

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 janvier 2015

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

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S

Fabricant : MEDTRONIC INC.

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

**Indications
retenues :**

-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).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

-Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions avec 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 coronaires à libération de principe actif.

Service Rendu (SR) :	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) :	-Stents ENDEAVOR RESOLUTE Dans les cas particuliers de l'occlusion coronaire totale et de la première resténose intrastent de stent nu, autres stents actifs déjà pris en charge
Amélioration du SR :	<i>Traitement des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents ENDEAVOR RESOLUTE. <i>Traitement de certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :</i> - <i>Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents ENDEAVOR RESOLUTE. - <i>Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - <i>Première resténose intra-stent clinique de stent nu :</i> ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Données analysées :	Les données fournies sont spécifiques aux stent de la gamme RESOLUTE. Elles regroupent un essai randomisé multicentrique ainsi que les données demandées dans le cadre du renouvellement d'inscription. L'essai randomisé DUTCH PEERS avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de RESOLUTE INTEGRITY comparé à PROMUS ELEMENT, stent avec polymère non résorbable à l'évérolimus. Au total, 1 811 patients tout venant ont été inclus et suivis sur 1 an. Les données post-inscription fournies regroupent le suivi à long terme des études précédemment examinées par la Commission portant sur ENDEAVOR RESOLUTE (stent de génération antérieure à RESOLUTE INTEGRITY). Il s'agit du suivi à 4 et 2 ans pour 2 essais randomisés TWENTE et RESOLUTE all COMERS et du suivi à 3 ans pour le registre RESOLUTE international.
Eléments conditionnant le SR :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Spécifications techniques :	
- 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 :	Actualisation des données cliniques disponibles
Population cible :	De l'ordre de 66 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés 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 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	RSINT2250 8X	-	RSINT22512X	RSINT22514X	-	RSINT22518X	RSINT2252 2X	RSINT22526X	RSINT2253 0X	-	
	2,50 mm	RSINT2500 8X	-	RSINT25012X	RSINT25014X	-	RSINT25018X	RSINT2502 2X	RSINT25026X	RSINT2503 0X	-	
	2,75 mm	RSINT2750 8X	-	RSINT27512X	RSINT27514X	-	RSINT27518X	RSINT2752 2X	RSINT27526X	RSINT2753 0X	-	
	3,0 mm	-	RSINT3000 9X	RSINT30012X	-	RSINT3001 5X	RSINT30018X	RSINT3002 2X	RSINT30026X	RSINT3003 0X	RSINT3003 4X	RSINT3003 8X
	3,50 mm	-	RSINT3500 9X	RSINT35012X	-	RSINT3501 5X	RSINT35018X	RSINT3502 2X	RSINT35026X	RSINT3503 0X	RSINT3503 4X	RSINT3503 8X
	4,0 mm	-	RSINT4000 9X	RSINT40012X	-	RSINT4001 5X	RSINT40018X	RSINT4002 2X	RSINT40026X	RSINT4003 0X	RSINT4003 4X	RSINT4003 8X

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

Les indications revendiquées pour le renouvellement de RESOLUTE INTEGRITY sont celles actuellement prises en charge. Pour rappel, il s'agit du 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).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Dans les lésions à haut risque de resténose, le comparateur revendiqué est les stents ENDEAVOR RESOLUTE (versions antérieures dans la gamme). En cas d'occlusion coronaire totale ou de resténose intrastent de stents nus, le comparateur revendiqué est les stents de la gamme XIENCE (avec polymère non résorbable à élution d'éverolimus) .

RESOLUTE INTEGRITY a reçu un avis favorable pour son inscription sur le LPPR:

- 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 (lésion > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) » en décembre 2010. La prise en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté¹ du 25-08-2011 (Journal Officiel du 31-08-2011);
- pour l'extension des indications aux patients ayant des lésions pluritronculaires en juillet 2011. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 15-02-12 (Journal officiel du 21-02-12);
- pour l'extension des indications aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST SCA ST+) en décembre 2012. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 02-05-13 (Journal officiel du 08-05-13) ;
- pour l'extension des indications à l'occlusion coronaire totale de plus de 72h et à la resténose intrastent clinique de stent nu en juillet 2013. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 03-02-14 (Journal officiel du 07-02-2014).

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 (sur 180 jours avec 85 % de produit libéré à 60 jours),
- Le principe actif le zotarolimus,
- Le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

RESOLUTE INTEGRITY diffère d'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).

