

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 juillet 2018

Faisant suite à l'examen du 26 juin 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 10 juillet 2018

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 3)

**Indications
revendiquées :****Situation générale :**

- Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,00mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

Situations particulières (après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation) :

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de plus de 2,00 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

**Service Attendu
(SA) :****Insuffisant**

Données
analysées :

Données spécifiques

Etude Price *et al.* 2017

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique non comparative spécifique relative au stent RESOLUTE ONYX 2mm de diamètre. Cent un patients (104 lésions) ont été étudiés. Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) évalué à 1 an.

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) : inscription de sept nouvelles références de la gamme RESOLUTE ONYX (2mm de diamètre), endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Longueur du stent (mm)	Référence
8	RONYX20008X
12	RONYX20012X
15	RONYX20015X
18	RONYX20018X
22	RONYX20022X
26	RONYX20026X
30	RONYX20030X

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

Le système est composé d'un stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à la mise en place.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Situation générale :

- L'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native **de plus de 2,00mm** de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

Situations particulières (après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation) :

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives **de plus de 2,00 mm** de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les stents de la gamme Resolute ONYX déjà pris en charge.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription des références de stent RESOLUTE ONYX d'un diamètre de 2mm.

Les stents de la gamme RESOLUTE ONYX, de 2,25 mm à 4 mm de diamètre, ont été évalués pour la dernière fois par la Commission en 2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 24/08/2017² (Journal officiel du 29/08/2017).

03 CARACTERISTIQUES 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 et de platine-iridium ;
- 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.

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

¹ Avis du 30-05-2017 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante concernant RESOLUTE ONYX. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5266_RESOLUTE%20ONYX%205266_30_mai_2017occultations.pdf

² Arrêté du 24-08-2017 portant modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035463369 [consulté le 06/06/2018]

Les stents de la gamme RESOLUTE ONYX 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, deux décrets et une circulaire de la DGOS³ 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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2016
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1350
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11371
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	33427
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	17665
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	97030
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1650
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	4488
Total		166981

³Arrêté 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 06/06/2018]

Décret n° 2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel, 16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 06-06-2018]

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 30 mai 2017¹ portant sur les stents RESOLUTE ONYX de diamètre compris entre 2,25mm et 4mm, la commission s'était prononcée sur un SA suffisant dans les indications suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
 - Traitement de certaines lésions pluritrunculaires 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

Les éléments de preuve portaient sur le stent ENDEAVOR RESOLUTE, stent de génération précédente de RESOLUTE ONYX :

- 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.

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

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur a fourni 3 études spécifiques Price *et al.* 2017⁴, Van der Heijden *et al.* 2016⁵, Parikh *et al.* 2016⁶ :

L'étude de Price *et al.* 2017 (observationnelle non comparative multicentrique) évaluant spécifiquement des patients recevant des stents RESOLUTE ONYX de 2 mm de diamètre a été retenue⁴.

L'étude de Van der Heijden *et al.* 2016⁵ est une analyse en sous-groupe *post hoc* de patients traités pour au moins un vaisseau de petit diamètre (<2,5mm) issue de l'essai randomisé DUTCH PEERS. Cette étude n'a pas été retenue en raison de l'absence de données spécifiques aux stents de 2 mm de diamètre. En effet, le plus petit diamètre de stent utilisé était de 2,25 mm de diamètre. De plus, 52 % des 798 patients ayant un vaisseau <2,5 mm recevaient un stent de génération antérieure à RESOLUTE ONYX (RESOLUTE INTEGRITY); pour les 48% restants, il s'agissait de PROMUS ELEMENT (stent avec polymère non résorbable à élution d'évérolimus).

L'étude de Parikh *et al.*⁶ est une analyse poolée des résultats des essais RESOLUTE All COMERS, RESOLUTE US, RESOLUTE Japan, RESOLUTE ASIA et RESOLUTE China. Cette étude n'a pas été retenue car elle ne rapporte pas de résultats spécifiques aux stents de 2 mm de diamètre.

Etude Price *et al.* 2017

Il s'agit d'une étude observationnelle⁴ menée chez 101 patients dans 20 centres au Japon et aux Etats-Unis. Les patients ayant 1 lésion ou 2 lésions touchant 2 vaisseaux cibles différents étaient éligibles à l'inclusion si au moins une de ces 2 lésions étaient éligibles à l'implantation d'un stent de 2mm de diamètre. Les principaux critères d'inclusion étaient :

- diamètre de la lésion cible entre 2 mm et < 2,25 mm
- longueur de la lésion cible ≤27 mm
- pas d'angioplastie programmée
- hors phase aigüe de l'infarctus du myocarde (IDM).

Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF : *Target lesion failure*) à 1 an de suivi, critère clinique composite regroupant décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Le taux de TLF à 1 an a été comparé à une norme théorique de 19%. Le taux de TLF issu de la littérature pour des stents RESOLUTE ONYX de 2,25mm de diamètre est de 9,4%. Ce taux a été estimé 2 fois supérieur par les auteurs afin de prendre en compte l'augmentation du taux d'évènements indésirables quand le diamètre de référence de la lésion cible est plus petit. En anticipant 10% de perdus de vue et en fixant le risque α à 0,05 (test unilatéral), les auteurs ont estimé le nombre de sujets nécessaires à 100 patients pour atteindre une puissance >80%.

Les critères secondaires regroupaient notamment, les décès, les IDM, les revascularisations de la lésion ou du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent.

⁴ Price MJ, Saito SS, Shlofmitz RA, Spriggs DJ, Attubato M, McLaurin B et al. First report of the Resolute Onyx 2.0 mm zotarolimus eluting stent for the treatment of coronary lesions with very small reference vessel diameter. JACC Interv 2017; 10 : 1381-8.

⁵ Van der Heijden LFC, Kok MM, Lam MK, Danse PW, Schramm AR, Hartmann M et al. Small-vessel treatment with contemporary newer-generation drug-eluting coronary stents in all-comers: insights from 2-year DUTCHPEERS (TWENTE II) randomized trial. Ma Heart J 2016;176 :28-35

⁶ Parikh MA, Soverow J, Leon MB, et al. Outcomes of stenting extra-small (#2.25 mm) vessels using the Resolute zotarolimus-eluting stent (R-ZES). EuroIntervention 2016;12:1215–21.

Au total, parmi les 607 sujets ayant consenti à être inclus dans l'étude, seuls 101 patients répondaient aux critères d'inclusion. Cent quatre lésions ont été traitées par des stents RESOLUTE ONYX de 2,0 mm de diamètre. Les principales caractéristiques des lésions étaient :

- $1,1 \pm 0,3$ lésions en moyenne par patient
- une longueur moyenne de la lésion de $12,6 \pm 6,3$ mm
- un diamètre moyen du vaisseau de $1,91 \pm 0,26$ mm.

La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire associée était d'au moins 6 mois.

Les résultats des critères de jugement principaux et secondaires sont détaillés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2-Résultats des critères de jugement principal/ critères de jugement secondaires à 1 an

TLF (critère de jugement principal)	Décès cardiaques	IDM en lien avec le vaisseau cible	Nouvelle revascularisation lésion cible cliniquement documentée	Thromboses de stent certaines ou probables
5/100 (5%)	0	3/100 (3%)	2/100 (2%)	0

Un suivi angiographique à 13 mois a été mené dans un sous-groupe de patients (n=26, 27 lésions). Les caractéristiques initiales de ces patients étaient similaires aux caractéristiques initiales des patients de la cohorte clinique hormis les critères : hypertension artérielle et angor instable. Les critères de jugement secondaires évalués sont détaillés dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3 - Résultats des critères secondaires de jugement du sous-groupe angiographique de patients à 13 mois de suivi

Perte luminale tardive	Taux de resténose binaire	% du diamètre de sténose
$0,26 \pm 0,48$ mm	12%	$22,5 \pm 26,9$ %

Cette étude observationnelle porte sur des patients à faible risque de resténose : lésions courtes (L=12,6mm) et non inclusion des lésions complexes et des patients n'ayant pas d'IDM. Parmi les patients inclus, 83% (n=506/607) ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude. La mesure du diamètre du vaisseau, critère d'inclusion de l'étude, a été faite sur une estimation visuelle. Le critère de jugement principal est comparé à une norme théorique issue de plusieurs études présentant une variabilité en termes de résultats.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ETUDE CLINIQUE

Les événements indésirables relatifs au stent RESOLUTE ONYX de diamètre 2mm dans l'étude de Price *et al.*⁴ sont décrits dans le tableau 2 ci-dessus.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre septembre 2014 et décembre 2017, le nombre d'endoprothèses RESOLUTE ONYX de 2,0 mm distribués en Europe est estimé à [REDACTED] références en Europe dont [REDACTED] références en France.

Sur cette même période, 9 événements étaient imputables à une endoprothèse RESOLUTE ONYX de 2 mm de diamètre dont 1 en France.

Il s'agissait de 6 déformations de l'endoprothèse, 2 déplacements de l'endoprothèse, 1 présence d'un corps étranger.

Au total, une étude observationnelle spécifique au stent RESOLUTE ONYX de 2mm de diamètre portant sur des patients à faible risque de resténose est disponible. Les données de cette étude ne permettent pas d'extrapoler les résultats cliniques à la pratique réelle au regard de la nature sélectionnée des patients.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

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

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

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

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016⁷.

- **Le pontage aorto-coronarien :**

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

– **Maladie coronarienne stable**

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

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

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

– **SCA**

SCA ST+

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

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

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

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique,

⁷Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 06/06/2018]

récidive ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA non ST+

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

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

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

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

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

– Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).⁸

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale⁹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète

⁸ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 06/06/2018]

⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.

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

Dans le cas d'une lésion sur un vaisseau de très petit diamètre (≤ 2 mm), le territoire concerné par l'ischémie est très limité. Une angioplastie par ballon seul peut être envisagée lorsque les symptômes cliniques persistent malgré le traitement médical optimal.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données cliniques soumises ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt thérapeutique du stent RESOLUTE ONYX de 2mm diamètre dans la stratégie thérapeutique de :

- **L'Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de plus de 2,00mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).**

Situations particulières (après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation) :

- **Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,00 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;**
- **Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé ;**
- **Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;**
- **Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁰.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹¹.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{12,13}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁴.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

¹⁰ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹¹ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 06/06/2018]

¹² Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹³ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 06/06/2018]

¹⁴ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 06/06/2018]

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 ONYX présente un intérêt de santé publique. Néanmoins compte tenu des données spécifiques disponibles, l'intérêt de santé publique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX de 2 mm de diamètre ne peut être précisé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de RESOLUTE ONYX de 2 mm de diamètre est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription relative aux nouvelles références RONYX20008X, RONYX20012X, RONYX20015X, RONYX20018X, RONYX20022X, RONYX20026X et RONYX20030X sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.