

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 16/05/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 30/05/2017.

CONCLUSIONS

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

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. 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 médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
 - Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
 - 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)

	• 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) – 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 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 Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX dans les indications retenues ; – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle de RESOLUTE ONYX (15/09/2019)

Données analysées :	Les données disponibles dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE, stent de génération antérieure à RESOLUTE ONYX. Les données soutenant la demande sont : – l’essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé ISAR LEFT MAIN 2, – les résultats à 5 ans de l’essai contrôlé randomisé RESOLUTE ALL-COMERS avec une analyse du sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé, – l’essai de non-infériorité, monocentrique, randomisé, TWENTE. La Commission juge les données fournies extrapolables au stent RESOLUTE ONYX.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA/SR : 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 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 mois. – 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 conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises pour pouvoir estimer les patients ayant une sténose du tronc commun gauche susceptibles de recevoir un stent actif. La population cible est de l'ordre de 75 000 patients par an pour l'ensemble des indications retenues.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).
La modification des conditions d'inscription porte sur une extension d'indication.

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

		Diamètre (mm)					
		2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
Longueur (mm)	8	RONYX22508X	RONYX25008X	RONYX27508X	RONYX30008X	RONYX35008X	RONYX40008X
	12	RONYX22512X	RONYX25012X	RONYX27512X	RONYX30012X	RONYX35012X	RONYX40012X
	15	RONYX22515X	RONYX25015X	RONYX27515X	RONYX30015X	RONYX35015X	RONYX40015X
	18	RONYX22518X	RONYX25018X	RONYX27518X	RONYX30018X	RONYX35018X	RONYX40018X
	22	RONYX22522X	RONYX25022X	RONYX27522X	RONYX30022X	RONYX35022X	RONYX40022X
	26	RONYX22526X	RONYX25026X	RONYX27526X	RONYX30026X	RONYX35026X	RONYX40026X
	30	RONYX22530X	RONYX25030X	RONYX27530X	RONYX30030X	RONYX35030X	RONYX40030X
	34	RONYX22534X	RONYX25034X	RONYX27534X	RONYX30034X	RONYX35034X	RONYX40034X
	38	RONYX22538X	RONYX25038X	RONYX27538X	RONYX30038X	RONYX35038X	RONYX40038X

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. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'extension d'indication au traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie ne pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur proposé est le pontage aorto-coronaire pour les patients à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le compareur est l'absence d'alternatives).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

RESOLUTE ONYX a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 05/11/2015 (Journal Officiel du 13/11/2015) : Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE ONYX (codes LPP : 3127050, 3115181, 3136450, 3121075, 3160626, 3122689).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Angleterre.

03.2. DESCRIPTION

Le stent RESOLUTE ONYX 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, deux polymères non érodables hydrophiles et un polymère hydrophobe recouvrant la plate-forme en totalité et permettant la libération progressive du principe actif ;
- le principe actif le zotarolimus ;
- le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

RESOLUTE ONYX diffère de RESOLUTE INTEGRITY (stents de génération antérieure dans la gamme) par la plate-forme métallique dans sa composition et son design ainsi que par le système de pose :

- la plate-forme : diminution de taille de la maille et amélioration de la radio-opacité en modifiant la composition de la plate-forme cœur en platine-iridium en son centre par rapport à la plate-forme de RESOLUTE INTEGRITY dernière génération dans la gamme (plate-forme INTEGRITY- Société MEDTRONIC).
- le système de pose : modification de la composition du corps du cathéter et des marqueurs radio-opaques.

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 vs DRIVER pour ENDEAVOR RESOLUTE. 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.

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (160 µg/cm²) sont identiques pour tous les stents de la gamme RESOLUTE.

¹ Avis de la Commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement) HAS ; 2015 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4774_RESOLUTE%20ONYX_27_janvier_2015_\(4774\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4774_RESOLUTE%20ONYX_27_janvier_2015_(4774)_avis.pdf)

² Arrêté du 05/11/2015 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre Ier 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 13/11/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/03/2017]

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

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

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

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

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret³ 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 46.5 applicable au 03/05/2017).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

³ Arrêté 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 14-03-2017]

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 14-03-2017]

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 14-03-2017]

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Sur la base des données disponibles portant sur les générations antérieures dans la gamme, la Commission avait accordé le 27/01/2015¹ un avis favorable à RESOLUTE ONYX (service attendu suffisant, ASA de niveau V par rapport à RESOLUTE INTEGRITY) 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 et de stent actif. Le stent RESOLUTE ONYX correspondant à une évolution du stent RESOLUTE INTEGRITY, version antérieure dans la gamme, la Commission avait jugé que les données étaient extrapolables au stent RESOLUTE ONYX.

Les sténoses du tronc commun gauche non protégé étaient exclues de la prise en charge.

04.1.1.2. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les données disponibles dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche portent sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE, stent de génération antérieure à RESOLUTE ONYX.

Les données soutenant la demande sont :

- l'essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé ISAR LEFT MAIN 2⁴ ;
- les résultats à 5 ans de l'essai contrôlé randomisé RESOLUTE ALL-COMERS⁵ avec une analyse du sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé ;
- l'essai de non-infériorité, monocentrique, randomisé, TWENTE⁶;
- l'étude de Sen et al. 2015⁷ présentant une analyse à 2 ans de suivi du sous-groupe de patients complexes de l'étude TWENTE⁶. Cette étude n'est pas retenue en raison de l'absence d'analyse spécifique des patients ayant une sténose du tronc commun gauche ;
- l'étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée RESOLUTE CHINA RCT⁸. Cette étude n'est pas retenue en raison de l'inclusion de 5 patients dans le sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé (inclusion de 400 patients dans l'étude).

⁴ Mehili J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel Wahab M et al. Zotarolimus versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2013 Décembre 3;62(22):2075-2082

⁵ Iqbal J, Serruys PW, Silber S, Kelbaek H, Richardt G, Morel MA et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. Circ Cardiovasc Interv. 2015 Jun;8(6):e002230.

Medtronic. Clinical Study Report 60 months Follow-up. RESOLUTE All-comers. Version 1.0. 15 septembre 2014

⁶ von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, S el 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 :1350-1361.

⁷ Sen H, Kai Lam M, Tandjung K, Löwik M, Stoei M et al. Complex Patients Treated With Zotarolimus-Eluting Resolute and Everolimus-Eluting Xience V Stents in the Randomized TWENTE Trial: Comparison of 2-Year Clinical Outcome. Catheter Cardiovasc Interv. 85 :74-81 2015

⁸ Xu B, Yang Y, Yuan Z, Du Z, Wong SC, Généreux P et al. Zotarolimus - and paclitaxel-eluting stents in an all-comer population in China: the RESOLUTE China randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013 Jul;6(7):664-670

Medtronic Clinical Study report 3 Year Follow-up. RESOLUTE CHINA RCT. Version 1.0 19 avril 2015.

Essai ISAR LEFT MAIN 2⁴

Il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, de non-infériorité, en ouvert, mené en Europe et non sponsorisé par les firmes concernées. Son objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent au zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE au stent à l'évérolimus XIENCE V dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir des symptômes d'ischémie ou la preuve d'une ischémie myocardique avec une sténose *de novo* de plus de 50% localisée dans le tronc commun gauche. Les patients ont été inclus entre décembre 2007 et septembre 2011. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 9 % sur le critère de jugement principal (critère composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Le critère de jugement secondaire était les thromboses de stent certaines ou probables. La durée de la bithérapie anti-agrégante était de 12 mois.

Au total, 650 patients ont été inclus dans l'essai. Les résultats montraient à 12 mois de suivi une non-infériorité du stent au zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE) comparé au stent à l'évérolimus (XIENCE V) (limite supérieure de l'IC_[95%] 8%; $p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$. En supériorité, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes (tableau 2). Les limites de cet essai sont l'absence de résultats fournis en per protocole et d'argumentaire sur le choix du seuil de non-infériorité.

Tableau 2 – Résultats de l'essai randomisé ISAR LEFT MAIN 2 dans la sténose du tronc commun gauche non protégé

12 mois	ENDEAVOR RESOLUTE n=324	XIENCE n=326	Risque relatif [IC_{95 %}]
Critère composite (décès toute cause, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) (n,%)	56 (17,5 %)	46 (14,3%)	0,79 [0,54-1,18]

Résultats à 5 ans de suivi de l'essai contrôlé randomisé RESOLUTE ALL-COMERS⁵ avec une analyse du sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé

Méthode

Il s'agit d'une analyse à 5 ans de suivi des patients de l'essai RESOLUTE ALL COMERS avec une analyse du sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé.

RESOLUTE ALL COMERS était un essai de non-infériorité, randomisé, en ouvert, mené dans 17 centres en Europe et en Israël (inclusion entre avril 2008 et octobre 2008).

L'objectif était de comparer, en pratique clinique, ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE chez des patients ayant eu une angioplastie. Ont été inclus les patients ayant un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu et au moins une lésion coronaire (sténose coronaire $\geq 50\%$ et de diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 mm et 4,0 mm), sans restriction sur le nombre de vaisseaux ou de lésions traités, la longueur de la lésion ou le nombre de stents implantés.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an combinant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées.

A 1 an de suivi, le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible obtenu avec ENDEAVOR RESOLUTE était non-inférieur à celui obtenu avec XIENCE (92/1 119 (8,2%) vs 94/1 126 (8,3 %) avec une différence absolue de -0,1% [-2,4% ; 2,2%] ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,001$).

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

Résultats

Sur les 2 292 patients inclus dans l'essai RESOLUTE ALL COMERS, 2 256 patients ont complété le suivi à 5 ans :

- 1 123/1 140 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE,
- 1 133/1 152 dans le groupe XIENCE.

■ patients ont été traités pour une sténose du tronc commun gauche :

- ■ dans le bras ENDEAVOR RESOLUTE (■ lésions),
- ■ dans le bras XIENCE (■ lésions).

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Population totale			Tronc commun gauche	
	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 140)	XIENCE V (N=1 152)	p	ENDEAVOR RESOLUTE (N=■)	XIENCE V (N=■)
Age (moy±sd ; ans)	64,4±10,9	64,2±10,8	NS	■	■
Diabète n(%)	268/1 140 (23,5 %)	270 (23,4 %)	NS	■	■
Antécédents n(%)					
Infarctus du myocarde (IDM)	323/1 122 (28,8 %)	341/1 120 (30,4 %)	NS	■	■
Pontage	114/1 140 (10,0 %)	110/1 152 (9,5 %)	NS	■	■
Revascularisation	363/1140 (31,8 %)	370/1 152 (32,1 %)	NS	■	■
Syndrome coronaire aigu < 72h n(%)	551/1140 (48,3 %)	550/1 152 (47,7 %)	NS	■	■
Atteinte pluritronculaire n(%)	666/1140 (58,4 %)	682/1 152 (59,2 %)	NS	■	■
Lésions de petit diamètre n(%)	652/962 (67,8 %)	656/973 (67,4 %)	NS	■	■
Lésions longues n(%)	175/962 (18,2 %)	206/973 (21,2 %)	NS	■	■
Pose de stent de l'étude n(%)	1 117/1 140 (98,0 %)	1 116/1 152 (96,9 %)	NS	■	■
Lésions de greffon n(%)	28/1140 (2,5 %)	28/1 152 (2,4 %)	NS	■	■
Occlusion totale n(%)	184/1 127 (16,3 %)	197/1 145 (17,2 %)	NS	■	■
Lésions de bifurcation n(%)	190/1 126 (16,9 %)	202/1 139 (17,7 %)	NS	■	■
Resténose intrastent n(%)	91/1 126 (8,1 %)	91/1 139 (8,0 %)	NS	■	■

Les caractéristiques des lésions sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Population totale			Tronc commun gauche	
	ENDEAVOR RESOLUTE (Nbre de lésions=1 661)	XIENCE V (Nbre de lésions =1 705)	p	ENDEAVOR RESOLUTE (Nbre de lésions =■)	XIENCE V (Nbre de lésions =■)
Score SYNTAX (moy±sd)	14,8 ± 9,3	14,6 ± 9,2	NS	■	■
Nombre lésions traitées par patient (moy±sd)	1,46 ± 0,73	1,48 ± 0,77	NS	■	■
Nombre stents par patient (moy±sd)	1,90 ± 1,21	2,02 ± 1,34	0,02	■	■

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

Les principaux résultats cliniques de l'essai RESOLUTE ALL COMERS avec les résultats du le sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche sont présentés dans le tableau ci-dessous :

		Population totale			Tronc commun gauche	
		ENDEAVOR RESOLUTE N=1 140	XIENCE V N=1 152	p	ENDEAVOR RESOLUTE N=■	XIENCE V N=■
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	1 an	8,2 % (92/1 119)	8,3 % (94/1 126)	-0,1 [-2,4 ; 2,2] p _{non inf} =0,01	■	■
	5 ans	17,0% (191/1 123)	16,2% (183/1 133)	NS	■	■
Evénements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) n(%)	1 an	8,6% (97/1 132)	9,8% (112/1 142)	NS	■	■
	5 ans	21,9% (246/1 123)	21,6% (245/1 133)	NS	■	■
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) n(%)	1 an	8,9% (101/1 132)	9,7% (111/1 142)	NS	■	■
	5 ans	20,0% (225/1 123)	19,1% (216/1 133)	NS	■	■
Critère composite orienté patient (décès toute cause, IDM, toute revascularisation) n(%)	1 an	14,4% (163/1 132)	14,7% (168/1 142)	NS	■	■
	5 ans	35,3% (396/1 123)	32% (363/1 133)	NS	■	■
Décès de causes cardiaques n(%)	1 an	1,3% (15/1 132)	1,7% (19/1 142)	NS	■	■
	5 ans	6,5% (73/1 123)	5,7% (65/1 133)	NS	■	■
IDM en lien avec vaisseau cible n(%)	1 an	4,2% (48/1 132)	4,2% (48/1 142)	NS	■	■
	5 ans	5,7% (64/1 123)	5,7 % (65/1133)	NS	■	■
Décès cardiaques ou IDM en lien avec vaisseau cible n(%)	1 an	5,3% (60/1 132)	5,5% (63/1 142)	NS	■	■
	5 ans	11,5% (129/1123)	10,6% (120/1133)	NS	■	■
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée n(%)	1 an	3,9% (44/1132)	3,4% (39/1142)	NS	■	■
	5 ans	7,8% (88/1123)	7,1% (81/1133)	NS	■	■
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée n(%)	1 an	4,9% (55/1132)	4,8% (55/1142)	NS	■	■
	5 ans	11,4% (128/1123)	10,9% (123/1133)	NS	■	■
Thromboses de stent probables ou certaines n(%)	1 an	1,6% (18/1119)	0,7% (8/1126)	NS	■	■
	5 ans	2,4% (27/1123)	1,7% (19/1133)	NS	■	■

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

Essai TWENTE⁶

Il s'agit d'un essai de non-infériorité, randomisé, en simple aveugle, mené dans un centre néerlandais et sponsorisé par les firmes concernées avec un suivi prévu d'un an (inclusion entre juin 2008 et août 2010).

L'objectif de l'essai était de comparer, en pratique clinique, l'efficacité et la sécurité d'ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V à 1 an de suivi. Ont été inclus les patients ayant un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST sans restriction sur les lésions.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible à 1 an combinant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées.

Résultats

Au total, 1 391 patients ont été randomisés dans l'étude TWENTE :

- 697 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE
- 694 dans le groupe XIENCE V

A 1 an de suivi, le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible obtenu avec ENDEAVOR RESOLUTE était non-inférieur à celui obtenu avec XIENCE V avec une différence absolue de 0,1% [-2,8% ; 3,0%] ($p_{\text{non-infériorité}} = 0,001$).

Tableau 3 Résultats inhérents au critère de jugement principal de l'essai contrôlé randomisé TWENTE

1 an	ENDEAVOR RESOLUTE N=697 1 080 lésions	XIENCE V N=694 1 036 lésions	Risque absolu % [IC 95%]
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté) n(%)	57/695 (8,2 %)	56/692 (8,1 %)	0,1 [-2,8 ;3,0] $p_{\text{non inf}}=0,001$ Limite supérieure IC =2,53%<4,48% $p_{\text{sup}}>0,05$

Une analyse en sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche a été réalisée à titre exploratoire.

Cinquante-quatre patients ayant une sténose du tronc commun gauche ont été inclus dans l'essai TWENTE et cinquante-deux patients ont été traités dans cette indication.

Les résultats inhérents au sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Sous-groupe : Tronc commun gauche 1 an	ENDEAVOR RESOLUTE N=26	XIENCE V N=26	Risque absolu [IC 95%]
Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documenté) n(%)	3/26 (11,5 %)	3/26 (11,5 %)	1,00 [0,22;4,51] p=NS

04.1.1.3. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée spécifique au stent RESOLUTE ONYX n'est fournie.

