

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 janvier 2019

*Faisant suite à l'examen du 18/12/2018, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 15/01/2019***CONCLUSIONS****ELUNIR**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de ridaforolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : CARDINAL HEALTH FRANCE 506 S.A.S (France)

Fabricant : MEDINOL LTD. (Israël)

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

Indications retenues :	<u>Situation générale</u> : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native $\geq 2,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). <u>Situations particulières</u>, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires <i>de novo</i> d'artères coronaires natives $\geq 2,5$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72h. La resténose intra-stent n'étant pas une indication du marquage CE, elle n'a pas été retenue par la Commission.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de ridaforolimus ELUNIR dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de ridaforolimus ELUNIR compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.
Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. Les comparateurs retenus sont donc les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : – le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – l'étude BIONICS : il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, internationale, de non-infériorité, en simple aveugle comparant le stent BIONIR aux stents de la gamme RESOLUTE (RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX) (n=1919 patients). Le critère de jugement principal était le taux d'échec de la lésion cible (TLF) à 12 mois ; – l'étude NIREUS : il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, internationale, de non-infériorité, en simple aveugle comparant le stent BIONIR au stent RESOLUTE (n=305 patients). Le critère de jugement principal angiographique était la perte de lumière tardive intrastent à 6 mois. Données spécifiques : – l'étude BIONICS ISRAEL : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, simple bras en ouvert, évaluant le succès du dispositif et la sécurité du stent ELUNIR avec le système de pose modifié (n= 58 patients).
---------------------	--

Éléments 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 d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). - La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique. - La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ; • Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; • Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). - L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent ELUNIR peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Longueur	Diamètre				
	2,5 mm	2,75 mm	3 mm	3,5 mm	4 mm
8 mm	LUN250R08IN	LUN275R08IN	LUN300R08IN	LUN350R08IN	LUN400R08IN
12 mm	LUN250R12IN	LUN275R12IN	LUN300R12IN	LUN350R12IN	LUN400R12IN
15 mm	LUN250R15IN	LUN275R15IN	LUN300R15IN	LUN350R15IN	LUN400R15IN
17 mm	LUN250R17IN	LUN275R17IN	LUN300R17IN	LUN350R17IN	LUN400R17IN
20 mm	LUN250R20IN	LUN275R20IN	LUN300R20IN	LUN350R20IN	LUN400R20IN
24 mm	LUN250R24IN	LUN275R24IN	LUN300R24IN	LUN350R24IN	LUN400R24IN
28 mm	LUN250R28IN	LUN275R28IN	LUN300R28IN	LUN350R28IN	LUN400R28IN
33 mm	LUN250R33IN	LUN275R33IN	LUN300R33IN	LUN350R33IN	LUN400R33IN
38 mm	/	LUN275R38IN	LUN300R38IN	LUN350R38IN	LUN400R38IN
44 mm	/	LUN275R44IN	LUN300R44IN	LUN350R44IN	LUN400R44IN

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

En 1^{ère} intention

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

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est la gamme des stents RESOLUTE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du stent ELUNIR sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GMBH (n°0483), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système ELUNIR se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique nu NIRXCELL en alliage chrome cobalt), avec une épaisseur de maille de 87 µm ;
- la matrice polymérique en poly n-butyle méthacrylate (PBMA) et CARBOSIL 20 55D recouvrant la plate-forme ;
- le ridaforolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- un cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

Le stent ELUNIR libère progressivement le ridaforolimus (98% à 6 mois) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 1,1 µg/mm²).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

Le stent actif ELUNIR qui comporte une substance anti-proliférative (le ridaforolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

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 <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id>

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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2017
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1449
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12300
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35088
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	102687
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1822
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5456
Total		178443

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

Trois études ont été fournies par le demandeur et ont été retenues :

- deux essais comparatifs : BIONICS, publiée (étude Kandzani *et al.*, 2017² avec protocole³ et rapport⁴ fournis) et NIREUS, non publiée (protocole⁵ et rapport⁶ fournis) ;
- une étude descriptive, BIONICS ISRAEL, non publiée (protocole⁷ et rapport⁸ fournis).

[consulté le 21/12/2018]

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 21/12/2018]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel, 16 avril 2009.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 21/12/2018]

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. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id>

[consulté le 21/12/2018]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

² Kandzari, MD *et al.* Randomized Comparison of Ridaforolimus- and Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease. Primary Results From the BIONICS Trial (BIONIR Ridaforolimus-Eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis). *Circulation*. 2017, 1304-1314

³ Clinical Investigation Plan BIONICS Trial. BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (BIONIR) In Coronary Stenosis Trial. CIP number : BIONIR-001, version 1.1a USA du 10/11/2014

⁴ Clinical Study Report for BIONIR-001. BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (ELUNIR) Coronary Stenosis Trial. Report number : BIONIR-001-R-1Y du 07/03/2017

⁵ Clinical Investigation Plan NIREUS Trial. BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (BIONIR) European Angiography Study. CIP number : BIONIR -002, version 1.0 du 18/10/2013

⁶ Clinical Study Report (6 months primary endpoint) BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (BIONIR) European Angiography Study (NIREUS). Report number : BIONIR-002R-6M / Rev1.0 du 16/05/2016

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

La revue de Savvoulidis *et al.*, 2018⁹, fournie par le demandeur, n'a pas été retenue car sa méthodologie d'élaboration n'est pas rapportée.

Les essais BIONICS et NIREUS sont spécifiques à l'endoprothèse BIONIR.

Les caractéristiques de l'endoprothèse BIONIR sont strictement identiques à celles du stent ELUNIR excepté le système de pose, cathéter stérile à usage unique.

L'essai BIONICS ISRAEL est spécifique à l'endoprothèse ELUNIR.

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018¹⁰ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018¹¹ ;
- deux essais BIONICS et NIREUS.

➤ Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :

En termes d'indication :

La Commission propose que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire (cf. indications recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport). Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul.

En termes de données minimales exigibles pour toutes les futures demandes de remboursement en nom de marque :

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour objet de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande de remboursement. Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge¹² devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

Dans le cas d'une demande pour un stent actif déjà pris en charge, une étude prospective observationnelle, de taille et puissance suffisantes reposant sur un critère clinique comme critère de jugement principal pourrait être acceptée sous réserve d'une argumentation solide

⁷ Clinical Investigation Plan BIONICS ISRAEL Trial. BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (BIONIR) in Coronary Stenosis Trial. CIP number : BIONIR-003, version 1.0 du 21/07/2016

⁸ BIONICS Clinical Study Report. BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System. Eport number : BIONIR-003R-30d du 26/02/2017

⁹ Savvoulidis, P *et al.* The ELUNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System. Expert Review of Medical Devices. 2018, DOI : 10.1080/17434440.2018.1549986

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 21/12/2018]

¹¹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques_ischemiques_et_hemorragiques_lies_aux_gammes_dendoprotheses_stents_coronaires_en_france_2018-02-21_11-01-10_880.pdf [consulté le 21/12/2018]

¹² Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

y compris à partir des bases médico-administratives de l'Assurance Maladie. Elle devra être de préférence comparative, le choix d'une étude non comparative devra être justifié.

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel (cf. conditions recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport).

En termes de modalité de remboursement :

La CNEDiMTS recommande de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif ou « stents actifs ».

➤ **Etude BIONICS**

Il s'agit d'une étude prospective, internationale, multicentrique, randomisée, de non infériorité en simple aveugle totalisant 1919 patients inclus entre mars 2014 et août 2015 sur 76 sites dans 8 pays en Amérique du Nord, Europe et Israël (cf. annexe). Les patients inclus avaient une ischémie cardiaque éligible à l'implantation d'une endoprothèse coronaire et des lésions cibles localisées dans un vaisseau avec un diamètre visuel estimé entre 2,5 et 4,25 mm, avec ≤ 2 lésions par vaisseau dans ≤ 2 artères coronaires majeures, à condition que la longueur totale des stents ne soit pas > 100 mm. Les patients avec une récente STEMI < 24 h n'étaient pas inclus.

L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent BIONIR par rapport aux stents de la gamme RESOLUTE (RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX) en termes d'efficacité. Le critère de jugement principal était le taux d'échec de la lésion cible (TLF) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde du vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe BIONIR (n=958) ;
- Groupe RESOLUTE (n=961).

Un échantillon de 1 906 sujets avait été estimé pour atteindre une puissance de 90% et un risque alpha à 5% avec une prévision de 5% de perdus de vue.

La marge de non infériorité pré-définie était estimée à 3,3%.

Résultats

Critère de jugement principal

Echec de la lésion cible (TLF) à 12 mois

Analyse	BIONIR	RESOLUTE	p
<i>Intention de traiter (ITT)</i>	5,4% (50/958)	5,4% (50/961)	risque relatif 1,00 IC 95% [0,69 ; 1,47] ; $p_{\text{non-inf.}} = 0,001$
<i>Per protocole (PP)</i>	4,8% (39/815)	5,1% (41/810)	risque relatif 1,00 IC 95% [0,62 ; 1,45] ; $p_{\text{non-inf.}} = 0,0007$

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

Commentaires : L'analyse du critère de jugement principal a été conduite sur les populations en intention de traiter et en *per protocole* (les données en *per protocole* sont explicitées dans le rapport de l'essai). La marge de non infériorité fixée *a priori* est justifiée dans le protocole de l'essai clinique. Le critère de jugement principal, défini par le taux d'échec de la lésion cible à 12 mois, était de 5,4% dans chaque groupe ($p_{\text{non-inf.}}=0,001$) sur la population en intention de traiter. Ce résultat a été confirmé sur la population en *per protocole*. Le stent BIONIR est donc non inférieur aux stents RESOLUTE en termes d'échec de la lésion cible à 12 mois avec une perte d'efficacité consentie fixée *a priori* à 3,3%.

➤ **Etude NIREUS**

Il s'agit d'une étude prospective, internationale, multicentrique, randomisée, de non infériorité en simple aveugle totalisant 305 patients inclus et évalués de mars 2014 à novembre 2015 sur 31 sites en Europe, Canada et Israël.

L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent BIONIR par rapport au stent RESOLUTE sur le critère de jugement principal angiographique suivant : la perte de lumière tardive à 6 mois.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe BIONIR (n=203) ;
- Groupe RESOLUTE (n=102).

Un échantillon de 300 patients avait été estimé (soit 200 patients avec BIONIR et 100 patients avec RESOLUTE) pour atteindre une puissance de 89% et un alpha de 2,5%. La marge de non infériorité était estimée pour une différence de perte tardive de 0,20 mm.

Résultats

Critère de jugement principal

Perte de lumière tardive intrastent à 6 mois (mm)

Analyse	BIONIR	RESOLUTE	p
	n=172	n=89	
<i>Intention de traiter (ITT)</i>	0,042 ± 0,306	0,030 ± 0,308	$p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$
	n=138	n=78	
<i>Per protocole (PP)</i>	0,007 ± 0,262	0,037 ± 0,312	$p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$

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

Commentaires : Le modèle de stent RESOLUTE étudié dans cet essai n'est pas renseigné. La marge de non infériorité fixée *a priori* est justifiée. L'analyse du critère de jugement principal a été conduite sur les populations en intention de traiter et en *per protocole*. Le critère de jugement principal, non clinique, défini par la perte de lumière tardive intrastent à 6 mois, était de $0,042 \pm 0,306$ mm dans le groupe BIONIR *versus* $0,030 \pm 0,308$ mm dans le groupe RESOLUTE ($p_{\text{non-inf.}} < 0,0001$) sur la population en intention de traiter. Ce résultat a été confirmé sur la population en *per protocole*. Cette étude conclut à la non infériorité du stent BIONIR par rapport au stent RESOLUTE en termes de perte de lumière tardive intrastent à 6 mois.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

L'essai BIONICS ISRAEL est spécifique à l'endoprothèse ELUNIR.

➤ **Etude BIONICS ISRAEL**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, simple bras en ouvert réalisée entre 2016 et 2017 totalisant 58 patients sur 3 sites en Israël.

L'objectif était d'évaluer le succès du dispositif et la sécurité du stent ELUNIR avec le système de pose modifié.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Le critère de jugement principal était le succès du dispositif dans la lésion cible évalué par angiographie.

Un échantillon de 60 sujets avait été estimé pour atteindre une puissance de 80% afin d'observer au moins un dispositif avec des événements indésirables se produisant avec une incidence de 2,65%.

Résultats

Le critère de jugement principal, succès du dispositif (défini par une sténose de diamètre résiduel intrastent finale <50% analysée qualitativement) était de 100%.

Concernant les critères secondaires évalués à 30 jours, le succès de la lésion était de 100% et le succès de la procédure de 96,6%. 55,2% des 58 patients ont eu une pré-dilatation à au moins une lésion cible et 100% des patients ont eu le stent implanté dans le vaisseau cible. Les événements indésirables à 30 jours étaient observés chez 18/58 (31%) des patients dont 3/58 (5,2%) avaient un événement indésirable grave. Ces événements indésirables des n'étaient ni liés à la procédure pour 14/58 (24,1%) ni au stent étudié pour 18/58 (31%).

Commentaires : Le critère de jugement principal, défini par le succès du dispositif, était de 100% et les événements indésirables observés n'étaient pas en relation avec le stent étudié. Néanmoins, la date d'évaluation du critère de jugement principal n'est pas renseignée. Cette étude, construite sur un critère de jugement principal non clinique, est de faible niveau de preuve car non comparative, en ouvert avec seulement 58 patients inclus dans 3 centres situés dans un même pays.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude en annexe.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation du stent ELUNIR en août 2017 en Europe et en décembre 2017 aux Etats-Unis, les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur rapportent 89 événements relatifs à ELUNIR dans le monde sur [REDACTED] unités vendues soit une incidence globale des événements déclarés de [REDACTED]

Type d'événements rapportés	
Symptômes cliniques causés par l'intervention	1
Non-intégrité du dispositif (visuel)	6
Déplacement du stent	1
Impossibilité d'atteindre la lésion	50
Erreur de manipulation	1
Difficulté de retrait du cathéter	2
Evénements ayant des causes multifactorielles ont été comptabilisés dans cette catégorie (Impossibilité d'atteindre la lésion, et/ou difficulté de retrait du cathéter et/ou non intégrité du dispositif)	28
Total	89

Au total, 3 études et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés. Parmi ces 4 publications, l'essai contrôlé randomisé BIONICS a rapporté la non-infériorité du stent BIONIR par rapport aux stents RESOLUTE en termes de taux d'échec de la lésion cible

(TLF) à 12 mois (respectivement 5,4% versus 5,4%, risque relatif de 1,00 (IC 95% [0,69 ; 1,47] ; $p_{\text{non-inf}} = 0,001$) en intention de traiter. Ce résultat est confirmé sur la population de patients en per protocole. La perte d'efficacité consentie était fixée a priori à 3,3%.

La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le stent BIONIR en faveur du stent ELUNIR.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- *Les mesures de prévention secondaire :*

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- *Le traitement médicamenteux symptomatique :*

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

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

- *Les procédures de revascularisation :*

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹³.

- **Le pontage aorto-coronarien :**

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

– **Maladie coronarienne stable**

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

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

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

– **Syndromes coronaires aigus**

- **SCA ST+**

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

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

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

¹³ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 21/12/2018]

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

- **SCA non ST+**

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

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

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

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

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

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

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ¹⁴.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ¹⁵, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 21/12/2018]

¹⁵ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

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

- ***lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***
- ***certaines cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
 - ***les lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,5$ mm ;***
 - ***l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

Situation générale :

- *Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).*

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,5$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁶.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹⁷.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{18,19}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas²⁰.

¹⁶ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁷ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers/thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 21/12/2018]

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹⁹ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 21/12/2018]

²⁰ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 21/12/2018]

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²¹ 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.

Dans ce contexte, le stent enrobé de ridaforolimus ELUNIR répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de ridaforolimus ELUNIR a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native $\geq 2,5$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives $\geq 2,5$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

²¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois.
- Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
 - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
 - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

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

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles montrent la non infériorité du stent BIONIR par rapport aux stents de la gamme RESOLUTE en termes d'échec de la lésion cible à 12 mois avec une perte d'efficacité consentie fixée *a priori* à 3,3%.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016²². Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patient, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent ELUNIR peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

²² Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

ANNEXE Résumés tabulés - Etudes Contrôlées Randomisées

Référence	ETUDE BIONICS David E.Kandzari, MD <i>et al</i> Randomized Comparison of Ridaforolimus and Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease - Primary Results From the BIONICS Trial (BIONIR Ridaforolimus-Eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis)
Type de l'étude	Etude prospective, internationale, randomisée, multicentrique en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Date inclusion des patients : mars 2014 – août 2015
Objectif de l'étude	Démontrer la non infériorité de l'endoprothèse BIONIR (Ridaforolimus-eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis) par rapport à la gamme d'endoprothèses RESOLUTE (RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX) sur le taux d'échec de la lésion cible (TLF) à 12 mois.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères inclusion :</u> - patient avec une ischémie cardiaque éligible à l'implantation d'une endoprothèse coronaire. <u>Critères d'inclusion angiographiques :</u> - lésions cibles localisées dans un vaisseau avec un diamètre visuel estimé entre 2,5 et 4,25 mm, avec ≤ 2 lésions par vaisseau dans ≤ 2 artères coronaires majeures, à condition que la longueur totale des stents ne soit pas > 100 mm, - lésions calcifiées exigeant une athérectomie, les occlusions totales chroniques, les lésions de bifurcation avec 1 stent, les sténoses dans les greffons avec bypass, les resténoses dans les endoprothèses métalliques nues. <u>Critères de non inclusion :</u> - récente STEMI <24 heures, - FEVG <30%, - antécédent de thrombose de stent, - clairance de la créatinine < 30 mL/min, - antécédent d'intervention coronaire percutanée inférieure à 12 mois avant la procédure de référence - contre-indication à la double antiagrégation plaquettaire.
Cadre et lieu de l'étude	76 sites dans 8 pays (Amérique du Nord, Europe, Israël)
Produits étudiés	Stent enrobé de ridaforolimus (BIONIR) <i>versus</i> stents enrobés de zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX) Diamètre de stent : de 2,5 à 4,0 mm pour BIONIR et de 2,25 à 4,0 mm pour la gamme RESOLUTE Longueur de stent : de 8 à 33 mm pour BIONIR et de 8 à 38 mm pour la gamme RESOLUTE
Critère de jugement principal	Taux d'échec de la lésion cible (TLF) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus de myocarde du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères d'efficacité à 30 jours et à 12 mois :</u> - Evénements cardiaques majeurs MACE (arrêt cardiaque, infarctus de myocarde, revascularisation des lésions cibles) - Echec de revascularisation du vaisseau cible TVF (décès toute cause, infarctus du myocarde du vaisseau cible, ou revascularisation de la lésion cible (TLR)) - Composants individuels du critère composite - Thrombose de stent (définition Academic Research Consortium) <u>Critères de succès du dispositif :</u> - Succès du dispositif : Obtention d'une sténose < 50 % du diamètre de la lésion cible (déterminée par the angiographic core laboratory) - Succès de la lésion : Obtention d'une sténose de moins de 50 % du diamètre de la lésion cible avec n'importe quelle méthode percutanée - Succès de la procédure : Obtention d'une sténose de diamètre final < 50 % de la lésion cible et sans événements cardiaques majeurs à l'hôpital.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<u>Critères angiographique et par ultrason intravasculaire à 13 mois :</u> - Perte tardive de lumière (inrastent et intrasegment) - Resténose binaire (inrastent et intrasegment) défini comme une sténose >50% de diamètre de lumière de la lésion cible (déterminée par the angiographic core laboratory) - Pourcentage d'hyperplasie néointimale - % du diamètre de la sténose - Gain de lumière																																																																		
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 1 906 sujets pour atteindre une puissance de 90% et un risque alpha à 5% avec une prévision de 5% de perdus de vue.																																																																		
Méthode de randomisation	1:1 ; BIONIR <i>versus</i> RESOLUTE La randomisation a été réalisée en prenant en compte les éléments de stratification suivants : - Patient diabétique sous traitement versus patient non diabétique - Syndrome coronaire aigu versus présentation d'un angor stable - Site de l'étude																																																																		
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Test de non infériorité de Farrington-Manning. Marge fixée <i>a priori</i> à 3,3% en supposant 5,8% d'événements primaires dans chaque groupe. <u>Critères secondaires :</u> - angiographique de perte tardive intrastent en supposant une perte tardive de lumière pour l'ensemble des stents de 0,29 mm ($\pm 0,44$ mm), une marge de non infériorité de 0,20 mm et un risque alpha de 5%, un échantillon de 150 patients était nécessaire pour atteindre une puissance de 87% afin de démontrer la non infériorité. - pourcentage d'hyperplasie néointimale intravasculaire par ultrason en supposant une hyperplasie néointimale de 3,5% dans chaque groupe, une marge de non infériorité de 3,0% et un risque alpha de 5%, un échantillon de 80 patients était nécessaire pour atteindre une puissance de 84% était nécessaire afin de démontrer la non infériorité. Tous les critères (primaires et secondaires) ont été analysés sur la population en intention de traiter.																																																																		
RESULTATS																																																																			
Nombre de sujets analysés	1919 patients randomisés : 958 dans le groupe BIONIR (stent actif de Ridaforolimus) et 961 dans le groupe RESOLUTE (stent actif de Zotarolimus).																																																																		
Durée du suivi	12 mois sur le critère de jugement principal																																																																		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>BIONIR (n= 958, 1276 lésions)</th><th>RESOLUTE (n= 961, 1277 lésions)</th></tr><tr><td>Age</td><td>63,7 $\pm$ 10.2</td><td>63,1 $\pm$ 10.3</td></tr><tr><td>Sexe Masculin</td><td>78,3 (750/958)</td><td>81,9 (787/961)</td></tr><tr><td>Diabète sucré</td><td>32,8 (314/958)</td><td>32,3 (310/961)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>72,4 (687/949)</td><td>74,0 (704/951)</td></tr><tr><td>Hyperlipidémie</td><td>80,4 (759/944)</td><td>78,1 (744/953)</td></tr><tr><td>Antécédent d'infarctus du myocarde</td><td>31,1 (298/958)</td><td>30,5 (293/961)</td></tr><tr><td>Antécédent d'angiographie</td><td>38,8 (372/958)</td><td>38,2 (367/961)</td></tr><tr><td>Antécédent de pontage coronarien</td><td>8,8 (84/958)</td><td>9,6 (92/961)</td></tr><tr><td>Tabagisme actif</td><td>23,4 (224/958)</td><td>19,4 (186/961)</td></tr><tr><td>Fraction d'éjection VG</td><td>55,5 $\pm$ 9.8</td><td>55,8 $\pm$ 9.3</td></tr><tr><td>Présentation clinique :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Maladie coronarienne stable</td><td>59,3 (568/958)</td><td>61,3 (589/961)</td></tr><tr><td>- Syndromes coronariens aigus (ACS)</td><td>40,7 (390/958)</td><td>38,7 (372/961)</td></tr><tr><td>- Biomarqueurs cardiaques élevés</td><td>27,0 (206/763)</td><td>28,2 (216/766)</td></tr><tr><td>Localisation des lésions :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Tronc commun gauche</td><td>1,1 (14/1276)</td><td>0,4 (5/1277)</td></tr><tr><td>- Artère interventriculaire antérieure</td><td>40,7 (519/1276)</td><td>39,7 (507/1277)</td></tr><tr><td>- Artère coronaire droite</td><td>32,0 (408/1276)</td><td>32,2 (411/1277)</td></tr><tr><td>- Artère circonflexe</td><td>24,4 (311/1276)</td><td>25,1 (320/1277)</td></tr><tr><td>- Greffe de dérivation</td><td>1,9 (24/1276)</td><td>2,7 (34/1277)</td></tr><tr><td>- Maladie multi lésion</td><td>29,4 (282/958)</td><td>29,3 (282/961)</td></tr></table>		BIONIR (n= 958, 1276 lésions)	RESOLUTE (n= 961, 1277 lésions)	Age	63,7 $\pm$ 10.2	63,1 $\pm$ 10.3	Sexe Masculin	78,3 (750/958)	81,9 (787/961)	Diabète sucré	32,8 (314/958)	32,3 (310/961)	Hypertension	72,4 (687/949)	74,0 (704/951)	Hyperlipidémie	80,4 (759/944)	78,1 (744/953)	Antécédent d'infarctus du myocarde	31,1 (298/958)	30,5 (293/961)	Antécédent d'angiographie	38,8 (372/958)	38,2 (367/961)	Antécédent de pontage coronarien	8,8 (84/958)	9,6 (92/961)	Tabagisme actif	23,4 (224/958)	19,4 (186/961)	Fraction d'éjection VG	55,5 $\pm$ 9.8	55,8 $\pm$ 9.3	Présentation clinique :			- Maladie coronarienne stable	59,3 (568/958)	61,3 (589/961)	- Syndromes coronariens aigus (ACS)	40,7 (390/958)	38,7 (372/961)	- Biomarqueurs cardiaques élevés	27,0 (206/763)	28,2 (216/766)	Localisation des lésions :			- Tronc commun gauche	1,1 (14/1276)	0,4 (5/1277)	- Artère interventriculaire antérieure	40,7 (519/1276)	39,7 (507/1277)	- Artère coronaire droite	32,0 (408/1276)	32,2 (411/1277)	- Artère circonflexe	24,4 (311/1276)	25,1 (320/1277)	- Greffe de dérivation	1,9 (24/1276)	2,7 (34/1277)	- Maladie multi lésion	29,4 (282/958)	29,3 (282/961)
	BIONIR (n= 958, 1276 lésions)	RESOLUTE (n= 961, 1277 lésions)																																																																	
Age	63,7 $\pm$ 10.2	63,1 $\pm$ 10.3																																																																	
Sexe Masculin	78,3 (750/958)	81,9 (787/961)																																																																	
Diabète sucré	32,8 (314/958)	32,3 (310/961)																																																																	
Hypertension	72,4 (687/949)	74,0 (704/951)																																																																	
Hyperlipidémie	80,4 (759/944)	78,1 (744/953)																																																																	
Antécédent d'infarctus du myocarde	31,1 (298/958)	30,5 (293/961)																																																																	
Antécédent d'angiographie	38,8 (372/958)	38,2 (367/961)																																																																	
Antécédent de pontage coronarien	8,8 (84/958)	9,6 (92/961)																																																																	
Tabagisme actif	23,4 (224/958)	19,4 (186/961)																																																																	
Fraction d'éjection VG	55,5 $\pm$ 9.8	55,8 $\pm$ 9.3																																																																	
Présentation clinique :																																																																			
- Maladie coronarienne stable	59,3 (568/958)	61,3 (589/961)																																																																	
- Syndromes coronariens aigus (ACS)	40,7 (390/958)	38,7 (372/961)																																																																	
- Biomarqueurs cardiaques élevés	27,0 (206/763)	28,2 (216/766)																																																																	
Localisation des lésions :																																																																			
- Tronc commun gauche	1,1 (14/1276)	0,4 (5/1277)																																																																	
- Artère interventriculaire antérieure	40,7 (519/1276)	39,7 (507/1277)																																																																	
- Artère coronaire droite	32,0 (408/1276)	32,2 (411/1277)																																																																	
- Artère circonflexe	24,4 (311/1276)	25,1 (320/1277)																																																																	
- Greffe de dérivation	1,9 (24/1276)	2,7 (34/1277)																																																																	
- Maladie multi lésion	29,4 (282/958)	29,3 (282/961)																																																																	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Caractéristiques angiographique : - Nbre de lésions traitées par patient - Diamètre du vaisseau de référence (mm) - Longueur de la lésion (mm) - Score SYNTAXE - Flux TIMI 0 dans le vaisseau cible - Bifurcation - Lésion ostiale - Occlusion chronique totale - Chevauchement des stents - Utilisation d'un dispositif d'athérectomie - Thrombus - Calcification sévère - Tortuosité sévère - ACC classification B2/ C	1,3 ± 0,6 2,73 ± 0,49 17,7 ± 10,8 11,2 ± 7,4 9,7 (92/953) 28,6 (365/1276) 6,0 (77/1276) 7,2 (92/1272) 24,7 (237/958) 0,9 (9/958) 3,4 (43/1270) 13,3 (169/1272) 3,9 (50/1271) 57,5 (733/1275)	1,3 ± 0,6 2,74 ± 0,49 17,9 ± 10,7 11,0 ± 7,2 7,7 (74/957) 29,1 (371/1277) 6,1 (78/1277) 5,8 (74/1276) 23,1 (222/961) 1,1 (11/961) 3,0 (38/1275) 10,5 (134/1274) 2,8 (35/1272) 58,9 (752/1277)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats à 12 mois en ITT	BIONIR (n= 958)	RESOLUTE (n= 961)	p
	Echec de la lésion cible (TLF), % (n)	5,4% (50)	5,4% (50)	0,91, 0,001 pour la non infériorité
	TLF composé des critères suivants :			
	Décès cardiaque, % (n)	0,5% (5)	0,2% (2)	0,27
	Infarctus du myocarde du vaisseau cible, % (n)	3,2% (30)	3,2% (31)	0,91
	Revascularisation de la lésion cible (TLR), % (n)	3,2% (28)	2,3% (22)	0,38
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats et évènements cliniques à 30 jours		BIONIR (n= 958, 1326 lésions)	RESOLUTE (n= 961, 1305 lésions)
	Nombre de stent :			
	- Par patient		1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,8
	- Par lésion		1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5
	- Par vaisseau cible		1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6
	Longueur totale de stent (mm)			
	- Par patient		33 ± 20,9	31,8 ± 19,7
	- Par lésion		24,3 ± 14	23,7 ± 12
	- Diamètre du stent (mm)		3,04 ± 0,44	3,02 ± 0,45
	- > 1 stent implanté		16,7 (221/1326)	14,9 (194/1305)
	Diamètre minimum de la lumière (mm)			
	- Pré-procédure dans la lésion		0,78 ± 0,40	0,81 ± 0,40
	- Post-procédure intrastent		2,50 ± 0,45	2,54 ± 0,47
	- Post-procédure intrasegment		2,29 ± 0,47	2,31 ± 0,49
Diamètre de la sténose (%)				
- Pré-procédure dans la lésion		71,5 ± 13,4	70,7 ± 12,8	
- Post-procédure intrastent		11,7 ± 7,7	10,9 ± 8,3	
- Post-procédure intrasegment		16,4 ± 9,2	16,3 ± 9,6	
Gain aigu (mm)				
- intrastent		1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5	
- intrasegment		1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	

Index caractéristiques de la procédure PCI (mm)		
- Pré-dilatation du ballon	75,4 (1000/1326)	72,0 (940/1305)
- Post-dilatation	60,3 (800/1326)	56,7 (740/1305)
- FFR effectuée	4,9 (65/1326)	4,8 (62/1305)
- Succès du dispositif	98,0 (1243/1268)	99,4 (1261/1268)
- Succès de la lésion	99,9 (1257/1258)	99,8 (1262/1264)
- Succès de la procédure	97,6 (929/952)	97,3 (928/954)
Résultats à 30 jours :		
- Décès	0,5 (5/955)	0,2 (2/958)
- Infarctus du myocarde	2,8 (27/953)	3,2 (31/956)
- Thrombose de stent	0,4 (4/952)	0,4 (4/957)
- Echec de la lésion cible (TLF)	2,6 (25/954)	3,2 (31/957)
- Echec du vaisseau cible (TVF)	2,9 (28/955)	3,4 (33/958)
- MACE	3,0 (29/954)	3,6 (34/957)

Résultats 12 mois	BIONIR (n= 958)	RESOLUTE (n= 961)	p
Décès :			
- Toutes causes	1,2 (11)	1,0 (10)	0,82
Revascularisation de la lésion cible (TLR) :			
- PCI	2,5 (22)	2,1 (20)	0,74
- CABG	0,8 (7)	0,2 (2)	0,09
Infarctus du myocarde :			
- Péri-procédural	2,4 (23)	2,8 (27)	0,58
- Non péri-procédural	2,6 (24)	2,5 (23)	0,87
Echec du vaisseau cible (TVF)	7,1 (66)	6,3 (60)	0,58
MACE (%)	6,8 (63)	6,6 (63)	0,99
Thrombose du stent :			
Certaine/ probable	0,4 (4)	0,6 (6)	0,53
Certaine	0,4 (4)	0,5 (5)	0,74
Probable	0,0 (0)	0,1 (1)	0,32
Aiguë (24h)	0,1 (1)	0,1 (1)	0,99
Subaiguë (1-30 jours)	0,3 (3)	0,3 (3)	0,99
Tardive (31 jours – 1an)	0,0 (0)	0,2 (2)	0,16

Résultats 13 mois	BIONIR (n= 85 patients, 105 lésions)	RESOLUTE (n= 73 patients, 96 lésions)	p
Angiographie coronaire quantitative			
Perte tardive luminal (mm) :			
- Intrastent	0,22 ± 0,41	0,23 ± 0,39	0,85, 0,004 pour la non infériorité 0,58
- Intrasegment	0,17 ± 0,42	0,15 ± 0,38	
Diamètre luminal minimal (mm) :			
- Intrastent	2,23 ± 0,61	2,32 ± 0,58	0,40
- Intrasegment	2,05 ± 0,61	2,14 ± 0,54	0,26

	Diamètre de la sténose : - Post-procédure intra-stent - Post-procédure intra-segment	20,1 ± 16,5 25,0 ± 17,4	18,7 ± 15,0 22,8 ± 14,3	0,39 0,28
	Resténose binaire (resténose > 50%) : - Intra-stent - Intra-segment - Resténose à l'extrémité proximale du stent - Resténose à l'extrémité distale du stent	8,9 (9/101) 10,7 (11/103) 1 (1/96) 0 (0/99)	7,5 (7/93) 7,5 (7/93) 1,1 (1/90) 0 (0/93)	0,73 0,43 0,99 NA
	Résultats 13 mois	BIONIR (n= 55 patients, 61 lésions)	RESOLUTE (n= 56 patients, 60 lésions)	p
	Résultats IVUS			
	Aire lumen minimale (mm ²) : - Intra-stent - Intra-segment - Hyperplasie néointimale (%) - Volume néointimale (mm ²) - Mauvais positionnement du nouveau stent	5,8 ± 1,8 5,0 ± 2,2 8,1 ± 5,8 17,4 ± 21,8 3,7 (2/54)	6,3 ± 2,2 5,3 ± 2,1 8,9 ± 7,8 17,2 ± 17,3 0 (0/51)	0,17 0,33 0,95 0,33 0,50
Événements indésirables	Les effets indésirables à 30 jours et à 12 mois sont mentionnés ci-avant.			

Référence	ETUDE NIREUS BIONIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (BIONIR) EUropean Angiography Study (NIREUS) Protocole et rapport fournis
Type de l'étude	Etude prospective, internationale, randomisée, multicentrique, en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Etude effectuée de mars 2014 à novembre 2015
Objectif de l'étude	Démontrer la non infériorité de l'endoprothèse BIONIR par rapport à l'endoprothèse RESOLUTE sur la perte de lumière tardive intrastent à 6 mois évaluée par angiographie.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - patient avec une ischémie cardiaque éligible à l'implantation d'une endoprothèse coronaire. <u>Critères d'inclusion angiographiques :</u> - traitement jusqu'à 3 lésions <i>de novo</i>, maximum une lésion <i>de novo</i> par vaisseau, - la ou les lésions cibles doivent être situées dans une artère coronaire native avec un diamètre estimé $\geq 2,5$ mm et $\leq 4,25$ mm et une sténose de diamètre $\geq 50\%$ et $< 100\%$, - la lésion doit avoir une longueur ≤ 28 mm et peut être couverte par un stent d'une longueur maximum de 33 mm, - flux TIMI de 2 ou 3, - si plus d'une lésion est traitée, le diamètre du vaisseau de référence et la longueur de chacune des lésions doivent réunir tous les critères ci-dessus. <u>Critères de non inclusion :</u> - récente STEMI < 24 heures, - FEVG $< 30\%$, - antécédent de thrombose de stent, - clairance de la créatinine < 40 mL/min, - antécédent d'intervention coronaire percutanée inférieure à 12 mois avant la procédure de référence - contre-indication à la double antiagrégation plaquettaire. <u>Critères de non-inclusion angiographiques :</u> - lésion du tronc commun gauche non protégé $\geq 30\%$ ou intervention prévue du tronc commun gauche, - l'endoprothèse des lésions ostiales l'artère antérieur gauche descendante ou de la circonflexe (endoprothèse de tout segment pathologique à moins de 5 mm de l'artère coronaire principale gauche non protégée), - lésions situées à l'intérieur d'une greffe de veine artérielle ou saphène ou distales à une greffe de veine artérielle ou saphène malade, - calcification moyenne ou importante de la lésion, - tortuosité ou angulation moyenne ou importante de la lésion ou du vaisseau, - lésions de bifurcation en présence d'une branche latérale $\geq 2,0$ mm de diamètre, - lésions avec thrombus, - occlusion totale, - resténose intra-stent ou lésion présente à moins de 10 mm d'un stent déjà implanté, - lésions nécessitant une pré-dilatation avec tout autre dispositif qu'un simple ballon d'angioplastie, - une autre lésion dans le vaisseau cible est présente et nécessite ou à une forte probabilité de nécessiter une intervention coronarienne les 6 mois suivant la procédure.
Cadre et lieu de l'étude	31 sites en Europe, au Canada et en Israël.
Produits étudiés	BIONIR et RESOLUTE
Critère de jugement principal	Perte de lumière tardive intrastent à 6 mois.

Critères de jugement secondaires	<u>Critères d'efficacité angiographiques évalués à 6 mois :</u> - Perte de lumière tardive intrasegment, - % du diamètre de la sténose (intrastent et intrasegment), - Resténose binaire (intrastent et intrasegment), - Longueur et forme de la resténose angiographique (classification Mehran). <u>Critères d'efficacité cliniques : évalués à 30 jours, 6 mois et à 1 an :</u> - Succès du dispositif, de la procédure et de l'intervention sur la procédure, - Echec de la lésion cible (TLF Target Lesion Failure regroupant les décès cardiaques, les IDM attribuables au vaisseau cible et TLR), - Taux d'événement cardiovasculaires majeurs (MACE Major Adverse Cardiac Events regroupant les décès cardiaques, l'ensemble des IDM et TLR), - Echec des vaisseaux cibles (TVF regroupant les décès cardiaques, les IDM attribuables au vaisseau cible et TVR), - Décès, - Décès cardiaque, - Infarctus du myocarde, - IDM du vaisseau cible, - TLR, - TVR, - Thrombose du stent. <u>Critères de sécurité :</u> Les effets indésirables (EI), y compris les effets indésirables des dispositifs, les effets indésirables graves (EI) et les déficiences des dispositifs.																																																				
	Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 300 sujets (200 BIONIR et 100 RESOLUTE) pour atteindre une puissance de 89% et un risque alpha à 2,5%.																																																			
	Méthode de randomisation	2 :1 ; BIONIR <i>versus</i> RESOLUTE La randomisation a été réalisée en prenant en compte les éléments de stratification suivants : - Patient diabétique sous traitement versus patient non diabétique, - Site de l'étude.																																																			
	Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Test de non infériorité sur la perte de lumière tardive intrastent à 6 mois calculé à 0,20 mm ± 0,44.																																																			
RESULTATS																																																					
Nombre de sujets analysés	Au total 305 patients ont été analysés dont 203 dans le groupe BIONIR et 102 dans le groupe RESOLUTE. Le critère primaire et tous les critères secondaires angiographiques ont été évalués sur tous les sujets en intention de traiter qui sont admissibles à la visite de suivi angiographique à 6 mois.																																																				
Durée du suivi	6 mois sur le critère de jugement principal																																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><thead><tr><th></th><th>BIONIR (n=201)</th><th>RESOLUTE (n=101)</th><th>p</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (années, Moyen ± ET)</td><td>61,4±9,9</td><td>62,5±10,4</td><td>0,34</td></tr><tr><td>Sexe : Hommes</td><td>77,6%</td><td>77,2%</td><td>0,93</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>22,4%</td><td>22,8%</td><td>0,93</td></tr><tr><td>Syndrome coronarien aigu</td><td>30,3%</td><td>29,7 %</td><td>0,90</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>74,5%</td><td>76%</td><td>0,77</td></tr><tr><td>Dyslipidémie</td><td>79,2%</td><td>84,5%</td><td>0,27</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>26,4%</td><td>30,7%</td><td>0,42</td></tr><tr><td>Maladie vasculaire</td><td>12,6%</td><td>10,6%</td><td>0,63</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>3,0%</td><td>1,0%</td><td>0,43</td></tr><tr><td>Tabagisme actif</td><td>25,9%</td><td>29,7%</td><td>0,47</td></tr><tr><td>Alcoolisme</td><td>2,5%</td><td>4,0%</td><td>0,48</td></tr><tr><td>Antécédent familial de maladie coronaire</td><td>29,3%</td><td>33,7%</td><td>0,47</td></tr></tbody></table>		BIONIR (n=201)	RESOLUTE (n=101)	p	Age (années, Moyen ± ET)	61,4±9,9	62,5±10,4	0,34	Sexe : Hommes	77,6%	77,2%	0,93	Femmes	22,4%	22,8%	0,93	Syndrome coronarien aigu	30,3%	29,7 %	0,90	Hypertension	74,5%	76%	0,77	Dyslipidémie	79,2%	84,5%	0,27	Diabète	26,4%	30,7%	0,42	Maladie vasculaire	12,6%	10,6%	0,63	Insuffisance rénale	3,0%	1,0%	0,43	Tabagisme actif	25,9%	29,7%	0,47	Alcoolisme	2,5%	4,0%	0,48	Antécédent familial de maladie coronaire	29,3%	33,7%	0,47
	BIONIR (n=201)	RESOLUTE (n=101)	p																																																		
Age (années, Moyen ± ET)	61,4±9,9	62,5±10,4	0,34																																																		
Sexe : Hommes	77,6%	77,2%	0,93																																																		
Femmes	22,4%	22,8%	0,93																																																		
Syndrome coronarien aigu	30,3%	29,7 %	0,90																																																		
Hypertension	74,5%	76%	0,77																																																		
Dyslipidémie	79,2%	84,5%	0,27																																																		
Diabète	26,4%	30,7%	0,42																																																		
Maladie vasculaire	12,6%	10,6%	0,63																																																		
Insuffisance rénale	3,0%	1,0%	0,43																																																		
Tabagisme actif	25,9%	29,7%	0,47																																																		
Alcoolisme	2,5%	4,0%	0,48																																																		
Antécédent familial de maladie coronaire	29,3%	33,7%	0,47																																																		

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Antécédent d'angine de poitrine	52,7%	49,5%	0,59
	Antécédent d'infarctus du myocarde	29,9%	32,7%	0,61
	Antécédent d'intervention cardiaque	40,3%	44,6%	0,47
	Antécédent de pontage aorto-coronarien	1,5%	1,0%	1,00
	Antécédent d'attaque ischémique transitoire	2,0%	2,0%	1,00
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral	0,5%	3,0%	0,11
	Fibrillation atriale	2,5%	1,0%	0,66
	Insuffisance cardiaque congestive	2,5%	4,0%	0,48
	Nombre de vaisseaux atteints :			
	- un	75,1%	73,3%	0,72
	- deux	18,4%	22,8%	0,36
	- trois	6,5%	4,0%	0,37
		BIONIR (n=172, 206 lésions)	RESOLUTE (n= 89, 105 lésions)	P
	Localisation des lésions			
	- Artère interventriculaire antérieure	39,8%	35,2%	0,43
	- Artère circonflexe	34,5%	30,5%	0,47
	- Artère coronaire droite	25,7%	34,3%	0,11
	- Tronc commun gauche	0,0%	0,0%	NA
	Thrombus	0%	0%	
	Bifurcation	17,5%	13,3%	0,34
	Classification ACC/AHA			
	- A	16,5 %	26,0 %	0,04
	- B1	46,1 %	32,7 %	0,02
	- B2	11,7 %	17,3 %	0,16
	- C	25,7 %	24,0 %	0,74
	- B2/C	37,4 %	41,3 %	0,49
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Perte de lumière tardive intrastent à 6 mois en ITT	BIONIR (n= 172 patients, 206 lésions)	RESOLUTE (n= 89 patients, 105 lésions)	p pour la non- infériorité
	Moyenne (mm)	0,042 (0,306)	0,030 (0,308)	< 0,0001
	Médiane (Q1, Q3)	0,025 (-0,140, 0,180)	-0,010 (-0,150, 0,210)	
	Min, Max	-0,700 ; 1,490	-0,650 ; 1,370	
	Perte de lumière tardive intrastent à 6 mois en PP	BIONIR (n= 138 patients, 156 lésions)	RESOLUTE (n= 78 patients, 87 lésions)	p pour la non- infériorité
	Moyenne (mm)	0,007 (0,262)	0,037 (0,312)	< 0,0001
	Médiane (Q1, Q3)	-0,005 (-0,160, 0,170)	-0,015 (-0,130, 0,200)	
	Min, Max	-0,700 ; 1,070	-0,650 ; 1,370	

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Résultats à 6 mois	BIONIR (n= 172 patients, 206 lésions)	RESOLUTE (n= 89 patients, 104 lésions)	p
Perte de lumière tardive intrasegment	0,06 (± 0,333)	0,051 (± 0,368)	0,95
% du diamètre de la sténose (DS) intrasegment	19,5 % (±10,7)	19,6 % (± 9,6)	0,92
% du diamètre de la sténose intrastent	14,3 % (± 9,9)	12,9 % (± 9,4)	0,25
Resténose binaire intrasegment	3,4 % (7/206)	3,8 % (4/104)	0,84
Resténose binaire intrastent	2,4 % (5/206)	1,9 % (2/104)	0,77

	BIONIR (n= 201)	RESOLUTE (n= 101)	p
Succès du dispositif	99,0 % (198/200)	99,3 % (101/101)	0,55
Succès de la lésion	100,0 % (201/201)	100,0 % (101/101)	N/A
Succès de l'intervention	99,5 % (200/201)	98,0 % (99/101)	0,26

Résultats à 30 jours	BIONIR (n= 201)	RESOLUTE (n= 101)	p
TLF	1,0 % (2/201)	2,0 % (2/101)	0,48
TVF	1,0 % (2/201)	2,0 % (2/101)	0,48
MACE	1,0 % (2/201)	2,0 % (2/101)	0,48
Décès	0,0 % (0/201)	0,0 % (0/101)	N/A
Décès cardiaque	0,0 % (0/201)	0,0 % (0/101)	N/A
Décès non cardio-vasculaire	0,0 % (0/201)	0,0 % (0/101)	N/A
Infarctus du myocarde (IM)	1,0 % (2/201)	2,0 % (2/101)	0,48
Décès cardio-vasculaire et IM	1,0 % (2/201)	2,0 % (2/101)	0,48
Thrombose de stent	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	0,47

Résultats à 6 mois	BIONIR (n= 201)	RESOLUTE (n= 101)	p
TLF	1,5 % (3/201)	3,0 % (3/101)	0,39
TVF	2,0 % (4/201)	3,0 % (3/101)	0,58
MACE	2,6 % (5/201)	3,0 % (3/101)	0,80
Décès	1,0 % (2/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Décès cardiaque	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Décès non cardio-vasculaire	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Infarctus du myocarde (IM)	2,0 % (4/201)	3,0 % (3/101)	0,59
Décès cardio-vasculaire et IM	2,0 % (4/201)	3,0 % (3/101)	0,59
Thrombose de stent	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	0,47

Résultats à 1 an*	BIONIR (n= 201)	RESOLUTE (n= 101)	p
TLF	3,4 % (6/201)	7,0 % (7/101)	0,22
TVF	7,5 % (14/201)	10,0 % (10/101)	0,65
MACE	4,3 % (8/201)	8,0 % (7/101)	0,45
Décès	2,1 % (4/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Décès cardiaque	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Décès non cardio-vasculaire	1,6 % (3/201)	0,0 % (0/101)	1,00
Infarctus du myocarde (IM)	2,0 % (4/201)	3,0 % (3/101)	0,59
Décès cardio-vasculaire et IM	2,0 % (4/201)	3,0 % (3/101)	0,59
Thrombose de stent	0,5 % (1/201)	0,0 % (0/101)	0,47

*résultats à 1 an extraits du rapport d'évaluation clinique spécifique au stent ELUNIR. Clinical Evaluation Report - June 2017 Update - ELUNIR (number : 900186031-1, revision 0 du 19/06/2017)

Événements indésirables	Résultats à 6 mois	BIONIR (n= 200)	RESOLUTE (n= 102)
	Événements indésirables	51 % (102/200)	51,0 % (52/102)
	Événements indésirables graves	21,0 % (42/200)	20,6 % (21/102)
	En relation avec le stent étudié	1,5 % (3/200)	2,0 % (2/102)