

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

26/02/2019

Faisant suite à l'examen du 26/02/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 26/02/2019

CONCLUSIONS

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

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC France SAS (France)

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

Indications retenues :	<u>Situation générale</u> : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) 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). <u>Situations particulières</u>, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, la cardiologie référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ; – Resténose intra-stent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.
Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. Les comparateurs retenus sont les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

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

Données analysées :	Données spécifiques : – Les résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée, multicentrique DUTCH PEERS comparant le stent RESOLUTE INTEGRITY au stent PROMUS ELEMENT. Cette étude rapporte les résultats des patients « <i>all comers</i> » et des sous-groupes de patients suivants : lésion de bifurcations et infarctus du myocarde, – Les résultats à 1an et 3 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique SORT OUT VI comparant le stent RESOLUTE INTEGRITY au stent BIOMATRIX FLEX : patients « <i>all comers</i> ». Données non spécifiques : – Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – Les résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique RESOLUTE ALL COMERS comparant le stent ENDEAVOR RESOLUTE au stent XIENCE V. Cette étude rapporte les résultats des sous-groupes de patients suivants : infarctus du myocarde de moins de 72h, syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI), syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI), lésions de bifurcation, lésions pluritronculaires et resténose intra-stent. – Les résultats à 3 ans de la cohorte multicentrique RESOLUTE INTERNATIONAL évaluant l'efficacité du stent ENDEAVOR RESOLUTE. Cette étude rapporte les résultats des sous-groupes de patients suivants: syndrome coronaire aigu (SCA), infarctus du myocarde de moins de 72h, STEMI, NSTEMI, lésions pluri-tronculaires, resténose intra-stent. – Les résultats à 3 ans de l'essai contrôlé randomisé monocentrique TWENTE comparant le stent ENDEAVOR RESOLUTE au stent XIENCE V. Cette étude rapporte les résultats des patients « <i>all comers</i> » et d'un sous-groupe de patients ayant au moins une lésion de bifurcation.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR:	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

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

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription ainsi que 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent RESOLUTE INTEGRITY existe en plusieurs diamètres et longueurs. Les références concernées par la demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription sont détaillées dans le tableau suivant :

Longueur	Diamètre					
	2,25 mm	2,50 mm	2,75 mm	3,0 mm	3,50 mm	4,0 mm
8 mm	RSINT22508X	RSINT25008X	RSINT27508X	-	-	-
9 mm	-	-	-	RSINT30009X	RSINT35009X	RSINT40009X
12 mm	RSINT22512X	RSINT25012X	RSINT27512X	RSINT30012X	RSINT35012X	RSINT40012X
14 mm	RSINT22514X	RSINT25014X	RSINT27514X	-	-	-
15 mm	-	-	-	RSINT30015X	RSINT35015X	RSINT40015X
18 mm	RSINT22518X	RSINT25018X	RSINT27518X	RSINT30018X	RSINT35018X	RSINT40018X
22 mm	RSINT22522X	RSINT25022X	RSINT27522X	RSINT30022X	RSINT35022X	RSINT40022X
26 mm	RSINT22526X	RSINT25026X	RSINT27526X	RSINT30026X	RSINT35026X	RSINT40026X
30 mm	RSINT22530X	RSINT2503 0X	RSINT27530X	RSINT30030X	RSINT35030X	RSINT40030X
34 mm	-	-	-	RSINT30034X	RSINT35034X	RSINT40034X
38 mm				RSINT30038X	RSINT35038X	RSINT40038X

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes

- 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). En première intention.
- Certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives-de revascularisation:
 - **Lésions pluritronculaires de novo** d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score

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

de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées);

- **Occlusion coronaire totale** (au-delà de 72 heures) dans la situation lorsqu'il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable.
- **Resténose intra-stent clinique** (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les compareteurs revendiqués sont les autres stents actifs déjà une prise en charge dans les indications revendiquées.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent RESOLUTE INTEGRITY a été évalué pour la première fois par la Commission en décembre 2010¹. La prise en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté² du 25-08-2011 (Journal Officiel du 31-08-2011) 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 (lésion > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

En juillet 2011³, la Commission a attribué un service attendu suffisant pour l'extension des indications aux patients ayant des lésions pluri-tronculaires. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 15 février 2012⁴ (Journal officiel du 21 février 2012);

En décembre 2012⁵, la Commission a attribué un service attendu suffisant pour l'extension des indications aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST SCA ST+). La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 02 mai 2013⁶ (Journal officiel du 08 mai 2013) ;

En juillet 2013⁷, la Commission a attribué un service attendu suffisant pour l'extension des indications à l'occlusion coronaire totale de plus de 72h et à la resténose intrastent clinique

¹ Avis de la Commission du 21/12/2010 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement HAS ; 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/resolute_integrity_21_decembre_2010_3352_avis.pdf

² Arrêté du 25-08-2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société Medtronic France SAS au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 31-08-2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 29-06-2012]

³ Avis de la Commission du 12/07/2011 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement HAS ; 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/resolute_integrity-12_juillet_2011_3835_avis.pdf

⁴ Arrêté du 15/02/2012 relatif à l'extension des indications des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société MEDTRONIC France SAS inscrites au chapitre 1er 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 du 21/02/2012 page 2895. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025388591>

⁵ Avis de la Commission du 18/12/2012 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement HAS ; 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/resolute_integrity_18_decembre_2012_4319_avis.pdf

⁶ Arrêté du 2 mai 2013 relatif à l'extension des indications des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société MEDTRONIC France SAS inscrites au chapitre 1er 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 du 08/05/2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027397021&dateTexte=&categorieLien=id>

⁷ Avis de la Commission du 09/07/2013 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement HAS ; 2013. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_\(4474\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4474_RESOLUTE%20INTEGRITY_09_juillet_2013_(4474)_avis.pdf)

de stent nu. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 03 février 2014⁸ (Journal officiel du 07 février 2014).

En janvier 2015⁹, la Commission a attribué un service rendu suffisant pour le renouvellement d'inscription de RESOLUTE INTEGRITY sur la LPPR. Le renouvellement d'inscription fait suite à l'arrêté du 5 novembre 2015¹⁰ (Journal officiel du 13 novembre 2015).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°0086), Angleterre.

03.2. DESCRIPTION

Le stent RESOLUTE INTEGRITY comprend quatre éléments :

- la plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage de cobalt-chrome (épaisseur de maille de 91µm).
- la matrice polymérique BioLinx associant 3 co-polymères, recouvrant la plate-forme et permettant la libération progressive du principe actif. La concentration totale du principe actif est de 160 µg/cm qui est libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté (sur 180 jours avec 85% de produit libéré à 60 jours).
- le principe actif le zotarolimus;
- le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

RESOLUTE INTEGRITY diffère d'ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le système de pose : comparé au système de pose d'ENDEAVOR RESOLUTE, celui du stent RESOLUTE INTEGRITY possède un revêtement hydrophile, un design d'embase différent, une partie distale plus flexible, un ballon plus souple et un prolongement de l'extrémité sous le ballon.
- la plate-forme : INTEGRITY pour RESOLUTE INTEGRITY (Société MEDTRONIC) vs DRIVER pour ENDEAVOR RESOLUTE (Société MEDTRONIC). Comparé au stent DRIVER, la plate-forme INTEGRITY a été modifiée avec un design de maille différent (sinusoïdale continue) et une modification de largeur de la maille aux extrémités dans le but d'améliorer la flexibilité.

Les autres éléments composant le stent RESOLUTE INTEGRITY sont identiques à ceux constituant ENDEAVOR RESOLUTE (alliage de la plate-forme, matrice polymérique, concentration de principe actif libéré).

⁸ Arrêté du 3 février 2014 relatif à l'extension des indications des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société MEDTRONIC FRANCE SAS inscrites au chapitre 1er 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 du 7 février 2014 page 2262. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/2/3/AFSS1402926A/jo/texte/fr>

⁹ Avis de la Commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement HAS ; 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4716_RESOLUTE%20INTEGRITY_27_janvier_2015_\(4716\)_avis%20caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4716_RESOLUTE%20INTEGRITY_27_janvier_2015_(4716)_avis%20caviarde.pdf)

¹⁰ Arrêté du 05-11-2015 portant renouvellement d'inscription et modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société Medtronic France SAS au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel le 13-11-2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/11/5/AFSS1526749A/jo/texte>

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

Le stent RESOLUTE INTEGRITY qui comporte 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 DGOS¹¹ 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).

¹¹¹¹ 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 21/12/2018]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 21/12/2018]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel; 16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 21/12/2018]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 21/12/2018]

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

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

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis des 21/12/2010¹², 12/07/2011, 18/12/2012 et 09/07/2013, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA de niveau V par rapport à au stent ENDEAVOR RESOLUTE en 2010 et 2011, au stent XIENCE V en 2012 et par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans le traitement des lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose ainsi que dans les cas particuliers d'occlusion coronaire totale et de resténose intrastent de stent nu, sur la base des éléments suivants :

- l'essai contrôlé randomisé « RESOLUTE ALL COMERS » à 1 an et 2 ans de suivi (2 292 patients) ;
- l'essai contrôlé randomisé « TWENTE » à 1 an de suivi (1 391 patients) ;
- le registre « RESOLUTE INTERNATIONAL » jusqu'à 2 ans de suivi (2 349 patients).

Les données concernaient le stent ENDEAVOR RESOLUTE (produit de génération antérieure dans la gamme) pour lesquelles la Commission avait accepté l'extrapolation au bénéfice du stent RESOLUTE INTEGRITY.

Dans son avis du 27/01/2015¹³, la commission s'était prononcée sur un SR suffisant avec une ASR de niveau V par rapport aux :

- stents ENDEAVOR RESOLUTE dans le traitement des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de

¹² Avis du 21-12-2010 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant RESOLUTE INTEGRITY. http://www.has-sante.fr/portail/icms/c_1011979/icms/c_1011979/resolute-integrity-21-decembre-2010-3352-avis?xtmc=&xtcr=4 [consulté le 02-10-2012]

¹³ Avis de la commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE INTEGRITY, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ;2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4716_RESOLUTE%20INTEGRITY_27_janvier_2015_\(4716\)_avis%20caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4716_RESOLUTE%20INTEGRITY_27_janvier_2015_(4716)_avis%20caviarde.pdf)

resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) et dans certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, dans le traitement des lésions pluritrunculaires de novo des artères coronaires natives accessibles à l'angioplastie et lorsque que le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués.

- stents actifs déjà pris en charge dans le traitement de l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) et la première resténose intra-stent clinique de stent nu.

Sur la base des éléments suivants :

- L'essai randomisé DUTCH PEERS dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité de RESOLUTE INTEGRITY comparé à PROMUS ELEMENT, stent avec polymère non résorbable à l'évérolimus. Au total, 1 811 patients tout venant ont été inclus et suivis sur 1 an.
- Les données post-inscription qui regroupaient le suivi à long terme des études précédemment examinées par la Commission portant sur ENDEAVOR RESOLUTE (stent de génération antérieure à RESOLUTE INTEGRITY). Il s'agissait du suivi à 4 et 2 ans pour 2 essais randomisés TWENTE et RESOLUTE all COMERS et du suivi à 3 ans pour le registre RESOLUTE international.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMITS en mai 2018¹⁴ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018¹⁵ ;
- des résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique RESOLUTE ALL COMERS¹⁶ : analyses en sous-groupe prévues au protocole de patients ayant : infarctus du myocarde de moins de 72h, STEMI, NSTEMI, lésions de bifurcation, lésions pluritrunculaires et resténose intra-stent¹⁷),
- des résultats à 3 ans de la cohorte multicentrique RESOLUTE INTERNATIONAL¹⁸ : analyses en sous-groupe ont été réalisées chez les patients ayant : SCA, infarctus du myocarde de moins de 72h, STEMI, NSTEMI, lésions pluri-trunculaires, resténose intra-stent¹⁹,
- des résultats à 3 ans de l'étude contrôlée randomisée monocentrique TWENTE²⁰ : all comers et analyse en sous-groupe non prévue au protocole des patients ayant au moins une lésion de bifurcation²¹,
- des résultats à 3 ans de l'étude RESTENT ISR²². Cette étude n'a pas été retenue car le critère d'évaluation principal n'est pas un critère clinique.

14 Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr> lien [consulté le 02/10/2018]

15 Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis La Plaine: HAS; 2017. <http://www.has-sante.fr> lien [consulté le 02/10/2018]

16 RESOLUTE ALL COMERS Study report 60 months follow-up.15 September 2014, clinical Investigation plan, statistical analysis plan.

17 Tables d'analyses en sous-groupe à 60 mois de RESOLUTE ALL COMERS.

18 RESOLUTE INTERNATIONAL Clinical study report 36 months follow-up., January 9,2013, clinical investigation plan, statistical analysis plan.

19 Tables d'analyses en sous-groupe à 36 mois de RESOLUTE INTERNATIONAL.

20 Löwik Marije M., Lam Ming Kai, Sen Hanim, et al. Safety of second-generation drug-eluting stents three years after randomised use in the TWENTE trial. *EuroIntervention*. 2015 Mar;10(11):1276-9.

21 Lam MK, Sen H, van Houwelingen KG, et al. Three-year clinical outcome of patients with bifurcation treatment with second-generation Resolute and Xience V stents in the randomized TWENTE trial. *Am Heart J*. 2015 Jan;169(1):69-77.

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

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

En termes d'indication :

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

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

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour l'objet est de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande de remboursement.

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge²³ devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

Dans le cas d'une demande pour un stent actif déjà pris en charge, une étude prospective observationnelle, de taille et puissance suffisantes reposant sur un critère clinique comme critère de jugement principal pourrait être acceptée sous réserve d'une argumentation solide y compris à partir des bases médico-administratives de l'Assurance Maladie. Elle devra être de préférence comparative, le choix d'une étude non comparative devra être justifié.

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

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

En termes de modalité de remboursement:

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

Etude RESOLUTE ALL COMERS

Méthode

RESOLUTE All COMERS est un essai randomisé en ouvert mené en Europe et en Israël en pratique courante dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de ENDEAVOR RESOLUTE comparé à XIENCE V chez des patients ayant eu une angioplastie. Ont été inclus entre avril 2008 et octobre 2008, 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

²² Hong SJ, Ahn CM, Kim BK, et al. Prospective randomized comparison of clinical and angiographic outcomes between everolimus-eluting vs. zotarolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in drug-eluting stents: intravascular ultrasound volumetric analysis (RESTENT-ISR trial). Eur Heart J. 2016 Dec 1;37(45):3409-3418.

²³ Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

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.

Un suivi angiographique programmé à 13 mois était prévu. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

L'analyse des sous-groupes de patients suivants était prévue au protocole de l'étude : petits vaisseaux (diamètre du vaisseau de référence < 2.75mm), lésions longues (longueur lésion > 18mm), resténose intra-stent, STEMI, NSTEMI, diabetes Mellitus, lésions pluritronculaires, lésion unique, lésions multiples, occlusion chronique totale, insuffisance rénale, chevauchement de stents, sténose du tronc commun gauche, lésions de bifurcations.

Résultats

2292 patients ont été inclus (1140 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 1152 dans le groupe XIENCE V).

Parmi les 2292 patients inclus, 2256 patients ont complété le suivi à 5 ans dont :

- 1123 patients (1661 lésions) dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE ;
- 1133 patients (1705 lésions) dans le groupe XIENCE V.

Parmi les 2292 patients inclus, les sous-groupes de patients suivants ont été analysés :

- IDM de moins de 72 h (n=662; nombre de lésions =1004);
- STEMI (n= 280 ; nombre de lésions =392) ;
- NSTEMI (n= 319, nombre de lésions= 510) ;
- Lésions de bifurcation (n= 392 ; nombre de lésions= 706) ;
- Lésions pluritronculaires (n= 570, nombre de lésions= 1396) ;
- Resténose intra-stent (n= 182, nombre de lésion= 269).

Les 2292 patients étaient âgés en moyenne de 64,4±10,9 ans dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 64,2±10,8 ans dans le groupe XIENCE V.

Les caractéristiques des lésions de l'ensemble des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	ENDEAVOR RESOLUTE n=1123	XIENCE V n=1133	p
Score SYNTAX	14,8 ± 9,3	14,6 ± 9,2	NS
Longueur moyenne de la lésion traitée ; mm	11,9 ± 7,5	12,2 ± 7,9	NS
Diamètre du vaisseau de référence ; mm	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,6	NS
Nombre lésions traitées par patient	1,46 ± 0,73	1,48 ± 0,77	NS
Nombre stents par patient	1,90 ± 1,21	2,02 ± 1,34	0,02

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type.

Les principaux résultats cliniques sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

		Population générale		
		ENDEAVOR RESOLUTE	XIENCE V	p
TLF; (n/N)	1 an	8,2% (92/1119)	8,3% (94/1126)	-0,1 [-2,4 ; 2,2]; $p_{non\ inf}=0,01$
	5 ans	17,0% (191/1123)	16,2% (183/1133)	NS
MACE; (n/N)	1 an	8,6% (97/1132)	9,8% (112/1142)	NS
	5 ans	21,9% (246/1123)	21,6% (245/1133)	NS
TVF; (n/N)	1 an	8,9% (101/1132)	9,7% (111/1142)	NS
	5 ans	20,0% (225/1123)	19,1% (216/1133)	NS
Critère composite orienté patient; (n/N)	1 an	14,4% (163/1132)	14,7% (168/1142)	NS
	5 ans	35,3% (396/1123)	32% (363/1133)	NS
Thrombose de stent probable; (n/N)	1 an	1,6% (18/1119)	0,7% (8/1126)	NS
Thrombose de stent certaine ou probable; (n/N)	5 ans	2,4% (27/1123)	1,7% (19/1133)	NS

		IDM < 72h			STEMI			NSTEMI		
		ENDEAVOR RESOLUTE N=330	XIENCE V N=332	p	ENDEAVOR RESOLUTE N=122	XIENCE V N=158	p	ENDEAVOR RESOLUTE N=173	XIENCE V N=146	p
TLF; (n/N)	1 an	7,3% (24/327)	5,5% (18/327)	NS	3,3% (4/120)	6,4% (10/156)	NS	9,9% (17/172)	4,2% (6/143)	NS
	5 ans	13,1% (42/320)	10,5% (34/325)	NS	7,6% (9/118)	10,3% (16/155)	NS	16,7% (28/168)	10,6% (15/142)	NS
MACE; (n/N)	1 an	7,6% (25/327)	7,3% (24/327)	NS	3,3% (4/120)	7,7% (12/156)	NS	10,5% (18/172)	7,0% (10/143)	NS
	5 ans	17,5% (56/320)	16,6% (54/325)	NS	10,2% (12/118)	17,4% (27/155)	NS	22,6% (38/168)	14,1% (20/142)	NS
TVF; (n/N)	1 an	8,3% (27/327)	7% (23/327)	NS	5,0% (6/120)	7,1% (11/156)	NS	10,5% (18/172)	7,0% (10/143)	NS
	5 ans	16,6% (53/320)	13,5% (44/325)	NS	10,2% (12/118)	11,0% (17/155)	NS	20,8% (35/168)	16,2% (23/142)	NS
Critère composite orienté patient; (n/N)	1 an	13,8% (45/327)	14,1% (46/327)	NS	10,0% (12/120)	13,5% (21/156)	NS	16,9% (29/172)	15,4% (22/143)	NS
	5 ans	30,9% (99/320)	27,4% (89/325)	NS	22,9% (27/118)	25,8% (40/155)	NS	37,5% (63/168)	28,2% (40/142)	NS
Thrombose de stent certaine ou probable; (n/N)	1 an	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	5 ans	3,1% (10/320)	1,5% (5/325)	NS	0,8% (1/118)	1,3% (2/155)	NS	4,2% (7/168)	2,1% (3/142)	NS

		Lésion de bifurcation			Lésions pluritronculaires			Restenose intra stent		
		ENDEAVOR RESOLUTE N=190	XIENCE V N=202	p	ENDEAVOR RESOLUTE N=286	XIENCE V N=284	p	ENDEAVOR RESOLUTE N=91	XIENCE V N=91	p
TLF; (n/N)	1 an	10,7% (20/187)	11,4% (23/202)	NS	9,5% (27/283)	11,0% (31/283)	NS	8,8% (8/91)	14,3% (13/91)	NS
	5 ans	18,4% (34/185)	17,9% (36/201)	NS	18,6% (52/280)	20,2% (57/282)	NS	27,5% (25/91)	34,1% (31/91)	NS
MACE; (n/N)	1 an	10,7% (20/187)	12,9% (26/202)	NS	10,2% (29/283)	12,0% (34/283)	NS	8,8% (8/91)	15,4% (14/91)	NS
	5 ans	20,0% (37/185)	23,9% (48/201)	NS	22,5% (63/280)	22,7% (64/282)	NS	30,8% (28/91)	38,5% (35/91)	NS
TVF; (n/N)	1 an	12,3% (23/187)	11,9% (24/202)	NS	10,6% (30/283)	12% (34/283)	NS	8,8% (8/91)	17,6% (16/91)	NS
	5 ans	21,6% (40/185)	20,4% (41/201)	NS	23,6% (66/280)	23,8% (67/282)	NS	31,9% (29/91)	39,6% (36/91)	NS
Critère composite orienté patient; (n/N)	1 an	16,6% (31/187)	15,3% (31/202)	NS	15,9% (45/283)	15,9% (45/283)	NS	15,4% (14/91)	25,3% (23/91)	NS
	5 ans	36,2% (67/185)	30,8% (62/201)	NS	35,4% (99/280)	31,9% (90/282)	NS	46,2% (42/91)	53,8% (49/91)	NS
Thrombose de stent certaine ou probable; (n/N)	1 an	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	5 ans	3,2% (6/185)	1,5% (3/201)	NS	3,9% (11/280)	1,8% (5/282)	NS	4,4% (4/91)	3,3% (3/91)	NS

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

n : nombre de patient avec l'événement; **N** : nombre de patient total; **STEMI** : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST à l'ECG, **NSTEMI** : syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à l'ECG. **TLF** : échec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée); **MACE** : événements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cliniquement documentée), **TVF** : échec de la revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée), **NS** : non significatif, **NR** : non significatif.

Etude RESOLUTE INTERNATIONAL

Méthode

RESOLUTE INTERNATIONAL est une étude prospective menée dans 17 pays en Europe, Inde, Afrique du Sud et Argentine (inclusion entre août 2008 et mars 2009 de 2349 patients). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ENDEAVOR RESOLUTE dans des conditions se rapprochant le plus possible des situations usuelles d'angioplastie coronaire. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant les décès cardiaques et les infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau-cible à 1 an. Le principal critère de jugement secondaire était le taux de thromboses de stents selon la définition standardisée de l'ARC²⁴. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois.

Des analyses en sous-groupe ont été effectuées. Les catégories de lésions concernées par ces analyses en sous-groupe n'étaient pas précisées dans le protocole.

Résultats

2349 ont été inclus dont 2284 ont complété le suivi à 3 ans.

Les 2 349 patients inclus étaient âgés en moyenne de 63,4 ± 11,2 ans.

Les caractéristiques des lésions de l'ensemble des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	ENDEAVOR RESOLUTE Nombre de lésions=3148*
Longueur moyenne de la lésion (mm)*	18,75 ± 10,8
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,94 ± 0,5
Nombre de lésions traitées par patient	1,3 ± 0,7
Nombre de stents par patient	1,6 ± 1,0

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ; *3123 lésions avec données évaluables

Les principaux résultats cliniques de l'essai RESOLUTE INTERNATIONAL sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	1 an N=2337	3 ans N=2284
Population générale		
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	4,2% (99)	7% (161)
Echec sur la lésion cible ; (n)	7,1% (165)	11,4% (261)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	7,7% (180)	12,9% (294)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	8,3% (193)	14,4% (329)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	0,9% (20)	1,1% (26)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	0,7% (17)	0,7% (17)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	0,1% (3)	0,1% (3)
SCA (N=1081 à l'inclusion)	(N=1075)	(N=1052)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	4,5% (48)	7,1% (75)
Echec sur la lésion cible ; (n)	7,3% (79)	11,8% (124)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	8,0% (86)	13,0% (137)

²⁴ Classification des thromboses selon l'Academic Research Consortium selon Cutlip DE et al., Circulation 2007.

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

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

Evénements cardiaques majeurs; (n)	8,5% (91)	14,9% (157)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	1,0% (11)	1,3% (14)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	0,7% (8)	0,8% (8)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	0,3% (3)	0,3% (3)
IDM < 72h (N=469 à l'inclusion)	(N=467)	(N=460)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	3,9% (18)	7,0% (32)
Echec sur la lésion cible ; (n)	7,5% (35)	11,5% (53)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	7,9% (37)	12,4% (57)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	8,6% (40)	14,6% (67)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	1,9% (9)	2,2% (10)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	1,3% (6)	1,3% (6)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	0,6% (3)	0,7% (3)
STEMI (n=165 à l'inclusion)	(N= 164)	(N=160)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	3,7% (6)	5,6% (9)
Echec sur la lésion cible ; (n)	7,3% (12)	10,0% (16)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	8,5% (14)	11,3% (18)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	7,9% (13)	13,8% (22)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	3,7% (6)	3,8% (6)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	2,4% (4)	2,5% (4)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	1,2% (2)	1,3% (2)
NSTEMI (n=217 à l'inclusion)	(N=216)	(N=214)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	2,3% (5)	6,1% (13)
Echec sur la lésion cible ; (n)	4,6% (10)	9,8% (21)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	4,6% (10)	10,3% (22)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	6,5% (14)	13,1% (28)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	0,5% (1)	0,9% (2)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	0,0% (0)	0,0% (0)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	0,5% (1)	0,5% (1)
Lésions pluri-tronculaires (n=330 à l'inclusion)	(N=328)	(N=317)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	4,3% (14)	6,0% (19)
Echec sur la lésion cible ; (n)	7,3% (24)	11,7% (37)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	7,3% (24)	12,6% (40)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	7,9% (26)	13,2% (42)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	0,3% (1)	0,6% (2)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	0,3% (1)	0,3% (1)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	0,0% (0)	0,0% (0)
Resténose intrastent (n=190 à l'inclusion)	(N=190)	(N=184)
Critère composite (décès cardiaque, IDM) ; (n)	4,2% (8)	8,7% (16)
Echec sur la lésion cible ; (n)	11,6% (22)	19,6% (36)
Echec sur le vaisseau cible; (n)	12,6% (24)	21,2% (39)
Evénements cardiaques majeurs; (n)	13,7% (26)	22,8% (42)
Thrombose de stent probable ou certaine* ; (n)	2,1% (4)	2,7% (5)
Thrombose de stent (<30 jours) ; (n)	1,1% (2)	1,1% (2)
Thrombose de stent (31-360 jours) ; (n)	1,1% (2)	1,1% (2)

n : nombre de patient avec l'événement ; *N* : nombre de patient total ; **STEMI** : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST à l'ECG, **NSTEMI** : syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à l'ECG. **TLF** : échec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée); **MACE** : événements cardiaques majeurs (décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cliniquement documentée), **TVF** : échec de la revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaques, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté), **NS** : non significatif.

Etude TWENTE

Méthode

L'étude Lowik *et al* 2015 rapporte les résultats à 3 ans de l'étude contrôlée randomisée TWENTE. Cet essai a été mené dans un centre néerlandais en pratique courante. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'ENDEAVOR RESOLUTE comparé à XIENCE V en termes de taux d'échec du vaisseau cible à 1 an (défini comme un critère composite du décès cardiaque, de l'infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et d'une nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée).

Ont été inclus entre juin 2008 et août 2010, les patients ayant un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST sans restriction sur les lésions. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 12 mois.

Une analyse d'un sous-groupe de patients ayant au moins une lésion de bifurcation à 3 ans de suivi non prévue au protocole a été rapportée.

Résultats

Au total, 1391 patients ont été randomisés dans l'étude TWENTE :

- 697 (1080 lésions) dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE ;
- 694 (1036 lésions) dans le groupe XIENCE V.

A 3 ans, le suivi était disponible pour 1381 patients (99,3%) :

- 692 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE ;
- 689 dans le groupe XIENCE V.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,9±10,9 ans dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE et de 64,2±10,8 ans dans le groupe XIENCE V.

Les caractéristiques des lésions de l'ensemble des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Population générale		
	ENDEAVOR RESOLUTE	XIENCE V	p
Longueur de la lésion (mm)	14,51 [9,85-22,54]	14,30 [9,66-21,83]	NS
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,65 [2,30-3,05]	2,66 [2,28-3,07]	NS
Nombre stents par patient	2,03 ± 1,19	2,02 ± 1,18	NS

Parmi les 1391 patients randomisés, 362 patients (26%) avaient au moins une lésion de bifurcation, dont :

- 179 (49,4%) traités par RESOLUTE ENDEAVOR ;
- 183 (50,6%) traités par XIENCE V.

Dans le sous-groupe des patients ayant une lésion de bifurcation traités par stent, l'âge moyen était 64,5 ± 11,1 ans dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE vs 64,0 ± 10,0 ans dans le groupe XIENCE V.

Les caractéristiques des lésions du sous-groupe de patients ayant au moins une lésion de bifurcation sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Sous-groupe lésion de bifurcation		
	ENDEAVOR RESOLUTE N=179	XIENCE V N=183	p
Longueur totale de stent par patient (mm)	42 [24-63]	40 [28-56]	NS
Nombre de patient avec 1 lésion traitée	90 (50,3%)	89 (48,6%)	NR
Nombre de patient avec ≥ 2 lésions traitées	89 (49,7%)	94 (51,4%)	NR
Nombre stents par patient	2,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	NS

Les valeurs sont présentées sous forme de n (%) ou de médiane [intervalle interquartile]

Les principaux résultats cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous :

All comers, N=1391		ENDEAVOR RESOLUTE	XIENCE V	Risque absolu % [IC ₉₅ %] à défaut p
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)	à 1 an	8,2% (57/695)	8,1% (56/692)	0,1 [-2,8 ; 3,0] p _{non inf} =0,001 Limite supérieur IC=2,53%<4,48% p sup>0,05
	à 3 ans	12,1% (84/692)	13,4% (92/689)	NS
Evénement cardiaque majeur** (MACE); (n/N)	à 1 an	10,1% (70/695)	9,0% (62/692)	1,1 [-2 ; 4,2]
	à 3 ans	14,5% (100/692)	14,4% (99/689)	NS
Echec de la revascularisation de la lésion cible*** (TLF); (n/N)	à 1 an	7,9% (55/695)	6,8% (47/692)	1,1 [-2 ; 4,2]
	à 3 ans	11,6% (80/692)	11,6% (80/689)	NS
Thromboses de stent probable ou certaine****; (n/N)	à 1 an	0,9% (6/695)	1,2% (8/692)	-0,3 [-1,3 ; 0,8]
	à 3 ans	1,4% (10/692)	1,6% (11/689)	NS

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

Lésion de bifurcation (N=362)		N=177	N=183	
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)	à 3 ans	13,6 % (24/177)	12,6 % (23/183)	NS

n : nombre de patient avec l'événement ; *N* : nombre de patient total

*décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée

**décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

***décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

****selon la définition de l'ARC (Academic Research Consortium).

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les nouvelles données spécifiques qui ont été fournis sont :

- des résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique, DUTCH PEERS : patients « all comers »²⁵ et des analyses en sous-groupe à 2 ans non prévues au protocole des patients ayant au moins une lésion de bifurcations²⁶ et des patients ayant un infarctus du myocarde²⁷,
- des résultats à 1 an et 3 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique SORT OUT VI^{28,29}: patients « all comers ».

Etude DUTCH PEERS

Méthode

L'étude Zocca *et al* 2018 rapporte les résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique de l'étude DUTCH PEERS (TWENTE II) menée aux Pays-Bas en pratique clinique. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité du stent RESOLUTE INTEGRITY par rapport au stent PROMUS ELEMENT (stent avec polymère non résorbable à élution d'éverolimus). Le critère de jugement principal était l'échec sur le vaisseau cible (TVF), critère composite intégrant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentée à 1 an. Ont été inclus entre novembre 2010 et mai 2012, les patients ayant un angor stable chronique ou un syndrome coronarien aigu avec des lésions de novo ou resténosées des artères natives ou non sans restriction sur la longueur des lésions, le diamètre du vaisseau de référence, le nombre de lésions ou de vaisseaux cibles. La durée de la bithérapie anti-agrégante était de 12 mois.

Une analyse en sous-groupe des patients à 2 ans ayant au moins une lésion de bifurcations (en accord avec la définition du score SYNTAX) et des patients avec un infarctus du myocarde ont été rapportées. Ces analyses n'étaient pas prévues au protocole.

Résultats

Caractéristiques des patients et des lésions

Population générale

Au total, 1811 patients ont été randomisés :

²⁵ Zocca P, Kok MM, Tandjung K, Danse PW, Jessurun G A. *et al*. 5-Year Outcome Following Randomized Treatment of All-Comers With Zotarolimus-Eluting Resolute Integrity and Everolimus-Eluting PROMUS Element Coronary Stents: Final Report of the DUTCH PEERS (TWENTE II) Trial. JACC: cardiovascular interventions, 2018, 11(5), 462-469.

²⁶ Van der Heijden LC, Kok MM, Lam MK, *et al*. Bifurcation treatment with novel, highly flexible drug-eluting coronary stents in all-comers: 2-year outcome in patients of the DUTCH PEERS trial. Clin Res Cardiol. 2016 Mar;105(3):206-15.

²⁷ Van Houwelingen KG, Lam MK, Löwik MM, *et al*. Outcome After Myocardial Infarction Treated With Resolute Integrity and Promus Element Stents: Insights From the DUTCH PEERS (TWENTE II) Randomized Trial. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Dec;69(12):1152-1159.

²⁸ Raungaard B, Christiansen EH, Bøtker HE, *et al*. Comparison of Durable-Polymer Zotarolimus-Eluting and Biodegradable-Polymer Biolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease: 3-Year Clinical Outcomes in the Randomized SORT OUT VI Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Feb 13;10(3):255-264.

²⁹ Raungaard B, L Okkels Jensen, HH Tilsted *et al*. Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable –polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomized non inferiority trial. The Lancet. 2015 Apr 18; 385: 1527-35.

- 906 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY ;
- 905 dans le groupe PROMUS ELEMENT.

A 5 ans, le suivi était disponible pour 1798 patients (99,3%) :

- 899 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY ;
- 899 dans le groupe PROMUS ELEMENT.

Les 1811 patients étaient âgés en moyenne de 63,9±10,6 ans dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY et de 63,9±11,0 ans dans le groupe PROMUS ELEMENT.

Les caractéristiques de lésions de l'ensemble des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Population Générale		
	RESOLUTE INTEGRITY N=906	PROMUS ELEMENT N=905	p
Longueur totale de stent par lésion (mm)	28,60 ± 18,51	29,71 ± 19,11	NS
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,68 ± 0,59	2,70 ± 0,59	NS
Nombre de stent par patient	1,35 ± 0,68	1,36 ± 0,70	NS

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type.

Sous-groupe des patients ayant au moins une lésion de bifurcation

Les caractéristiques des patients, des lésions et de la procédure sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Lésion de bifurcation N=465	Sans lésion de bifurcation N=1346	p
Age (année)	63,8 ± 11,3	64,0 ± 10,7	NS
Longueur totale de stent (mm)	36,0 (22,0-56,0)	28,0 (18,0-48,0)	P<0,001
Longueur de la plus longue lésion (mm)	19,4	18,3	NS
Nombre de stents par patient	2,1 (1,3)	1,7 (1,0)	P<0,001

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ; nombre, n (%), ou de médiane (intervalle interquartile).

Parmi les **465 patients** présentant une lésion de bifurcation :

- 244 (52,5%) traités par RESOLUTE INTEGRITY ;
- 221 (47,5%) traités par PROMUS ELEMENT.

Sous groupe des patients ayant un infarctus du myocarde

Les caractéristiques des patients et des lésions sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	RESOLUTE INTEGRITY N=421	PROMUS ELEMENT N=396	p
Age (année)	62,65 ± 11,45	62,30 ± 11,67	NS
Longueur totale de stent par patient (mm)	35,64 ± 23,75	35,11 ± 24,08	NS
Nombre de patients avec 1 lésion traitée	319 (75,8)	309 (78,0)	NS
Nombre de patients avec ≥ 2 lésions traitées	102,0 (24,2)	87 (22,0)	NS

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ; nombre (%).

Parmi les **817 patients** (45,1%) ayant un infarctus du myocarde :

- 370 patients (45,3%) STEMI ;
- 447 patients (54,7%) NSTEMI.

Résultats cliniques

Les principaux résultats cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous :

All comers, N=1811		RESOLUTE INTEGRITY N=906	PROMUS ELEMENT N=905	p log-rank
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)	A 5 ans N=1798	13,2% (118/899)	14,2% (127/899)	NS
Evénements cardiaques majeurs (MACE)**; (n/N)		17,0% (154/899)	17,2% (156/899)	NS
Echec de la revascularisation de la lésion cible(TLF)***; (n/N)		12% (109/899)	12,5% (113/899)	NS
Thromboses de stent probable ou certaine; (n/N)		1,5% (13/899)	1,3% (12/899)	NS
Lésions de bifurcation, n=465				p
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)	à 2 ans N= 1810	9,8% (24/244)	8,6% (19/221)	NS
IDM <72h, n=816				
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)		6,9% (29/420)	5,1% (20/396)	NS
STEMI, n=370				
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)		5,1% (9/175)	4,1% (8/195)	NS
NSTEMI, n=446				
Echec de la revascularisation du vaisseau cible* (TVF); (n/N)		9,0% (22/245)	7,5% (15/201)	NS

n : nombre de patient avec l'événement; N : nombre de patients total

*décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée

**décès, IDM, pontage en urgence, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

***décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.

Etude SORT OUT VI

Méthode

Les études Raungard *et al* de 2015 et de 2017 rapportent respectivement les résultats à 1 an et 3 ans de l'étude contrôlée randomisée multicentrique de non infériorité, SORT OUT VI. 2 999 patients ont été inclus dans trois centres au Danemark entre mars 2011 et août 2012 (Cf annexe). L'objectif était de comparer en vie courante l'efficacité et la sécurité du stent RESOLUTE INTEGRITY au stent BIOMATRIX FLEX. Le critère de jugement principal était un critère composite intégrant la mortalité cardiaque, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et la revascularisation de la lésion cible à 12 mois.

Entre mars 2011 et août 2012, ont été inclus les patients ayant un angor stable ou un syndrome coronarien aigu incluant les infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST et avec au moins une lésion de l'artère coronaire présentant une sténose de plus de 50% dans un vaisseau de diamètre entre 2,25 et 4mm.

La durée de la bithérapie anti-agrégante était de 12 mois.

Résultats

Au total, 2999 patients ont été randomisés:

- 1502 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY ;
- 1497 dans le groupe BIOMATRIX FLEX.

A 3 ans, le suivi était disponible pour 2992 patients (99,8%) :

- 1499 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY ;
- 1493 dans le groupe BIOMATRIX FLEX.

Les caractéristiques des patients, des lésions et de la procédure sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	RESOLUTE INTEGRITY	BIOMATRIX FLEX	p
Age (année)	65,7±10,7	65,8±10,9	NR
Nombre de lésions par patient n (%)	1,3 (0,6)	1,3 (0,5)	0,03
Longueur totale de stent par patient (mm)	21,0 (15,0-30,0)	18,0 (14,0-29,0)	0,0007
Longueur totale de stent par lésion (mm)	18,0 (14,0-24,0)	18,0 (14,0-24,0)	0,0021
Nombre de patient avec plus d'1 stent	534 (35,9%)	481 (32,6%)	NS
Nombre de patient avec plus d'1 stent par lésion	334 (17,8%)	278 (15,6%)	0,016

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type, n (%), ou de médiane (intervalle interquartile).

