

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 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 3)

Indications retenues :	Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). La première resténose de stent actif est un cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale.
Service attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	- stents de la gamme XIENCE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Données analysées :	Aucune donnée spécifique au stent RESOLUTE INTEGRITY n'a été fournie. Les données fournies portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme). Elles regroupent une analyse poolée de données en sous-groupe issues de l'essai randomisé de non-infériorité RESOLUTE all COMERS mené chez des patients tout venant et du registre en vie réelle RESOLUTE International. La Commission juge les données fournies extrapolables au stent RESOLUTE INTEGRITY.
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 maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Le stent RESOLUTE INTEGRITY doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment par la Commission (actualisation des données fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats)
Population cible :	Au maximum 6 000 patients par an

Avis 1 définitif

Pour rappel, l'indication retenue complète les indications actuellement prises en charge mentionnées ci-dessous :

-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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

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

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification d'inscription concerne l'extension d'indication à la resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm de longueur.

01.4 COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les stents de la gamme XIENCE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents de la gamme RESOLUTE INTEGRITY ont été évalués pour la première fois par la Commission en décembre 2010 et ont reçu un avis favorable dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose des artères coronaires natives. Leur prise en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêt¹ du 25-08-2011 (Journal Officiel du 31-08-2011).

Depuis 2010, la Commission a donné un avis favorable concernant :

- l'extension des indications des stents RESOLUTE INTEGRITY aux patients ayant des lésions pluritronculaires à haut risque de resténose en juillet 2011. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêt du 15-02-12 (Journal officiel du 21-02-12) ;

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 25-11-2014]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

- la levée d'exclusion à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h en décembre 2012 (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST). La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 02-05-13 (Journal officiel du 08-05-13) ;
- 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 non érodables 2 polymères hydrophiles et 1 hydrophobe recouvrant la plate-forme et permettant la libération progressive du principe actif sur 180 jours (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).

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 31 applicable au 9/01/2013).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre 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]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

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 de l'occlusion coronaire totale et de la resténose intrastent de stent nu, sur la base des éléments suivants :

- l'essai contrôlé randomisé « RESOLUTE ALL COMERS » à 1⁴ 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.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les données disponibles portent sur ENDEAVOR RESOLUTE, première génération dans la gamme des stents RESOLUTE. Aucune donnée spécifique à RESOLUTE INTEGRITY n'a été fournie dans la resténose de stent actif.

Une analyse poolée de Richardt *et al.*⁸ est fournie, elle regroupe les données disponibles sur les patients ayant été traités par un stent ENDEAVOR RESOLUTE pour une resténose intrastent. L'objectif de l'étude de Richardt *et al.* était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ENDEAVOR RESOLUTE utilisé dans le traitement d'une resténose intrastent dans une population de patients non sélectionnée. La période de suivi était de 2 ans. Une analyse complémentaire en fonction du type de resténose d'un stent nu ou actif a été menée.

Ces données sont issues de l'essai multicentrique de non-infériorité « RESOLUTE all COMERS » ainsi que du registre « RESOLUTE INTERNATIONAL ». Pour rappel :

- l'essai multicentrique RESOLUTE ALL COMERS concernait au total 2 292 patients tout venant. Le critère de jugement principal de l'essai était le taux d'échec sur la lésion cible déjà traitée à 1 an (regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - seuil de non-infériorité fixée à 3,5%). A 2 ans, la non-infériorité entre ENDEAVOR RESOLUTE et XIENCE V a été maintenue sur la population totale de l'essai (126/1 121 (11,2 %) vs 121/1 128 (10,7 %), OR 1,05 [0,81-1,37]).

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., Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE *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-Mawardi 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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

- le registre RESOLUTE INTERNATIONAL prospectif multicentrique menée dans 17 pays en Europe, Inde, Afrique du Sud et Argentine 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 (suivi de 3 ans prévu au protocole). 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. Ce dernier était de 98/2 299 (4,3%) dans la population totale des 2 349 patients inclus. Concernant les thromboses de stent certaines ou probables, 20 cas étaient rapportés dont 3 après 30 jours.

Dans l'analyse poolée de Richardt *et al.*, le sous-groupe traité pour une resténose intrastent concernait 281 patients avec 361 lésions (91 patients issus de l'essai randomisé et 190 patients issus du registre). L'analyse porte sur 272 patients car pour 9 patients, le type de stent ayant fait l'objet d'une resténose n'était pas connu. L'âge moyen du sous-groupe était de 65,3±10,3 ans, 87 (31%) étaient diabétiques et 133 (46,7%) avaient un syndrome coronaire aigu (longueur moyenne de lésion traitée 18,0 ± 12,9 mm et diamètre moyen du vaisseau de référence 3,2±0,5 mm). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 –Résultats de l'analyse poolée de Richardt *et al.* chez les patients traités par un stent ENDEAVOR RESOLUTE pour une resténose intrastent de stent nu ou de stent actif.

Sous-groupes de l'essai RESOLUTE all comers et du registre RESOLUTE international	Resténose intrastent	
A 2 ans	stent nu (n=199)	stent actif (n=73)
Echec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation lésion cible cliniquement documentée)	33/192 (17,2%)	13/69 (18,8%)
Décès cardiaques et IDM en lien avec le vaisseau cible	10/192 (5,2%)	3/69 (4,3%)
Décès cardiaques	6/192 (3,1 %)	2/69 (2,9 %)
IDM en lien avec le vaisseau cible	10/192 (5,2%)	3/69 (4,3%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	24/192 (12,5%)	9/69 (13,0%)
Thromboses intrastent certaines ou probables	6/192 (3,1%)	1/69 (1,4%)
Thromboses intrastent certaines ou probables >1 an	1/192	0/69

Les résultats dans le sous-groupe de patients traités pour une resténose de stent actif sont concordants avec ceux obtenus de la littérature dans la resténose intrastent de stent actif.

Les limites de l'analyse poolée porte sur la comparaison indirecte à partir de données poolées provenant d'un essai et d'un registre).

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.

En acceptant l'extrapolation des données portant sur ENDEAVOR RESOLUTE au bénéfice du stent RESOLUTE INTEGRITY, la Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans le traitement de la resténose intrastent de stent actif.

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.

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs dans l'insuffisance coronaire diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles⁹.

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^{ère} génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ; 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-chirurgicale¹⁰, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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^{ère} génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY), 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.

⁹HAS. 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]

¹⁰ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

- 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 le stent RESOLUTE INTEGRITY a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la première resténose intrastent clinique de stent actif.

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 le traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (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. La resténose intrastent de stent actif est une atteinte lésionnelle à haut risque de resténose dont les facteurs de risque prédictifs sont clinique (présence d'un diabète) mais peuvent être également lésionnelles (lésions très longues ou de petit diamètre, lésions complexes).

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹¹ 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 ans¹². 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).

Concernant les données disponibles dans la resténose de stent actif, les essais en population non sélectionnée rapportent un taux de nouvelle revascularisation de la lésion cible après pose

¹¹ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹² Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

de stent actif compris au maximum entre 2,89 et 5,59 pour 100 patients-années selon la génération de stent actif concernée¹³.

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³ 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.

Le stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de RESOLUTE INTEGRITY est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur.

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 mois¹⁴.

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

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

¹³ Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan E *et al.* Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ 2013; 347: 3-20.

¹⁴ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.

-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 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les stents de la gamme XIENCE.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V).

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le stent RESOLUTE INTEGRITY doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment par la Commission (actualisation des données fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations¹⁵ avec communication annuelle des résultats).

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, au maximum 6 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif après une resténose intrastent de stent actif sans connaître la part des lésions de plus de 10 mm de longueur.

La population cible susceptible de recevoir un stent RESOLUTE INTEGRITY dans la resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm est au maximum de 6 000 patients par an. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de RESOLUTE INTEGRITY représentant 66 000 patients par an¹⁶. Ainsi, la population cible susceptible de recevoir un stent RESOLUTE INTEGRITY dans l'ensemble des indications retenues par la Commission est de l'ordre de 75 000 patients par an.

¹⁵ HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDIMTS. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12_2011vd_valide_cnedimts.doc [consulté le 05-06-2013]

¹⁶ Avis du 09-07-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé relatif concernant RESOLUTE INTEGRITY. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_\(4474\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_(4474)_avis.pdf) [consulté le 26-11-14]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels.