, 2007 (55) HTA Angleterre (NIHR) Actualisation de Bagust <i>et al.</i> , (118) DES, analyse à 12 mois Données stent nu : registre Liverpool Taux RR DES : RAVEL, SIRIUS, TAXUS I, II, IV Données QALY=ARTS	Indication restrictive à 1 patient sur 3100 (<£30 000 / QALY) <i>Hyp</i> : 1,4 stents ; □ <i>prix</i> : <i>SES</i> =£691 (980€ 2007) <i>PES</i> =£563 (800€ 2007) ; <i>RR (TLR)</i> =74% Sur la population totale, le coût par QALY est compris entre £183 000 et £562 000 (en fonction des valeurs des paramètres) sur un critère de revascularisation globale. DES efficaces (<£30 000 / QALY) pour les patients avec réduction du risque absolu de revascularisation globale supérieure à 16% en intervention non programmée et à 18% en intervention non programmée. Le coût par QALY sur un critère de TLR évitée : Patients avec intervention programmée (facteurs de risque = calcification, angulation>45°, lésion resténosée, tri-tronculaire) 0 facteur de risque : 296 911£/QALY (SES) et £ 231 630 063/QALY (PES) 1 facteur de risque : £228 412/QALY (SES) et £175 825/QALY (PES) 2 facteurs de risque : £118 265/QALY (SES) et £86 078/QALY (PES) 3 ou plus facteurs de risque : £79 311/QALY (SES) et £54 338/QALY (PES) Patients en urgence (facteurs de risque = diamètre <2mm et antécédent de pontage) 0 facteur de risque : £159 561/QALY (SES) et £ 118 757/QALY (PES) 1 facteur de risque : £52 990/QALY (SES) et £31 923 QALY (PES) 2 facteurs de risque : -£3 334/QALY (SES) et -£13 970/QALY (PES)
NICE, 2008 (36) Actualisation de l'HTA NIHR	Indication restrictive <i>Hyp</i> : <i>RRA revascularisation globale avec stent nu</i> =11% ( <i>vaisseaux étroits</i> =19%, <i>lésions longues</i> =11,7%) <i>Nombre de stents</i> =1,57 ; <i>RRR revascularisation globale</i> =55% en population globale et 65% sur population à risque ( <i>vaisseaux étroits et lésions longues</i> ), □ <i>prix</i> = £300 à £600 (445-890 €). Population globale =£171 000 (□ <i>prix</i> =£600) et £74 000 (□ <i>prix</i> =£300) Lésions longues =£126 000 (□ <i>prix</i> =£600) et £95 000 (□ <i>prix</i> =£300) Vaisseaux étroits =£47 000 (□ <i>prix</i> =£600) et £25 000 (□ <i>prix</i> =£300)

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ; SES (CYPHER) ; PES (TAXUS) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher) ; QALY (espérance de vie ajustée de la qualité).

Tableau 71 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite)

Modèle	Population éligible et sous-groupes
<b>Coût-efficacité sur données de registre (suite)</b>	
KCE, 2007 (35) HTA Belgique (KCE) DES, analyse à 12 mois Données DES et stent nu : registre BWGIC Taux RR (TVR) à 4 ans (Stones, 2004) = RR=0.34[95%CI, 0.22-0.55] QALY=ARTS	Indication restrictive <i>Hyp</i> : 1,3 stents ; □ <i>prix</i> =1 500€ (1 547 € 2007), RR(TVR 4 ans)=0,34. Le coût par QALY gagné par la substitution de stent nu vers DES dans les 8 sous-groupes modélisés est supérieur à 1 million d'euros Non diabétique, ni multivaisseau ni lésion complexe : 1 998 543 € / QALY Non diabétique et non multivaisseau, avec lésion complexe : 2 263 373 € / QALY Non diabétique, multivaisseau sans lésion complexe : 2 393 028 € / QALY Non diabétique, multivaisseau et lésion complexe : 2 559 456 € / QALY Diabétique, ni multivaisseau ni lésion complexe : 1 139 797 € / QALY Diabétique, non multivaisseau, avec lésion complexe : 3 371 916 € / QALY Diabétique, multivaisseau sans lésion complexe : 863 011 € / QALY Diabétique, multivaisseau avec lésion complexe : 1 482 003 € / QALY
Shrive <i>et al.</i> , 2005 (153) CYPHER, analyse vie entière Données stent nu=registre APPROACH Données SES=méta-analyse RAVEL, E-SIRIUS, C-SIRIUS, SIRIUS QALY=EQ-5D	L'efficacité en population générale dépend du seuil d'acceptabilité sociale <i>Hyp</i> : 1,4 stents ; □ <i>prix</i> =CAN\$2400 (2000 € 2007). RR=0,77 Coût par QALY gagné en population générale : CAN\$58700 [11 443 – 119 280] Plus attractif pour les patients avec risque de resténose ou risque de décès en cas de resténose Patients diabétiques : CAN\$ 44 135 / QALY (Patients non-diabétiques : CAN\$ 63 383 / QALY) Patients > 75 ans : CAN\$ 40 129 / QALY (Patients <65 ans : CAN\$ 72 464 / QALY)

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ; SES (CYPHER) ; PES (TAXUS) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher) ; QALY (espérance de vie ajustée de la qualité).

### I.3. Discussion

Les deux principaux éléments de discussion des résultats des études et modélisations portent sur le choix du critère de résultat principal et sur les protocoles adoptés dans les essais randomisés. Les choix méthodologiques les plus fréquents sont en faveur des DES.

#### I.3.1. Efficacité réelle versus efficacité théorique

Le décalage entre les résultats observés dans les essais (efficacité théorique, *efficacy*) et les résultats attendus en pratique courante (efficacité réelle, *effectiveness*) est bien connu.

Il est en général dû à la sélection d'une population spécifique dans les essais, comme c'est le cas dans les trois principales études SIRIUS, TAXUS et RAVEL (intervention planifiée, lésion *de novo* et non complexe sur artère unique). L'étude BASKET est la seule réalisée sur population non sélectionnée (119,139).

À titre illustratif, et bien que le TVR ne soit pas le critère principal retenu dans l'analyse HAS, l'essai SIRIUS observe un taux de TVR pour les stents nus de 14 %, avec une réduction du risque relatif de 80 %. Les observations en pratique clinique de l'essai BASKET sont nettement inférieures avec un taux de TVR avec stent nu de 7,8 % et une réduction du risque relatif de 41 % par les stents actifs.

Il est également observé que le nombre moyen de stents posés par intervention est plus important en pratique courante que dans les essais en raison de la fréquence plus importante de cas complexes (lésions longues ou multiples), avec un surcoût plus important pour les stents actifs (119).

La mise en place d'un suivi angiographique de routine dans le protocole des essais cliniques est souvent discutée et présentée comme un biais en faveur des DES (35). Il n'y aura pas de biais si l'augmentation des resténoses détectées au cours du suivi angiographique est identique pour les deux dispositifs, ou si les resténoses identifiées à 7 ou 9 mois ont été identifiées cliniquement dans le laps de temps de l'étude. Or le nombre de resténoses mises en évidence en sus par l'angiographie serait supérieur pour les stents nus, ce qui surestime le bénéfice attribué aux DES. Pour pallier ce biais, certaines études ne retiennent que les cas cliniquement justifiés par analyse rétrospective (140) ou redressent leurs données (142). Les données en pratique courante collectées dans l'essai BASKET (119,139) et celles utilisées pour le modèle de Bowen *et al.* (152) ne sont pas influencées par un suivi angiographique.

En conclusion, les données issues de registres montrent des différences pour les taux de revascularisation moins élevées que ce que les essais cliniques laissent croire (35).

Ces éléments expliquent en grande partie que les études les plus anciennes, réalisées sur une population sélectionnée avec lésion non complexe, soient favorables aux DES : le surcoût est sous-estimé par un nombre de stents par intervention inférieure à celui constaté en pratique clinique ; le gain d'efficacité est surévalué par le protocole de l'essai.

### *1.3.2. La difficulté de définir une population cible sur des critères médico-économiques*

L'identification de caractéristiques cliniques et lésionnelles qui permettraient de définir ex-ante la population cible est une problématique majeure, qui n'a pas encore trouvé de réponse consensuelle.

Deux éléments de méthode sont à préciser avant d'aborder les résultats des études.

En premier lieu, il est important de rappeler que derrière la dénomination de « patient à risque », il s'agit en fait des patients les plus à risque sur la population sélectionnée dans les essais SIRIUS, TAXUS, RAVEL (lésion *de novo* d'une artère coronaire native unique).

En second lieu, la majorité des études médicales incite à limiter la population cible des stents à élution médicamenteuse aux patients présentant des risques importants de resténose. Si les évaluations médico-économiques confirment que l'implantation des stents actifs doit être limitée à certaines sous-populations, l'introduction d'un critère économique modifie de manière importante la problématique de la définition des populations cibles. Il s'agit d'identifier les patients qui vont tirer un bénéfice de santé de la pose d'un stent actif suffisamment important pour compenser le surcoût de l'intervention initiale et du traitement antiagrégant, du fait de la présence d'une caractéristique clinique ou lésionnelle, sous-entendu : par rapport aux patients n'ayant pas ces caractéristiques. La notion de risque absolu de resténose ne permet pas de répondre à cette question.

La méthode appliquée dans les essais randomisés et dans les modèles fondés sur les données qui en sont issues, consiste à construire ex-post des sous-groupes définis selon certains facteurs de risque supposés (le diabète, la longueur de la lésion et le diamètre du coronaire, l'âge) et à calculer les ratios coût-résultat sur ces sous-populations. Selon ces travaux, l'efficacité des stents actifs est systématiquement améliorée sur des lésions longues et étroites (dominance ou ratio coût-efficacité moins élevé), tandis que la relation entre l'intérêt des stents actifs et le diabète reste incertaine.

Pour conclure sur l'intérêt du stent actif *versus* nu chez les patients diabétiques par rapport aux patients non-diabétiques, il faut pouvoir comparer les résultats médico-économiques entre ces deux groupes de patients. Peu d'études produisent ces données comparatives. Une seule étude calcule un coût par TLR évitée en comparant les patients diabétiques et non-diabétiques d'une population sélectionnée pour un RCT<sup>43</sup> (140) ; elle n'observe pas de différence significative entre les deux groupes. L'étude de Bakhai *et al.* (138), également réalisée sur population sélectionnée mais sur un critère différent de TVR, indique que les DES sont dominants sur le groupe « diabète » avec un coût par TVR évitée de \$ 9 387 sur le groupe « non-diabète », sans que l'on puisse conclure à la significativité de cette différence. Enfin, l'étude BASKET, réalisée sur population en pratique réelle, observe : d'une part, que le diabète associé aux autres facteurs de risque identifiés (vaisseaux étroits, angioplastie de pontage) rend le choix des stents actifs dominant sur critère de MACE, (139) ; mais d'autre part, que les DES sont plus chers et moins efficaces sur les patients diabétiques en l'absence de ces deux facteurs de risque. Seuls les modèles de Shrive *et al.* réalisé en QALY (153) et Greenberg *et al.* réalisé en TVR (145) permettent d'analyser un potentiel effet diabète et ils montrent que l'efficacité des DES est améliorée en présence d'un diabète. Les autres modèles intègrent le diabète dans les facteurs de risque<sup>44</sup>, mais les données publiées ne permettent pas de mesurer son impact en termes d'efficacité indépendamment des autres facteurs de risque retenus (144,146,157).

Si les deux modèles du KCE (35) et Bowen *et al.* (152) réalisés sur population réelle observent également que la présence d'un diabète améliore l'efficacité des DES sur tous les sous-groupes, ils montrent que la présence d'un diabète ne justifie pas à elle seule la pose d'un DES. Ainsi dans le modèle de Bowen *et al.*, le coût par QALY pour des patients diabétiques avec une lésion petite sur vaisseau de large diamètre est supérieur à 1,4 millions de dollars. Dans l'étude du KCE (35), seuls les patients diabétiques présentant une atteinte multivaisseaux avec lésion non complexe atteignent un coût par QALY inférieur à 1 million d'euros.

En conclusion, les travaux médico-économiques publiés montrent une tendance à l'amélioration de l'efficacité chez les patients diabétiques en présence d'autres facteurs de risque, sans pour autant que l'on puisse conclure avec certitude sur l'effet propre du diabète. La seule étude identifiée, calculant un coût par TLR, conclut à la non significativité des différences observées (140). Or, le critère de TLR est particulièrement pertinent sur cette sous-population pour comparer les stents dans une approche médico-économique, dans la mesure où les patients diabétiques présentent plus de comorbidités et un schéma plus sévère de la maladie coronarienne, augmentant ainsi les biais attachés aux autres indicateurs de revascularisation.

Il existe peu de données médico-économiques sur les autres facteurs de risque : infarctus du myocarde, interventions complexes (multivaisseaux, resténose intrastent). Trois essais étudient les interventions sur lésions multiples (35,118,151). Bagust (118) calcule un coût moyen par QALY dans le sous-groupe tritronculaire en intervention programmée de £51 600 pour les SES (77 700 €) et £87 900 pour les PES (135 300 €). Le seul cas pour lequel les DES sont dominants en intervention programmée concerne le sous-groupe tritronculaire avec pose d'un seul stent. Dans l'étude de Tarricone *et al.* (151), – globalement favorable aux DES –, le groupe de patients avec une pathologie multivaisseaux est celui qui permet la réduction des coûts la plus importante (-1 757 € sur 12 mois). Enfin, l'analyse du KCE (35) montre dans les groupes avec atteinte multivaisseaux des coûts par QALY compris entre 863 K€ et 2 560 K€ et entre 1 140 K€ et 3 372 € dans les groupes sans atteinte multivaisseaux.

<sup>43</sup> Intervention programmée, sur lésion simple *de novo* d'une artère coronaire native.

<sup>44</sup> Hawkins *et al.* (non publié) identifient le diabète comme un facteur de risque de nouvelle ICP, avec un odds ratio de 1,58. Les coefficients pour les vaisseaux étroits et les lésions longues sont respectivement de 1,41 et 1,20.

Eisenberg (160) avance plusieurs sous-groupes de patients pour lesquels l'implantation d'un DES pourrait être acceptable (sténose l'IVA proximale, du tronc commun, de greffons veineux) mais pour lesquels il n'existe aucune donnée.

Compte tenu de la problématique, qui est aujourd'hui celle de la détermination des patients éligibles à l'implantation d'un stent actif, il est indispensable que des études soient réalisées sur des populations de patients couvrant ces caractéristiques.

### 1.3.3. Comparabilité CYPHER versus TAXUS

La diversité des méthodologies n'autorise pas la confrontation directe des résultats d'études réalisées respectivement sur les stents CYPHER et TAXUS. Deux études médico-économiques (139,161) et cinq modélisations ont été identifiées.

Elezi *et al.* (161) synthétisent les résultats de deux études randomisées comparant directement CYPHER et TAXUS sur des populations ciblées. L'étude ISAR-DESIRE inclut des patients avec resténose intrastent vue par angiographie (n = 300, suivi sur 8 mois) et l'étude ISAR-DIABETES inclut des patients diabétiques avec sténose *de novo* de l'artère coronaire (n = 250, suivi sur 12 mois). Les auteurs concluent que CYPHER apporte une meilleure efficacité à un coût réduit pour les patients à haut risque de resténose. Bien que l'étude de Brunner-La Rocca *et al.* (139) rapporte un ratio coût-résultat pour chacun des dispositifs, l'étude n'est pas construite pour les comparer : implantation non aléatoire ; pas de description des sous-populations.

Cinq travaux appliquent la même méthodologie de modélisation sur les deux dispositifs, mais à partir de données issues de méta-analyses synthétisant d'une part, les essais SIRIUS et RAVEL pour CYPHER ; d'autre part, les essais TAXUS I à IV pour TAXUS. Ce faisant, ils introduisent dans le modèle les différences méthodologiques de chacune de ces études. En particulier, derrière la dénomination de « stent nu », ces études n'ont en fait pas le même comparateur, ce qui explique probablement des taux absolus de revascularisation sur stent nu supérieurs dans les études comparant TAXUS au stent nu. Ce biais remet en question l'intérêt de ces modèles pour la comparaison indirecte des stents CYPHER ou TAXUS (Tableau 72).

À l'heure actuelle, les rapports d'évaluation technologique estiment que les données sont insuffisantes pour fonder une recommandation relative à l'utilisation de l'un ou l'autre des dispositifs DES existants.

Tableau 72 : CYPHER *versus* TAXUS

Etude	Dispositif	Taux de revascularisation		Ratio coût-résultat
Elezi <i>et al.</i> , 2006 (161)	CYPHER TAXUS	Taux TLR=7,1% Taux TLR=15,1%		CYPHER dominant (coût/TLR)
Etude	Dispositif	Taux de revascularisation des DES	RRA	Ratio coût-résultat
Lord <i>et al.</i> , 2005 (159) MSAC, 2004 (154)	CYPHER TAXUS	14,59% (TLR) 20,52% (TLR)	16,5% 10,3%	AUS\$ 3 746/ TLR AUS\$ 46 829/QALY AUS\$ 6 117/ TLR AUS\$ 76 467/QALY
OCCETS, 2005 (148)	CYPHER TAXUS	18,5% (TLR) 12,2% (TLR)	15% 8,9%	CAN\$11 133/TLR à CAN\$16 600/TLR CAN\$25 202/TLR à CAN\$29 048/TLR
Bagust <i>et al.</i> , 2006 (118)	CYPHER TAXUS	24,9% (TVR) 16,3% (TVR)	17,4% 9%	*-£23700/QALY (sur TVR) *-£3000/QALY (sur TVR)
NIHR, 2007 (55)	CYPHER TAXUS	ND ND	ND ND	*£29 000/QALY (sur revasc. globale) *£12 400/QALY (sur revasc. globale)
Kaiser <i>et al.</i> , 2005 (119)	CYPHER TAXUS	7,8% TVR	4,8% 1,8%	19 264 € / MACE ( 6mois) 16 694 € /MACE (6 mois)
Brunner-La Rocca <i>et al.</i> , 2007 (139)	CYPHER TAXUS	ND ND	ND ND	64 732 € / MACE (18 mois) 70 725 € / MACE (18 mois) Coût/QALY : pas de différence
Hawkins <i>et al.</i> , 2007 (non publié)	CYPHER TAXUS	De 13% à 19% (TVR)	De 9% à 13,8% De 8% à 11%	CYPHER dominant ou coût-efficace sur TAXUS (sur TVR)

\* ICP non programmée sur patients avec deux facteurs de risque

Légende : TLR (revascularisation de la lésion cible) ; TVR (revascularisation du vaisseau cible) ; MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ; SES (CYPHER) ; PES (TAXUS) ; DES (stents actifs, tous principes actifs confondus) ; dominant (plus efficace et moins cher) ; QALY (espérance de vie ajustée de la qualité).

#### 1.3.4. L'impartialité des études

Les analyses de la littérature publiées récemment (35,55,162,163) mettent en exergue l'existence de conflits d'intérêts et leur potentiel impact sur les conclusions publiées.

Parmi les 5 études qui analysent l'intérêt d'une implantation large des stents actifs, 4 ont été financées par l'industrie et 1 est totalement indépendante. Parmi les 18 modèles retenus, 7 signalent des financements industriels, 3 n'ont pas reçu de financement et 7 ont été réalisés pour une agence d'évaluation indépendante. L'information n'est pas disponible pour 1 modèle.

Les conclusions sont globalement plus favorables (ou neutres) dans les évaluations financées par l'industrie : 3 études sur 4 et 5 modèles sur 7.

D'autres paramètres semblent déterminer la nature de la conclusion. L'étude de Ligthart (163) montre que les études les plus favorables sont celles de plus faible qualité, les études réalisées dans le contexte américain et celles qui ont été réalisées peu de temps après l'introduction de la nouvelle technologie. Les études, plus récentes, réalisées par les agences d'évaluation indépendantes ne sont pas favorables à une implantation des DES sur une population non sélectionnée et recommandent une indication restrictive.

#### 1.4. Conclusions sur la littérature économique

Deux éléments limitent de manière considérable la portée réelle de l'analyse synthétique de la littérature : la variabilité des ratios d'une évaluation à une autre et la sensibilité des estimations aux données cliniques, aux prix des dispositifs et au nombre de stents posés par intervention.

Il est cependant possible de retenir quelques points de conclusion :

- l'implantation de DES sur une population large génère un surcoût injustifié au regard des bénéfices attendus, tant en termes de revascularisation évitée que de qualité de vie ;
- les DES sont associés avec un coût par QALY gagné défavorable : d'une part, les DES n'ont pas d'impact sur la mortalité ou sur l'occurrence des IDM ; d'autre part, ils ont un impact en termes de qualité de vie faible et très limité dans le temps (164) ;
- la justification des stents actifs repose principalement sur la réduction des resténoses et des revascularisations qu'elles induisent ;
- l'analyse économique modifie le critère de jugement, en privilégiant une approche différentielle. La population cible n'est plus définie sur le risque absolu de resténose, mais sur l'estimation du bénéfice supplémentaire lié à la pose d'un stent actif *versus* un stent nu sur ces patients par rapport aux autres patients. Ainsi, une sous-population identifiée à risque élevé de resténose peut tirer un bénéfice similaire à la pose d'un stent actif par rapport à une population initialement moins à risque, si la réduction du risque absolu associée au stent actif est la même pour les deux sous-populations ;
- parmi les interventions non complexes (lésion *de novo* sur artère native unique), les facteurs d'efficacité identifiés sont les vaisseaux de petit diamètre et les lésions longues. Les évaluations publiées ne permettent pas de définir si le diabète est un facteur d'efficacité indépendant des caractéristiques lésionnelles ;
- parmi les interventions complexes, l'efficacité des stents actifs est améliorée pour les interventions sur vaisseaux multiples. Aucune étude n'a été identifiée sur les autres caractéristiques cliniques ou lésionnelles ;
- les données médico-économiques publiées permettent d'estimer que le taux d'angioplastie avec implantation d'un stent actif devrait se situer entre 3 % et 40 % des interventions, si l'on tient compte des résultats des stents actifs en termes de TLR évitées et des coûts de prise en charge (rappel : les stents actifs représentent 42 % des stents posés en France en 2007 et 45 % en 2008).

## II. MODELES ECONOMIQUES A PARTIR DES DONNEES FRANÇAISES

Les modèles associent généralement deux sources de données principales : les données d'efficacité sont issues d'un essai randomisé ou d'une méta-analyse d'essais randomisés publiés ; les données de pratique et de coût sont spécifiques au pays (registres, systèmes d'informations de l'assurance maladie, base de données hospitalière).

Il n'est possible de transposer les conclusions des modèles, que si les résultats sont robustes au regard des données locales.

Les analyses de sensibilité, réalisées pour mesurer le degré d'incertitude des résultats produits par le modèle de base, identifient plusieurs variables qui vont influencer fortement l'amplitude des résultats médico-économiques.

Les variables mises en évidence sont : la différence de prix entre les dispositifs, la probabilité de resténose sous stent nu, la réduction du risque sous stent actif. La durée du traitement antiplaquettaire et le nombre moyen de stents posés par intervention sont également des variables très déterminantes.

Dans les études observationnelles, les taux de revascularisation dépendent des pratiques cliniques locales : utilisation des inhibiteurs de la HMGCoA réductase, durée du traitement antiplaquettaire. Les taux observés dans les essais cliniques ont de forte chance d'être différents d'une pratique clinique pour plusieurs raisons : la pratique clinique locale, l'apparition de nouvelles générations de stents nus, le protocole d'étude qui prévoit un suivi par angiographie, un case-mix de lésions traitées dans le monde réel plus diversifié et complexe que les lésions sélectionnées dans les essais randomisés.

Les conclusions d'une comparaison entre les deux dispositifs reposant fortement sur la différence de prix pratiquée dans un pays, mais également sur des variables corrélées avec les pratiques, il n'est pas pertinent de convertir directement les résultats issus de modèles développés à l'étranger.

Il est nécessaire de réaliser un modèle économique d'après des données françaises. Les deux modèles présentés ci-dessous répondent à deux problématiques différentes. Le modèle EVASTENT propose une évaluation coût-efficacité du SES ciblant les patients diabétiques ou pluritronculaires. Le modèle HAS propose d'établir une relation entre le prix des stents actifs et leur efficacité par rapport aux stents non actifs.

## **II.1. Modèle d'évaluation du coût-efficacité des stents actifs**

Une évaluation médico-économique a été réalisée à partir des données du registre français EVASTENT<sup>45</sup>, afin de déterminer le coût-efficacité du stent CYPHER par rapport à un stent nu, en termes de coût par revascularisation de la lésion cible évitée. Le registre est construit afin d'étudier l'impact des stents CYPHER en termes de bénéfice de santé (resténose, thrombose, qualité de vie) et de coût par TLR évitée chez les patients diabétiques et les patients pluritronculaires. Ces deux caractéristiques font partie de celles qui sont étudiées dans ce rapport.

### *II.1.1. Méthodologie*

Le registre EVASTENT regroupe l'ensemble des services de cardiologie des CHU ayant une activité de cardiologie interventionnelle auxquels sont rattachés 19 CH avec une activité de cardiologie interventionnelle.

#### *II.1.1.1. Description de la cohorte*

Entre le 3 janvier 2003 et le 30 novembre 2004, tout patient<sup>46</sup> diabétique pouvant bénéficier d'une revascularisation myocardique, initialement complète, par endoprothèse active d'un ou plusieurs segments coronariens est inclus dans la cohorte, avec appariement d'un patient non-diabétique présentant la même caractéristique monotronculaire ou pluritronculaire.

Sur la période, 1 731 patients ont été inclus, répartis en quatre groupes (Tableau 73).

---

<sup>45</sup> L'étude est réalisée par Pr. J. Machecourt, C. Combescure, A. Foote, Pr J.P. Daures (non publiée).

<sup>46</sup> Il s'agit de patients coronariens ayant bénéficié d'une coronarographie à visée d'adaptation thérapeutique, suite à la constatation d'une ischémie myocardique symptomatique (angine de poitrine d'effort de classe fonctionnelle 2, 3 ou 4 ; syndrome coronarien aigu : angine de poitrine instable, syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST persistant, infarctus avec onde Q > 48h sans occlusion) ou cliniquement asymptomatique mais authentifiée par un test à l'effort.

Tableau 73 : Groupes de patients recrutés dans EVASTENT

	Nom	Description	Effectif	% population éligible*
G1	Diabétiques monotronculaires	Diabète de type 1 ou 2, connu et traité depuis plus de 3 mois, avec sténose coronaire sur un gros tronc épicaordique	488 (28 %)	18 %
G2	Diabétiques pluritronculaires	Diabète de type 1 ou 2, connu et traité depuis plus de 3 mois, avec au moins 2 lésions localisées sur des artères coronaires épicaordiques majeures différentes	356 (20,5 %)	7 %
G3	Non-diabétiques monotronculaires	Patient non-diabétique avec 1 lésion coronaire	513 (30 %)	56 %
G4	Non-diabétiques pluritronculaires	Patient non-diabétique présentant des lésions sur au moins 2 artères coronaires	374 (21,5 %)	19 %

\* D'après les registres FAR et ONACI, données 2006

Les patients diabétiques sont plus âgés (64,3 ans *versus* 59,8 ans,  $p = 0,001$ ) et présentent une proportion plus importante d'obésité<sup>47</sup> (28 % *versus* 14 %,  $p = 0,001$ ), d'hypertension (65 % *versus* 43 %,  $p = 0,001$ ), d'insuffisance rénale (8,6 % *versus* 4,3 %,  $p = 0,001$ ) et de patients dialysés (1,8 % *versus* 0,7 %,  $p = 0,035$ ). En revanche, les patients non-diabétiques ont plus d'antécédent d'angioplastie (34 % *versus* 25 %,  $p = 0,001$ ), sont plus fumeurs ou anciens fumeurs (respectivement 37 % *versus* 23 % et 32 % *versus* 29 %,  $p = 0,001$ ) et présentent plus souvent des antécédents familiaux de maladie coronaire (36 % *versus* 23 %,  $p = 0,001$ ) (Tableau 74).

Tableau 74 : Caractéristiques des lésions des patients recrutés dans EVASTENT

	Cohorte	Diabétiques (n = 844)	Non- diabétiques (n = 887)	P value
Angor stable ou Ischémie myocardique silencieuse	47.3 % (n = 818)	50.7 % (n = 428)	44 % (n = 390)	0.005
Syndrome coronaire (Angor instable ou IDM)	51.8 % (n = 897)	48.3 % (n = 408)	55.1 % (n = 489)	0.005
Resténose intrastent	13.5 % (n = 232)	11.3 % (n = 94)	15.6 % (n = 138)	0.008
Longueur moyenne totale stenté (mm) par patient	30.27 ± 18.53 (n = 1 717)	30.18 ± 18.78 (n = 835)	30.36 ± 18.3 (n = 882)	0.181
<b>Caractéristiques des lésions</b>				
Bifurcations, lésions ostiales, sévèrement calcifiées ou très longues	17.3 % des lésions (n = 471)	19 % (n = 258)	15.6 % (n = 213)	0.018
Interventriculaire antérieure ou ses branches	46.8 % des lésions (n = 1 279)	44.5 % (n = 605)	49.2 % (n = 674)	0.014
Longueur moyenne des sténoses (mm) par lésion	14.73 ± 6.44 (n = 2 595)	14.98 ± 6.40 (n = 1 288)	14.48 ± 6.46 (n = 1 307)	0.046
Longueur moyenne des stents implantés par lésion (mm)	19.74 ± 8.58 (n = 2 635)	19.42 ± 8.29 (n = 1 298)	20.06 ± 8.85 (n = 1 335)	0.054
Diamètre moyen du vaisseau de référence (mm)	2.83±0.34 (n = 2 654)	2.81 ± 0.34 (n = 1 319)	2.86 ± 0.33 (n = 1 335)	0.001
Diamètre minimum de l'artère au niveau de la sténose		0.74 +/- 0.5 mm	0.84 +/- 0.52 mm	< 0.01
Diamètre moyen du stent implanté	2.87 ± 0.39 (n = 2 633)	2.85 ± 0.39 (n = 1 298)	2.88 ± 0.39 (n = 1 333)	0.022
Lésion modérément ou sévèrement calcifiée	36.6% (n=998)	40.8 % (n=554)	32.4 % (n = 444)	< 0.001
Nombre de lésions traitées	2 654	1 310	1 342	-

Source : EVASTENT, non publié

<sup>47</sup> L'obésité est définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

### II.1.1.2. Description du modèle coût-efficacité

Dans un premier temps, les données du registre ont permis de modéliser les trajectoires possibles des patients recevant un stent actif sur une période totale de 12 mois et 3 ans (méthode de Markov, arbre de décision récursif sur des cycles de 3 mois). Une extrapolation à 5 ans a été réalisée de manière exploratoire. Dans un second temps, l'intégration des données d'efficacité des stents actifs *versus* stents nus, issues de la littérature, a permis de modéliser ce qu'auraient été ces trajectoires si la cohorte de patients avait reçu un stent nu à la place d'un stent actif.

Le coût moyen par patient et le nombre de TLR ont été estimés dans chaque groupe par des simulations de Monte-Carlo de 10 000 patients.

#### *Hypothèses sur l'efficacité*

Le critère d'efficacité retenu est la revascularisation de la lésion cible.

Le taux de conversion permettant de modéliser à 3 ans le devenir des patients s'ils avaient reçu un stent nu au lieu d'un stent actif est issu de la littérature : RRR = 70 % et RR = 0,3.

Le modèle intègre que le rapport des risques instantanés de revascularisation n'est pas constant sur la durée : le risque instantané de revascularisation avec un stent nu est 3,3 fois plus important sur la première année (HR = 3,3) mais il est identique sur les années suivantes (HR = 1).

#### *Hypothèses sur les coûts*

Les coûts sont limités aux coûts directs majeurs, à savoir les coûts hospitaliers de l'intervention initiale (stent + hospitalisation<sup>48</sup>), les coûts hospitaliers d'une réintervention pour événement cardiaque (revascularisation coronarienne liée au stent « TLR », revascularisation coronarienne liée à la progression de la maladie, événement coronarien sans revascularisation myocardique, autres événements cardiovasculaires) et les coûts de traitement médicamenteux. Les coûts de diagnostic en cas d'événement secondaire ne sont pas recensés.

Le point de vue adopté est celui du financeur public. Les stents sont valorisés au montant facturé par le centre hospitalier universitaire de Grenoble<sup>49</sup>, les séjours hospitaliers sont valorisés au tarif GHS public (hors surcoût de réanimation ou de soins intensifs) et les médicaments sont valorisés au tarif VIDAL.

#### *Analyse de sensibilité*

Une analyse de sensibilité univariée est réalisée sur la variable d'efficacité, sur le tarif des stents actifs et sur le traitement postopératoire.

Les différentes valeurs testées pour l'efficacité du stent CYPHER sont HR = 0,25/0,35/0,40 sur la première année et reste HR = 1 ensuite.

Les tarifs du stent actif introduits sont 750 €, 1 000 €, 1 250 € et 2 000 €.

### II.1.2. Résultats

#### II.1.2.1. Données d'efficacité et de coûts dans EVASTENT

Rappelons que compte tenu de l'objectif de l'étude, les données descriptives issues du registre ne sont pas représentatives de la population réelle (sur-représentativité des diabétiques et des pluritronculaires) (Tableau 75, Tableau 76).

---

<sup>48</sup> Les 4 GHM possibles lors de l'hospitalisation initiale sont limités aux GHM avec pose d'endoprothèse (codes 05K05V, 05K05W, 05K06V, 05K06W).

<sup>49</sup> CYPHER = 1 550€ (tarif valable jusqu'au 1<sup>er</sup> août 2009). Stent nu = 385€ alors que le tarif LPPR est de 550€ soit un rabais de 30 %.

Tableau 75 : Données descriptives d'efficacité dans EVASTENT

	12 mois	3 ans	
TLR	3,3 % (56 patients)	7,2 % (126 patients)	165 lésions 133 angioplasties 21 pontages
TVR+TLR	5,7 % (99 patients)	11,4 % (198 patients)	271 lésions 204 angioplasties 30 pontages
Revascularisation globale		17,2 % (299 patients)	461 lésions 332 angioplasties 45 pontages

Source : EVASTENT, non publié

Tableau 76 : Données descriptives de coûts dans EVASTENT.

	G1	G2	G3	G4
Hospitalisation initiale	5 649 €	7 189 €	5 438 €	6990 €
<i>Coût à 12 mois</i>				
Réhospitalisation	905 €	1 763 €	702 €	1 035 €
Total hospitalisation	6 541 €	8 952 €	6 141 €	8 025€
Traitement postopératoire	1 427 €	1 403 €	1 447 €	1418 €
<b>Total à 12 mois</b>	<b>7 968 €</b>	<b>10 355 €</b>	<b>7 588 €</b>	<b>9 443 €</b>
<i>Coût à 3 ans</i>				
Réhospitalisation	1 866 €	3 060 €	1 328 €	1 865 €
Total hospitalisation	7 496 €	1 0249 €	6 767 €	8 855 €
Traitement	3 303 €	3 284 €	3 400 €	3 342 €
<b>Total à 3 ans</b>	<b>10 799 €</b>	<b>13 533 €</b>	<b>10 167 €</b>	<b>12 197 €</b>

Source : EVASTENT, non publié

### II.1.2.2. Résultats du modèle médico-économique

Les résultats du modèle de base (RR = 0,3 sur 3 ans) sont donnés en valeur moyenne par groupe et sont calculés sur 10 000 patients par groupe.

On observe que la différence de coût de prise en charge entre un patient implanté avec un stent actif et un patient avec un stent nu augmente sur la durée, quel que soit le groupe analysé. Pour les patients monotronculaires, le surcoût du stent actif est assez peu différent selon que le patient est diabétique (entre 1 087 € à 12 mois et 1 782 € à 5 ans) ou non-diabétique (entre 1 133 € à 12 mois et 1 894 € à 5 ans). En revanche, la différence est marquée chez les patients pluritronculaires : entre 1 551 € à 1 an et 1 645 € à 5 ans pour un patient diabétique ; et entre 2 097 € à 1 an et 2 677 € à 5 ans pour un patient non-diabétique.

L'efficacité différentielle des stents actifs, mesurée par le nombre de procédures de revascularisation de la TLR évitées sur 10 000 patients, augmente également dans le temps. Chez un patient monotronculaire, le gain d'efficacité pour les patients diabétiques (de 969 TLR sur 1 an à 980 TLR à 5 ans) est peu différent des patients non-diabétiques (de 806 TLR à 1 an à 934 TLR à 5 ans). Le poids du diabète est en revanche marqué chez les patients pluritronculaires avec un nombre de TLR évitées compris entre 2 042 TLR sur 1 an à 2 584 sur 5 ans pour les patients diabétiques et compris entre 1 161 TLR à 1 an à 1 745 TLR à 5 ans pour les patients non-diabétiques.

Rapporté au nombre de patients pour lesquels une réintervention sera évitée, l'impact des stents actifs peut sembler relativement faible. Sur une cohorte de patients diabétiques, les stents actifs permettent d'éviter une nouvelle TLR à 1 an chez 6 % des patients monotronculaires et 12 % des patients pluritronculaires. Pour les patients non-diabétiques, ce taux est respectivement de 3,5 % chez les monotronculaires et 4 % chez les pluritronculaires.

Ceci se traduit par une efficacité des stents actifs supérieure chez les patients diabétiques et chez les patients pluritronculaires (Tableau 77). Dans tous les cas, l'efficacité décroît dans le temps, traduisant le fait que le gain d'efficacité des stents actifs apparaît la première année.

À 1 an, le coût de la TLR évitée le plus faible est observé chez les patients diabétiques pluritronculaires (7 600 €) et le coût de la TLR évitée le plus élevé est observé chez les patients non-diabétiques pluritronculaires (18 000 €).

Tableau 77 : Les ratios coût-efficacité par sous-groupe (coût par TLR évitée)

		Diabétique monotronculaire	Diabétique pluritronculaire	Non-diabétique monotronculaire	Non-diabétique pluritronculaire
1 an	Coût total	11 220 €	7 597 €	14 055 €	18 066 €
	Coût hors TTT	9 216 €	6 670 €	11 951 €	16 588 €
3 ans	Coût total	15 130 €	7 422 €	16 187 €	15 583 €
	Coût hors TTT	8 701 €	4 979 €	9 410 €	11 613 €
5 ans	Coût total	18 180 €	6 367 €	20 281 €	15 341 €
	Coût hors TTT	8 142 €	3 141 €	9 270 €	9 922 €

Source : EVASTENT, non publié

Une analyse a été réalisée sur les caractéristiques des lésions, approchées par la longueur et la largeur des stents implantés.

Chez les patients diabétiques monotronculaires, pour lesquels le coût de la TLR évitée dans le modèle de base est de 11 000 €, l'efficacité est nettement améliorée dans le sous-groupe des lésions longues (stent > 30 mm) avec 5 079 €/TLR contre 33 389 €/TLR (stent < 30 mm) et dans le sous-groupe des vaisseaux étroits (< 2,75 mm) avec 3 765 €/TLR contre 36 509 €/TLR (> 2,75 mm).

Chez les patients non-diabétiques, le coût par TLR évitée reste supérieur à 10 000 €, même en se limitant à l'analyse des lésions longues (monotronculaire = 10 209 €/TLR ; pluritronculaires = 10 643 €/TLR) ou des vaisseaux étroits (monotronculaire = 18 031 €/TLR ; pluritronculaires = 18 330 €/TLR).

Afin d'estimer l'efficacité des stents actifs sur une population représentative des effectifs réels, une cohorte de 10 000 patients a été modélisée en adoptant la structure de la population nécessitant une angioplastie (Tableau 73) : 18 % de diabétiques monotronculaires ; 7 % de diabétiques pluritronculaires ; 56 % de non-diabétiques monotronculaires ; 19 % de non-diabétiques pluritronculaires. Le coût par TLR évitée est alors de 14 500 € à 1 an et 18 900 € à 5 ans (hors traitement : 12 700 à 1 an et 10 000 à 5 ans).

### II.1.2.3. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité montre que les résultats médico-économiques sont fortement déterminés par l'hypothèse d'efficacité adoptée puisque le coût par TLR évitée est multiplié par 3 environ selon que le stent actif permettrait de réduire le risque relatif de 75 % ou de 60 % (Tableau 78).

Tableau 78 : Analyse de sensibilité sur le ratio à 1 an selon le risque relatif à 3 ans (modèle de base, RR = 0,3)

	RR = 0,25	RR = 0,30	RR = 0,35	RR = 0,40
Diabétique monotronculaire	6 233 €	11 220 €	16 419 €	21 493 €
Diabétique pluritronculaire	4 283 €	7 597 €	10 292 €	14 334 €
Non-diabétique monotronculaire	8 527 €	14 055 €	19 897 €	25 657 €
Non-diabétique pluritronculaire	15 865 €	18 066 €	27 414 €	43 335 €

Source : EVASTENT, non publié

La différence de prix entre les deux stents est également un facteur important à prendre en compte. Une réduction de 20 % du prix des stents CYPHER, réduirait les coûts par TLR évité de 20 % à 56 % en fonction des groupes.

Enfin, les coûts de traitement sont modélisés à partir d'une enquête spécifique sur le médicament au sein d'EVASTENT, avec une prescription de clopidogrel au-delà de la recommandation de traitement sur 12 mois (60 % des patients sont encore traités par clopidogrel à 3 ans). Si l'hypothèse d'un coût de traitement identique entre les deux dispositifs est posée, on observera une réduction du coût de TLR évitée compris entre 8 % et 22 % selon les groupes.

### II.1.3. Discussion

En admettant que la pose d'un stent actif permette de réduire de 70 % le risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible sur 3 ans, on modélise des coûts par TLR évitée sur 12 mois compris entre 7 600 € et 18 100 € et sur 3 ans entre 7 400 € et 16 200 €.

Ces chiffres, calculés sur des données françaises, confirment les principales conclusions de l'analyse de la littérature internationale, à savoir :

- il est plus efficient de limiter l'indication des stents actifs à certains sous-groupes de patients ;
- l'efficacité des stents actifs est améliorée lorsque le patient est atteint d'un diabète ou lorsque la pathologie est pluritronculaire ;
- le nombre de patients qui vont effectivement tirer un bénéfice de la pose d'un stent actif est finalement assez limité : entre 6 % et 12 % chez les patients diabétiques et moins de 5 % chez les non-diabétiques.

Malgré la qualité de l'étude, il est difficile d'aller plus loin dans une recommandation par indication. En effet, plusieurs questions se posent devant ces résultats.

Premièrement, cette étude est réalisée dans le secteur public, qui représente 57 % des séjours en 2007 (données ATIH). L'analyse des données de l'ATIH montre que les patients pris en charge dans le secteur public sont différents du secteur privé. La transposabilité des résultats à l'ensemble de la population française est donc remise en question.

Deuxièmement, la stratégie alternative la plus pertinente pour déterminer l'efficacité des stents actifs est-elle l'angioplastie avec stent nu, en particulier en ce qui concerne les pathologies pluritronculaires ? Or, ce sont justement chez ces patients que les stents actifs présentent les meilleurs ratios.

Troisièmement, l'analyse menée sur les caractéristiques des lésions (lésions longues et vaisseaux étroits) indique qu'il existerait une forte variabilité intragroupe, même si les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution puisque la cohorte n'a pas été dimensionnée pour faire cette analyse. En particulier, un patient monotronculaire ne présentant pas de lésion longue ou étroite pourrait ne pas justifier d'un stent actif, même s'il est diabétique. Selon les données du registre CARDIdF, chez les patients diabétiques traités par stents actifs, les lésions < 15 mm de long et > 3 mm de diamètre représentent 5 % des lésions.

Quatrièmement, le taux de réduction de risque appliqué est le même dans les 4 sous-groupes de patients, ce qui constitue une hypothèse forte dans la mesure où les données médicales tendent à montrer que les stents actifs n'ont pas le même impact selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients.

Enfin, le calcul d'un ratio coût-efficacité pose la question du seuil à partir duquel on jugera que le coût par TLR évitée est acceptable. Les auteurs suggèrent le seuil de 10 000 €/TLR évitée, ce qui les amène à conclure à l'efficacité à 12 mois des stents actifs chez les patients diabétiques pluritronculaires. Les autres groupes ont un coût par TLR supérieur à 10 000 €, y compris en ne tenant pas compte des coûts de traitement. Dans l'hypothèse d'un prix du stent CYPHER fixé à 1 000 €, la stratégie « stent actif » est efficace chez l'ensemble des patients diabétiques.

Ce seuil n'est pas documenté et on ignore sur quelle rationalité il repose. Pour comparaison, rappelons que le coût d'une revascularisation dans les données de l'ATIH dans le secteur public est de 6 267 € (4 717 € d'hospitalisation et 1 550 € de stent CYPHER). Le coût d'une revascularisation par pontage est de 13 257 €.

## **II.2. Modèle d'évaluation du prix des stents actifs**

L'évaluation médicale montre que les stents actifs n'ont pas d'impact en termes de mortalité ou d'événements morbides tels que les infarctus du myocarde ou la thrombose. Nous retiendrons donc comme bénéfice principal des stents actifs, la réduction du nombre de nouvelles revascularisations de la lésion cible après une angioplastie coronaire. L'impact de ces revascularisations évitées en termes de qualité de vie apparaît comme faible dans la littérature, tant médicale qu'économique. Sur ces bases, le modèle ci-dessous retient comme bénéfice des stents actifs un moindre coût induit par les revascularisations de la lésion cible.

Ce modèle va nous permettre de calculer le prix seuil des stents actifs en fonction de leur efficacité exprimée en réduction de risque absolu de revascularisation des lésions cibles par rapport à l'implantation d'un stent nu. Il permet ainsi de calculer le prix qui annule le coût différentiel de prise en charge à 12 mois entre les stents actifs et les stents nus.

### *II.2.1. Modèle et hypothèses*

Le modèle est une adaptation de celui de Galanaud (165). La formule exprime que le prix des stents actifs implantés lors d'une angioplastie doit être égal au prix du même nombre de stents non actifs majoré du coût des interventions évitées (variables détaillées dans le Tableau 79).

Équation 1 : Relation entre le prix des stents actifs et la réduction du risque absolu de la TLR

$$\begin{aligned}
 n \times \hat{p} &= n \times p + RRA [prob_{AS} \times (C_{AS} + n \times \hat{p}) + prob_A \times C_A + prob_P \times C_P] \\
 \Leftrightarrow n \times \hat{p} - (RRA \times prob_{AS} \times n \times \hat{p}) &= n \times p + RRA [prob_{AS} \times C_{AS} + prob_A \times C_A + prob_P \times C_P] \\
 \Leftrightarrow \hat{p} &= \frac{1}{1 - (RRA \times prob_{AS})} \left[ p + \frac{RRA}{n} (prob_{AS} C_{AS} + prob_A C_A + prob_P C_P) \right]
 \end{aligned}$$

Tableau 79 : Valeurs des variables du modèle de base

Variable	Libellé	Valeur	Source
Prob <sub>A</sub>	Probabilité d'une revascularisation par angioplastie	0,1	Expert
Prob <sub>AS</sub>	Probabilité d'une angioplastie avec pose de stent	0,8	Expert
Prob <sub>P</sub>	Probabilité de pontage	0,1	Expert
n	Nombre stents implantés par intervention	1,4	GACI (2007)
C <sub>A</sub>	Coût d'une angioplastie	3 279 €	PMSI (2007)
C <sub>AS</sub>	Coût d'une angioplastie avec pose de stent	4 717 €	PMSI (2007)
C <sub>P</sub>	Coût d'un pontage	13 757 €	PMSI (2007)
p	Prix d'un stent nu	550 € 390 €	Tarif LPP (2007) Prix PMSI (2007)
Traitement	Tarif remboursé (65 %) de 28 jours de clopidogrel (75 mg/j)	36,05 €	Tarif BdM_IT (2007)

Les coûts par intervention secondaire sont issus du PMSI 2007, sur l'ensemble des bases publique et privée. Ils couvrent les tarifs des GHS, ainsi que les prestations en sus (réanimation, soins intensifs, soins continus, dépassement de DMS).

Nous faisons l'hypothèse que le nombre de stents posés ne dépend pas du choix du stent, mais uniquement des caractéristiques du patient et des lésions. Le nombre de stents est le nombre moyen de stents implantés sans distinguer les primo-interventions et les interventions secondaires.

Le modèle de base est calculé selon deux modalités pour le prix des stents nus, à savoir le tarif de la LPP (550 €) et le prix moyen extrait des données de facturation du PMSI (390 €).

Le modèle de base est calculé en supposant que les patients avec stent actif auront une durée de traitement de clopidogrel supérieure aux patients avec stent nu : 3 mois avec stent nu et 12 mois avec stent actif. En revanche, la posologie est la même (75 mg/j).

Une analyse de sensibilité est réalisée sur le nombre de stents posés.

L'intervalle modélisé de RRA de revascularisation des lésions cibles est compris entre 0 et 0,2 ce qui correspond aux données validées par le NICE en 2007.

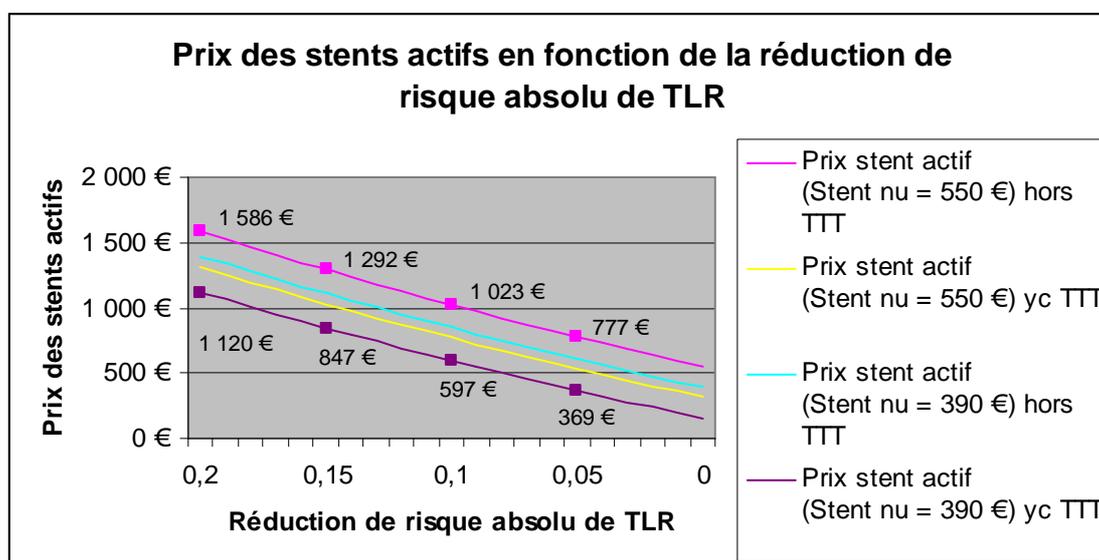
### II.2.2. Résultats

Sous l'hypothèse que le bénéfice des stents actifs s'exprime uniquement par une réduction des coûts induits par les resténoses, les résultats indiquent que le tarif actuel des stents les plus chers (1 220 € à compter du 1<sup>er</sup> août 2009 pour CYPHER et TAXUS) correspondent à une réduction du risque absolu compris entre 0,13 et 0,18 selon que l'on intègre ou non le coût d'un traitement antiagrégant plus long pour les stents actifs (Tableau 80). En retenant le prix de 390 € observé dans la base PMSI pour les stents nus, et non plus le tarif LPP de 550 €, la réduction du risque absolu attendue serait de 0,16 sous l'hypothèse d'un traitement antiagrégant de durée identique ; elle serait supérieure à 0,2 sinon.

Ces ordres de grandeur sont conservés dans l'analyse de sensibilité réalisée sur le nombre de stents posés par procédure (Tableau 81).

Tableau 80 : Modélisation du prix des stents actifs en fonction de la réduction du risque absolu de TLR

RRA	Prix stent actif (Stent nu = 550 €)		Prix stent actif (Stent nu = 390 €)	
	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT
0,2	1 586 €	1 310 €	1 396 €	1 120 €
0,19	1 525 €	1 252 €	1 336 €	1 063 €
0,18	1 465 €	1 194 €	1 278 €	1 008 €
0,17	1 406 €	1 138 €	1 221 €	953 €
0,16	1 349 €	1 083 €	1 165 €	899 €
0,15	1 292 €	1 028 €	1 110 €	847 €
0,14	1 236 €	975 €	1 056 €	795 €
0,13	1 181 €	923 €	1 003 €	744 €
0,12	1 128 €	871 €	951 €	694 €
0,11	1 075 €	821 €	900 €	645 €
0,1	1 023 €	771 €	849 €	597 €
0,09	972 €	722 €	800 €	550 €
0,08	922 €	674 €	751 €	503 €
0,07	873 €	627 €	703 €	458 €
0,06	824 €	581 €	656 €	413 €
0,05	777 €	535 €	610 €	369 €
0,04	730 €	490 €	565 €	325 €
0,03	684 €	446 €	520 €	282 €
0,02	638 €	403 €	476 €	240 €
0,01	594 €	360 €	433 €	199 €
0	550 €	318 €	390 €	158 €



Source : HAS, 2008

Tableau 81 : Analyse de sensibilité sur le nombre de stents posés

Analyse de sensibilité sur le nombre de stents posés												
Nombre stents	Prix stent actif (Stent nu : tarif LPP)						Prix stent actif (Stent nu : prix réel)					
	1,2		1,4		1,6		1,2		1,4		1,6	
	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT	hors TTT	yc TTT
RRA												
0,2	1 742 €	1 420 €	1 586 €	1 310 €	1 470 €	1 228 €	1 551 €	1 229 €	1 396 €	1 120 €	1 279 €	1 038 €
0,19	1 671 €	1 352 €	1 525 €	1 252 €	1 416 €	1 176 €	1 483 €	1 164 €	1 336 €	1 063 €	1 227 €	988 €
0,18	1 602 €	1 286 €	1 465 €	1 194 €	1 362 €	1 125 €	1 415 €	1 099 €	1 278 €	1 008 €	1 175 €	939 €
0,17	1 535 €	1 222 €	1 406 €	1 138 €	1 310 €	1 075 €	1 349 €	1 036 €	1 221 €	953 €	1 125 €	890 €
0,16	1 468 €	1 158 €	1 349 €	1 083 €	1 259 €	1 026 €	1 285 €	975 €	1 165 €	899 €	1 075 €	843 €
0,15	1 403 €	1 096 €	1 292 €	1 028 €	1 209 €	978 €	1 221 €	914 €	1 110 €	847 €	1 027 €	796 €
0,14	1 339 €	1 034 €	1 236 €	975 €	1 159 €	931 €	1 159 €	854 €	1 056 €	95 €	979 €	750 €
0,13	1 276 €	974 €	1 181 €	923 €	1 111 €	884 €	1 09 €	796 €	1 003 €	744 €	932 €	706 €
0,12	1 214 €	915 €	1 128 €	871 €	1 063 €	838 €	1 08 €	738 €	951 €	694 €	886 €	661 €
0,11	1 154 €	857 €	1 075 €	821 €	1 016 €	794 €	978 €	682 €	900 €	645 €	841 €	618 €
0,1	1 094 €	800 €	1 023 €	771 €	970 €	749 €	920 €	26 €	849 €	597 €	796 €	576 €
0,09	1 035 €	744 €	972 €	722 €	925 €	706 €	863 €	57 €	800 €	550 €	752 €	534 €
0,08	978 €	689 €	922 €	674 €	880 €	664 €	807 €	518 €	751 €	503 €	709 €	493 €
0,07	921 €	635 €	873 €	627 €	836 €	622 €	752 €	468 €	703 €	458 €	667 €	452 €
0,06	865 €	581 €	824 €	581 €	793 €	580 €	697 €	418 €	656 €	413 €	625 €	412 €
0,05	811 €	529 €	777 €	535 €	751 €	540 €	644 €	368 €	610 €	369 €	585 €	373 €
0,04	757 €	477 €	730 €	490 €	710 €	500 €	592 €	318 €	565 €	325 €	544 €	335 €
0,03	704 €	427 €	684 €	446 €	669 €	461 €	540 €	268 €	520 €	282 €	505 €	297 €
0,02	652 €	377 €	638 €	403 €	629 €	422 €	489 €	218 €	476 €	240 €	466 €	260 €
0,01	600 €	328 €	594 €	360 €	589 €	384 €	439 €	168 €	433 €	199 €	428 €	223 €
0	550 €	280 €	550 €	318 €	550 €	347 €	390 €	120 €	90 €	158 €	390 €	187 €

Source : HAS, 2008

### II.2.3. Conclusion et limites

Il est difficile d'interpréter ces chiffres sans échelle de référence. Les résultats des études sont le plus généralement présentés en termes de réduction du risque et nous avons identifié peu de publications qui rapportent une RRA de la TLR avec un calcul d'intervalle de confiance (Tableau 82). Les données portent exclusivement sur les dispositifs SES et PES et ne permettent pas d'avoir une approche distinguant ces deux dispositifs.

L'analyse des quelques données sur le diabète, les lésions longues et les vaisseaux étroits, indique une RRA comprise entre 0,11 et 0,15, avec un intervalle de confiance proche de celui retenu par le NICE [0,04 – 0,23]. Seule l'étude RAVEL produit une RRA nettement supérieure, avec un suivi angiographique.

Tableau 82 : Réduction du risque absolu – Données de la littérature

Auteur	Durée du suivi	Étude	Stent	RRA	CI 95 %
<b>Lésions de novo sur artère coronaire native</b>					
OCCETS, 2005 (148)		TAXUS I	PES	0,1	0,02-0,22
	12 mois	TAXUS II	PES	0,082	ND
	12 mois	TAXUS IV	PES	0,108	0,08-0,13
	12 mois	Total TAXUS	PES	0,103	0,08-0,13
	12 mois	RAVEL	SES	0,228	0,15-0,31
	9 mois	SIRIUS		0,151	0,12-0,2
	9 mois	C-SIRIUS	SES	0,14	0,02-0,26
	9 mois	E-SIRIUS	SES	0,169	0,10-0,24
Lord <i>et al.</i> , 2005 (159)		Total SES	SES	0,165	0,14-0,21
	12 mois	TAXUS IV	PES	0,08	0,06-0,11
	9 mois	SIRIUS	SES	0,12	0,09-0,16
	12 mois	RAVEL	SES	0,22	0,15-0,3
<b>Diabète</b>					
OCCETS, 2005 (148)	9 mois	SIRIUS	SES	0,154	ND
	12 mois	RAVEL	SES	0,36	0,171-0,548
Lord <i>et al.</i> , 2005 (159)	9 mois	SIRIUS	SES	0,15	0,07-0,23
	12 mois	RAVEL	SES	0,36	0,16-0,56
	12 mois	TAXUS IV	PES	0,11	0,04-0,17
Kumbhani <i>et al.</i> , 2008 (68)	9-12 mois	méta-analyse	DES	0,148	0,115-0,182
<b>Lésions longues</b>					
Grube <i>et al.</i> , 2007 (108)	2 ans	TAXUS VI	PES	0,113	0,046-0,18
<b>Vaisseaux étroits</b>					
Grube <i>et al.</i> , 2007 (108)	2 ans	TAXUS VI	PES	0,113	0,046-0,18
<b>IDM</b>					
Pasceri <i>et al.</i> , 2007 (64)	8-12 mois	Méta-analyse	DES	0,07	0,05-0,09

Source : HAS, 2008

À ce niveau de RRA, les prix des stents actifs, calculés sur la base de 1,4 stents par intervention et d'une durée de traitement supérieure de 9 mois pour les stents actifs, sont compris entre 821 € et 1 028 €, avec un tarif de 500 € pour les stents non actifs. Si on suppose une durée de traitement identique pour les deux dispositifs, les prix sont compris entre 1 075 € et 1 292 €.

Le NICE a récemment jugé que la différence de prix entre les deux dispositifs ne devait pas dépasser £300, soit environ 400 €. Cela correspond en France à un tarif LPP de 950 € pour les stents actifs.

La principale limite de ce travail est qu'il suppose que le bénéfice de santé en termes de qualité de vie est négligeable. Cette hypothèse forte est fondée sur les données en pratique réelle de la littérature médico-économique qui mettent en évidence que l'impact des stents actifs mesuré en QALY est extrêmement faible et qu'il ne permet pas de justifier le surcoût induit par les stents actifs (prix du dispositif et coût de traitement), sauf pour un nombre limité de patients (35,55,118,152).

Une autre limite tient à la pauvreté des données en termes de réduction de risque absolu de la TLR en fonction des caractéristiques cliniques ou lésionnelles des patients, ce qui rend problématique l'interprétation des conclusions du modèle.

### **III. CONCLUSION SUR L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE**

Les données économiques rapportées concernent la comparaison des stents actifs et des stents non actifs.

L'analyse de l'efficacité des stents actifs au travers des études et modèles publiés s'avère difficile car les conclusions sont extrêmement sensibles aux valeurs des principales variables : l'efficacité (choix de l'indicateur de revascularisation) traduite en risque relatif, la différence de prix entre les stents nus et les stents actifs et enfin le nombre de stents posés. De ce fait, les larges intervalles observés dans les analyses de sensibilité indiquent des conclusions peu robustes et non transposables d'un pays à l'autre et d'une époque à l'autre. C'est pourquoi, l'analyse de la littérature a été complétée par un modèle coût-efficacité sur données françaises.

Ces données médico-économiques indiquent que les stents actifs ne sont pas efficaces sur une population non sélectionnée de patients et que leur indication doit être limitée. Les facteurs de risque de revascularisation pour lesquels des données médico-économiques sont disponibles sont : le diamètre du vaisseau, la longueur de la lésion, le nombre de lésions, le diabète et l'infarctus du myocarde.

Les données médico-économiques par caractéristique clinique et lésionnelle confirment l'indication des stents actifs sur les vaisseaux de petit diamètre et les lésions longues, ainsi que sur les lésions plurifocales pour lesquelles l'alternative chirurgicale n'a pas été retenue en première intention.

Les données médico-économiques tendent à montrer que le diabète associé à d'autres facteurs de risque est un facteur justifiant le choix d'un stent actif. D'une manière générale, l'efficacité des stents actifs augmente avec le nombre de facteurs de risque.

L'efficacité des stents actifs en phase aiguë d'infarctus du myocarde n'est étudiée que dans une étude qui conclut en faveur des stents actifs par rapport aux stents nus.

En conclusion, l'analyse économique montre que l'efficacité des stents actifs est faible, qu'elle est variable selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients et qu'elle dépend fortement du différentiel de prix entre stents actifs et stents non actifs.

---

## QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES STENTS ACTIFS ISSUES DE LA LITTÉRATURE ?

---

### I. CONCLUSIONS DES AGENCES D'ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES

Cinq rapports associant des données cliniques et économiques ont été publiés par des agences étrangères d'évaluation des technologies de santé : le MSAC en 2004 (154,159) (Australie), l'OCCETS en 2005 (148) (Canada) et Bowen *et al.*, en 2007 (152) (Canada), le KCE en 2007 (35) (Belgique) et le NIHR/NICE en 2008 (36,55) (Angleterre).

#### I.1. Angleterre

L'évaluation technologique du NIHR en 2007 précise que les preuves manquent pour évaluer l'utilisation des stents actifs selon les caractéristiques cliniques des patients (comme par exemple, la longueur des lésions, le diamètre des vaisseaux atteints ou les comorbidités associées). Elle conclut de restreindre l'utilisation des stents actifs chez des patients à haut risque de resténose (55).

Le comité d'évaluation du NICE retient en 2008 les éléments suivants, après analyse des données cliniques et médico-économiques de l'évaluation du NIHR et prise en compte des avis des praticiens cliniques (36) :

- tous les stents actifs sont cliniquement comparables bien que ceux qui ont une preuve d'évidence plus élevée devraient être le premier choix en pratique ;
- les vaisseaux de petit diamètre (moins de 3 mm) et les lésions longues (plus de 15 mm) doivent être considérés comme des facteurs de risque indépendant de resténose (*separate risk factor*), mais le diabète n'est pas un facteur de risque indépendant. Cette restriction aux caractéristiques du vaisseau coronaire malade repose sur l'avis d'experts ;
- selon les données 2007/2008, les prix moyens des stents actifs sont de £529 (692 €) alors que les prix moyens des stents nus sont de £131 (171 €). La différence de prix entre les deux dispositifs est comprise entre £203 (265 €) et £615 (804 €) selon les Health Authority.

En conséquence, la recommandation du NICE, publiée en août 2008, préconise l'utilisation des stents actifs pour les patients ayant une maladie coronarienne avec des artères de la lésion cible de diamètre inférieur à 3 mm ou des lésions de plus de 15 mm de long. Par ailleurs, la recommandation précise que les stents actifs ne doivent être utilisés que si la différence de prix avec les stents nus est inférieure à £300<sup>50</sup> (400 euros).

#### I.2. Belgique

En Belgique, l'angioplastie avec pose de stent nu ou actif est remboursée à hauteur de 2 050 €. Un forfait de 1 000 € est prévu si l'intervention avec stent actif concerne un patient diabétique, quel que soit le nombre de stents posés<sup>51</sup>.

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (35), en 2007, retient de son analyse les éléments suivants :

- les données sur la performance des différents stents actifs ne permettent pas de conclure en raison du nombre d'événements limités dans les essais ;

---

<sup>50</sup> Ce prix est issu de la consultation publique du NICE, qui a permis d'identifier certaines régions où les négociations avec les industriels ont abouti à ce différentiel de £300. Le comité part du principe que si ce prix est possible dans certaines régions, il est raisonnable de penser qu'il est généralisable dans toutes les régions du NHS.

<sup>51</sup> Ce mode de remboursement forfaitaire aurait pour effet de multiplier les opérations, plutôt que de poser plusieurs stents en une intervention.

- en nombre absolu, seule une petite proportion de patients souffrira de resténose après un stenting (avec stent nu ou stent actif) et les stents nus donnent d'assez bons résultats pour éviter la resténose. L'avantage en matière de santé résultant de l'évitement de la resténose est réduit et pendant seulement une période brève. Le gain possible exprimé en termes de QALY est donc peu élevé en nombre absolu si l'on compare le stent actif au stent nu ;

- la combinaison de la différence de prix substantielle entre le DES et le stent nu (1 500 € en prix réglementés) et d'un gain de QALY peu élevé pour un nombre réduit de personnes conduit à un ICER (incremental cost effectiveness ratio) très élevé. Tenant compte du coût réel des stents (avec les réductions), ces ICER sont, en moyenne, supérieurs à un million d'euros par QALY gagné, bien plus que les seuils conventionnels de rentabilité ;

- les données du registre belge montrent qu'en pratique clinique, les différences pour les taux de resténose sont beaucoup moins élevées que celles observées dans les essais cliniques comparant les stents actifs aux stents nus sur une population sélectionnée. Cette assertion est valable tant pour les patients diabétiques que pour les patients non-diabétiques.

Sans aller jusqu'à faire des recommandations précises en termes d'indications, le KCE conclut : « Sur la base des données du registre belge, il n'a pas pu être identifié de sous-groupes spécifiques pour lesquels le ICER résultant du passage du stent nu au DES serait rentable en utilisant les seuils de rentabilité conventionnels » (page IX du rapport).

La commission chargée de donner un avis sur le remboursement des stents actifs n'a toujours pas rendu sa décision.

### **I.3. Australie**

Le MSCA (Medical Services Advisory Committee) (154) publie la recommandation suivante en 2005 :

- il existe une tendance pour une efficacité supérieure pour réduire les taux de revascularisation à 12 mois des patients diabétiques, ou avec des lésions de plus de 18 mm ou des vaisseaux de moins de 2,5 mm. Cependant, le niveau de preuve est insuffisant pour démontrer un quelconque bénéfice supplémentaire pour ces patients ou tout autre groupe de patients à haut risque de resténose ;

- un coût-efficacité, évalué sur des lésions simples *de novo*, compris entre AUS\$3 700 (2 238 €) et AUS\$6 200 (3 750 €) est considéré comme acceptable pour éviter une revascularisation de la lésion cible. Cependant, cette fourchette est vraisemblablement sous-estimée par rapport à la réalité de la pratique.

### **I.4. Canada**

Le rapport de l'OCCETS (148), publié en 2005, ne propose pas de recommandation claire. Il conclut que les stents actifs amènent une réduction notable du taux de resténose à un an, ainsi que des coûts associés. La survie à long terme est encore inconnue.

Le surcoût par revascularisation de la lésion cible évitée est estimé entre CAN\$26 000 (16 797 €) et CAN\$ 29 000 (18 735 €) pour le PES et entre CAN\$12 000 (7 752 €) et CAN\$ 17 000 (10 983 €) pour le SES. À noter que ces deux dispositifs n'ont pas été comparés directement entre eux et que l'interprétation de l'écart observé doit rester circonspecte.

Les auteurs concluent que la négociation d'un coût d'acquisition avantageux ou l'application de critères de sélection des patients à risque élevé pourraient faciliter l'adoption plus généralisée du stent actif par les hôpitaux et les provinces.

Un autre rapport canadien (152), préparé pour le Ministre de la santé en Ontario, est publié en 2007 en vue de l'actualisation d'une recommandation de l'OHTA datée de 2005 (166).

Celle-ci recommande que les stents actifs soient utilisés pour les patients ayant au moins deux des caractéristiques suivantes : des lésions longues (plus de 20 mm), des lésions étroites (moins de 2,75 mm), du diabète.

Le rapport d'évaluation technologique paru en 2007 se fonde sur les résultats de l'observation des taux de revascularisation à 2 ans sur les patients ayant subi une angioplastie en Ontario entre décembre 2003 et mars 2005, pour conclure que les stents actifs sont plus efficaces (réduction des revascularisations du vaisseau cible a - RVCa<sup>52</sup>) uniquement pour traiter les lésions longues ou étroites. Ce bénéfice est plus marqué chez les patients diabétiques sans antécédent d'IDM. Cette efficacité n'est pas constatée sur les autres lésions, que le patient soit diabétique ou non.

Le surcoût par QALY gagné chez les patients les plus favorables (lésions très longues<sup>53</sup> ou étroites chez des patients diabétiques sans antécédent d'IDM) est estimé à CAN\$64 394 (41 600 €). Le surcoût par revascularisation évitée est de CAN\$2 630 (1 699 €), avec une réduction du risque de nouvelle revascularisation totale de 37 % à 11 %.

Aucune actualisation de la recommandation n'a été identifiée à ce jour.

## II. CONCLUSIONS DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations sur les indications propres aux stents actifs sont peu nombreuses.

Elles émanent de la Société européenne de cardiologie en 2005 (49), de la Société américaine de cardiologie AHA/ACC de 2008 (15) et d'un panel d'experts de la FDA de 2007 (34).

Les recommandations européennes (49) concernent des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie large et documentée, des patients ayant un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. Les indications des stents actifs pour CYPHER et TAXUS concernent des lésions *de novo* des artères coronaires natives répondant aux critères d'inclusion des essais (recommandation de fort niveau de preuve de type IB).

Pour un certain nombre de situations à haut risque de resténose (Tableau 83), les stents actifs sont qualifiés de prometteurs et ils pourraient changer la place de l'angioplastie dans la prise en charge du patient coronarien. La recommandation conclut en 2005 qu'il est nécessaire de disposer d'essais randomisés afin d'établir clairement la preuve de l'intérêt des stents actifs dans ces situations (recommandations de type IIaC). Ceci signifie que les preuves n'étaient pas clairement établies (ou les opinions des experts divergeaient) concernant le rapport bénéfice-risque mais que le poids des preuves était à l'époque, plutôt en faveur de ce rapport.

---

<sup>52</sup> RVCa : revascularisation des vaisseaux cible ajustée définie comme toutes les interventions de revascularisation du vaisseau cible par ICP avec pose de stent, auxquelles s'ajoutent les ICP sans pose de stent et les pontages coronariens.

<sup>53</sup> Plus de 30 mm.

Tableau 83 : Situations à haut risque de resténose pour lesquels les stents actifs pourraient être recommandés selon l'ESC en 2005 (recommandations IIaC)

---

- lésions de petits vaisseaux ;
  - occlusions chroniques totales franchissables par angioplastie ;
  - lésions ostiales ou de bifurcation ;
  - lésions post pontage ;
  - diabète de type I ;
  - lésions pluritronculaires ;
  - sténoses du tronc commun gauche non protégé en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques ;
  - resténoses intrastent.
- 

Les recommandations américaines en 2008 (15) concernent l'insuffisance coronarienne. Des considérations généralistes concernant le stent actif y sont rapportées :

- le stent actif doit être considéré comme une alternative aux stents nus dans des sous-groupes de patients pour lesquels les données cliniques suggèrent l'efficacité (recommandation de type IA) ;
- le stent actif peut être considéré sur des aspects cliniques ou sur des critères anatomiques pour lesquels le rapport bénéfice-risque apparaît favorable mais n'est pas complètement confirmé par les études randomisées (recommandation de type IIb C). Cela est à mettre en parallèle avec les recommandations d'autorisation de mise sur le marché des stents actifs par la *Food and Drug Administration* (FDA).

### III. CONCLUSIONS DES REVUES DE LA LITTÉRATURE

Une revue de la littérature de Bavry *et al.* en 2008 concerne les indications des stents actifs et leur place dans la stratégie thérapeutique (53).

Elle procède à une revue exhaustive des méta-analyses et analyses poolées comparant les SES/PES aux stents nus (méthode de sélection renseignée). Ainsi 10 méta-analyses ont été retenues sur les 20 études identifiées (raison des exclusions renseignée).

À l'issue de l'analyse critique des 10 études retenues, les auteurs ont proposé un arbre décisionnel pour l'utilisation des stents actifs chez le patient coronarien (Schéma 4).

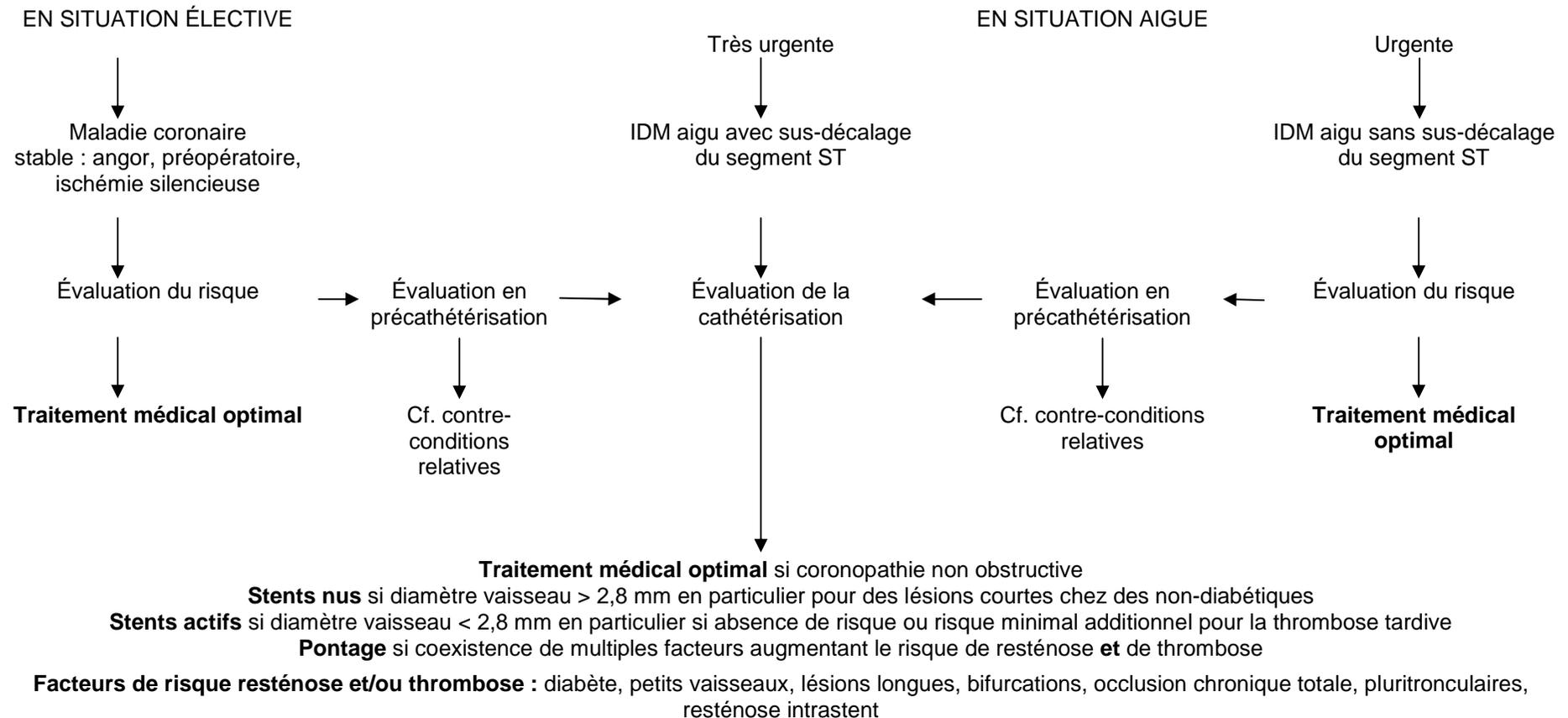
Ils concluent que pour augmenter le bénéfice et réduire le risque des stents actifs, leur utilisation doit être plus sélective que ce qui est pratiqué à l'heure actuelle aux États-Unis :

- l'évaluation en précathétérisation devrait favoriser l'emploi d'un stent nu quand le patient n'est pas observant au traitement concomitant, quand le risque hémorragique est augmenté ou lorsqu'une chirurgie est probable.
- en urgence, le syndrome coronarien aigu rend l'évaluation en précathétérisation difficile et favorise aussi l'emploi des stents nus.

Les caractéristiques angiographiques sont importantes pour qu'un patient soit un bon candidat au stent actif :

- un patient à faible risque de resténose (comme non-diabétique, lésion focale sur un vaisseau large) devrait être traité par un stent nu ;
- un patient à haut risque de resténose et de thrombose serait plutôt éligible à une revascularisation chirurgicale ;
- tous les patients qui reçoivent un stent actif devraient être traités avec un traitement antiagrégant plaquettaire à long terme et sans interruption.

Schéma 4 : Place dans la stratégie thérapeutique des stents actifs



**Contre-indications relatives à la pose d'un stent actif qui pourraient favoriser l'emploi d'un stent nu**

- Observance : démence, moyen financier limité, addiction forte aux drogues
- Risque hémorragique connu : ulcère gastrique, varices œsophagiennes, diverticuloses
- Risque hémorragique potentiel (anticoagulant à vie) : valve cardiaque mécanique, fibrillation atriale, troubles thrombotiques
- Chirurgie prévue dans l'année suivant la pose nécessitant l'arrêt d'un traitement AAP

D'après Bavry *et al.*, 2008 (53)

---

## POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

---

Treize professionnels (4 cardiologues interventionnels, 3 anesthésistes-réanimateurs, 2 chirurgiens thoraciques et cardiovasculaires, 2 radiologues-cardiologues interventionnels, 1 méthodologiste, 1 économiste de la santé) ont participé au groupe de travail.

### I. POSITION SUR LES INDICATIONS DES STENTS ACTIFS

Au vu de l'analyse des données de la littérature et de leurs pratiques cliniques, les experts ont énoncé leurs positions de la façon suivante :

#### I.1. Position par sous-groupe

##### I.1.1. Patients à haut risque de resténose

La majorité des études se rapporte à CYPHER et TAXUS. Peu d'études concernent ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS dans lesquelles les critères d'inclusion regroupent des lésions *de novo* de longueur < 28 mm et de diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,5 et 3,75 mm. Dans les études concernant ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS, les données rapportées concernent l'efficacité et la sécurité :

*Comparaison aux stents nus* : les données d'efficacité sont en faveur des stents ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS. Il n'y a pas de différence démontrée sur les données de sécurité mais le recul est faible.

*Comparaison avec TAXUS* : ENDEAVOR est aussi efficace (moins efficace sur la perte tardive), XIENCE/PROMUS est plus efficace (sur la perte tardive et la revascularisation de la lésion cible). En termes de sécurité, il n'y a pas de différence démontrée quel que soit le stent.

*Comparaison avec CYPHER* :

- ENDEAVOR significativement moins efficace et aussi sûr (dans les essais randomisés). Il est à noter en pratique clinique (dans un essai randomisé et un registre non publiés) que les patients traités par ENDEAVOR ont eu un taux accru jusqu'à 2 ans de revascularisation, décès et infarctus du myocarde ;

- XIENCE/PROMUS moins efficace sans atteindre la significativité et aussi sûr (méta-analyse avec comparaison indirecte).

##### I.1.2. Lésions longues (> 15 mm)

EFFICACITE et SECURITE : les critères d'inclusion des études concernent principalement les lésions longues mais aussi des lésions dites complexes (tortueuses, de bifurcation, ostiales, angulées, du tronc commun...)

*Comparaison aux stents nus* : un bénéfice en faveur du CYPHER et TAXUS est retrouvé dans les études en termes de revascularisation de la lésion cible (*de novo*). Aucune différence n'est observée en termes de sécurité.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : il est observé une supériorité de CYPHER en termes de revascularisation de la lésion cible. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de sécurité.

EFFICIENCE : les données médico-économiques confirment l'indication des stents actifs sur les lésions longues.

STENTS à retenir : CYPHER, TAXUS (ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS avec un niveau de preuve inférieur).

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : en première intention dans l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives comparé à l'angioplastie avec stent nu et au pontage (en cas de lésions pluritronculaires cf. chapitre II.2.2, p.209).

### I.1.3. Lésions de petits vaisseaux (< 3 mm)

EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison aux stents nus* : il est observé une supériorité de CYPHER en termes de perte tardive et de revascularisation de la lésion cible. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de sécurité. Les données concernant TAXUS ne sont pas spécifiques aux lésions de petits vaisseaux, elles sont issues d'une population non différenciée provenant des essais randomisés.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : il est observé une supériorité de CYPHER en termes de revascularisation de la lésion cible. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de sécurité.

EFFICIENCE : les données médico-économiques par sous-groupe de patients confirment l'indication des stents actifs sur les vaisseaux de petits diamètres.

STENTS à retenir : CYPHER (TAXUS, ENDEAVOR, XIENCE/PROMUS avec un niveau de preuve inférieur).

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : en première intention dans l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives comparé à l'angioplastie avec stent nu et au pontage (en cas de lésions pluritronculaires cf. chapitre II.2.2, p.209).

### I.1.4. Diabétiques

EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison aux stents nus* : les données d'efficacité sont en faveur des stents actifs (RRR de 70 % pour CYPHER et de 60 % pour TAXUS). Il n'y a pas de différence en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde dans les études randomisées qui concernent des lésions *de novo*. En pratique clinique, un registre montre à 1 an un risque plus faible avec CYPHER et TAXUS après appariement en comparaison avec les stents nus (registre du Massachusetts MASS DAC). La plupart des études concernent des lésions *de novo*.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : les données semblent en faveur de CYPHER (en termes de revascularisation de la lésion cible). Aucune différence démontrée n'est à noter en termes de sécurité jusqu'à 4 ans.

EFFICIENCE : les données médico-économiques tendent à montrer que le diabète associé à d'autres facteurs de risque est un facteur améliorant l'efficacité du stent actif. En particulier, les stents actifs sont efficaces pour les patients diabétiques pluritronculaires lorsque le pontage n'est pas retenu en première intention.

STENTS à retenir : CYPHER, TAXUS (ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS avec un niveau de preuve inférieur).

SITUATIONS PARTICULIERES : dans les études, la comparaison entre les sous-groupes de diabétiques et non-diabétiques ne montre pas de différence en termes de réduction du risque absolu de revascularisation de la lésion cible. De plus le diabète n'est pas retrouvé comme facteur de risque indépendant de resténose de façon claire dans la littérature. Les experts recommandent que le diabète reste une indication sur les arguments suivants :

- 1) chez les patients diabétiques, une minorité de lésions (5 %) sont courtes ( $\leq 15$  mm) et intéressent de gros vaisseaux ( $>3$  mm) (registre en Île-de-France CarDIF, 2006-2007). Pour ces lésions, le bénéfice des stents actifs comparé au bénéfice des stents nus n'est ni démontré ni exclu ;
- 2) pour un praticien, la définition du diabète est moins sujette à ambiguïté que celles basées sur les caractéristiques lésionnelles du patient (calibre et longueur) ;
- 3) des données récentes suggéreraient l'intérêt de poser un stent actif chez le diabétique avec un risque diminué en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde (registre du Massachusetts MASS DAC, méta-analyse de Patti *et al.*).

**PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :** en première intention dans l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives comparé à l'angioplastie avec stent nu et au pontage **sauf** en cas de lésions pluritronculaires. Les experts recommandent chez le patient diabétique pluritronculaire (cas le plus fréquent) de :

- discuter les alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX) lors d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ;
- préférer le pontage en première intention lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé) ;
- préférer l'angioplastie avec pose de stent actif lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible et le risque chirurgical (mesuré par l'EUROSCORE) est très élevé.

#### *1.1.5. Resténose intrastent nu*

**EFFICACITE et SECURITE :**

*Comparaison à l'angioplastie seule ou brachythérapie :* les données d'efficacité sont en faveur des stents actifs (CYPHER et TAXUS). Il n'y a pas de différence démontrée en termes de mortalité et de survenue d'infarctus du myocarde jusqu'à 1 an.

*Comparaison CYPHER versus TAXUS :* une seule étude renseigne cette comparaison (essai ISAR DESIRE). Le stent CYPHER est plus efficace et aussi sûr que le stent TAXUS.

**STENTS à retenir :** CYPHER ou TAXUS, ne pas retenir ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS (aucune donnée les concernant).

**PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :** toutes les options thérapeutiques doivent être considérées lors d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (en première intention comparé à l'angioplastie et au pontage en cas de première resténose intrastent nu). En particulier, le pontage doit être privilégié lors d'une deuxième resténose ou si la lésion apparaît peu accessible.

#### *1.1.6. Aspect clinique particulier : patients ayant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST*

**EFFICACITE et SECURITE :**

*Comparaison aux stents nus :* les données d'efficacité sont en faveur des stents actifs. Il n'y a pas de différence sur la mortalité et l'infarctus du myocarde récurrent en termes de sécurité jusqu'à 2 ans. Les études concernent les stents CYPHER et TAXUS.

*Comparaison entre stents actifs* : les données d'efficacité sont en faveur de CYPHER sans atteindre la significativité statistique sauf pour un essai en termes de perte tardive (essai PROSIT). Aucune différence n'est à noter en termes de sécurité.

EFFICIENCE : l'efficacité des stents actifs en phase aiguë d'infarctus du myocarde n'est étudiée que dans une étude. Cette étude sur données récentes et françaises conclut en faveur des stents actifs par rapport aux stents nus.

STENTS à retenir : CYPHER et TAXUS.

SITUATIONS PARTICULIERES : levée de la contre-indication actuelle figurant dans l'admission au remboursement (c'est-à-dire infarctus datant de moins de 72 heures et thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter) pour les stents CYPHER et TAXUS. Maintenir la contre-indication actuelle pour les stents ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS.

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : l'utilisation des stents actifs dans le syndrome coronarien aigu est contenue dans l'indication possible des stents actifs : « insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, lésions longues et petits vaisseaux) ». La proportion de stents actifs qui pourraient être implantés reste faible car en phase aiguë de l'infarctus du myocarde, les caractéristiques lésionnelles de taille de l'artère et de longueur de la sténose ne sont pas toujours identifiables en raison de l'occlusion initiale de l'artère.

#### *1.1.7. Patients ayant des lésions complexes*

##### *1.1.7.1. Sténose de l'interventriculaire antérieure proximale*

EFFICACITE et SECURITE : 2 registres non comparatifs ont été identifiés (Lee *et al.* et German CYPHER).

EFFICIENCE : aucune donnée identifiée.

SITUATIONS PARTICULIERES : il n'y a pas de données justifiant le maintien de cette indication en tant que telle du stent actif au remboursement. Historiquement, cette indication avait été retenue car elle était un des critères d'inclusion de l'essai randomisé RAVEL.

##### *1.1.7.2. Occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures)*

EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison aux stents nus* : les données d'efficacité sont en faveur de CYPHER. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de sécurité (essai PRISON II).

*Comparaison entre stents actifs* : aucune donnée identifiée.

EFFICIENCE : aucune donnée identifiée.

STENTS à retenir : CYPHER. Maintien de la contre-indication actuelle pour les stents ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS. En l'absence de preuve d'un niveau suffisant pour TAXUS, le groupe de travail ne recommande pas le maintien de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) comme indication au remboursement de TAXUS.

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : les experts recommandent l'emploi de CYPHER en première intention (comparé au pontage et à l'angioplastie avec stent nu) pour des lésions des artères coronaires natives lorsqu'il y a preuve préalable de l'ischémie, lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable et après discussion médico-chirurgicale (en cas de lésions pluritronculaires cf. chapitre II.2.2, p.209).

### I.1.7.3. Lésions pluritronculaires

#### EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison au pontage* : les données d'efficacité sont en défaveur des stents actifs (CYPHER et TAXUS) (risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible à 1 an deux à trois fois plus élevé) (essai SYNTAX, registres SYNTAX et Hannan *et al.*). Un surrisque est également observé en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde sans atteindre la significativité, excepté dans un registre en termes de mortalité (registre Hannan *et al.*). Le risque d'accident vasculaire cérébral est diminué de façon significative avec les stents actifs. Il n'y a pas de différence en termes de taux de thrombose de stent ou du pontage. Il est à noter que ces taux sont comparables à ceux observés dans la population globale. Dans les 2 registres non comparatifs en pratique clinique, la mortalité est plus importante chez les patients diabétiques comparés aux patients non-diabétiques (registres EVASTENT, ARTS II).

*Comparaison aux stents nus* : les données limitées à 2 registres sont en faveur des stents actifs en termes d'efficacité. Aucune différence n'est observée en termes de sécurité (registres ONASSIS, ERACI III).

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : 1 seul essai chez des diabétiques bitronculaires montre une perte tardive plus faible avec CYPHER (Lee *et al.*).

**EFFICIENCE** : les données médico-économiques confirment l'indication des stents actifs chez les patients pluritronculaires pour lesquels l'alternative chirurgicale n'a pas été retenue en première intention.

**STENTS à retenir** : CYPHER et TAXUS.

**SITUATIONS PARTICULIERES** : les lésions pluritronculaires ne sont pas dans la nomenclature actuelle une indication mais sont sous-entendues par le libellé sur le nombre maximal d'unités prises en charge. Selon les experts, ce libellé doit rester et être distingué de l'indication retenue pour les lésions pluritronculaires.

#### PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

Les experts recommandent chez le patient pluritronculaire de :

- discuter les alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX) lors d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ;
- préférer le pontage en première intention lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé) ;
- préférer l'angioplastie avec pose de stent lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible et lorsque le risque chirurgical (mesuré par l'EUROSCORE) est très élevé. La pose d'un stent actif doit alors être réservée aux lésions *de novo* à haut risque de resténose (lésions longues, de petits vaisseaux ou patients diabétiques).

### I.1.7.4. Sténose du tronc commun gauche non protégé

#### EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison au pontage* : les données d'efficacité sont en faveur du pontage d'autant plus qu'il existe des lésions de la bifurcation associées (essai SYNTAX). Il n'y a pas de différence en termes de sécurité. Dans les registres, les patients inclus pour l'angioplastie sont en majorité contre-indiqués au pontage en raison de leurs comorbidités.

*Comparaison aux stents nus* : les données d'efficacité sont en faveur de CYPHER et TAXUS (essai Erglis *et al.* (70)). Les données de sécurité ne montrent pas de différence (essai Erglis *et al.* (70)), excepté dans un registre où est rapportée une surmortalité dans le groupe recevant des stents nus (Gao *et al.* (80)).

*Comparaison entre stents actifs* : un essai non publié<sup>54</sup> ne montre pas de différence en termes de sécurité ou d'efficacité entre CYPHER et TAXUS (ISAR LEFT MAIN).

EFFICIENCE : aucune donnée identifiée.

STENTS à retenir : CYPHER, ne pas retenir ENDEAVOR et XIENCE/PROMUS (aucune donnée les concernant). Pour TAXUS, il n'est pas possible d'en faire une indication tant qu'elle figure comme contre-indication dans la notice d'utilisation du marquage CE.

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : les experts reprennent les recommandations européennes de 2007 :

- dans la majorité des cas, le pontage reste la référence ;
- dans certains cas (lésions isolées du tronc commun proximal ou médian), l'angioplastie pourra être discutée après concertation médico-chirurgicale ;
- en cas d'orientation vers l'angioplastie, CYPHER est recommandé.

#### 1.1.7.5. Lésions de bifurcation

EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison CYPHER versus TAXUS* : les données d'efficacité d'un essai randomisé sont en faveur de CYPHER (Pan *et al.*). Aucune différence démontrée n'est à noter en termes de sécurité.

EFFICIENCE : aucune donnée identifiée

SITUATIONS PARTICULIERES : il n'existe pas de preuves formelles établies permettant de privilégier un stent actif par rapport à un stent nu. Les lésions de bifurcation ne sont pas non plus contre-indiquées. En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation ne peuvent être considérées à elles seules comme des indications à l'utilisation des stents actifs.

#### 1.1.7.6. Sténose de greffons veineux

EFFICACITE et SECURITE :

*Comparaison aux stents nus* : en termes de revascularisation de la lésion cible, il n'y a pas de différence. En termes de sécurité, il n'y a pas de différence démontrée excepté dans l'essai randomisé montrant pour un petit effectif une surmortalité avec CYPHER (essai DELAYED RRISC).

*Comparaison entre stents actifs* : aucune donnée identifiée.

EFFICIENCE : aucune donnée identifiée.

SITUATIONS PARTICULIERES : la sténose de greffons veineux n'est pas une indication pour les stents actifs car il n'existe pas d'arguments en faveur des stents actifs. C'est une indication des stents nus ou recouverts d'une substance sans action pharmacologique car le stenting est supérieur à l'angioplastie par ballon seul.

---

<sup>54</sup> Cet essai a fait l'objet d'une publication qui a été portée à la connaissance de la HAS à l'issue de l'évaluation : Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, *et al.* Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2009 ; 53(19) : 1760-1768.

**PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :** l'indication d'une angioplastie sur un greffon veineux doit être prudemment pesée après discussion médico-chirurgicale. Aucune donnée n'a été identifiée concernant le stent actif.

## **I.2. Position commune pour tous les stents actifs**

**MODALITES de PRESCRIPTION et d'UTILISATION :**

Pour tous les stents actifs, le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë. Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 par patient pour les stents des gammes CYPHER et TAXUS.

La restriction actuelle de 1 unité par artère doit être supprimée – historiquement elle faisait partie des critères d'inclusion dans les essais (cela ne correspond pas à la pratique et n'entraînera pas une augmentation de la population cible).

La notion de 3 stents par patient en cas de diabète contre-indiqué au pontage doit être supprimée.

**PRESTATIONS ASSOCIEES :**

Les experts du groupe sont en accord avec les recommandations actuelles définissant la durée de la bithérapie antiplaquettaire (AAP) à 12 mois chez les patients porteurs de stents actifs.

En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire avec les stents actifs entraînant une majoration du risque hémorragique, le groupe de travail reconnaît un intérêt thérapeutique des stents actifs sous réserve que les conditions suivantes soient satisfaites :

- information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire), sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois) ;
- attribution systématique d'une carte au patient précisant le type, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
- en cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Les experts précisent que la fréquence des événements graves (incluant la thrombose de stent) dans un contexte périopératoire n'est pas connue avec précision, pour plusieurs raisons parmi lesquelles : l'absence de connaissance de la présence d'un stent actif par le patient et/ou l'équipe médico-chirurgicale lorsque survient un événement, difficulté dans certains cas de diagnostiquer la complication, absence de déclaration de l'effet indésirable que représente une thrombose intrastent.

**CONTRE-INDICATIONS :** fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 % ; intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. Sont également exclues les lésions présentant des calcifications, ne pouvant être prédilatée par ballon ou athérectomie rotationnelle.

**CONTRE-INDICATIONS supplémentaires pour ENDEAVOR et XIENCE V/PROMUS :** infarctus du myocarde de moins de 72 heures, thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter, sténose du tronc commun gauche non protégé.

Il est à noter que pour TAXUS, la sténose du tronc commun gauche non protégé reste une contre-indication car elle figure ainsi dans le marquage CE.

DONNEES MANQUANTES nécessaires pour le renouvellement d'inscription au remboursement : le groupe de travail ne voit pas la nécessité d'une étude supplémentaire car les suivis de cohorte FAR mis en place à partir de 2005 suite à la demande de la CEPP sont en cours et devraient répondre à la question. L'objectif est de connaître l'utilisation et l'impact des stents actifs en pratique clinique. Le protocole prévoit d'inclure pendant 15 jours tous les patients stentés dans 100 centres audités. À ce jour, sur les 2 500 patients inclus (taux de perdus de vue de 9,5 % à 1 an), les résultats ne sont pas exploitables car non disponibles par type de stent.

### I.3. Place des stents actifs dans la stratégie thérapeutique

Le groupe de travail reconnaît l'intérêt thérapeutique des stents des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que des stents XIENCE V et PROMUS dans le traitement de :

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

Dans le cadre du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, les stents actifs des gammes CYPHER et TAXUS seront réservés aux patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques).

Les données médico-économiques disponibles sur les lésions *de novo* des artères coronaires natives confortent les indications chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose. L'indication pour le patient diabétique n'est pas remise en cause, compte tenu des caractéristiques des lésions chez ces patients.

Le groupe de travail recommande l'utilisation des stents actifs dans des **indications limitées qui nécessitent une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale**<sup>55</sup>.

1. Les stents des gammes CYPHER et TAXUS ont un intérêt thérapeutique dans le traitement de :

- certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX). Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète du territoire ischémique n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EUROSCORE élevé).

- la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) en première intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées (en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible).

2. Les stents de la gamme CYPHER ont un intérêt thérapeutique dans le traitement de :

---

<sup>55</sup> L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, et au mieux le cardiologue référent et un anesthésiste.

- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) en première intention dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable (en cas de lésions pluritronculaires cf. avant) ;

- de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale sachant que dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Étant contre-indiqués dans le marquage CE, les stents de la gamme TAXUS ne peuvent pas être retenus.

Le groupe de travail considère que les données médico-économiques disponibles sur les lésions complexes confortent l'utilisation des stents actifs *versus* stents nus sur les lésions pluritronculaires lorsque la consultation pluridisciplinaire a retenu l'angioplastie. Le manque de données ne permet pas de prendre position sur l'efficacité des stents actifs dans les autres types de lésions.

Le groupe précise qu'en l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et la sténose de l'IVA proximale ne peuvent être considérées à elles seules comme des indications à l'utilisation des stents actifs. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des stents actifs.

## **II. POSITION SUR L'APPORT THERAPEUTIQUE DES STENTS ACTIFS**

### **II.1. Patients à haut risque de resténose**

#### *II.1.1. Lésions longues, vaisseaux de petit diamètre et diabétiques*

##### *II.1.1.1. Comparateurs de référence*

Le groupe de travail retient comme comparateurs de référence les stents nus. Il estime que l'intérêt thérapeutique des stents actifs est modérément supérieur comparé aux stents nus<sup>56</sup>.

##### *II.1.1.2. Comparaisons entre stents actifs*

Le groupe de travail considère que les stents des gammes TAXUS, ENDEAVOR et XIENCE V/PROMUS sont inférieurs aux stents de la gamme CYPHER sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au plus équivalents sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible). Pour le syndrome coronarien aigu, les stents des gammes TAXUS sont inférieurs aux stents de la gamme CYPHER sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au plus équivalents sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible).

#### *II.1.2. Resténose intrastent*

##### *II.1.2.1. Comparateurs de référence*

Le groupe de travail retient comme comparateurs de référence toutes les autres alternatives thérapeutiques envisageables (médicamenteuse, chirurgicale ou interventionnelle). Il estime que l'intérêt thérapeutique des stents actifs est modérément supérieur comparé à ces alternatives.

---

<sup>56</sup> Le bénéfice clinique est fonctionnel (diminution du risque de nouvelle revascularisation).

#### *II.1.2.2. Comparaisons entre stents actifs*

Le groupe de travail considère que les stents des gammes TAXUS sont inférieurs aux stents de la gamme CYPHER sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au plus équivalents sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible).

### **II.2. Patients ayant des lésions complexes**

#### *II.2.1. Occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures)*

##### *II.2.1.1. Comparateurs de référence*

Le groupe de travail retient comme comparateurs de référence les stents nus. Il estime que l'intérêt thérapeutique des stents de la gamme CYPHER est modérément supérieur comparé à celui des stents nus sous condition de respecter les recommandations définissant l'orientation vers l'angioplastie.

#### *II.2.2. Lésions pluritronculaires*

##### *II.2.2.1. Comparateurs de référence*

Le groupe de travail retient comme comparateur de référence le pontage chez les patients opérables. Chez ces derniers, il considère que l'intérêt thérapeutique des stents des gammes CYPHER et TAXUS est légèrement supérieur comparé au pontage lorsque les lésions sont accessibles à l'angioplastie chez des patients à risque chirurgical élevé. Si le patient est non opérable, il estime que l'intérêt thérapeutique des stents actifs est important en l'absence d'alternative thérapeutique.

##### *II.2.2.2. Comparaisons entre stents actifs*

Le groupe de travail considère que les stents des gammes TAXUS sont inférieurs aux stents de la gamme CYPHER sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au plus équivalents sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible).

#### *II.2.3. Sténose du tronc commun gauche non protégé*

##### *II.2.3.1. Comparateurs de référence*

Le groupe de travail retient comme comparateur de référence le pontage chez les patients opérables. Chez ces derniers, il considère que l'intérêt thérapeutique des stents de la gamme CYPHER est légèrement supérieur comparé au pontage lorsque les lésions sont accessibles à l'angioplastie chez des patients à risque chirurgical élevé. Si le patient est non opérable, il estime que l'intérêt thérapeutique des stents de la gamme CYPHER est important en l'absence d'alternative thérapeutique.

### **III. POSITION SUR LES STENTS ACTIFS A VENIR**

#### **III.1. Rappel sur les études nécessaires pour l'obtention du marquage CE**

Un guide destiné aux fabricants et organismes notifiés a été élaboré en décembre 2008 afin d'établir un cadre consensuel pour l'évaluation clinique des stents coronaires (**actifs et nus**) dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 2007/47/CE. Ce guide élaboré par le groupe de travail « Medical Devices Clinical Evaluation Task-Forces » (CETF) a été initié par la Commission européenne. Il est fondé sur les exigences fixées dans la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux qui sera modifiée par la directive 2007/47/CE (167).

Les études cliniques à fournir pour le marquage CE sont des essais randomisés lorsqu'il est nécessaire de démontrer le bien-fondé de la demande faite par le fabricant. La limitation aux études non comparatives (prospective ou historique) doit être justifiée avec un nombre suffisant de patients. Globalement, les études doivent préciser :

- le nombre de patients recrutés ;
- la définition de la population ;
- la durée de l'étude (au minimum 6 mois pour un stent nu et 12 mois pour un stent actif), le protocole, les critères de jugement de performance (taux de succès du dispositif, de la procédure), cliniques, angiographiques et de sécurité.

Dans le cas d'un stent déjà commercialisé, si des modifications sont apportées ou que des modifications itératives de la conception se produisent, il est essentiel d'évaluer l'impact des caractéristiques modifiées (analyse de risque) ; cela déterminera le besoin de nouvelles études cliniques. Chaque modification influant sur les caractéristiques de la libération du principe actif nécessite la consultation par l'organisme notifié de l'autorité compétente désigné par l'état membre ou de l'agence européenne du médicament (EMA).

L'EMA a également fait des recommandations pour informer les autorités compétentes sur la façon de procéder lorsqu'elles sont consultées par un organisme notifié. Les recommandations décrivent les données cliniques et non cliniques nécessaires à l'évaluation du rapport bénéfice-risque concernant le principe actif contenu dans les stents (168). Elles reprennent des recommandations similaires à celles figurant dans le projet du CETF. La Commission européenne projette de fusionner ces deux travaux en un seul document.

### **III.2. Exigences proposées par le groupe de travail communes à tous les stents actifs**

Le groupe de travail a défini les exigences minimales suivantes pour tout stent actif à évaluer faisant une demande de remboursement :

- *cas 1* : modification de la plate-forme sans modification du type, de la dose ou de la concentration de l'agent actif comparé à un stent actif déjà pris en charge ;
- *cas 2* : modification du polymère support du principe actif (dans sa quantité, sa structure) comparé à un stent actif déjà pris en charge ;
- *cas 3* : modification du type, de la dose ou de la concentration de l'agent actif (avec ou sans modification de la plate-forme) comparé à un stent actif déjà pris en charge ;
- *cas 4* : nouveau stent actif ;
- *cas 5* : stent déjà pris en charge faisant une demande de remboursement pour une nouvelle indication qui n'a encore jamais été évaluée.

Les exigences sont les mêmes pour un fabricant commercialisant déjà un stent actif ou un nouveau fabricant n'ayant jamais commercialisé de stent actif.

Dans le *cas 1*, aucune donnée spécifique supplémentaire à celle du stent actif déjà pris en charge n'est à fournir.

Dans les cas 2, 3, 4 et 5, il faudra fournir au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer. L'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique. Si l'étude a été réalisée avec un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre comparatif (au minimum) devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients et un suivi prévu minimal de 5 ans. Les résultats à 1 an concernant des données d'efficacité et de sécurité seront fournis.

Les analyses en sous-groupes seront recevables sous les conditions suivantes :

- provenir d'un essai randomisé ;
- avoir été prévues dans le protocole ;
- concerner un nombre suffisant de patients analysés.

#### **IV. POSITION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente : 40 000 décès par an sont d'origine coronaire (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues) et il y a 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an. 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 la vie.

Les stents actifs ont un impact limité sur la santé de la population en termes de qualité de vie et d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) :

- l'amélioration de la qualité de vie due à l'évitement d'une resténose est peu importante, selon l'étude APPROACH, sur une cohorte de patients suivie 12 mois après une angioplastie avec stent nu (score Euroqol = 0,77 si événement *versus* 0,85 sans événement)<sup>57</sup> ;
- l'amélioration de la qualité de vie postopératoire est similaire entre les deux dispositifs selon la seule étude identifiée comparant directement les stents actifs aux stents nus (BASKET). L'essai randomisé, réalisé en pratique clinique sur patients non sélectionnés à partir de l'instrument Euroqol, montre que la qualité de vie s'améliore de manière similaire dans les deux groupes de patients stentés ;
- l'amélioration attendue de la qualité de vie est limitée dans le temps entre l'apparition des symptômes et la récupération postopératoire ;
- l'espérance de vie n'est pas impactée par les stents actifs puisqu'ils n'ont pas démontré d'impact sur la mortalité ou sur l'occurrence des infarctus du myocarde.

Néanmoins, ils complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie en permettant d'éviter en moyenne 1 revascularisation de la lésion cible sur 7 implantations [6-8] pour les stents de la gamme CYPHER et une revascularisation sur 8 pour TAXUS [7-10]. Des données concernant les deux catégories de stents montrent qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu (Tableau 84).

---

<sup>57</sup> Les données d'utilité disponibles sont généralement issues d'études anciennes et qui ne correspondent pas spécifiquement à l'évaluation du stent actif (ARTS : comparaison angioplastie avec stent nu vs pontage sur pathologie multivaisseaux ; Stent-PAMI : comparaison angioplastie avec stent nu vs angioplastie ; APPROACH : évaluation de la qualité de vie après angioplastie stent nu selon événement ou non événement).

En termes économiques, le nombre de patients issus de la population cible qui vont effectivement tirer un bénéfice de la pose d'un stent actif est limité : entre 6 et 12 pour 100 patients diabétiques traités (mono et pluritronculaires), moins de 5 patients pour 100 traités chez les patients non-diabétiques non ciblés.

Tableau 84 : Nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter une revascularisation de la lésion cible NNT (issu de la littérature médicale analysée avec intervalle de confiance IC renseigné)

	Études	Stent	NNT	IC
Population non différenciée	Méta-analyse (62)	CYPHER	7	[6-8]
		TAXUS	8	[7-10]
Lésions longues	Essai (108)	CYPHER/TAXUS	9	[6-22]
Diabétiques	Méta-analyse (68)	CYPHER/TAXUS	7	[5-9]
Syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST	Méta-analyse (64)	CYPHER/TAXUS	14	[11-20]

## V. POSITION SUR LA POPULATION CIBLE

Le groupe de travail a tout d'abord fait le point sur la population rejointe actuelle à partir des données disponibles en France. Le nombre de stents implantés en 2007 est compris entre 175 000 (ATIH 2007) et 189 300 (GACI, 2007). À partir des données de l'ATIH, 40 % des stents posés sont actifs avec 1,2 stents actifs facturés par séjour (données concernant uniquement le secteur privé). Les données du GACI rapportent que 42 % des stents posés sont actifs et 1,45 stents par patient (tous secteurs confondus). Au total, le nombre de patients implantés d'un stent actif en 2007 peut être estimé entre 55 et 58 000.

L'évaluation de la population cible est basée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants (définis par le groupe de travail) :

- l'incidence de l'insuffisance coronarienne ;
- les indications et contre-indications des stents actifs ;
- les éventuels critères de sélection des patients.

Les données d'incidence sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus (SCA) au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Néanmoins, il est difficile de procéder à l'estimation de la population cible à partir des données épidémiologiques françaises car l'incidence des autres composantes de la maladie coronaire (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.

Les experts du groupe de travail ont estimé que le nombre de patients atteints d'insuffisance coronarienne susceptibles de recevoir une angioplastie serait d'environ 120 000 cas par an en France. Parmi ces cas, selon les experts, 40 % seraient potentiellement candidats à l'implantation d'un stent actif car à haut risque de resténose (lésions longues, petits vaisseaux, diabétiques).

Cela représente environ 50 000 patients susceptibles de recevoir un stent des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ou un stent XIENCE V/PROMUS.

Chez les patients susceptibles de recevoir un stent des gammes CYPHER et TAXUS, il faut ajouter les patients ayant un syndrome coronarien aigu de moins de 72 heures (4 % des 120 000 cas d'angioplastie), ceux ayant une resténose intrastent (5 %) et lorsque l'orientation thérapeutique choisie est l'angioplastie, ceux ayant des lésions pluritronculaires (4 %). Cela représente environ 16 000 patients à ajouter aux 50 000 patients à haut risque de resténose soit 66 000 malades susceptibles de recevoir un stent de la gamme TAXUS. Chez les patients susceptibles de recevoir un stent de la gamme CYPHER, le nombre est estimé à environ 69 000 cas car s'ajoute les patients ayant une occlusion coronaire totale de plus de 72 heures et lorsque l'orientation thérapeutique choisie est l'angioplastie, ceux ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé (2 %).

## VI. CONCLUSION SUR LA POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail mandaté par la HAS a réévalué l'ensemble des indications des stents actifs admises au remboursement. En s'appuyant sur les données analysées, le groupe de travail conclut que :

- 1 - Les stents actifs ne procurent pas de gain en termes de survie par rapport aux stents nus.
- 2 - Les stents actifs ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi.
- 3 - Chez les patients pour lesquels l'angioplastie est préférée au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles : ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement.
- 4 - Les stents actifs ne sont pas équivalents entre eux.
- 4 - L'efficacité des stents actifs *versus* stents nus est faible. Ce résultat dépend fortement du différentiel de prix entre les deux types de dispositifs.

Le groupe recommande de maintenir l'indication des stents actifs dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputables à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions longues, lésions de vaisseaux de petit diamètre, diabétiques) pour tous les stents actifs remboursés (Tableau 85, Tableau 86).

Par ailleurs, il recommande l'emploi de certains stents dans des indications limitées nécessitant une discussion médico-chirurgicale à la condition de respecter les recommandations définissant l'orientation vers l'angioplastie (resténose intrastent, occlusion coronaire totale de plus de 72 heures, lésions pluritronculaires, et sténose du tronc commun gauche non protégé) (Tableau 85, Tableau 86).

Pour l'ensemble des indications, certaines conditions doivent être satisfaites (nombre d'unités prises en charge et recommandations sur le traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients porteurs d'un stent actif). Enfin, selon le groupe, les stents actifs sont légèrement supérieurs au pontage lorsque les lésions sont accessibles à l'angioplastie chez des patients à risque chirurgical élevé. Ils sont supérieurs au pontage chez les patients non opérables. Les stents actifs présentent une supériorité clinique modérée comparés à l'angioplastie par ballon seul et aux stents nus.

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 85 : Comparaison des recommandations de la CEPP entre 2002 et 2008 avec celles du groupe de travail mandaté par la CEPP en 2009 sur l'utilisation des stents actifs en France

Prise en charge de l'insuffisance coronarienne imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives	CYPHER		TAXUS		XIENCE V, PROMUS		ENDEAVOR	
	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009
Maladie coronarienne stable	+	+	+	+	+	+	+	+
Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST	+	+	+	+	+	+	+	+
Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST		+		+		+		+
Insuffisance coronarienne chez le diabétique	+	+	+	+	+	+	+	+

Sous-type de lésions	CYPHER		TAXUS		XIENCE V, PROMUS		ENDEAVOR	
	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009	Avis CEPP 2002-2008	Position du groupe de travail 2009
Petits vaisseaux (Diamètre < 3 mm)	+	+	+	+	+	+	+	+
Lésions longues (Longueur > 15 mm)	+	+	+	+	+	+	+	+
Resténose intrastent nu	+	+ <sup>2</sup>	+	+ <sup>2</sup>				
Lésions pluritronculaires	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>			+ <sup>1</sup>	
Occlusions coronaires totales chroniques ou > 72 heures		+ <sup>2</sup>	+					
Sténose de l'interventriculaire proximale	+		+		+		+	
Sténose du tronc commun gauche non protégé		+ <sup>2</sup>						

<sup>1</sup> La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par artère, dans la limite de 3 unités par patient. En l'absence de validation clinique, les lésions pluritronculaires ne peuvent être considérées, à elles seules, comme une indication à l'utilisation des stents actifs (CEPP 2002-2008).

<sup>2</sup> Le groupe de travail recommande l'utilisation des stents actifs dans les indications retenues sous réserve de respecter les recommandations définissant l'orientation vers l'angioplastie et après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. La prise en charge doit être assurée dans la limite de 3 unités par patient.

Évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif

Tableau 86 : Comparaison des recommandations sur l'utilisation des stents actifs des sociétés savantes avec celles d'organismes de remboursement

Prise en charge de l'insuffisance coronarienne	Sociétés Savantes		Organismes de remboursement		France Position du groupe de travail HAS 2009
	Europe ESC 2005	Amérique du Nord AHA/ACC 2008	Belgique INAMI 2003	Royaume-Uni NICE 2008	
Maladie coronarienne stable	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives <sup>IB, CYPHER, TAXUS</sup>	Oui <sup>IA, IIbC</sup>	NR	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues) <sup>£</sup>	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues)
Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives <sup>IB, CYPHER, TAXUS</sup>	Oui <sup>IA, IIbC</sup>	NR	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues) <sup>£</sup>	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues)
Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives <sup>IB, CYPHER, TAXUS</sup>	Oui <sup>IA, IIbC</sup>	NR	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues) <sup>£</sup>	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives (petits vaisseaux ou lésions longues) <sup>CYPHER, TAXUS</sup>
Insuffisance coronarienne chez le diabétique	Diabétique insulino-dépendant <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	Oui	Non	Lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives

Sous-type de lésions	Sociétés Savantes		Organismes de remboursement		France Position du groupe de travail 2009
	Europe ESC 2005	Amérique du Nord AHA/ACC 2008	Belgique INAMI 2003	Royaume-Uni NICE 2008	
Petits vaisseaux	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	Oui	Oui
Lésions longues	NR	NR	NR	Oui	Oui
Resténose intrastent nu	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Oui <sup>1, CYPHER, TAXUS</sup>
Lésions de bifurcation	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Non <sup>2</sup>
Sténose de greffons veineux	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Non
Lésions pluritronculaires	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Oui <sup>1, CYPHER, TAXUS</sup>
Occlusions coronaires totales	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Oui <sup>1, CYPHER</sup>
Sténose du tronc commun gauche non protégé	Oui <sup>IIaC, CYPHER, TAXUS</sup>	NR	NR	NR	Oui <sup>1, CYPHER</sup>

IA Recommandation de type IA : Données cliniques suggérant l'efficacité.  
 IB Recommandation de type IB : Recommandation de fort niveau de preuve.  
 IIaC Recommandation de type IIaC : Il est nécessaire de disposer d'essais randomisés afin d'établir clairement l'efficacité clinique.  
 IIbC Recommandation de type IIbC : Rapport bénéfice-risque apparaît favorable mais n'est pas complètement confirmé par les études randomisées.  
 £ Sous condition que la différence de prix entre stents actifs et nus ne dépasse pas £300.  
 1 Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale et sous réserve de respecter les recommandations définissant l'orientation vers l'angioplastie.  
 2 En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation ne peuvent être considérées, à elles seules, comme une indication à l'utilisation des stents actifs.  
 NR Non renseigné.

---

## CONCLUSION GENERALE – AVIS DE LA HAS

---

Les stents actifs par rapport aux stents nus, ont un bénéfice confirmé mais limité en termes de diminution de taux de resténose et de gestes de revascularisation. Ils ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi lorsqu'ils sont utilisés avec un traitement antiagrégant prolongé. Les stents actifs apportent un bénéfice clinique réduit au prix d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sur une durée minimale de 12 mois.

Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est variable selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients et qu'elle dépend fortement du différentiel de prix entre les stents actifs et les stents non actifs.

Un groupe de travail multidisciplinaire a été sollicité. L'avis de ces experts a permis de réévaluer les indications des stents actifs, leurs contre-indications, leur place dans la stratégie thérapeutique et a défini leurs modalités de prescription et d'utilisation. Le groupe de travail a aussi précisé les exigences minimales pour toute nouvelle demande au remboursement.

La HAS estime qu'il n'y a pas de bénéfice à implanter les stents actifs sur une population non sélectionnée de patients. La HAS recommande de limiter l'utilisation des stents actifs dans les indications suivantes sous réserve de respecter les recommandations actuelles d'orientation vers la revascularisation myocardique (Schéma 5) :

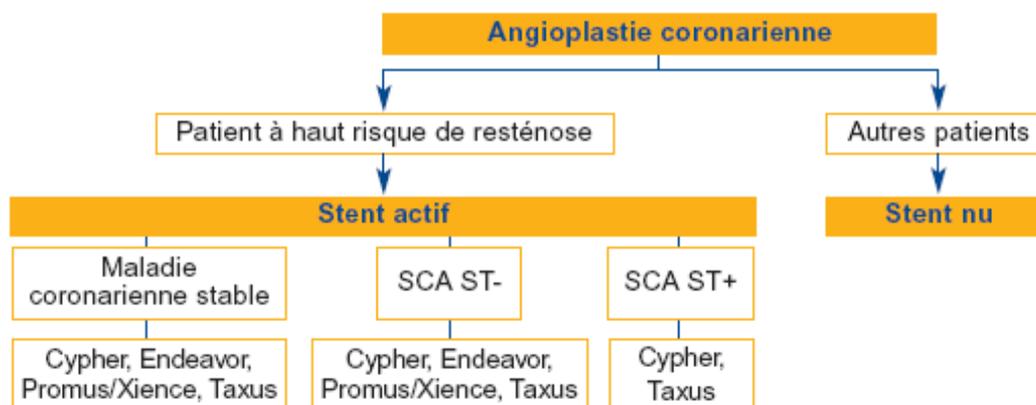
- traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE V et PROMUS ;
- certaines situations d'insuffisance coronaire nécessitent une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
  - traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS ;
  - traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS ;
  - traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie lorsque le risque chirurgical est très élevé. Cette situation doit faire l'objet d'une discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS ;
  - traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale. Les stents recommandés sont ceux de la gamme CYPHER.

Cette évaluation confirme l'intérêt des stents actifs par rapport aux stents nus dans certaines indications. Le bénéfice clinique (réduction de nouvelles revascularisations de la lésion déjà traitée par un stent actif) est moindre que celui espéré et il se fait au prix d'un traitement antiagrégant plaquettaire associant l'acide salicylique et le clopidogrel pendant un an. Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est faible.

Dans les autres indications de l'angioplastie, les stents nus doivent être privilégiés aux stents actifs. En effet, les stents actifs nécessitent un traitement antiagrégant prolongé et ont un coût très supérieur à celui des stents nus. À l'avenir, il serait souhaitable de pouvoir disposer de données documentant de façon plus complète l'efficacité des stents actifs selon leurs indications et notamment chez les patients diabétiques.

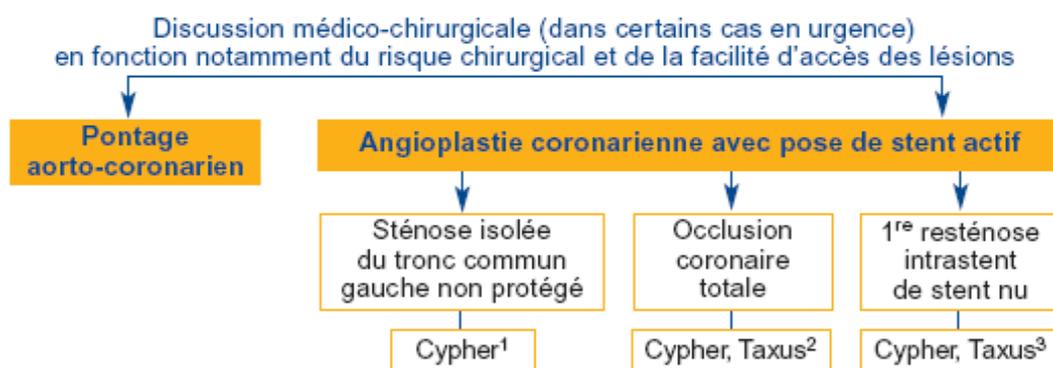
Schéma 5 : Choix du procédé de revascularisation – Conclusions de la HAS

## Lésions monotronculaires – Cas général



## Lésions monotronculaires – Cas particuliers

- Sténose isolée du tronc commun gauche non protégé.
- Occlusion coronaïre totale.
- 1<sup>re</sup> resténose intrastent de stent nu (réapparition des signes cliniques conduisant à revasculariser de nouveau la même artère coronaïre)



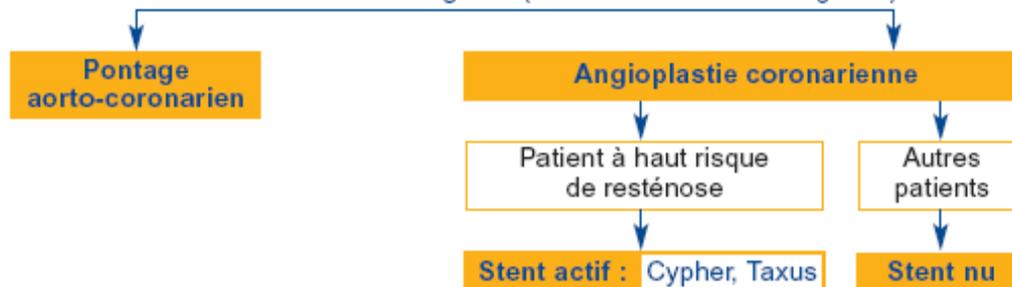
1. Le pontage reste la référence dans la majorité des cas.

2. Si la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

3. En cas de deuxième resténose avec ischémie myocardique étendue ou lésion peu accessible, le pontage doit être privilégié.

## Lésions pluritronculaires

Évaluation des risques relatifs du pontage et de l'angioplastie (Euroscore, score Syntax)  
Discussion médico-chirurgicale (dans certains cas en urgence)



---

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Taux annuel d'incidence moyenne du syndrome coronarien aigu pour 100 000 habitants en France .....	24
Tableau 2 : Indications américaines en termes de longueur minimale et de diamètre du vaisseau .....	35
Tableau 3 : Définition « off label » selon la FDA .....	35
Tableau 4 : Conditions de prises en charge en France (HAS), aux États-Unis (FDA), au Royaume-Uni (NICE) et en Belgique (INAMI) .....	36
Tableau 5 : Stents actifs évalués par la CEPP jusqu'en 2008 .....	38
Tableau 6 : Codes des actes comportant une pose d'endoprothèse .....	49
Tableau 7 : Codes LPPR par famille de stents et par firme .....	49
Tableau 8 : Caractérisation des séjours identifiés en 2007 .....	50
Tableau 9 : Caractérisation des patients sélectionnés sur 2005-2007 .....	50
Tableau 10 : Nombre de stents et montants facturés en euros en 2007 tous secteurs .....	52
Tableau 11 : Proportion des stents actifs facturés en euros en 2006 et 2007 .....	52
Tableau 12 : Nombre de stents et montants facturés en euros en 2007 dans le secteur privé .....	53
Tableau 13 : Description des séjours en 2007, secteurs public et privé .....	54
Tableau 14 : Coût d'un séjour avec pose d'endoprothèse en euros en 2007 .....	54
Tableau 15 : Taux de patients réhospitalisés par type d'événement et par classe d'âge .....	56
Tableau 16 : Taux de patients réhospitalisés par type d'événement et par type de stent posé lors de la première hospitalisation qui a eu lieu dans un établissement privé .....	58
Tableau 17 : Coût d'un séjour secondaire en euros après une angioplastie avec pose de stent .....	58
Tableau 18 : Caractéristiques des évaluations technologiques retenues .....	61
Tableau 19 : Points forts et limites des évaluations technologiques retenues .....	63
Tableau 20 : Points méthodologiques des 18 méta-analyses retenues .....	65
Tableau 21 : Biais de 19 essais randomisés retenus .....	66
Tableau 22 : Biais des 43 registres retenus .....	67
Tableau 23 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans une population non différenciée .....	72
Tableau 24 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans une population non différenciée .....	76
Tableau 25 : Données d'efficacité et sécurité comparant ENDEAVOR (ZES) aux stents nus .....	77
Tableau 26 : Données d'efficacité et sécurité comparant XIENCE/PROMUS (EES) aux stents nus .....	78
Tableau 27 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans une population non différenciée .....	80

Tableau 28 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans une population non différenciée.....	82
Tableau 29 : Données d'efficacité comparant ENDEAVOR (ZES) au TAXUS (PES) ou au CYPHER (SES) .....	85
Tableau 30 : Données de sécurité comparant ENDEAVOR (ZES) au TAXUS (PES) ou au CYPHER (SES) .....	85
Tableau 31 : Données d'efficacité comparant XIENCE/PROMUS (EES) au CYPHER (SES)/TAXUS (PES).....	86
Tableau 32 : Données d'efficacité concernant CYPHER (SES), TAXUS (PES) ou ENDEAVOR (ZES) dans une population non différenciée .....	90
Tableau 33 : Données de sécurité concernant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) dans une population non différenciée.....	91
Tableau 34 : Données d'efficacité et de sécurité comparant TAXUS (PES) aux stents nus dans les lésions longues ou complexes.....	97
Tableau 35 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus dans les lésions longues ou complexes.....	98
Tableau 36 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans les lésions longues ou complexes.....	99
Tableau 37 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus dans les lésions de petits vaisseaux .....	100
Tableau 38 : Données d'efficacité et de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans les lésions de petits vaisseaux.....	101
Tableau 39 : Caractéristiques lésionnelles et cliniques des patients diabétiques inclus dans les méta-analyses retenues comparant stents actifs aux stents nus .....	104
Tableau 40 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus chez les diabétiques .....	107
Tableau 41 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus chez les diabétiques .....	108
Tableau 42 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) chez les diabétiques.....	111
Tableau 43 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) chez les diabétiques.....	112
Tableau 44 : Données d'efficacité et sécurité de CYPHER (SES) à 1 an chez les 731 diabétiques et 844 non-diabétiques du registre EVASTENT .....	113
Tableau 45 : Le diabète est-il un facteur prédictif indépendant de resténose ?.....	114
Tableau 46 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) à l'angioplastie ou brachythérapie dans la resténose intrastent nu .....	117
Tableau 47 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) à l'angioplastie ou la brachythérapie dans la resténose intrastent nu.....	117
Tableau 48 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST .....	122
Tableau 49 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.....	123

Tableau 50 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST .....	125
Tableau 51 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) au TAXUS (PES) dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST .....	125
Tableau 52 : Données d'efficacité et sécurité comparant CYPHER (SES) aux stents nus à 6 mois chez les 200 patients de l'essai randomisé PRISON II dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.....	128
Tableau 53 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) au pontage dans les lésions pluritronculaires .....	133
Tableau 54 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) au pontage dans les lésions pluritronculaires .....	134
Tableau 55 : Données d'efficacité non comparatives concernant CYPHER (SES) dans les lésions pluritronculaires .....	137
Tableau 56 : Données de sécurité non comparatives concernant CYPHER (SES) dans les lésions pluritronculaires .....	137
Tableau 57: Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) au pontage dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.....	141
Tableau 58 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) ou TAXUS (PES) au pontage dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.....	141
Tableau 59 : Données d'efficacité comparant TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.....	144
Tableau 60 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.....	144
Tableau 61 : Données d'efficacité concernant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) dans la sténose du tronc commun gauche non protégé .....	147
Tableau 62 : Données de sécurité concernant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) dans la sténose du tronc commun gauche non protégé .....	147
Tableau 63 : Données d'efficacité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose de greffons veineux.....	152
Tableau 64 : Données de sécurité comparant CYPHER (SES) et/ou TAXUS (PES) aux stents nus dans la sténose de greffons veineux.....	152
Tableau 65 : Données d'efficacité et sécurité de CYPHER (SES) à 6 mois dans le sous-groupe des patients ayant eu une sténose de greffons veineux du registre German CYPHER .....	153
Tableau 66 : Valeur des variables d'efficacité introduites dans les modèles.....	169
Tableau 67 : Analyses par sous-groupe dans les études prospectives.....	171
Tableau 68 : Résumé des conclusions des modèles sur la population éligible pour l'implantation d'un DES.....	174
Tableau 69 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite) .....	175
Tableau 70 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite) .....	176
Tableau 71 : Résumé des conclusions sur la population éligible pour l'implantation d'un DES (suite) .....	177

---

Tableau 72 : CYPHER <i>versus</i> TAXUS .....	181
Tableau 73 : Groupes de patients recrutés dans EVASTENT.....	184
Tableau 74 : Caractéristiques des lésions des patients recrutés dans EVASTENT .....	184
Tableau 75 : Données descriptives d'efficacité dans EVASTENT.....	186
Tableau 76 : Données descriptives de coûts dans EVASTENT.....	186
Tableau 77 : Les ratios coût-efficacité par sous-groupe (coût par TLR évitée) .....	187
Tableau 78 : Analyse de sensibilité sur le ratio à 1 an selon le risque relatif à 3 ans (modèle de base, RR = 0,3) .....	188
Tableau 79 : Valeurs des variables du modèle de base.....	190
Tableau 80 : Modélisation du prix des stents actifs en fonction de la réduction du risque absolu de TLR .....	191
Tableau 81 : Analyse de sensibilité sur le nombre de stents posés .....	192
Tableau 82 : Réduction du risque absolu – Données de la littérature .....	193
Tableau 83 : Situations à haut risque de resténose pour lesquels les stents actifs pourraient être recommandés selon l'ESC en 2005 (recommandations IIaC).....	198
Tableau 84 : Nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter une revascularisation de la lésion cible NNT (issu de la littérature médicale analysée avec intervalle de confiance IC renseigné) .....	213
Tableau 85 : Comparaison des recommandations de la CEPP entre 2002 et 2008 avec celles du groupe de travail mandaté par la CEPP en 2009 sur l'utilisation des stents actifs en France .....	215
Tableau 86 : Comparaison des recommandations sur l'utilisation des stents actifs des sociétés savantes avec celles d'organismes de remboursement .....	216
Tableau 87 : Stratégie de recherche documentaire .....	226

## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

---

Figure 1 : Stratégie de sélection des recommandations .....	39
Figure 2 : Stratégie de sélection des évaluations technologiques.....	40
Figure 3 : Stratégie de sélection des études cliniques (N : nombre d'études) .....	42
Schéma 1 : Stratégie de prise en charge de la maladie coronarienne stable.....	27
Schéma 2 : Stratégie de prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST .....	29
Schéma 3 : Stratégie de prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST .....	30
Schéma 4 : Place dans la stratégie thérapeutique des stents actifs .....	199
Schéma 5 : Choix du procédé de revascularisation – Conclusions de la HAS .....	219

## RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### I SOURCES D'INFORMATIONS

La recherche documentaire a porté sur les sujets et les types d'études définis avec le chef de projet, en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2002 à septembre 2008. Une veille a été effectuée jusqu'en août 2009.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données bibliographiques Medline et Embase ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les registres d'essais cliniques : ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations), International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

En complément, une recherche sur Internet a été effectuée via les moteurs de recherche.

### II STRATEGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La stratégie de recherche de l'évaluation médicale et économique est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MeSH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU » et « SAUF ».

Le tableau 87 présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 87 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases Medline et Embase

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Prise en charge des ischémies myocardiques / Recommandations</b>		2005 – sept. 2008	M, E : 73
Etape 1	ischemic heart disease/drug therapy/de OR ischemic heart disease/surgery/de OR myocardial ischemia/drug therapy/de OR myocardial ischemia/surgery/de		
ET			
Etape 2	stent*/ti,ab OR eluting/ti,ab		
ET			
Etape 3	guidelines as topic/de OR practice guidelines as topic/de OR practice guideline/de OR health planning guidelines/de OR consensus development conferences as topic/de OR consensus development conferences, NIH as topic/de OR consensus development/de OR guideline/pt OR practice guideline/pt OR consensus development conference, NIH/pt OR consensus development conference/pt OR recommendation*/ti OR guideline*/ti OR consensus conference*/ti,ab OR consensus statement*/ti,ab		
<b>Stents coronaires actifs / Recommandations</b>		2002 – sept. 2008	M, E : 58
Etape 4	drug eluting stent*/de OR ((coronary stent*/de OR stent*/ti) AND eluting/ti)		
ET			
Etape 3			
<b>Stents coronaires actifs / Méta-analyses, revues systématiques</b>		2002 – sept. 2008	M, E : 106
Etape 4			
ET			
Etape 5	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR systematic review/de OR meta-analysis/pt OR meta-analys*/ti OR metaanalys*/ti OR systematic* review*/ti,ab		
<b>Stents coronaires actifs / Études contrôlées</b>		2002 – sept. 2008	M, E : 254
Etape 4			
ET			
Etape 6	controlled clinical trials as topic/de OR randomized controlled trials as topic/de OR randomized controlled trial/de OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR single blind procedure/de OR double blind procedure/de OR randomization/de OR random allocation/de OR cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR controlled clinical trial/pt OR randomized controlled trial/pt OR random*/ti		
<b>Stents coronaires actifs / Registres</b>		2002 – sept. 2008	M : 78
Etape 7	drug eluting stents/de OR (stent*/de AND eluting/ti)		
ET			
Etape 8	registries/de OR registry/ti OR registries/ti OR registration/ti		

---

<b>Données économiques</b>		2002 – sept. 2008	M, E : 103
Etape 9	drug eluting stent*/economics/de OR (coronary stent/economics/de AND eluting/ti)		
	OU		
Etape 10	drug eluting stent*/de OR ((coronary stent/de OR stent*/ti) AND eluting/ti)		
	ET		
Etape 11	cost/de OR cost allocation/de OR cost-benefit analysis/de OR cost benefit analysis/de OR cost control/de OU cost of illness/de OR cost saving*/de OU cost sharing/de OR cost planning/de OR cost effectiveness analysis/de OR financing cost/de OR budget*/de OR health care sector/de OR health care financing/de OR health care cost*/de OR health economic*/de OR financing, government/de OR financial support/de OR health expenditures/de OR economic analysis/de OR economic calculation/de OR economic data/de OR economic study/de OR economic impact/de OR economic information/de OR economic aspect/de OR economics, hospital/de OR financial management, hospital/de OR hospital cost*/de OR hospital charge*/de OR hospital billing/de OR hospital finance/de OR hospital purchasing/de OR hospital running cost/de OR insurance, health/de OR insurance, health, reimbursement/de OR social security/de OR social insurance/de OR pharmacoeconomics/de OR cost*/ti OR economics*/ti OR (cost/ti,ab AND illness/ti,ab) OR (burden/ti,ab AND disease/ti,ab)		

---

<b>Maladie coronarienne / Données épidémiologiques françaises</b>		2002 – avr. 2008	M : 38
Etape 12	angina pectoris/de OR myocardial infarction/de OR coronary disease/de		
	ET		
Etape 13	epidemiology/ti OR incidence/ti OR prevalence/ti OR mortality/ti		
	ET		
Etape 14	france OR french		

---

M : Medline, E : Embase

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type ; \* : troncature

Nombre de références identifiées : 677

Nombre de références analysées : 492

Nombre de références retenues : 168

## LE GROUPE DE TRAVAIL

---

- **Professeur Jacques MACHECOURT** – Cardiologue, membre référent de la CEPP, CHU GRENOBLE – 38 GRENOBLE
- **Docteur Didier BLANCHARD** – Cardiologue CLINIQUE SAINT-GATIEN – 37 TOURS
- **Docteur Michel CUCHERAT** – Méthodologiste FACULTÉ de MÉDECINE LAENNEC 69 LYON
- **Professeur Pierre-Dominique CROCHET** – Cardiologue et radiologue cardiovasculaire HÔPITAL LAENNEC – 44 NANTES
- **Docteur Patrick DONZEAU-GOUGE** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire INSTITUT JACQUES-CARTIER – 91 MASSY
- **Docteur Gilles GODET** – Anesthésiste-Réanimateur HÔPITAL de PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Professeur Gérard JANVIER** – Anesthésiste-Réanimateur CHU BORDEAUX – 33 PESSAC
- **Professeur Claude LE FEUVRE** – Cardiologue HÔPITAL de la PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Robert LAUNOIS** – Économiste de la santé RÉSEAU d'ÉVALUATION en ÉCONOMIE de la SANTÉ – 75 PARIS
- **Docteur Jean-Marc PERNES** – Cardiologue et radiologue cardiovasculaire HÔPITAL PRIVE – 92 ANTONY
- **Professeur Charles-Marc SAMAMA** – Anesthésiste-Réanimateur HÔPITAL HÔTEL-DIEU – 75 PARIS
- **Professeur Christian SPAULDING** – Cardiologue HÔPITAL COCHIN – 75 PARIS
- **Professeur Jean-Pierre VILLEMOT** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire CHU DE NANCY-BRABOIS – 54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY

L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres.

Le groupe de travail a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées (Société française de cardiologie, de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, de chirurgie vasculaire de la langue française, d'imagerie cardiaque et vasculaire, d'anesthésiste réanimation). Les membres du groupe ont déclaré leurs éventuels conflits d'intérêts en début et en fin de projet.

## LE GROUPE DE LECTURE

---

- **Docteur Pierre ALBALADEJO** – Anesthésiste-Réanimateur  
HÔPITAL HENRI-MONDOR – 94 CRÉTEIL
- **Professeur Christophe BAUFRETON** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire  
CHU ANGERS – 49 ANGERS
- **Docteur Dominique BOULMIER** – Cardiologue  
CHU PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Professeur Nicolas DANCHIN** – Cardiologue  
HEGP – 75 PARIS
- **Docteur Patrick DUPOUY** – Cardiologue  
HÔPITAL PRIVÉ – 92 ANTONY
- **Docteur Rami EI MAHMOUD** – Radiologue en imagerie cardiovasculaire  
HÔPITAL AMBROISE-PARÉ – 92 BOULOGNE-BILLANCOURT
- **Professeur Hélène ELTCHANINOFF** – Cardiologue  
CHU ROUEN – 76 ROUEN
- **Docteur Jean-Luc FELLAHI** – Anesthésiste-Réanimateur  
CENTRE HOSPITALIER PRIVÉ SAINT-MARTIN – 14 CAEN
- **Jean-Philippe GALANAUD** – Médecin vasculaire  
HÔPITAL SAINT-ÉLOI – 34 MONTPELLIER
- **Docteur Jean-Michel JULLIARD** – Cardiologue  
HÔPITAL BICHAT – 75 PARIS
- **Docteur Hervé LE BRETON** – Cardiologue  
CHU PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Docteur Yannick LE MANACH** – Anesthésiste-Réanimateur  
HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Jean-Pierre LAISSY** – Radiologue en imagerie cardiovasculaire  
HÔPITAL BICHAT – 75 PARIS
- **Docteur Pierre LEVY** – Économiste  
LEGOS – 75 PARIS
- **Docteur Emmanuel MARRET** – Anesthésiste-Réanimateur  
HÔPITAL TENON – 75 PARIS
- **Docteur Marc-Antoine MAY** – Anesthésiste-Réanimateur  
CHU TOURS – 37 TOURS
- **Docteur Patrice NONY** – Méthodologiste  
FACULTÉ de MÉDECINE LAENNEC – 69 LYON
- **Docteur Henri PARTOUCHE** – Médecin généraliste  
88 avenue Gabriel Péri – 93 SAINT-OUEN
- **Professeur Alain PAVIE** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire  
HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Xavier ROQUES** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire  
HÔPITAL CARDIOLOGIQUE – 33 BORDEAUX
- **Docteur Michel SAUER** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire

CLINIQUE PASTEUR – 31 TOULOUSE

- **Professeur Emmanuel TEIGER** – Cardiologue  
HÔPITAL HENRI-MONDOR – 75 PARIS
- **Professeur Simon WEBER** – Cardiologue  
HÔPITAL COCHIN – 75 PARIS

Le rapport une fois finalisé, a été soumis à l'avis de chacun des membres du groupe de lecture. Les réponses et commentaires des membres du groupe de lecture concernant le fond et la forme du travail ont été analysés et discutés par le groupe de travail au cours d'une réunion spécifique. Au terme de l'analyse, ceux retenus ont été intégrés dans la version finale du rapport.

Consulté en mars 2009, le groupe de lecture a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées (Société française de cardiologie, de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, de chirurgie vasculaire de la langue française, d'imagerie cardiaque et vasculaire, d'anesthésiste réanimation) et complété par les membres du groupe de travail.

---

## RÉFÉRENCES

---

1. European Society of Cardiology, Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, *et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations. *Eur Heart J* 2000;21(17):1406-32.
2. European Society of Cardiology, Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, *et al.* Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809-40.
3. Maladies cardio-vasculaires : cardiopathies ischémiques et thromboses veineuses profondes . In: Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, ed. L'état de santé de la population en France rapport 2007. Paris: Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité; 2008. p. 200-3.
4. Lecarpentier Y, Hébert JL, Aouba A, Péquignot F, Laurent F, Bouvet M, *et al.* Les maladies cardiaques : état des lieux [dossier]. *ADSP* 2008;(63):22-41.
5. Oberlin P, Mouquet MC, Folliguet T. Le traitement invasif des maladies coronariennes. *Etudes Résultat* 2004;(289).
6. Ducimetière P, Montaye M, Ruidavets JB, Arvelier D, Dallongeville J, Bingham A, *et al.* Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après *MONICA*. Numéro Thématique. *BEH* 2006;(8-9):61-8.
7. Delahaye F, Roth O, de Gevigney G. Epidémiologie des syndromes coronaires aigus. *Rev Prat* 2003;53(6):607-10.
8. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, *et al.* Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118(3):268-76.
9. European Society of Cardiology, Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, *et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
10. European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
11. European Society of Cardiology, Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
12. Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Paris: HAS; 2007.
13. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus, 23 novembre 2006. Paris: HAS; 2007.
14. American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, *et al.*

- ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(6):530-53.
15. American College of Cardiology, American Heart Association. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(1):E1-40.
16. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour l'association fixe amlodipine-atorvastatine (Caduet®) ? Fiche bon usage du médicament. Paris: HAS; 2007.
17. Avenant à l'accord de bon usage des soins relatif à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires. *Journal Officiel* 2007;19 décembre.
18. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour l'ivabradine (Procoralan®) dans l'angor stable ? Fiche bon usage du médicament. Paris: HAS; 2007.
19. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
20. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111(22):2906-12.
21. American College of Cardiology, American Heart Association, Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, *et al.* ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2092-197.
22. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellfeld L, Gerckens U, *et al.* TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107(1):38-42.
23. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, *et al.* Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-94.
24. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, *et al.* A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
25. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, *et al.* Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1215-23.
26. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, *et al.* Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112(21):3306-13.
27. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, *et al.* Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109(5):634-40.
28. Morice M, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
29. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, *et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS).

Lancet 2003;362(9390):1093-9.

30. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, *et al.* The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1110-5.

31. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, *et al.* Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(2):165-71.

32. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, *et al.* Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112(14):2175-83.

33. Jain AK, Meredith IT, Lotan C, Rothman MTR, Pateraki S. Real-world safety and efficacy of the endeavor zotarolimus-eluting stent: early data from the E-Five Registry. *Am J Cardiol* 2007;100(8B):77M-83M.

34. Popma JJ, Weiner B, Cowley MJ, Simonton C, McCormick D, Feldman T, *et al.* FDA advisory panel on the safety and efficacy of drug-eluting stents: Summary of findings and recommendations. *J Interv Cardiol* 2007;20(6):425-46.

35. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, Mahieu J, De Ridder A, *et al.* Drug eluting stents en Belgique. Health technology assessment KCE reports 66B. Bruxelles: KCE; 2007.

36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. Part review of NICE technology appraisal guidance 71. London: NICE; 2008.

37. Haute Autorité de Santé. CYPHER SELECT, implant endovasculaire dit « stent

enrobé de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 18 mai 2005. Paris: HAS; 2005.

38. Haute Autorité de Santé. CYPHER SELECT PLUS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 25 octobre 2006. Paris: HAS; 2006.

39. Haute Autorité de Santé. TAXUS LIBERTE, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 11 octobre 2006. Paris: HAS; 2006.

40. Haute Autorité de Santé. ENDEAVOR Sprint RX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 15 avril 2008. Paris: HAS; 2008.

41. Haute Autorité de Santé. XIENCE V, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 31 octobre 2007. Paris: HAS; 2007.

42. Haute Autorité de Santé. PROMUS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement). Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 31 octobre 2007. Paris: HAS; 2007.

43. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G. *Epidémiologie méthodes et pratique*. Paris: Flammarion - Médecine Sciences; 2005.

44. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au comité national des registres. *Journal Officiel*; 11 novembre 1995.

45. Cucherat M. Drug eluting stents. A

systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Prepared for HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.

46. Weisz G, Moses JW, Teirstein PS, Holmes DR, Raizner AE, Satler LF, *et al.* Safety of sirolimus-eluting stenting and its effect on restenosis in patients with unstable angina pectoris (a SIRIUS substudy). *Am J Cardiol* 2007;99(8):1044-50.

47. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-51.

48. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97(4):580-2.

49. European Society of Cardiology, Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.

50. American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Dental Association, American College of Physicians, Grines C, *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115(6):813-8.

51. American College of Cardiology, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116(17):e418-e499.

52. Love MP, Schampaert E, Cohen EA, Webb JG, Anderson TJ, Labinaz M, *et al.* The Canadian Association of Interventional Cardiology and the Canadian Cardiovascular Society joint statement on drug-eluting stents. *Can J Cardiol* 2007;23(2):121-3.

53. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008;371(9630):2134-43.

54. Société française d'anesthésie et de réanimation, Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires propositions du groupe d'experts, 31 mars 2006. Paris: SFAR; 2006.

55. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, *et al.* Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(46).

56. Moreno R, Fernandez C, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Calvo L, Alfonso F, *et al.* Clinical impact of in-stent late loss after drug-eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007;28(13):1583-91.

57. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, *et al.* Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;133(2):213-22.

58. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, *et al.* Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):708-15.

59. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, *et al.* A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(14):1373-80.

60. Dibra A, Kastrati A, Seyfarth M, Mehilli J, Schömig A, Alfonso F, *et al.* Effectiveness of Drug-Eluting Stents in Patients With Bare-Metal In- Stent Restenosis. Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):616-23.
61. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, Agostoni P, Sillano D, Laudito A, *et al.* Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiol* 2008;56(1):55-65.
62. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.
63. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, *et al.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1331.
64. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007;153(5):749-54.
65. Gurm HS, Boyden T, Welch KB. Comparative safety and efficacy of a sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(4):630-9.
66. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, *et al.* Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706-13.
67. De Luca G, Cassetti E, Marino P. Impact of duration of clopidogrel prescription on outcome of DES as compared to BMS in primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2008;27(4):365-78.
68. Kumbhani DJ, Bavry AA, Kamdar AR, Helton TJ, Bhatt DL. The effect of drug-eluting stents on intermediate angiographic and clinical outcomes in diabetic patients: insights from randomized clinical trials. *Am Heart J* 2008;155(4):640-7.
69. Patti G, Nusca A, Di Sciascio G. Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008;102(10):1328-34.
70. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, *et al.* A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(6):491-7.
71. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, *et al.* Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J* 2007;153(1):15-7.
72. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Van den Branden F, *et al.* Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):261-7.
73. Tomai F, Reimers B, De Luca L, Galassi AR, Gaspardone A, Ghini AS, *et al.* Head-to-head comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent in the same diabetic patient with multiple coronary artery lesions: a prospective, randomized, multicenter study. *Diabetes care* 2008;31(1):15-9.
74. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, *et al.* "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(6):607-14.
75. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, *et*

- al.* A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008;358(4):342-52.
76. Roy P, Bonello L, de Labriolle A, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, *et al.* Two-year outcome of patients treated with sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (from the REWARDS Registry). *Am J Cardiol* 2008;102(3):292-7.
77. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S, *et al.* Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1134-40.
78. Daemen J, Kukreja N, van Twisk PH, Onuma Y, de Jaegere PPT, van Domburg R, *et al.* Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol* 2008;101(8):1105-11.
79. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, Berrocal D, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, *et al.* Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007;28(17):2118-25.
80. Gao RL, Xu B, Chen JL, Yang YJ, Qiao SB, Li JJ, *et al.* Immediate and long-term outcomes of drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: comparison with bare-metal stent implantation. *Am Heart J* 2008;155(3):553-61.
81. Okabe T, Lindsay J, Buch AN, Steinberg DH, Roy P, Slottow TLP, *et al.* Drug-eluting stents versus bare metal stents for narrowing in saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 2008;102(5):530-4.
82. Vlaar PJ, Rihal CS, Singh M, Lennon R, Ting HH, Bresnahan JF, *et al.* Safety and efficacy of drug-eluting stent for ST-segment elevation myocardial infarction in an unselected consecutive cohort. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(6):764-9.
83. Brar SS, Kim J, Brar SK, Zadegan R, Ree M, Liu ILA, *et al.* Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(23):2220-7.
84. Lee MS, Jamal F, Kedia G, Chang G, Kapoor N, Forrester J, *et al.* Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease. *Int J Cardiol* 2007;123(1):34-42.
85. Yan BP, Duffy SJ, Clark DJ, Lefkovits J, Warren R, Gurvitch R, *et al.* Rates of stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents (from a large Australian multicenter registry). *Am J Cardiol* 2008;101(12):1716-22.
86. Tamburino C, Ciriminna S, Barbagallo R, Galassi AR, Ussia G, Capranzano P, *et al.* Sicilian DES Registry: prospective in-hospital and 9-month clinical and angiographic follow-up in selected high restenosis risk patients. *J Cardiovasc Med* 2008;9(2):161-8.
87. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, *et al.* Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents FARMacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008;51(10):986-90.
88. Godino C, Furuichi S, Latib A, Morici N, Chieffo A, Romagnoli E, *et al.* Clinical and angiographic follow-up of small vessel lesions treated with paclitaxel-eluting stents (from the TRUE Registry). *Am J Cardiol* 2008;102(8):1002-8.
89. Carrié D, Eltchaninoff H, Lefèvre T, Silvestri M, Levy G, Maupas E, *et al.* Twelve month clinical and angiographic outcome after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis with paclitaxel-eluting stents--results of the multicentre FRIEND registry. *Euro Intervention* 2009;4(4):449-56.
90. Kim YH, Dangas GD, Solinas E, Aoki J, Parise H, Kimura M, *et al.* Effectiveness of drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery

stenosis. *Am J Cardiol* 2008;101(6):801-6.

91. Jeremias A, Ruisi CP, Kirtane AJ, Lee T, Sylvia B, Pinto DS, *et al.* Differential outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: comparing on-label versus off-label patients in the 'real world'. *Coron Artery Dis* 2008;19(2):111-5.

92. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, *et al.* Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297(18):2001-9.

93. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, *et al.* Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(6):501-8.

94. Tsuchida K, Colombo A, Lefèvre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G, *et al.* The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J* 2007;28(4):433-42.

95. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, *et al.* Sirolimus-eluting stent treatment for unprotected versus protected left main coronary artery disease in widespread clinical routine: 6-month and 3-year clinical follow-up results from the prospective multicentre German Cypher Registry. *Heart* 2007;93(10):1251-5.

96. Hoffmann R, Hamm C, Nienaber CA, Levenson B, Bonzel T, Sabin G, *et al.* Implantation of sirolimus-eluting stents in saphenous vein grafts is associated with high clinical follow-up event rates compared with treatment of native vessels. *Coron Artery Dis* 2007;18(7):559-64.

97. Lee CW, Tan CH, Suh J, Lee SW, Park DW, Lee SW, *et al.* Sirolimus-eluting stent implantation for treatment of proximal left anterior descending coronary artery lesions: long-term outcome and predictors of

adverse cardiac events. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(3):368-73.

98. O'Riordan. European data raise safety questions about Endeavor stent-Updated. *Commentaire TCT congress 2008*; October 12-17 2008, Washington 2008. <<http://www.theheart.org/article/912221.do>> [consulté le 20-5-2009].

99. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, *et al.* Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):463-70.

100. Ramana RK, Ronan A, Cohoon K, Homan D, Sutherland J, Steen L, *et al.* Long-term clinical outcomes of real-world experience using sirolimus-eluting stents in saphenous vein graft disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(7):886-93.

101. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, Focaccio A, D'Andrea D, Cannavale M, *et al.* Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99(6):779-84.

102. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, *et al.* Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357(14):1393-402.

103. Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, *et al.* Long-term clinical outcomes following coronary stenting. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1647-55.

104. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, *et al.* Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114(8):798-806.

105. Food and Drug Administration. Endeavor® Zotarolimus-Eluting Coronary Stent on the Over-the-Wire (OTW), Rapid Exchange (RX), or Multi Exchange II (MX2)

Stent delivery systems - P060033. Rockville: FDA; 2009.

106. Simonton CA, Brodie B, Cheek B, Krainin F, Metzger C, Hermiller J, *et al.* Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents: results from a large prospective multicenter registry, STENT Group. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(13):1214-22.

107. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, *et al.* Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(16):1903-13.

108. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, *et al.* TAXUS VI 2-year follow-up: Randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J* 2007;28(21):2578-82.

109. Kelbaek H, Klovgaard L, Helqvist S, Lassen JF, Krusell LR, Engstrom T, *et al.* Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2011-6.

110. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, *et al.* Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(22):2727-34.

111. Ortolani P, Balducci M, Marzaroli P, Piovaccari G, Menozzi A, Guiducci V, *et al.* Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions: results from a real-world multicenter registry. *Circulation* 2008;117(7):923-30.

112. Maeng M, Jensen LO, Kaltoft A, Hansen HHT, Bøttcher M, Lassen JF, *et al.* Comparison of stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality following drug-eluting versus bare-metal stent coronary

intervention in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008;102(2):165-72.

113. Garg P, Normand SLT, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, *et al.* Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus. Results from the Massachusetts data analysis center registry. *Circulation* 2008;118(22):2277-84.

114. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, Ang L, Creanga D, DeMaria AN. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(25):2385-95.

115. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, *et al.* A randomized comparison of sirolimus- versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(9):727-33.

116. Buch AN, Javaid A, Steinberg DH, Roy P, Pinto Slottow TL, Xue Z, *et al.* Outcomes after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008;101(9):1253-8.

117. Wu AH, Goss JR, Maynard C, Stewart DK, Zhao XQ. Predictors of repeat revascularization after nonemergent, first percutaneous coronary intervention in the community. *Am Heart J* 2004;147(1):146-50.

118. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92(1):68-74.

119. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, *et al.* Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366(9489):921-9.

120. Agema WR, Monraats PS, Zwinderman AH, De Winter RJ, Tio RA, Doevendans PA, *et al.* Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. *Eur Heart J*

2004;25(13):1163-70.

121. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Kent K, McGarry T, Turco MA, *et al.* Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J* 2008;29(13):1625-34.

122. Oliver LN, Buttner PG, Hobson H, Golledge J. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2008;126(2):216-23.

123. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, *et al.* Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360(19):1946-59.

124. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, *et al.* Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359(13):1330-42.

125. Lee SR, Jeong MH, Ahn YK, Chae SC, Hur SH, Kim YJ, *et al.* Clinical safety of drug-eluting stents in the Korea acute myocardial infarction registry. *Circ J* 2008;72(3):392-8.

126. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert ARM, Kiemeneij F, *et al.* Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006;114(9):921-8.

127. Gevrey M. CARDia : l'angioplastie serait une alternative « raisonnable » au pontage chez le diabétique multitronculaire. *Commentaire : ESC 2008, Munich 2008.* <<http://www.theheart.org/article/900553.do>> [consulté le 20-5-2009].

128. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, *et al.* Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe

Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-72.

129. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, *et al.* Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008;117(16):2079-86.

130. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, *et al.* Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358(4):331-41.

131. Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, *et al.* Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008;358(17):1781-92.

132. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, *et al.* A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155(2):274-83.

133. Wood S. Cypher, Taxus equal in left main disease: ISAR LM . *Commentaire :TCT congress 2008; October 12-17 2008, Washington 2008.* <<http://www.theheart.org/article/911129.do>> [consulté le 20-5-2009].

134. Vignali L, Saia F, Manari A, Santarelli A, Rubboli A, Varani E, *et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease (results from the REgistro Regionale AngiopLastiche Emilia-Romagna registry). *Am J Cardiol* 2008;101(7):947-52.

135. Société française de cardiologie, Danchin N, Blanchard D, Eltchaninoff H, Ferrières J, Steg PG, *et al.* Utilisation des stents actifs. Consensus d'experts de la Société française de cardiologie. *Octobre 2007. Arch Cardiol Dis* 2008;101(3):190-3.

136. Société française d'endoscopie digestive, Napoléon B, Boneu B, Maillard L, Samama CM, Schved JF, *et al.* La prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive. Paris: SFED; 2006.
137. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale. Prise en charge des patients sous antiplaquettaires en odontostomatologie. Recommandations. Méd Buc Chir Buc 2005;11(2):55-76.
138. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, *et al.* Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. J Am Coll Cardiol 2006;48(2):253-61.
139. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, *et al.* Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitats Trial (BASKET): an 18-month analysis. Lancet 2007;370(9598):1552-9.
140. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, *et al.* Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. Circulation 2004;110(5):508-14.
141. Ong ATL, Daemen J, van Hout BA, Lemos PA, Bosch JL, van Domburg RT, *et al.* Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESEARCH Registry. Eur Heart J 2006;27(24):2996-3003.
142. Van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, Van Den Brand MJB, van Es GA, Lindeboom WK, *et al.* One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. Heart 2005;91(4):507-12.
143. Canoui-Poitrine F, Jeanblanc G, Alberti C, Armoogum P, Cebrian A, Carrié D, *et al.* Cost Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents Compared with Bare Metal Stents in Acute Myocardial Infarction: Insights from the TYPHOON Trial. Appl Health Econ Health Policy 2009;7(1):19-29.
144. Ekman M, Sjögren I, James S. Cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting stent in the Swedish healthcare system. Scand Cardiovasc J 2006;40(1):17-24.
145. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? J Am Coll Cardiol 2004;43(4):513-8.
146. Hawkins N, Sculpher M, Rothman M. Modelling the cost-effectiveness of cardiac interventions: the case of sirolimus-eluting stents. Br J Cardiol 2005;12(3):A1C83-91.
147. Kuukasjärvi P, Räsänen P, Malmivaara A, Aronen P, Sintonen H. Economic evaluation of drug-eluting stents: a systematic literature review and model-based cost-utility analysis. Int J Technol Assess Health Care 2007;23(4):473-9.
148. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Mittmann N, Brown A, Seung SJ, Coyle D, Cohen E, *et al.* Évaluation économique des stents à élution médicamenteuse. Rapport Technologique n° 53. Ottawa: OCCETS; 2005.
149. Polanczyk CA, Wainstein MV, Pinto Ribeiro J. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. Arq Bras Cardiol 2007;88(4):464-74.
150. Rinfret S, Cohen DJ, Tahami Monfared AA, LeLorier J, Mireault J, Schampaert E. Cost effectiveness of the sirolimus-eluting stent in high-risk patients in Canada: An analysis from the C-SIRIUS trial. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6(3):159-68.
151. Tarricone R, Marchetti M, Lamotte M, Annemans L, de Jong P. What reimbursement for coronary revascularization with drug-eluting stents?

Eur J Health Econ 2004;5(4):309-16.

152. Bowen JM, Hopkins R, Chiu M, Blackhouse G, Lazzam C, Ko DT, *et al.* Clinical and cost-effectiveness analysis of drug eluting stents compared to bare metal stents for percutaneous coronary interventions in Ontario: final report [Report No. HTA002-0705-02]. Toronto: Ontario Ministry of Health & Long-term Care; 2007.

153. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. CMAJ 2005;172(3):345-51.

154. Medical Services Advisory Committee. Drug-Eluting Stents. Assessment report 30. Canberra: MSAC; 2004.

155. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Brophy J, Erickson L. Analyse économique des *stents* coronariens à élution médicamenteuse. Une perspective québécoise. Montréal: AETMIS; 2004.

156. Ikeda S, Kobayashi M. Economic evaluation of drug-eluting stents in Japan. Keio journal of medicine 2006;55(1):15-22.

157. Russell S, Antoñanzaz F, Mainar V. Economic impact of the Taxus coronary stent: implications for the Spanish healthcare system. Rev Esp Cardiol 2006;59(9):889-96.

158. Brophy JM, Erickson LJ. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary stents in Quebec, Canada. Int J Technol Assess Health Care 2005;21(3):326-33.

159. Lord SJ, Howard K, Allen F, Marinovich L, Burgess DC, King R, *et al.* A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia. Med J Aust 2005;183(9):464-71.

160. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: the price is not right. Circulation 2006;114(16):1745-54.

161. Elezi S, Dibra A, Folkerts U, Mehilli J, Heigl S, Schömig A, *et al.* Cost analysis from two randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents

in high-risk patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2006;48(2):262-7.

162. Tung R, Kaul S, Diamond GA, Shah PK. Narrative review: drug-eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. Ann Intern Med 2006;144(12):913-9.

163. Ligthart S, Vlemmix F, Dendukuri N, Brophy JM. The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review. CMAJ 2007;176(2):199-205.

164. Cohen DJ, Taira DA, Berezin R, Cox DA, Morice MC, Stone GW, *et al.* Cost-effectiveness of coronary stenting in acute myocardial infarction: results from the stent primary angioplasty in myocardial infarction (stent-PAMI) trial. Circulation 2001;104(25):3039-45.

165. Galanaud JP, Delavennat J, Durand-Zaleski I. A break-even price calculation for the use of sirolimus-eluting stents in angioplasty. Clin Ther 2003;25(3):1007-16.

166. Ontario Health Technology Advisory Committee. OHTAC Recommendation Drug Eluting Stents (DES) . Toronto: OHTAC; 2005.

167. European Commission. Guidelines on medical devices. Evaluation of clinical DATA. A guide for manufactureres and notified bodies. Appendix 1 : clinical evaluation of coronary stents 2008. <[http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/meddev/ctef.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/ctef.pdf)> [consulté le 14-5-2009].

168. European Medicines Agency. Guidelines on the development of medical substances contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents. Draft 2007. <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/11054007en.pdf>> [consulté le 18-5-2009].