



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

15 mai 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	CRE8 , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références:	cf. page 2
Fabricant :	CID SpA. (Italie)
Demandeur :	CID Vascular Sarl (France)
Indication revendiquée :	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).
Données disponibles :	Les seules données disponibles sont spécifiques au stent CRE 8 (enrobé de sirolimus). Il s'agit de l'essai randomisé NEXT vs stent TAXUS LIBERTE (stent au paclitaxel) évaluant comme critère principal un critère angiographique à 6 mois : la perte de lumière tardive intrastent (n=162 vs n=161). Les résultats montrent la non-infériorité de CRE8 par rapport TAXUS (0.15 ± 0.36 mm (n=153) vs 0.33 ± 0.41 mm (n=147), seuil fixé à 0,16 mm). L'analyse en supériorité de ce critère est significative dans le groupe CRE8 par rapport au groupe TAXUS LIBERTE ($p < 0,0001$). A 1 an, les taux d'évènements cardiaques majeurs ne sont pas différents entre les 2 groupes (16/149 (10,7%) vs 12/152 (7,9%) ; $p > 0,05$). Trois cas de thromboses (dont un classé comme certain) sont rapportés dans le groupe CRE8 comparé au groupe TAXUS où un cas certain est rapporté. La transposition en pratique clinique des résultats de cette étude est difficile.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données fournies ne permettent pas de démontrer l'intérêt thérapeutique du stent CRE8 par rapport à TAXUS chez les patients à haut risque de resténose atteints de lésions simples <i>de novo</i> .

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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 CRE8 existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur du stent				
		12mm	16mm	20mm	25mm	31mm
Diamètre nominal du stent	2.5mm	ICLI2512	ICLI2516	ICLI2520	ICLI2525	-
	2.75mm	ICLI27512	ICLI27516	ICLI27520	ICLI27525	-
	3.0mm	ICLI3012	ICLI3016	ICLI3020	ICLI3025	ICLI3031
	3.5mm	ICLI3512	ICLI3516	ICLI3520	ICLI3525	ICLI3531
	4.0mm	ICLI4012	ICLI4016	ICLI4020	ICLI4025	ICLI4031
	4.5mm	ICLI4512	ICLI4516	ICLI4520	ICLI4525	ICLI4531

■ 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

Le fabricant demande que la prise en charge de l'endoprothèse soit assurée dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives, chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose :

- patient diabétique ;
- lésion de petit vaisseau (moins de 3 mm de diamètre) ;
- lésion longue (de plus de 15 mm de long) ;

-Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant 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.

Historique du remboursement

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par l'Istituto Superiore di Sanità (n°0373), Italie

■ Description

Le système CRE 8 se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage à base d'acier chrome-cobalt L605) ;
- L'enrobage de carbone recouvrant la totalité de la plate-forme;
- Le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne placé dans des rainures qui se situent uniquement sur la surface externe de la plate-forme;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée et l'enrobage de carbone est comparable à la gamme CARBOSTENT, stents enrobés de carbone sans action pharmacologique (commercialisé par CID SpA).

Le sirolimus associé au mélange d'acide gras à longue chaîne est libéré progressivement (sur 90 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 0,9 µg/mm²).

■ 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.

Le stent CRE8, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

Depuis avril 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

Dans le cadre de l'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif², la HAS avait défini pour tout nouveau stent faisant une demande de remboursement les exigences minimales suivantes :

-nécessité de disposer d'au moins un essai clinique randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer.

-L'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal angiographique (comme la perte tardive) ou un critère clinique.

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

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

Les données sont spécifiques au stent CRE8. Il s'agit de l'étude NEXT³, essai de non-infériorité regroupant 323 patients pour 377 lésions (162 (188 lésions) vs 161 patients (189 lésions) inclus entre 2009 et 2010).

Cet essai avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de CRE8 comparé au stent TAXUS liberté avec un recul prévu au protocole de 5 ans. Le critère de jugement principal était angiographique : la perte tardive intrastent à 6 mois. Le seuil de non-infériorité étant fixé à 0,16 mm (fixé à partir des données observées dans 2 essais comparant les stents actifs aux stents nus ISAR SMART III et SIRIUS). Parmi les critères secondaires, étaient évalués avec un recul maximal d'1 an, les décès, les infarctus du myocarde et les revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées ainsi que les thromboses de stent selon la définition de l'Academic Research Consortium⁴.

Pour être inclus, les patients devaient avoir une ischémie myocardique sans syndrome coronarien aigu (SCA <72h) et sans antécédent de pontage avec une sténose unique *de novo* de plus de 50% située sur 1 ou 2 vaisseaux épicaux natifs de diamètre compris entre 3,0 et 3,75 mm. Les critères de non-inclusion étaient notamment la pose d'un stent au préalable sur le vaisseau cible ou sur la lésion cible, des lésions cibles complexes (comme la sténose du tronc commun, l'occlusion totale, les calcifications très sévères, les bifurcations ou les greffons).

La population d'étude concernait des patients avec un âge moyen de 64 ans ; entre 20 et 30% étaient diabétiques (29,6% vs 24,2% ; $p>0,05$), environ 15% avaient fait un SCA>72h et entre 30 et 40 % avaient deux vaisseaux atteints (37,7% vs 31,7% ; $p>0,05$). Environ 30 % des lésions étaient sévèrement calcifiées ou situées sur un vaisseau tortueux (33,5% vs 28,6% ; $p>0,05$). Le diamètre moyen des stents implantés était >3 mm ($3,18\pm0,24$ vs $3,17\pm0,27$ mm ; $p>0,05$) et la longueur moyenne >15 mm ($17,76\pm3,93$ vs $17,99\pm4,26$ mm ; $p>0,05$).

Le résultat à 6 mois sur la perte tardive intrastent montrait la non-infériorité de CRE8 comparé à TAXUS chez 300 patients (93% de la population incluse) (différence de moyenne=-0,18 ; p supériorité<0,001). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les critères cliniques et les critères composites associés. L'analyse *per* protocole excluant 7 patients qui n'avaient pas reçu le stent du bras de randomisation fournissait des résultats comparables à celle en intention de traiter. Enfin, 3 cas de thromboses de stent survenus 30 jours après l'inclusion étaient rapportés avec le stent CRE8 dont 1 considéré comme une thrombose certaine selon la définition de l'Academic Research Consortium⁴ (bithérapie anti-plaquettaire pendant 6 mois). Dans

² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

³ CID SpA. The NEXT Study. Study report. Six and Twelve months results. 27 octobre 2011.

CID Sarl. The NEXt Study. Protocol. Final 1.0. 20 mai 2009.

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

le groupe TAXUS, le seul cas de thrombose rapporté avait été considéré comme certain, il était survenu dans les 30 jours après l'inclusion.

Tableau 1 – Résultats de l'étude NEXT³ (essai randomisé de non-infériorité non publié) comparant CRE8 à TAXUS

Population étude	Critères de jugement		CRE8	TAXUS	
162 vs 161 patients (188 vs 189 lésions) 11 centres 4 pays d'Europe Suivi angiographique : 6 mois	Principal à 6 mois	Perte tardive intrastent	0,15 ±0,36 (n=153)	0,33 ±0,41 (n=147)	p non inf <0,0001 p sup <0,001
	Secondaires à 1 an	Décès cardiaques, IDM, toutes revascularisations	16/149 (10,7%)	12/152 (7,9%)	NS
		Décès cardiaques	2/149 (1,3%)	1/152 (0,7%)	NS
		Décès toutes causes	3/149 (2,0%)	2/152 (1,3%)	NS
		IDM	1/149 (0,7%)	2/152 (0,7%)	NS
		Revascularisation du vaisseau cible	7/149 (4,7%)	2/152 (1,3%)	NS
		Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4/149 (2,7%)	1/152 (0,7%)	NS
		Thromboses de stent* certaines possibles ⁴	1/161 (0,6%) 2/161 (1,2%)	1/161 (0,6%) 0	NS NS

IDM : infarctus du myocarde ; SCA: syndrome coronarien aigu, NS : différence non significative entre CRE8 et TAXUS.

*survenues après 30 jours exceptées celle classée comme certaine dans le groupe TAXUS, durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire de 6 mois.

Au total, les données disponibles ne remplissent pas les exigences de la CNEDiMTS concernant les données minimales à fournir pour CRE 8. Elles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt du stent CRE8 dans les indications revendiquées.

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.⁵ 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.⁵ Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de

⁵ 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.⁵

- 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^{6,7}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.^{6,7}

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁷. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{8,9} et de la société européenne de cardiologie¹⁰.

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

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).¹⁰

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.¹⁰

⁶ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

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

⁸ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁹ 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.

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

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.⁷

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.^{9, 11} 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.¹¹

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

o Place des stents 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.²

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

¹¹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. JACC 2009 (53) :530-533

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹², 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 des gammes CYPHER, ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY 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 et TAXUS sont recommandés.

Dans les autres situations notamment les sténoses des greffons veineux, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique sont utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

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 français¹³ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.
- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹⁴. Cela

¹² L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

¹³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

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

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. 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.²

L'endoprothèse coronaire CRE8 répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

En conclusion, compte tenu des données fournies, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service Attendu de CRE8 est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication revendiquée.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Références	Etude NEXT (iNternational randomizEd comparison between DES limus carbostent and taXus drug eluting stents in the Treatment of de-novo coronary lesions)) RAPPORT d'ETUDE CID SpA. The NEXT Study. Study report. Six and Twelve months results. 27 octobre 2011. PROTOCOLE CID Sarl. The NEXt Study. Protocol. Final 1.0. 20 mai 2009. Clinical trial.gov, http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01373502?term=NEXT&rank=3 (consulté le 09 janvier 2011)
Type de l'étude	Essai quadricentrique contrôlé randomisé de non-infériorité en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement octobre 2009 et septembre 2010 Suivi prévu par le protocole: 5 ans (dernier suivi prévu septembre 2015)
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité en terme de sécurité et d'efficacité du stent actif Limus Carbostent comparé au Taxus liberté dans le traitement de lésions athérosclérotiques <i>de novo</i> des artères coronaires natives.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés de plus de 18 ans, être éligibles à une angioplastie ou un pontage, être informé de la nature de l'étude et avoir donné son consentement, avoir des preuves cliniques de maladie coronaire ischémique et/ou un test fonctionnel positif, avoir un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse documentée, avoir une lésion simple <i>de novo</i> (sténose>50%) d'artère coronaire native située sur 1 ou 2 des vaisseaux épicardiques majeurs (diamètre compris entre 3,00 et 3,75 mm), avoir une couverture appropriée de la lésion cible par un des stent de l'étude, avoir reçu un stent nu plus de 6 mois ou un stent actif plus de 1 an avant inclusion dans l'étude, avoir une fraction d'éjection ventriculaire>30%. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient notamment les femmes enceintes ou allaitantes, la sensibilité connue au sirolimus, paclitaxel, à la matrice polymérique et au métal de la plate-forme, un syndrome coronarien aigu<72h, un choc cardiogénique, un accident cérébrovasculaire de moins de 6 mois, des troubles du système de la coagulation, une durée de vie limitée ou comorbidités qui interfère avec le déroulement de l'étude, une brachythérapie coronaire au préalable, le traitement planifié de la lésion cible avec une autre technique que l'angioplastie, la pose de stent au préalable sur le vaisseau cible, la présence de 2 lésions localisées sur le même territoire vasculaire, le traitement de plus de 2 lésions au moment de l'inclusion ou dans les 30 j après l'inclusion, la nécessité d'une chirurgie cardiaque programmée dans les 6 mois, une sténose du tronc commun gauche de plus de 50%, un vaisseau très sévèrement calcifié, avec un thrombus angiographiquement visible ou inadaptée pour la pose et le déploiement du stent, une sténose >50% proximale ou distale de la lésion cible nécessitant une revascularisation, une lésion de greffons, une lésion ostiale ou localisée à 2 mm d'une bifurcation, une lésion totalement occluse.
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans 4 pays (Belgique, France, Allemagne, Italie)
Produits étudiés	Stent Limus carbostent enrobé de sirolimus (CRE8) vs stent enrobé de paclitaxel (TAXUS Liberté). Taille des stents décrits : longueur de 12 à 31 mm et diamètre de 3,0 et 3,5 mm
Critère de jugement principal	Critère angiographique (perte tardive intrastent) à 180 jours
Critères de jugement secondaires	- Critère angiographiques à 180 jours (volume d'obstruction par IVUS et autres mesures quantitatives intra stent et segment) - Décès toutes causes - Décès cardiaques - Infarctus du myocarde IDM - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - Thromboses de stent selon la définition Academic Research Consortium⁴ - Succès de la procédure
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 250 patients pour atteindre une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05 ; nombre étendu à 300 patients (150 patients dans chacun des bras) pour prendre en compte 20% de refus. <u>Hypothèse sur le critère angiographique de perte tardive à 180 jours</u> : seuil de non infériorité 0,16 mm. Une réduction de 80% de la perte tardive ayant été observé dans 2 essais comparant stent actif aux stents nus (Mehili <i>et al.</i>, 2005 et Moses <i>et al.</i>, 2003)
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par enveloppes scellées. Randomisation avec un ratio 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne ± écart-type. Seuil de significativité fixé à 5% Analyse en intention de traiter et per protocole Calcul de différence de moyenne pour le critère principal. Méthode de Kaplan Meier avec test du log-rank pour estimation de la survenue des événements cliniques.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	323 patients randomisés (377 lésions) - 162 patients dans le groupe CRE8 - 161 patients dans le groupe TAXUS Liberté Au total, 50 patients sont concernés par des écarts au protocole : -17 ont été inclus alors qu'ils ne rentraient pas dans les critères d'éligibilité de l'étude -33 n'ont pas été implantés selon la procédure décrite (stenting direct, lésion recouverte par plusieurs stents, lésions multiples, stent posé qui n'était pas celui du bras de randomisation). Le dernier cas concerne 7 patients ; 4 qui auraient du recevoir CRE8 et 3 Taxus.

	A 6 mois, 96,3% des patients ont été suivis. A 1 an, 92,3 % des patients ont été suivis (perdus de vue : 12 (7,4%) vs 9 (5,6%)).			
Durée de suivi	Suivi angiographique : 6 mois Suivi clinique : 1, 6 mois par visite clinique et tous les ans jusqu'à 5 ans par téléphone Données disponibles à 1 an			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques cliniques			
		CRE8 N=162	TAXUS N=161	
	Age (ans) – moy±sd	64,90±10,20	64,39±10,45	NS
	Homme – n (%)	124 (76,5%)	109 (67,7%)	NS
	Diabète – n (%)	48 (29,6%)	39 (24,2%)	NS
	Antécédent de maladie coronaire – n (%)	47 (29,0%)	41 (25,5%)	NS
	Angor stable – n (%)	79 (48,8%)	90 (55,9%)	NS
	Angor instable – n (%)	28 (17,3%)	24 (14,9%)	NS
	Syndrome coronarien aigu (>72h) – n (%)	24 (14,8%)	24 (14,9%)	NS
	Ischémie silencieuse -n (%)	31 (19,1%)	23 (14,3%)	NS
	Nombre d'artères atteintes – n (%)			
	1	101 (62,3%)	110 (68,3%)	NS
	2	61 (37,7%)	51 (31,7%)	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		CRE8 N=162 (188 lésions)	TAXUS N=161 (189 lésions)	
	Type de lésion – n (%)			
	<i>de novo</i>	188 (100%)	188 (99,5%)	NS
	resténotiques	0	1 (0,5%)	NS
	Lésions sévèrement calcifiées – n (%)	44/188 (23,4%)	35/189 (18,5%)	NS
	Lésions ostiales – n (%)	1/188 (0,5%)	1/189 (0,5%)	NS
	Lésions de bifurcation – n (%)	4/188 (2,1%)	5/189 (2,6%)	NS
	Vaisseaux tortueux – n (%)	19/188 (10,1%)	19/189 (10,1%)	NS
	Occlusion chronique totale – n (%)	1/188 (0,5%)	0	NS
	Présence de thrombus - n (%)	0	0	NS
	Nombre de lésions cibles/patient -moy			
	1	138/162 (85,2%)	133/161 (82,6%)	NS
	2	22/162 (13,6%)	28/161 (17,4%)	NS
	3	2/162 (1,2%)	0	NS
	Nombre de stents/patient - moy±sd	1,28± 0,64	1,26± 0,55	NS
	Nombre de stents/lésion -moy±sd	1,11± 0,39	1,07± 0,30	NS
	Longueur du stent -moy±sd	17,76± 3,93	17,99± 4,26	NS
	Diamètre du stent -moy±sd*	3,18± 0,24	3,17± 0,27	NS
	Suite à l'intervention → aspirine 100mg/j à vie et clopidogrel 75mg/j pendant 6 mois			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	6 mois	CRE8 N=153	TAXUS N=147	p supériorité
	Perte tardive intrastent - moy±sd (mm)	0,15±0,36	0,33±0,41	p<0,0001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an	CRE8 N=162	TAXUS N=161	
	Décès cardiaques + IDM+ toutes revascularisations	16/149 (10,7%)	12/152 (7,9%)	NS
	Décès cardiaques + IDM	3/149 (2,0%)	2/152 (1,3%)	NS
	Décès toutes causes	3/149 (2,0%)	2/152 (1,3%)	NS
	Décès cardiaques	2/149 (1,3%)	1/152 (0,7%)	NS
	IDM**	1/149 (0,7%)	2/152 (0,7%)	NS
	Revascularisation vaisseau cible	7/149 (4,7%)	2/152 (1,3%)	NS
	Revascularisation lésion cible cliniquement documentée	4/149 (2,7%)	1/152 (0,7%)	NS
	Thromboses de stent†***			
	certaines	1/161 (0,6%)	1/161 (0,6%)	NS
	probables	0	0	
	possibles	2/161 (1,2%)	0	NS
	*TAXUS : diamètre utilisé 2,5 et 4,0 mm chez 7/203 stents (4%)			
	**tous avec onde Q			
	***toutes sont survenues après 30j excepté la thrombose certaine dans le bras TAXUS			

Commentaires méthodologiques	- Méthode de randomisation renseignée - Perdus de vue: 12 (7,4%) vs 9 (5,5%) - Ecart au protocole : 50 patients (15,5%). Exclut de l'analyse per protocole : 7 patients (2,2%). - Résultats de l'analyse per protocole comparables avec ceux de l'analyse en intention de traiter sur le critère de jugement principal. Critère intermédiaire avec une limite de non-infériorité (0,16 mm en différence de moyenne), p non infériorité<0,0001 - Critères de jugement secondaires multiples - Recul d'1 an. Après cette période, l'évolution des critères cliniques (notamment la thrombose de stent) n'est pas connue. - Mesures IVUS non prises en compte car ne concernaient que 19% des patients de l'étude issus de 3 centres sélectionnés au préalable - Analyse du sous-groupe diabétiques non prise en compte car post hoc
---	---