04.1.1.4. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur un total de [REDACTED] endoprothèses coronaires RESOLUTE ONYX commercialisées en Europe. Sur la période allant de la commercialisation du stent RESOLUTE ONYX (septembre 2014) jusqu'au 31 octobre 2016, [REDACTED] événements indésirables ont été rapportés.

Les typologies d'événements sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Typologies d'événements	Nombre
Déplacement de l'endoprothèse	32
Déformation du stent au moment du positionnement	30
Déformation du stent	7
Fuite	3
Rupture du ballonnet	3
Détachement d'un composant	2
Décès	1
Déformation de cathéter	1
Difficulté lors du gonflage du ballonnet	1
Difficulté lors du dégonflage du ballonnet	1
Le diamètre ou la longueur du stent est apparu plus court ou plus long que ce qui avait été anticipé	1
Resténose	1

En acceptant l'extrapolation des données portant sur ENDEAVOR RESOLUTE au bénéfice du stent RESOLUTE ONYX, la Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁹. 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 optimal⁹.

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 sublinguale⁹.

- Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

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

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

○ **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^{10,11}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation

⁹ 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]

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

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^{10,8}.

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 coronaire⁸. 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).

○ **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹² et de la société européenne de cardiologie en 2007¹³, 2011¹⁴ et 2012¹⁵.

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)¹².

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 ballonnet¹².

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹².

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^{12,15}.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{12,15}.

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,

¹² 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]

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁴ 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.

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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^{13,14}.

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^{14,16}.

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^{12,11}.

○ **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 lésionnelles¹⁷.

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 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, SYNERGY, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8, BIOFREEDOM). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA, SYNERGY, ULTIMASTER, COROFLEX ISAR.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁸, 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 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE,

¹⁶ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁷ 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
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 22/03/2017]

¹⁸ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY, ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, BIOFREEDOM) 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 PROMUS, XIENCE, le stent RESOLUTE ONYX ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) 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 des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA et SYNERGY 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 des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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 ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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.

Au vu des données, la Commission estime que RESOLUTE ONYX a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée à au traitement de la sténose du tronc commun gauche.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX dans la prise en charge des sténoses du tronc commun gauche.

Au vu des conclusions déjà prononcées dans son avis du 27/01/2015, la commission retient désormais pour RESOLUTE ONYX 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).
- 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 la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.

- 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)
 - 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)
- 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 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

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁹ 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 ans²⁰. 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 études²¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au

¹⁹ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁰ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

²¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 22/03/2017]

pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Dans ce contexte, RESOLUTE ONYX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de RESOLUTE ONYX est suffisant pour la modification des conditions 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 la sténose du tronc commun gauche non protégé.

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et rappelle que la totalité des indications de RESOLUTE ONYX sont les suivantes :

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

-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 la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

▪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).

▪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).

- 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 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 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS 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 mois²².

- 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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

La Commission constate qu'elle ne dispose d'aucune donnée spécifique au stent RESOLUTE ONYX. Les données disponibles portent sur ENDEAVOR RESOLUTE (version antérieure dans la gamme) et comparent ce dispositif à une autre endoprothèse enrobée d'éverolimus qui est par ailleurs déjà prise en charge dans les indications revendiquées.

La Commission retient donc comme comparateurs « les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées » au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles démontrent la non-infériorité d'une version antérieure de RESOLUTE ONYX par rapport à une endoprothèse enrobée d'éverolimus déjà prise en charge dans les indications revendiquées.

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

²² ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 22-03-2017]

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle de RESOLUTE ONYX (15/09/2019).

08 POPULATION CIBLE

En 2015, la Commission avait estimé la population cible de RESOLUTE ONYX à 75 000 patients par an¹.

Selon le rapport HAS de 2009²¹, 2% des cas d'angioplastie concerneraient des patients susceptibles de recevoir un stent actif et atteints d'une sténose du tronc commun gauche non protégé ou d'une occlusion coronaire totale. Compte tenu du nombre d'angioplasties en France de l'ordre de 122 000 cas en 2014²³, au plus 2 500 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans la situation clinique concernée par l'extension d'indication demandée.

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises pour pouvoir estimer les patients ayant une sténose du tronc commun gauche susceptibles de recevoir un stent actif.

Aussi, la population cible reste estimée à 75 000 patients par an dont, au plus, 2 500 patients atteints d'une sténose du tronc commun gauche.

²³ HAS. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf