

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 décembre 2012

CONCLUSIONS

RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : **MEDTRONIC INC.**

Fabricant : **MEDTRONIC France S.A.S.**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

Indications retenues :	Compte tenu de la levée d'exclusion de la phase aigue de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST), les indications retenues sont : -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). -Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé. -Sont exclus une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	- XIENCE V (stent enrobé d'évérolimus)
Amélioration du SA :	<u>Levée d'exclusion de la phase aigue de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST)</u> ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme ENDEAVOR (01 janvier 2015)
Données analysées :	Aucune donnée spécifique au stent RESOLUTE INTEGRITY n'a été fourni. Les données fournies portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme). La Commission les jugent extrapolables au stent RESOLUTE INTEGRITY. Elles regroupent deux études, un essai randomisé de non-infériorité <i>versus</i> XIENCE V et une étude observationnelle non comparative. L'essai randomisé multicentrique RESOLUTE ALL COMERS concerne au total 2 292 patients tout venant suivis pendant 1 an (29 % de patients avaient un syndrome coronaire de moins de 72h). Le critère de jugement principal de l'essai était le taux d'échec de nouvelle revascularisation de la lésion cible déjà traitée (TLF) à 1 an (seuil de non-infériorité de 3,5%). A 2 ans, la non-infériorité entre ENDEAVOR RESOLUTE et XIENCE V a été maintenue (126/1 121 (11,2 %) vs 121/1 128 (10,7 %), OR 1,05 [0,81-1,37], différence absolue de 0,5 %, IC95 % [-2,1 % ;3,1 %]). Dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome coronaire de moins de 72h, dont l'analyse était prévue au protocole, le TLF était concordant avec celui de la population totale de l'essai (31/322 (9,6 %) vs 21/320 (6,6 %), $p > 0,05$). L'étude observationnelle RESOLUTE INTERNATIONAL prospective multicentrique a inclus 2 349 patients dont 2 299 ont disposé d'un suivi à 1 an. Dans le sous-groupe de patients ayant un syndrome coronaire de moins de 72h, le critère de jugement principal (critère composite : décès cardiaque/infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau-cible) a été de 18/461 (3,9 %) sachant que dans la population totale, il a été de 98/2 299 (4,3 %).
Eléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Le stent RESOLUTE INTEGRITY doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la Commission pour le stent ENDEAVOR RESOLUTE (actualisation des données 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 60 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent RESOLUTE INTEGRITY existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant ::

		Longueur nominale										
		8 mm	9 mm	12 mm	14 mm	15 mm	18 mm	22 mm	26 mm	30 mm	34 mm	38 mm
Diamètre nominal	2,25 mm	RSINT22508X	-	RSINT22512X	RSINT22514X	-	RSINT22518X	RSINT22522X	RSINT22526X	RSINT22530X	-	
	2,50 mm	RSINT25008X	-	RSINT25012X	RSINT25014X	-	RSINT25018X	RSINT25022X	RSINT25026X	RSINT25030X	-	
	2,75 mm	RSINT27508X	-	RSINT27512X	RSINT27514X	-	RSINT27518X	RSINT27522X	RSINT27526X	RSINT27530X	-	
	3,0 mm	-	RSINT30009X	RSINT30012X	-	RSINT30015X	RSINT30018X	RSINT30022X	RSINT30026X	RSINT30030X	RSINT30034X	RSINT30038X
	3,50 mm	-	RSINT35009X	RSINT35012X	-	RSINT35015X	RSINT35018X	RSINT35022X	RSINT35026X	RSINT35030X	RSINT35034X	RSINT35038X
	4,0 mm	-	RSINT40009X	RSINT40012X	-	RSINT40015X	RSINT40018X	RSINT40022X	RSINT40026X	RSINT40030X	RSINT40034X	RSINT40038X

01.2 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.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne la levée de l'exclusion des patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72h (correspondant au syndrome coronaire avec sus décalage du segment ST SCA ST+).

01.4 COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le stent XIENCE V (stent actif à libération d'évérolimus).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents de la gamme RESOLUTE INTEGRITY ont été évalués pour la première fois par la Commission en décembre 2010. Leur prise en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté¹ du 25-08-2011 (Journal Officiel du 31-08-2011).

En Juillet 2011, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des stents RESOLUTE INTEGRITY aux patients ayant des lésions pluritronculaires. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 15-02-12 (Journal officiel du 21-02-12).

¹ Arrêté du 04-04-2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE de la société Medtronic France SAS au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 14-04-2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03-12-2012]

Au total, les indications actuellement retenues par la CNEDiMTS pour les endoprothèses coronaires RESOLUTE INTEGRITY sont les suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- Sont exclus **les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72h**, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

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

03.2 DESCRIPTION

Le stent RESOLUTE INTEGRITY 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,
- Le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

RESOLUTE INTEGRITY diffère de ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le système de pose : comparé au système de pose d'ENDEAVOR RESOLUTE, celui du stent RESOLUTE INTEGRITY possède un revêtement hydrophile, un design d'embase différent, une partie distale plus flexible, un ballon plus souple et un prolongement de l'extrémité sous le ballon.
- la plate-forme : INTEGRITY pour RESOLUTE INTEGRITY (Société MEDTRONIC) vs DRIVER pour ENDEAVOR RESOLUTE (Société MEDTRONIC). Comparé au stent DRIVER, la plate-forme INTEGRITY a été modifiée avec un design de maille différent (sinusoïdale continue) et une modification de largeur de la maille aux extrémités dans le but d'améliorer la flexibilité.

Les autres éléments composant le stent RESOLUTE INTEGRITY sont identiques à ceux constituant ENDEAVOR RESOLUTE (alliage de la plate-forme, matrice polymérique, concentration de principe actif libéré).

03.4 FONCTIONS ASSUREES

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

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

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

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

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 9/01/2012).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2011
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 232
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 858
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	27 908
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 458
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	75 070
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	945
Total		128 230

²Arrêté 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
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

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.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis des 21/12/2010³ et 12/07/2011, la Commission s'était prononcée sur un SA suffisant dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose, sur la base des éléments suivants :

- l'essai contrôlé randomisé « RESOLUTE ALL COMERS » à 1 an⁴ et 2 ans⁵ de suivi (2 292 patients),
- l'étude non comparative « RESOLUTE First in Man » à 4 mois⁶, 1 an⁷ et 2 ans⁸ de suivi (139 patients),
- l'étude de cohorte observationnelle « RESOLUTE INTERNATIONAL »⁹ (2 349 patients).

Les données concernaient le stent ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme) pour lesquelles la Commission avait accepté l'extrapolation au bénéfice du stent RESOLUTE INTEGRITY (aucune donnée spécifique supplémentaire n'est à fournir dans le cas d'une demande de remboursement concernant un stent dont seule la plate-forme a été modifiée par rapport à un stent actif déjà pris en charge selon les recommandations de la Commission en 2009)¹⁰.

04.1.1.2 DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données disponibles dans le syndrome coronaire avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE, stent de génération antérieure à RESOLUTE INTEGRITY. Il s'agit d'un essai randomisé et de 3 études observationnelles.

RESOLUTE All COMERS⁵ est un essai randomisé en ouvert menée en Europe et en Israël sponsorisée par Medtronic avec un suivi prévu de 5 ans. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 50\%$ et de 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. Les patients ont été inclus entre avril 2008 et octobre 2008.

L'objectif de l'essai était de démontrer la non-infériorité ENDEAVOR RESOLUTE en comparaison au stent XIENCE V à 1 an de suivi. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 3,5 % sur le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an critère de jugement principal défini comme un critère composite du décès cardiaque, de l'infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et d'une nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

³ Avis du 21-12-2010 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant RESOLUTE INTEGRITY. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1011979/jcms/c_1011979/resolute-integrity-21-decembre-2010-3352-avis?xtmc=&xtcr=4 [consulté le 02-10-2012]

⁴ Serruys P.W. *et al.* Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. NEJM, 2010, 363: 136-146.

⁵ Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW; RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. Lancet. 2011 Apr 9;377:1241-7

⁶ 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.

⁷ Meredith I.T *et al.* Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system. JACC 2009; 2 (10): 977-985.

⁸ 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.

⁹ Medtronic. Plan d'investigation Clinique. Resolute international. Version 1.0. 17 juin 2008.

¹⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif. [consulté le 02-10-2012]

Un suivi angiographique programmé à 13 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Sur les 2 292 patients randomisés dans l'étude (1 140 groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 1 152 groupe XIENCE V), 1 520 ont reçu les stents dans des situations dites « off-label » ou de lésions complexes (764 groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 756 groupe XIENCE V), à savoir fraction d'éjection <30 %, insuffisance rénale, phase aiguë de l'infarctus du myocarde <72 h, patients avec lésions pluritronculaires, lésions multiples, lésions > 27 mm, bifurcations, sténose de greffon, resténose intrastent, tronc commun gauche non protégé, thrombus, occlusion totale. L'analyse de ces sous-groupes était prévue au protocole de l'étude.

A 1 an de suivi, le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible obtenu avec ENDEAVOR RESOLUTE a été retrouvé non-inférieur à celui obtenu avec XIENCE V avec une différence absolue de -0,1 % [-2,4 % ; 2,2 %] ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$).

A 2 ans de suivi, 1 121 patients du groupe ENDEAVOR RESOLUTE et 1 128 patients du groupe XIENCE V disposent de données de suivi. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur le critère de jugement principal et sur les critères secondaires (événements cardiaques majeurs, critère composite orienté patient regroupant décès toute cause, IDM, toute revascularisation, et les critères individuels associés) (Tableau 1). Après 2 ans, 201 patients sur 1 080 patients du groupe ENDEAVOR RESOLUTE et 195 patients sur 1 076 du groupe XIENCE V étaient toujours sous bithérapie anti-agrégante ($p>0,05$).

Une analyse en sous-groupe, prévue au protocole, des patients ayant un syndrome coronaire aigu de moins de 72h (662 patients au total : 330 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 332 dans le groupe XIENCE V) a été rapportée. Dans ce sous-groupe, les résultats étaient comparables avec ceux retrouvés dans la population totale de l'essai (Tableau 1).

Tableau 1 –Résultats de l'essai randomisé RESOLUTE All Comers à 2 ans de suivi.

	ENDEAVOR RESOLUTE	XIENCE V		
Population totale	N=1 121	N=1 128	Différence% [IC ₉₅ %]	OR
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	126 (11,2 %)	121 (10,7 %)	0,5 [-2,1;3,1]	1,05 [0,81-1,37]
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	141 (12,6 %)	138 (12,2 %)	0,3 [-2,4;3,1]	1,03 [0,80-1,33]
Evénements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	140 (12,5 %)	146 (12,9 %)	-0,5 [-3,2;2,3]	0,96 [0,75-1,23]
Sous-groupe de patients ayant un syndrome coronaire aigu<72h	N=322	N=320	Différence% [IC₉₅ %]	p
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	31 (9,6%)	21 (6,6%)	3,1 [-1,1 ;7,3]	>0,05
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	34 (10,6%)	26 (8,1%)	2,4 [-2,1 ;6,9]	
Evénements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	35 (10,9%)	30 (9,4%)	1,5 [-3,2 ;6,2]	

Les résultats de cette étude sont détaillés en Annexe 1.

Cet essai est de bonne qualité méthodologique. La méthode de randomisation est renseignée et a été réalisée par allocation informatique stratifiée sur le centre, le statut diabétique et la longueur des lésions. Le seuil de non-infériorité est cliniquement pertinent (3,5 %), le taux de perdu de vue à 2 ans est faible (<2 %) et les résultats sont concordants entre les analyses réalisées en intention de traiter et en per protocole. Les analyses en sous-groupe avaient été prévues au protocole.

Sur les trois études observationnelles disponibles (RESOLUTE INTERNATIONAL¹¹, RESOLUTE US¹² et RESOLUTE Italian¹³), seul les résultats de RESOLUTE INTERNATIONAL sont analysés car rapportant des données spécifiques au sous groupe de patients atteint d'un syndrome coronaire aigu.

RESOLUTE INTERNATIONAL est une étude prospective multicentrique menée dans 17 pays en Europe, Inde, Afrique du Sud et Argentine avec un suivi prévu de 3 ans (inclusion entre août 2008 et mars 2009). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ENDEAVOR RESOLUTE 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 regroupant les décès cardiaques et les infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau-cible à 1 an. Le principal critère de jugement secondaire était le taux de thromboses de stents selon la définition standardisée de l'ARC¹⁴. D'autres critères secondaires, tels que la mortalité toute cause, la survenue d'infarctus du myocarde et de nouvelle revascularisation étaient également prévus au protocole.

Les 2 349 patients inclus étaient âgés en moyenne de 63,5±11,2 ans [1 828 (78 %) d'hommes et 716 (30,5%) diabétiques]. La longueur moyenne des lésions était de 18,8±10,8 mm et le diamètre du vaisseau de référence était de 2,94±0,458 mm. Une analyse en sous-groupe est disponible chez les 469 patients ayant un syndrome coronaire aigu de moins de 72h.

A 1 an, le taux de décès cardiaque et d'infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau-cible a été de 98/2 299 (4,3%) dans la population totale, et de 18/461 (3,9%) au sein du sous-groupe des 469 patients ayant un syndrome coronaire aigu de moins de 72h (Tableau 2). Au total, 20 cas de thromboses de stent certaines ou probables étaient rapportées dont 3 après 30 jours, dans le sous groupe de patients ayant un syndrome coronaire aigu <72h, 9 cas étaient recensés dont 3 après 30 jours.

Tableau 2 – Résultats de l'étude observationnelle ENDEAVOR INTERNATIONAL à 1 an de suivi .

	Population totale	Sous-groupe de patients ayant un syndrome coronaire aigu de moins de 72h
ENDEAVOR RESOLUTE	N= 2 299	N=461
Critère composite (décès cardiaque, IDM)	98 (4,3 %)	18 (3,9 %)
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	162 (7 %)	35 (7,6 %)
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	177 (7,7 %)	37 (8,0 %)
Evénements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	188 (8,2 %)	40 (8,7 %)
Décès toute cause	56 (2,4 %)	14 (3,0 %)
IDM du vaisseau cible	71 (3,1 %)	10 (2,2 %)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	79 (3,4 %)	22 (4,8 %)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	97 (4,2 %)	25 (5,4 %)

Cette étude comporte certaines limites méthodologiques (comme l'absence de groupe contrôle, l'analyse en per protocole des critères de jugement, le manque d'information sur les perdus de vue).

¹¹ Medtronic. Clinical Investigation Plan. Resolute international. Version 1.0. 17 june 2010.

¹²Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT *et al.* Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2011 Apr 26;57:1778-83.

¹³ Romagnoli E, Godino C, Ielasi A, Gasparini G, Tzifos V *et al.* RESOLUTE Italian study in all comers: Immediate and One-Year Outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 79(4):567-574.

¹⁴ Classification des thromboses selon l'Academic Research Consortium selon Cutlip DE *et al.*, Circulation 2007.

certaines: prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; *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 ; *possibles*: tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis septembre 2010 et jusqu'au 31 mars 2012, le nombre d'unités d'endoprothèses RESOLUTE INTEGRITY distribuées en Europe est estimé à [REDACTED]¹⁵. Sur cette même période, [REDACTED] incidents de matériovigilance ont été rapportés pour l'endoprothèse.

[REDACTED]

En acceptant l'extrapolation des données portant sur ENDEAVOR RESOLUTE au bénéfice du stent RESOLUTE INTEGRITY, la Commission considère que les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans le traitement des lésions *de novo* des artères natives chez certains sous groupes à haut risque de resténose.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :
Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹⁶. 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 optimal¹⁵. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹⁵.
- 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 :*

¹⁵ Certaines parties du document ne sont pas lisibles pour des raisons de confidentialité des données souhaitée par le demandeur.

¹⁶ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

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^{17,18}.

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^{16,17}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹⁷. 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 2007¹⁹ et de la société européenne de cardiologie en 2007²⁰, 2011²¹ et 2012²².

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)¹⁸.

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 ballonnet¹⁸.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁸.

¹⁷ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 02-10-2012]

¹⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

¹⁹ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

²⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

²¹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

²² ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

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^{18, 21}.

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)^{18, 21}.

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^{16,17}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{18, 23}.

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^{16,18}.

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 lésionnelles¹⁰.

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

²³ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes CYPHER, PROMUS, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁴, 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 RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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 :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténoses des greffons veineux,
- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

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

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans la phase aigue de l'infarctus du myocarde (syndrome coronaire avec sus décalage du segment ST SCA ST+) pour 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).

²⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²⁵ 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 ans²⁶. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁰ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY présente un intérêt de santé publique.

Au vu des données fournies, la Commission recommande la levée d'exclusion concernant les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (ou Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST). La Commission maintient les autres exclusions : fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de RESOLUTE INTEGRITY est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁵ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁶ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et reprend les indications figurant dans les avis des 20 décembre 2010 et 12 juillet 2011:

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

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

05 *ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU*

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²⁷.

En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées²⁷:

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

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

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

²⁷ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les données cliniques disponibles portent sur ENDEAVOR RESOLUTE (version antérieure dans la gamme) et démontrent sa non-infériorité comparé à XIENCE V. En acceptant l'extrapolation des données au stent RESOLUTE INTEGRITY, le compareur retenu par la Commission est XIENCE V, endoprothèse coronaire enrobée d'évérolimus.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans le cadre de la levée d'exclusion de la phase aigue de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST), l'endoprothèse coronaire enrobée de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY n'apporte pas d'Amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**).

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le stent RESOLUTE INTEGRITY doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la Commission pour le stent ENDEAVOR RESOLUTE (Actualisation des données fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations²⁸ avec communication annuelle des résultats).

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée n'est pas modifiée (jusqu'à la date de fin de prise en charge des stents de la gamme ENDEAVOR c'est à dire jusqu'au 01 janvier 2015).

08 POPULATION CIBLE

Les données d'incidence disponibles 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 n'existe pas de données permettant de chiffrer avec exactitude le nombre de patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans le syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+).

Selon le rapport HAS de 2009¹⁰, 4% des cas d'angioplastie concerneraient des patients ayant un SCA ST+ et qui seraient susceptibles de recevoir un stent actif. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 120 000 cas par an, de l'ordre de 5 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans le SCA ST+.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initial de patients ayant des lésions à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm, patients diabétiques) qui représente environ 55 000 patients par an.⁹

La population cible susceptible de recevoir un stent RESOLUTE INTEGRITY est estimée à 60 000 patients par an.

²⁸ 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 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12_2011vd_valide_cnedimtsl.doc [consulté le 05-12-2012]