¹ Arrêté du 25-08-2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY 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 31-08-2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 29-06-2012]

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

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 37 applicable au 29/08/2014).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

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, 12/07/2011, 18/12/2012 et 09/07/2013, la Commission s'était prononcée dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose ainsi que dans les cas particuliers d'occlusion coronaire totale et de resténose intrastent de stent nu, 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'essai contrôlé randomisé « TWENTE »⁶ à 1 an de suivi (1 391 patients) ;
- le registre « RESOLUTE INTERNATIONAL » jusqu'à 2 ans de suivi⁷ (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. Par ailleurs, la Commission avait rappelé que le renouvellement était conditionné par l'actualisation des données provenant des essais et du registre.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les nouvelles données portent sur les stents de la gamme RESOLUTE. Elles regroupent une analyse poolée⁸ et un essai randomisé ainsi que l'actualisation des données demandées pour le renouvellement d'inscription. L'analyse poolée n'a pas été retenue par la Commission car les données portent sur une analyse en sous-groupe restreinte aux resténoses intrastents ne permettant pas d'apprécier le bénéfice de RESOLUTE INTEGRITY dans l'ensemble des indications revendiquées.

Analyse de l'essai randomisé (cf. résumé tabulé en Annexe)

DUTCH PEERS⁹ est un essai randomisé multicentrique mené aux Pays-Bas en pratique clinique (avec un suivi maximal prévu au protocole d'1 an). L'objectif était d'évaluer la non-infériorité de RESOLUTE INTEGRITY comparé à PROMUS ELEMENT (stent avec polymère non résorbable à élution d'éverolimus). Le critère de jugement principal était l'échec du vaisseau cible, critère composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée à 1 an. Les critères secondaires regroupaient notamment, les décès, les IDM, les revascularisations de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent

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 von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. J Am Coll Cardiol. 2012; 59 :1350-61.

⁷ Medtronic. Plan d'investigation Clinique. Resolute international. Version 1.0. 17 juin 2008.

⁸ Richardt G, Leschke M, Abdel-Wahab M, Toelg R, El-Mawardy M, Serruys PW et al. Clinical outcomes of the Resolute zotarolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: 2-year results from a pooled analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:905-13.

⁹ von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2014;383 (9915):413-23.

selon une définition standardisée¹⁰. Le seuil de non-infériorité pour le critère principal a été fixé à 3,6%. La durée prévue de la bithérapie anti-agrégante était de 12 mois. Au total, 1 811 patients ont été inclus (906 vs 905).

Les résultats disponibles à 1 an de suivi mettent en évidence la non-infériorité de RESOLUTE INTEGRITY (tableau 2). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires à 1 an de suivi y compris les thromboses de stent certaines ou probables (5 vs 8 cas rapportés).

Tableau 2 – Résultats de l'essai randomisé DUTCH PEERS

1 an	RESOLUTE INTEGRITY	PROMUS ELEMENT	Risque [IC ₉₅ %]
4 centres au Pays-Bas	n=906	n=905	
Echec du vaisseau cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	55 (6%)	47 (5 %)	0,88% [-1,24 ;3,01] p noninf=0,006 1,17 [0,80-1,71] p sup>0,05

La principale limite méthodologique de l'essai porte sur la sélection des patients de l'étude par rapport à la population cible suivie dans les centres participants.

Analyse des données de post-inscription

Elles concernent une actualisation des données issues des essais randomisés de non-infériorité RESOLUTE all Comers¹¹ et TWENTE¹² ainsi que les résultats de l'étude observationnelle en cours RESOLUTE INTERNATIONAL¹³. Les données portent sur ENDEAVOR RESOLUTE (stent de génération antérieure à RESOLUTE INTEGRITY).

Pour rappel, *RESOLUTE All COMERS* est un essai randomisé en ouvert menée en Europe et en Israël en pratique courante dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de ENDEAVOR RESOLUTE comparé à XIENCE V. Les patients ont été inclus entre avril 2008 et octobre 2008 (1 140 vs 1 152). Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 3,5 % sur le taux d'échec de la lésion cible à 1 an critère de jugement principal. Ce critère composite regroupait décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Un suivi angiographique programmé à 13 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

TWENTE est un essai mené dans un centre néerlandais en pratique courante à l'exclusion des syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'ENDEAVOR RESOLUTE comparé à XIENCE V. Les patients ont été inclus entre juin 2008 et août 2010 (697 vs 684). Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 4,48 % sur le taux d'échec du vaisseau 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 du vaisseau cible cliniquement documentée. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 12 mois.

¹⁰ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG *et al.* Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.

Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

¹¹ Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW *et al.* 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1617-25.

¹² Sen H, Lam MK, Tandjung K, Basalus MW, de Man FH, Louwerenburg JH *et al.* Clinical outcome following second-generation drug-eluting stent use for off-label versus on-label indications: insights from the two-year outcome of the TWENTE trial. *EuroIntervention*. 2014;10(6):664-71.

¹³ Belardi JA, Widimsky P, Neumann FJ, Mauri L, Albertal M. Real-world safety and effectiveness outcomes of a zotarolimus-eluting stent : final 3-year report of the RESOLUTE international study. *J of Interv Cardiol*. 2013; 26 (5): 515-523

RESOLUTE INTERNATIONAL est une étude prospective menée dans 17 pays en Europe, Inde, Afrique du Sud et Argentine (inclusion entre août 2008 et mars 2009 de 2 349 patients). 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. 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 une définition standardisée¹⁰. D'autres critères secondaires, tels que la mortalité toute cause, la survenue d'infarctus du myocarde, de nouvelle revascularisation étaient également prévus au protocole. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Les suivis à 4 ans pour l'essai RESOLUTE All Comers, à 2 ans pour l'essai TWENTE et à 3 ans pour le registre RESOLUTE INTERNATIONAL sont rapportés dans le tableau 3. Les cas de thromboses certaines ou probables après 1 an dans les essais étaient respectivement de 8 (0,7%) vs 10 (0,9%); 1(0,2%) vs 1(0,2%) ; p>0,05).

Tableau 3 –Résultats des données de post-inscription

Essais randomisés RESOLUTE All Comers et TWENTE

		ENDEAVOR RESOLUTE	XIENCE V	Risque % [IC ₉₅ %] à défaut p
Echec de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	TWENTE à 2 ans	62/529 (11,7%)	55/504 (10,9%)	p>0,05
	All Comers à 4 ans	171/1 121 (15,2 %)	164/1 124 (14,6 %)	0,6 [-2,3;3,6]
Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation vaisseau cible cliniquement documentée)	TWENTE à 2 ans	64/529 (12,1%)	62/504 (12,3 %)	p>0,05
	All Comers à 4 ans	198/1 121 (17,6 %)	192/1 124 (17,1 %)	0,6 [-2,6;3,7]

Etude observationnelle RESOLUTE International

A 3 ans n= 2 349	ENDEAVOR RESOLUTE
Critère composite (décès cardiaque, IDM du vaisseau cible)	161/2 284 (7,0 %)
Décès cardiaques	82/2 284 (3,6 %)
IDM du vaisseau cible	89/2 284 (3,1 %)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	130/2 284 (5,7 %)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	168/2 284 (7,4 %)
Thromboses de stent certaines ou probables après 1 an	6/2 284 (0,3%)

Les résultats de suivi à long terme montrent des résultats cohérents avec ceux observés en pratique courante.

La Commission maintient que les données actualisées portant sur ENDEAVOR RESOLUTE sont extrapolables au stent RESOLUTE INTEGRITY.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis septembre 2007 et jusqu'au 30 avril 2014, le nombre d'unités d'endoprothèses de la gamme distribuées en Europe est estimé à [REDACTED]. Sur cette même période, [REDACTED] incidents de matériovigilance ont été rapportés pour les endoprothèses.

Ces signalements étaient les suivants : [REDACTED] échecs d'implantation ; [REDACTED] difficultés de déploiement, [REDACTED] déplacements de l'endoprothèse ; [REDACTED] fuite du ballonnet ; [REDACTED] difficultés au dégonflage du ballonnet ; [REDACTED] détachements de composant ; [REDACTED] occlusions ; [REDACTED] ruptures du ballonnet ; [REDACTED] difficultés de retrait, [REDACTED] difficulté de positionnement ; [REDACTED] apposition incomplète de l'endoprothèse ; [REDACTED] système de pose endommagé ; [REDACTED] présence d'un composant additionnel au dispositif.

Les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans les traitements des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose, de l'occlusion coronaire totale ainsi que de la resténose intrastent de stent nu.

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 pronostic¹⁴. 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 optimal¹⁴.

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 sublinguale¹⁴.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostique (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).

¹⁴ 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]

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^{15,16}.

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^{15, 16}.

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 coronaire¹⁶. 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 2007¹⁷ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁸, 2011¹⁹ et 2012²⁰.

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)¹⁷.

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 ballonnet¹⁷.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁷.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{17, 20}.

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

¹⁵ 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]

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹⁷ 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]

¹⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁹ 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.

²⁰ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{17, 20}.

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^{18, 19}.

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^{19, 21}.

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^{17, 19}.

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 lésionnelles²².

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 avec polymère non érodable de 1^{ière} génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE); ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, gamme TAXUS et gamme XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²³, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

²¹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

²² HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 06-06-2013]

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]

²³ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- 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 avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) 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 avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- 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 avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE 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). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

Dans les autres situations, 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.

La Commission estime que les stents RESOLUTE INTEGRITY ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives et dans certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation (l'occlusion coronaire totale de plus de 72h et la première resténose intrastent de stent nu).

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans les indications 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 patients**

diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

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 français²⁴ 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 ans²⁵. 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 études²² 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.

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 zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY a un intérêt de santé publique.

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

²⁴ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁵ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 :22-41

resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

□ 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 élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).

□ Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

□ Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

-Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions avec 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 coronaires à libération de principe actif.

05 *ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU*

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 mois²⁶.

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:

²⁶ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

-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.

06 *AMELIORATION DU SERVICE RENDU*

06.1 COMPARATEUR(S) RETENU(S)

Dans les lésions à haut risque de resténose y compris les lésions pluritronculaires, le comparateur retenu est les stents ENDEAVOR RESOLUTE (versions antérieures dans la gamme). En cas d'occlusion coronaire totale ou de resténose intrastent de stents nus, le comparateur retenu est les autres stents actifs pris en charge.

06.2 NIVEAU(X) D'ASR

Dans les 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 < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux stents ENDEAVOR RESOLUTE.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

-Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux stents ENDEAVOR RESOLUTE.

-Dans l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

-Dans la première resténose intra-stent clinique de stent nu, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

07 *CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION*

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations²⁷.

²⁷ 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.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

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). Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les atteintes lésionnelles ou cliniques définies par les indications pour le renouvellement de la prise en charge.

Environ 50 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation de stent actif²². Compte tenu du nombre d'angioplastie en France en 2013, de l'ordre de 66 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif.

La population cible susceptible de recevoir un stent RESOLUTE INTEGRITY est estimée à 66 000 patients par an.

2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12_2011vd_valide_cnedimtssl.doc [consulté le 05-06-2013]

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude DUTCH PEERS (Durable polymer-based sTent Challenge of Promus ElemEnt versus ReSolute integrity) von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2014 Feb 1;383(9915):413-23
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de novembre 2010 à mai 2012. Suivi à 1 an prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer, en pratique clinique, l'efficacité et la sécurité de RESOLUTE INTEGRITY à PROMUS ELEMENT à 1 an de suivi.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant un angor stable chronique ou syndrome coronarien aigu avec des lésions de novo ou resténosées des artères natives ou non sans restriction sur la longueur des lésions, la diamètre du vaisseau de référence, le nombre de lésions ou de vaisseaux cibles. <u>Critères de non-inclusion</u> Hypersensibilité au traitement anti-agrégant ou au composant du stent, angioplastie dans les 48h avant l'inclusion, chirurgie programmée dans les 6 mois, espérance de vie de moins d'1 an, participation à une autre étude du même type, grossesse.
Cadre et lieu de l'étude	4 centres aux Pays-Bas (Thoraxcentrum)
Produits étudiés	Stent enrobé de zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY) <i>versus</i> stent enrobé d'éverolimus (PROMUS ELEMENT) Diamètre de stent : de 2,25 à 4,0 mm Longueur de stent : de 8 à 38 mm
Critère de jugement principal	Echec du vaisseau cible à 1 an composé des critères suivants : décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) du vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère de jugement principal évalué à l'hôpital Critères cliniques évalués à l'hôpital et à 1 an: – Echec de la lésion cible : décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; – Critère composite orienté patient : décès toute cause, IDM (avec ou sans onde Q), toute revascularisation; – Evénements cardiaques majeurs: décès toute cause, IDM (avec et sans onde Q), pontage coronarien urgent, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée; – Décès (toute cause et de cause cardiaque); – IDM (avec ou sans onde Q) ; – Revascularisations (lésion cible, vaisseau cible) ; – Thromboses de stent (définition Academic Research Consortium ²⁸)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 1 788 patients pour atteindre une puissance de 80 % et une erreur de type I à 0,05 avec une prévision de 3 % de perdus de vue.
Méthode de randomisation	Renseignée : allocation informatique par bloc
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> Analyse en Intention de traiter Test de non infériorité unilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère principal est inférieure à 3,6 %. Si la non-infériorité est démontrée, une recherche de la supériorité est menée. <u>Critères secondaires :</u>

²⁸ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

	La supériorité est directement recherchée.			
	Analyses en sous groupes : non prévues au protocole			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	1 811 patients inclus (2 371 lésions) dont 906 (1 205 lésions) dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY, 905 (1 166 lésions) dans le groupe PROMUS ELEMENT 1 patient dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY a retiré son consentement 1 jour après la randomisation.			
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 1 an Suivi clinique ou à défaut par téléphone avec questionnaire médical			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients			
		RESOLUTE INTEGRITY (N=906)	PROMUS ELEMENT (N=905)	NS
	Age (ans)	64,0 [56-72]	65,0 [57-72]	
	Diabète	167 (18,0 %)	157 (17,0 %)	
	Antécédents			
	Infarctus du myocarde (IDM)	207 (23,0 %)	190 (21,0 %)	
	Pontage	84 (9,0 %)	89 (10,0 %)	
	Revascularisation	182 (20,0 %)	167 (18,0 %)	
	Syndrome coronaire aigu	534 (59,0%)	528 (58,0%)	
	Une seule lésion traitée	668 (74,0 %)	688 (76 %)	
	Lésions <i>de novo</i> seulement	644 (92,4 %)	643 (92,7 %)	
	Au moins 1 lésion <2,75 mm	551 (61,0 %)	517 (57,0 %)	
	Au moins 1 lésion >27mm	161 (18,0 %)	157 (17,0 %)	
	Au moins 1 lésion de bifurcation	244 (27,0 %)	221 (24,0 %)	
	Au moins 1 resténose intrastent	27 (3,0 %)	28 (3,0 %)	
	Au moins 1 occlusion chronique totale	38 (4,0 %)	38 (4,0 %)	
	Caractéristiques lésionnelles			
		RESOLUTE INTEGRITY (N=1 205)	PROMUS ELEMENT (N=1 166)	NS
	Longueur de la lésion (mm)	13,63 [9,58-20,41]	13,46 [9,56-20,68]	
	Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,64 [2,25-3,06]	2,66 [2,27-3,07]	
	Nombre stents par patient	1,80 ± 1,08	1,76 ± 1,10	
	Nombre stents par lésion	1,35 ± 0,68	1,36 ± 0,70	
	Suite à l'intervention → prescription bithérapie anti-agrégante pour 12 mois			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an	RESOLUTE INTEGRITY N=905	PROMUS ELEMENT N=905	Risque [IC 95%]
	Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté)	55 (6 %)	47 (5 %)	RA 0,88% [-1,24 ;3,01] p non inf=0,006 Limite sup IC =2,69% RR=1,17 [0,80-1,71] p sup>0,05

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires				
	<i>1 an</i>	RESOLUTE INTEGRITY N=905	PROMUS ELEMENT N=905	Risque relatif [IC 95%]
	Echec de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	51 (6%)	41 (5%)	1,24 [0,83-1,86]
	Critère composite orienté patient (décès toute cause, IDM, toute revascularisation)	84 (9%)	72 (8%)	1,17 [0,86-1,58]
	Événements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	58 (6%)	44 (5%)	1,32 [0,90-1,93]
	Décès toute cause	22 (2%)	12 (1%)	1,83 [0,91-3,68]
	Décès de causes cardiaques	15 (2%)	10 (1%)	1,50 [0,67-3,32]
	IDM en lien avec vaisseau cible	20 (2%)	12 (1%)	1,67 [0,82-3,39]
	Décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible	34 (4%)	22 (2%)	1,55 [0,91-2,62]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	20 (2%)	20 (2%)	1,0 [0,54-1,85]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	24 (3%)	26 (3%)	0,92 [0,53-1,60]
	Thromboses de stent probable ou certaine	5 (1%)	8 (1%)	0,63 [0,21-1,90]
Commentaires	Sponsors Medtronic et Boston (collecte et analyse des données par un comité indépendant) Sélection à partir de 3 958 patients ayant eu une angioplastie avec pose de stents actifs dans les 4 centres de l'étude durant la période d'inclusion, pour 1 413 patients les raisons de leur inéligibilité à l'étude ne sont pas explicitées. Recueil des données sur la déformation de stent (de type distorsion ou raccourcissement du stent implanté dans l'axe longitudinal après déploiement initial réussi) Traitement de la bithérapie anti-agrégante non détaillé Choix du seuil de non-infériorité non explicité par rapport au bénéfice attendu du comparateur			