



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

12 octobre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	ENDEAVOR RESOLUTE , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	Celles proposées par le fabricant (cf. page 3)
Fabricant :	MEDTRONIC INC.
Demandeur :	MEDTRONIC S.A.S.
Données disponibles :	Deux études portant spécifiquement sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE sont disponibles. Il s'agit d'un essai 'RESOLUTE ALL COMERS' de non-infériorité comparant le ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V et d'une étude prospective non comparative. Dans l'essai RESOLUTE ALL COMERS de bonne qualité méthodologique, 2 292 patients tout venant issus de 17 centres européens ont été inclus et suivis pendant 1 an (59% de patients avaient des lésions pluritronculaires avec un nombre moyen de lésions traitées par patient de 1,47). Le critère de jugement principal de l'essai était le taux d'échec de nouvelle revascularisation de la lésion cible déjà traitée à 1 an (seuil de non-infériorité de 3,5%). Les résultats montrent une non-infériorité entre ENDEAVOR RESOLUTE et XIENCE V (92/1 119 (8,2%) vs 94/1 126 (8,3 %) avec une différence absolue de -0,1%, IC à 95% : [-2,4% ;2,2%]). Il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant les taux de décès cardiaques, d'infarctus du myocarde et de thromboses de stent certaines après 1 mois. Neuf cas de thromboses de stent certaines sont survenus avant 1 mois avec ENDEAVOR RESOLUTE comparé à 3 cas avec XIENCE V. Ces 9 cas n'étaient pas à l'origine de décès. Compte tenu du recul d'un an et de la rareté de l'événement, les résultats relatifs aux thromboses de stent sont à interpréter avec prudence. Dans l'étude prospective non comparative multicentrique, 139 patients ayant des lésions simples <i>de novo</i> des artères coronaires natives ont été inclus. Les résultats portant sur un critère principal angiographique montraient une perte tardive intrastent moyenne de 0,22±0,27 mm chez les 100 patients suivis à 9 mois. Aucun cas de thromboses de stent n'était rapporté à 2 ans de suivi.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE dans l'indication retenue. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritrunculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) et 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 nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant 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).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge des stents ENDEAVOR et ENDEAVOR Sprint RX
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données fournies (essai 'RESOLUTE ALL COMERS') et résultats des études en cours (cohorte 'RESOLUTE international') conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats.
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnées à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Le stent ENDEAVOR RESOLUTE existe en plusieurs tailles et diamètres :

		Longueur nominale								
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm	38 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	ERES22508X	-	ERES22512X	ERES22514X	-	ERES22518X	ERES22524X	ERES22530X	-
	2,5 mm	ERES25008X	-	ERES25012X	ERES25014X	-	ERES25018X	ERES25024X	ERES25030X	-
	2,75 mm	ERES27508X	-	ERES27512X	ERES27514X	-	ERES27518X	ERES27524X	ERES27530X	-
	3,0 mm	-	ERES30009X	ERES30012X	-	ERES30015X	ERES30018X	ERES30024X	ERES30030X	ERES30038X
	3,5 mm	-	ERES30009X	ERES35012X	-	ERES35015X	ERES35018X	ERES35024X	ERES35030X	ERES35038X
	4,0 mm	-	ERES40009X	ERES40012X	-	ERES40015X	ERES40018X	ERES40024X	ERES40030X	ERES40038X

■ Conditionnement : unitaire et stérile

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante :

-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).

La demande ne concerne pas les lésions pluritronculaires.

La demande concerne les indications princeps recommandées notamment pour la prise en charge des autres stents de la gamme ENDEAVOR et ENDEAVOR Sprint RX,

Historique du remboursement

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

Les autres stents de la gamme (ENDEAVOR et ENDEAVOR Sprint RX) sont inscrits au remboursement depuis les 22 mai 2006 et 1^{er} octobre 2008 (dates de publication au JO).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni.

■ Description

Le stent ENDEAVOR RESOLUTE comprend quatre éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage de cobalt-chrome,
- La matrice polymérique BioLinx associant 3 co-polymères recouvrant la plate-forme et permettant la libération progressive du principe actif
- Le principe actif le zotarolimus
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le polymère d'ENDEAVOR RESOLUTE diffère de celui utilisé pour ENDEAVOR et ENDEAVOR Sprint RX. L'enrobage d'ENDEAVOR RESOLUTE est un mélange de deux polymères non érodables hydrophiles et d'un polymère hydrophobe. L'enrobage des autres stents de la gamme est hydrophile à base de phosphorylcholine. Cette différence modifie la cinétique de libération du zotarolimus (libération progressive sur 180 jours avec 85% de produit libéré à 60 jours) pour ENDEAVOR RESOLUTE contre 14 jours pour les autres stents de la gamme ENDEAVOR. La concentration de principe actif libéré est identique avec celle retrouvée pour les autres stents de la gamme.

Les autres éléments composant ENDEAVOR RESOLUTE sont identiques à ceux composant les autres stents de la gamme (en particulier, la plate-forme utilisée est le stent DRIVER - Laboratoires MEDTRONIC).

■ Fonctions assurées

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

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

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

Les stents de la gamme ENDEAVOR, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le zotarolimus), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

En 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité. L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF003 à 9).

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Les études fournies portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE, elles regroupent :

- un essai contrôlé randomisé « RESOLUTE ALL COMERS » à 1 an de suivi²,
- une étude non comparative « RESOLUTE first in man » à 4 mois³, 1 an⁴ et 2 ans⁵ de suivi,
- le protocole d'une étude de cohorte observationnelle « RESOLUTE International »⁶.

L'essai randomisé « RESOLUTE ALL COMERS » est une étude européenne multicentrique sponsorisée par la firme avec un suivi prévu de 5 ans. Cet essai en ouvert et de non-infériorité compare ENDEAVOR RESOLUTE au XIENCE V. Pour être inclus, les patients devaient avoir un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 50\%$ et diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4,0 mm sans restriction sur le nombre de vaisseaux ou de lésions traités, la longueur de la lésion ou le nombre de stents implantés). L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité comparé à XIENCE V à 1 an de suivi (le seuil de non-infériorité étant fixé à 3,5 %). Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible déjà traitée ou TLF à 1 an (critère composite : décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible déjà traitée cliniquement documentée). Un suivi angiographique programmé à 13 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Au total, 2 292 patients étaient inclus (environ 1 100 par bras) dans l'étude. 1 520 patients ont reçu ENDEAVOR RESOLUTE dans des situations dites « off label » regroupant fraction d'éjection $< 30\%$, insuffisance rénale, phase aiguë d'infarctus $< 72h$, pluritronculaires, multi-lésions, lésion $> 27mm$, bifurcations, sténose de greffons, resténose intrastent, tronc commun gauche non protégé, thrombus, occlusion totale. L'analyse de ces sous groupes étaient prévues au protocole. La longueur moyenne de la lésion traitée était similaire entre les groupes ($11,9 \pm 7,5$ vs $12,2 \pm 7,9$ mm) ; le diamètre du vaisseau de référence était de $2,6 \pm 0,6$ mm dans les deux groupes. Le nombre de lésions par patient était similaire entre les groupes ($1,46 \pm 0,7$ vs $1,48 \pm 0,8$ mm). Le taux de TLF obtenu avec ENDEAVOR RESOLUTE était non inférieur à celui obtenu avec XIENCE V (différence absolue $-0,1\%$ $[-2,4\% ; 2,2\%]$). Treize cas de thromboses de stent certaines⁷ (1,2%) ont été rapportées dans le groupe de patients recevant ENDEAVOR RESOLUTE comparé au groupe implantés de XIENCE V où 3 cas (0,3%) ont été observés ($p=0,01$). Ces treize cas ne sont pas à l'origine d'un excès de décès. Neuf cas sont des thromboses survenus jusqu'à 1 mois et pour 10 des cas, l'atteinte concernait l'IVA proximale (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats de l'essai randomisé RESOLUTE ALL COMERS.

1 an	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 140)	XIENCE V (N=1 152)	
Echec de revascularisation de la lésion cible	92/1 119 (8,2%)	94/1 126 (8,3%)	p non-infériorité $< 0,001$ différence absolue $= -0,1\%$ $[-2,4\% ; 2,2\%]$
Décès cardiaque	15/1 119 (1,3%)	19/1 126 (1,7%)	NS
Infarctus du myocarde en lien avec vaisseau cible	47/1 119 (4,2%)	46/1 126 (4,1%)	NS
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	44 /1 119 (3,9%)	38/1 1126 (3,4%)	NS
Thromboses de stent certaines ⁷	13/1 119 (1,2%)	3/1126 (0,3%)	$p=0,01$

Les résultats relatifs aux cas de thromboses doivent être interprétés avec prudence compte tenu :
-du recul disponible qui est court

² Serruys P.W. *et al.* Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. NEJM, 2010, 363: 136-146.

³ Meredith I.T *et al.* The next-generation Endeavor Resolute stent : 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. Eurointerv 2007; 3 (1): 50-53.

⁴ Meredith I.T *et al.* Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system. JACC 2009; 2 (10): 977-985.

⁵ Meredith I.T *et al.* Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. Eurointerv 2010; 5: 692-697.

⁶ Medtronic. Plan d'investigation Clinique. Resolute international. Version 1.0. 17 juin 2008.

⁷ Cutlip D.E. *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

- de la rareté de l'évènement.

Cet essai est de bonne qualité méthodologique. En particulier, le seuil de non-infériorité retenu est cliniquement pertinent (3,5%), le taux de perdus de vue est faible (2%) et les résultats sont concordants entre les analyses réalisées en intention de traiter et per protocole (résultats non rapportés ici).

L'étude prospective non comparative « RESOLUTE *first in man* » porte sur 139 patients ayant une lésion *de novo* traitée par le stent ENDEAVOR RESOLUTE inclus dans 12 centres australiens et néozélandais (longueur de lésion comprise entre 14 et 27 mm dans un vaisseau de diamètre de référence entre 2,5 et 3,5 mm de diamètre). N'ont pas été inclus les patients ayant un infarctus du myocarde récent (<72h), un placement préalable de stent dans les 30 jours. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du stent RESOLUTE sur une durée de 5 ans. Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 9 mois (différence entre le diamètre luminal minimal de l'angiogramme post opératoire et d'un angiogramme de suivi). Le critère de jugement secondaire était le taux d'évènements cardiaques majeurs MACE (critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde, pontage en urgence et nouvelle revascularisation de la lésion cible déjà traitée). La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois. Un suivi angiographique programmé était prévu à 4 mois pour les 30 premiers patients inclus et à 9 mois de suivi pour 100 autres; 9 patients supplémentaires ont rejoint l'étude pour une analyse pharmacocinétique sans suivi angiographique programmé. Les résultats rapportent une perte tardive moyenne de $0,22 \pm 0,27$ mm à 9 mois. Les résultats à 2 ans de suivi rapportent un taux de MACE de 14/139 (10,1%). Aucun cas de thromboses après 1 an n'est rapporté, le seul cas défini comme possible est survenu après 1 mois⁷. Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter en raison de l'absence de comparaison et du petit effectif de l'étude.

La cohorte observationnelle « RESOLUTE International » menée dans 88 centres en Europe, Inde, Afrique du Sud et Argentine sponsorisée par la firme, concernait environ 2 200 patients consécutifs. Cette étude au recueil prospectif avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse dans des conditions se rapprochant le plus possible des situations usuelles d'angioplastie coronaire (les lésions traitées intéressant une ou plusieurs artères coronaires natives). Le critère de jugement principal était un critère composite. Il regroupait décès cardiaque et infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible à 1 an. Le critère de jugement secondaire était le taux de thromboses de stents selon la définition standardisée de l'ARC⁷. Les derniers patients ont été inclus en 2009 et les résultats à 1 an ne sont pas encore disponibles.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic.⁸ La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.⁸ Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de

⁸ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.⁸

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

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

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{9,10}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{9,10}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹⁰. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{11,12} et de la société européenne de cardiologie¹³.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).¹¹

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le

⁹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

¹¹ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

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

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.¹¹

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.¹¹

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la deuxième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

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

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.^{11,13} Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire.¹⁴

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.¹¹

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles.¹⁵

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE/PROMUS et BIOMATRIX/NOBORI.

¹⁴ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹⁵ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

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

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés 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.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER, ENDEAVOR, ENDEAVOR Sprint RX, TAXUS, XIENCE V, XIENCE Prime sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE dans le traitement 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).

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.¹⁷

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

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

- 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.¹⁸ Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde.¹⁵ Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE présente un intérêt pour la santé publique. ENDEAVOR RESOLUTE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert

La Commission considère que le service attendu d'ENDEAVOR RESOLUTE est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans le traitement des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle

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

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ **Spécifications techniques minimales**

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur nominale								
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	24 mm	30 mm	38 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	ERES22508X	-	ERES22512X	ERES22514X	-	ERES22518X	ERES22524X	ERES22530X	-
	2,5 mm	ERES25008X	-	ERES25012X	ERES25014X	-	ERES25018X	ERES25024X	ERES25030X	-
	2,75 mm	ERES27508X	-	ERES27512X	ERES27514X	-	ERES27518X	ERES27524X	ERES27530X	-
	3,0 mm	-	ERES30009X	ERES30012X	-	ERES30015X	ERES30018X	ERES30024X	ERES30030X	ERES30038X
	3,5 mm	-	ERES30009X	ERES35012X	-	ERES35015X	ERES35018X	ERES35024X	ERES35030X	ERES35038X
	4,0 mm	-	ERES40009X	ERES40012X	-	ERES40015X	ERES40018X	ERES40024X	ERES40030X	ERES40038X

■ **Modalités d'utilisation et de prescription**

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

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) et 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 nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant 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).

Amélioration du Service Attendu

Au vu des données cliniques disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu de niveau V (ASA V) pour ENDEAVOR RESOLUTE par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

-Actualisation des données fournies (essai 'RESOLUTE ALL COMERS') et résultats des études en cours (cohorte 'RESOLUTE international') conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations¹⁹ avec communication annuelle des résultats.

Durée d'inscription proposée : jusqu'à la date de fin de prise en charge des stents ENDEAVOR et ENDEAVOR Sprint RX.

Population cible

L'évaluation de la population cible, est fondée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants :

- 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 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 coronarienne (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.

Les experts estiment que le nombre de patients atteints d'insuffisance coronarienne susceptibles de recevoir une angioplastie serait d'environ 120 000 cas par an en France. Selon eux, 40% seraient potentiellement candidats à l'implantation d'un stent actif car à haut risque de resténose. Cela représente environ 50 000 patients par an.

La population cible des susceptible de recevoir un stent de la gamme ENDEAVOR est estimée à 50 000 patients par an¹⁵.

¹⁹ HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1, par la Commission d'évaluation des Produits et Prestations. 2006.

RUBRIQUE	DESCRIPTION			
Références	Etude RESOLUTE ALL COMERS: -Serruys PW et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents and Everolimus-Eluting Coronary Stents. NEJM, 2010, 363: 136-146.			
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, muticentrique, randomisé et en ouvert.			
Date et durée de l'étude	Recrutement : d'avril 2008 à octobre 2008.			
Objectif de l'étude	Comparer ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V chez des patients ayant eu une angioplastie en pratique clinique.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans; ayant un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu avec au moins une lésion coronaire (sténose coronaire ≥50%) dans un vaisseau de diamètre de référence entre 2,25 et 4,0 mm			
Critères de non-inclusion	Intolérance aux produits de contraste, à l'héparine, du métal de la plate-forme, aux principes actifs des stents, chirurgie programmée 6 mois après l'intervention, participation à une autre étude du même type			
Cadre et lieu de l'étude	17 centres européens			
Produits étudiés	Stent enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE) <i>versus</i> stent enrobé d'éverolimus (XIENCE V)			
Critère de jugement principal	12 mois : Echec de revascularisation de la lésion cible TLF : Décès cardiaques, Infarctus du myocarde IDM en lien avec vaisseau cible, Revascularisation de la lésion cible TLR cliniquement documentée			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Cliniques : 12 mois Evènements cardiaques majeurs MACE (décès toutes causes, IDM, pontage en urgence, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée par geste percutané ou chirurgical), Revascularisation du vaisseau cible TVR cliniquement documentée Thromboses de stent (selon ARC ⁷)			
	Angiographiques : 13 mois Perte tardive intra-stent et intra-segment, sténose binaire			
Taille de l'échantillon	2 292 patients (3 366 lésions) inclus dont 1 140 (1 661 lésions) dans le groupe ENDEAVOR, 1 152 (1 705 lésions) dans le groupe XIENCE V			
Méthode de randomisation	Renseignée (allocation informatique stratifiée sur le centre, le statut diabétique et la longueur des lésions)			
Méthode d'analyse des résultats	non-infériorité TLF : seuil de non-infériorité 3,5%, nombre de sujet nécessaires : 1 150 patients par bras pour atteindre une puissance de 90%			
	Analyses en sous groupes prévues au protocole : « off label*», diabète, lésions longues (>18 mm), lésions de bifurcation, syndrome coronarien aigu<72h, lésions pluritronculaires, lésions de petit diamètre (≤2,75mm), resténose intrastent, sténoses de greffons, tronc commun, chevauchement de stents			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Analyse en ITT : 2 245 patients (3 366 lésions) au total 1 119 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE 1 126 dans le groupe XIENCE V			
Durée du suivi	Suivi des patients jusqu'à 5 ans Clinique : à 1, 6 et 12 mois et tous les ans Angiographique programmé : 13 mois - échantillon randomisé pour cela (n=455)			
Caractéristiqu es des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 140)	XIENCE V (N=1 152)	
	Age (ans)	64,4±10,9	64,2±10,8	NS
	Diabète	268 (23,5%)	270 (23,4%)	NS
	Antécédents			
	Infarctus du myocarde IDM	324/1 122 (28,9%)	341/1 120 (30,4%)	NS
	Pontage	114 (10,0%)	110 (9,5%)	NS
	Revascularisation	363 (31,8%)	370 (32,1%)	NS
	Atteinte pluritronculaire	666 (58,4%)	682 (59,2%)	NS
	Lésions de petit diamètre	652/962 (67,8%)	656/973 (67 ,4%)	NS
	Lésions longues	175/962 (18,2%)	206/973 (21,2%)	NS
	Situations « off label*»	764 (67,0%)	756 (65,6%)	NS
	Pose de stent de l'étude	1 117 (98,0%)	1 116 (96,9%)	NS
	Lésions de l'IVA	600 (52,6%)	560 (48,6%)	NS
	Lésions de greffon	28 (2,5%)	28 (2,4%)	NS
	Occlusion totale	184/1 127 (16,3%)	197/1 145 (17,2%)	NS
	Lésions de bifurcation	190/1 126 (16,9%)	202/1 139 (17,7%)	NS
	Resténose intrastent	91/1 126 (8,1%)	91/1 139 (8,0%)	NS

	Caractéristiques lésionnelles				
		ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 661)	XIENCE V (N=1 705)		
	Longueur de la lésion (mm)	11,89 ± 7,50	12,15 ± 7,86	NS	
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,63 ± 0,57	2,63 ± 0,58	NS	
	Score SYNTAX	14,8 ± 9,3	14,6 ± 9,2	NS	
	Nombre lésions traitées par patient	1,46 ± 0,73	1,48 ± 0,77	NS	
	Nombre stents par patient	1,90 ± 1,21	2,02 ± 1,34	p=0,02	
	Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique à vie et de clopidogrel (75 mg/j) pour une durée minimale de 6 mois				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 119)	XIENCE V (N=1 126)	p	
	Echec de revascularisation de la lésion cible TLF (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, TLR cliniquement documentée)	92 (8,2%)	94 (8,3%)	non-infériorité = 0,01	
		Différence absolue -0,1% [-2,4% ; 2,2%]			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Autres évènements cliniques				
	1 an	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 119)	XIENCE V (N=1 126)		
	MACE (décès, IDM, pontage en urgence, TLR cliniquement documentée)	97 (8,7%)	109 (9,7%)	NS	
	Décès	18 (1,6%)	31 (2,8%)	p=0,08	
	Décès de causes cardiaques	15 (1,3%)	19 (1,7%)	NS	
	Décès de causes non cardiaques	3 (0,3%)	12 (1,1%)	p=0,03	
	IDM en lien avec vaisseau cible	47 (4,2%)	46 (4,1%)	NS	
	Infarctus du myocarde IDM	151 (13,5%)	153 (13,6%)	NS	
	Décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible	60 (5,4%)	61 (5,4%)	NS	
	Revascularisation du vaisseau cible TVR cliniquement documentée	55 (4,9%)	54 (4,8%)	NS	
	Revascularisation de la lésion cible TLR cliniquement documentée	44 (3,9%)	38 (3,4%)	NS	
	Thromboses de stent	Certaines [/] ≤1 mois	13 (1,2%)**	3 (0,3%)	p=0,01
		1mois < ≤12 mois	9 (0,8%)	1 (0,1%)	p=0,01
		probables ou certaines [/] ≤12 mois	5 (0,4%)	2 (0,2%)	NS
		18 (1,6%)	8 (0,7%)	p=0,05	
	Evénements angiographiques				
	13 mois	ENDEAVOR RESOLUTE (N=142)	XIENCE V (N=130)	p	
	Perte tardive moyenne (mm)				
	intrastent	0,27 ± 0,43	0,19 ± 0,40	0,08	
	intrasegment	0,15 ± 0,43	0,06 ± 0,40	0,04	
	Analyses en sous groupe prévue au protocole				
	1 an TLF	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 119) vs XIENCE V (N=1 126) RR			
	Diabète (n=538)	1,45 [0,82-2,58]			
	Pluritrunculaires traités (n=570)	0,85 [0,50-1,47]			
	Lésions longues (n=381)	0,86 [0,44-1,67]			
	Lésions de petit diamètre (1 310)	1,01 [0,69-1,48]			
Situations « Off label*» (n=1520)	0,91 [0,64-1,29]				
Commentaires	-Sponsorisé par Medtronic impliqué dans le protocole de l'étude (collecte et analyse des données par un comité indépendant) -Traitement des lésions avec le même type de stent (en priorité ceux de l'étude sauf si nécessité) - Utilisation du score SYNTAX de complexité lésions - Recul d'1 an -Suivi clinique : 21 (1,8%) vs 26 (2,3%) perdus de vue ou écarts au protocole -Suivi angiographique de l'échantillon : 32% de perdus de vue -Résultats similaires en analyse per protocole et concordants dans les sous groupes analysés (non rapportés ici)				

*regroupe fraction d'éjection ventriculaire<30%, insuffisance rénale, phase aigue d'infarctus<72h, pluritrunculaires, multi lésions, lésion>27mm, bifurcations, sténose de greffons, resténose intrastent, tronc commun gauche non protégé, thrombus, occlusion totale
 **sur les 13 patients ayant eu une thrombose de stent, les conséquences étaient 7 IDM et 12 revascularisation de la lésion cible sans décès à déplorer, 1 seul patient avait arrêté la bithérapie antiagrégante - chez 9 patients, délai de survenue ≤ 1 mois - chez 10 des patients, localisation de la thrombose sur l'IVA proximale
 NS : différence non significative entre les groupes comparés