Les résultats du critère de jugement principal à 1 an sont présentés dans le tableau ci-dessous :

1 an (ITT)	RESOLUTE INTEGRITY N=1 502	BIOMATRIX FLEX N=1 497	Différence de risque absolu IC 95% unilatéral	P _{non- infériorité}
Critère composite (décès cardiaque ; IDM du vaisseau cible ; revascularisation de la lésion cible (motivée cliniquement); (n)	5,3% (79)	5,0% (75)	0, 25%; 95%CI [NR; 1,6%]	0,004

n : nombre de patient avec l'événement; *N* : nombre de patient total

Commentaires :

Le seuil de non infériorité (2,5%) a été fixé à priori mais celui-ci n'a pas été justifié. Les résultats à 1 an sur le critère principal de non infériorité de l'analyse per-protocol n'ont pas été décrits.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1 ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans les études actualisées RESOLUTE ALL COMERS à 5 ans, RESOLUTE INTERNATIONAL à 3 ans, TWENTE à 3 ans, DUTCH PEERS à 5 ans et SORT OUT VI à 3 ans, les seuls événements rapportés par le demandeur concernent des données de sécurité qui sont décrites dans le chapitre précédent ainsi qu'en annexe.

4.1.1.4.2 MATERIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation du stent RESOLUTE INTEGRITY en 2010 en Europe et en 2017 aux Etats-Unis, les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur rapportent **271** événements dans le monde sur les [REDACTED] unités vendues.

En France, le nombre d'événements rapportés est de **4** sur les [REDACTED] unités vendues.

Types d'événements indésirables survenus (1 même événement rapporté aux autorités peut être rattaché à plusieurs catégories)	
Anévrisme	3
AVC	7
Date limite d'utilisation dépassée	20
Décès	24
Déformation de l'endoprothèse (avant la pose)	1
Déformation du stent au moment du positionnement	74
Déformation du stent in vivo	3
Déplacement de l'endoprothèse	64
Détachement de composant	9
Diamètre/longueur du stent apparus plus courts ou longs qu'anticipé	2
Difficulté de déploiement de l'endoprothèse	3

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

Difficulté de positionnement de l'endoprothèse	23
Difficulté de retrait du dispositif sans précisions supplémentaire	2
Difficulté d'insertion de l'endoprothèse	1
Difficulté lors du dégonflage du ballonnet	3
Difficulté lors du gonflage du ballonnet	10
Dissection	8
Douleur thoracique	6
Embolie gazeuse	1
Endocardite	1
Evènement thrombo-embolique	8
Fièvre	1
Fracture du strut de l'endoprothèse	2
Fuite du ballonnet	6
Hémorragie	1
Infarctus du myocarde	12
Infection	1
Migration de l'endoprothèse	1
Occlusion	5
Perforation du vaisseau	1
Problème au niveau du guide de pose	1
Problème de marquage du dispositif	1
Problème lors du chargement de l'endoprothèse sur le guide	2
Réaction (sans précision supplémentaire)	15
Revascularisation du vaisseau cible	23
Rupture du ballonnet	6
Saignement gastro-intestinal	1
Total	352

Au total par rapport à la précédente évaluation, ont été fournis les résultats à 1an et 3 ans de l'étude SORT OUT VI ainsi que les résultats à 5 ans de l'étude DUTCH PEERS et de 2 sous-groupes de patients. Des données de sous-groupes pour les études RESOLUTE ALL COMERS à 5 ans et RESOLUTE INTERNATIONAL à 3 ans ainsi que des résultats actualisés à 3 ans de l'étude TWENTE et d'un sous-groupe de patient pour le stent RESOLUTE ENDEAVOR ont également été fournis.

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 2016³⁰.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien 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 Fraction de Flux de Réserve coronarienne, **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

³⁰ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 06/06/2018]

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 termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

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

SCA non ST+

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

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

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

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa). Ils feront l'objet

d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions 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+).³¹

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale³², 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 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

³¹ 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]

³² L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

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

- lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***
- certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
 - les lésions pluritrunculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm ;***
 - l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;***
 - la 1^{ère} resténose intrastent clinique.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

Situation générale :

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

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

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

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

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 décès.

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 femmes.

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 , .

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 cas.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³³ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent³⁴ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30.

Dans ce contexte, le stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY 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 rendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

³³ Haute Autorité de Santé. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr/lien>

³⁴ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

La commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

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

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

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

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne montrent pas de différence entre la gamme RESOLUTE comparé à XIENCE V, PROMUS et BIOMATRIX FLEX.

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différences entre l'ensemble des stents actifs.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016³⁵. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patients³⁶, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients /an.

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

³⁵ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tableau des codes LPP.2016 <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

³⁶ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. https://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

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude SORT OUT VI (Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome) Raungaard B, Christiansen EH, Bøtker HE, <i>et al.</i> Comparison of Durable-Polymer Zotarolimus-Eluting and Biodegradable-Polymer Biolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease: 3-Year Clinical Outcomes in the Randomized SORT OUT VI Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Feb 13;10(3):255-264. Raungaard B, L Okkels Jensen, HH Tilsted <i>et al.</i> Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable –polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomized non inferiority trial. The Lancet. 2015 Apr 18; 385: 1527-35.
Type de l'étude	Etude comparative de non-infériorité, prospective, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Première inclusion : mars 2011 Dernière inclusion : août 2012 Fin du suivi prévu à 36 mois
Objectif de l'étude	L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse RESOLUTE INTEGRITY à l'endoprothèse BIOMATRIX FLEX chez des patients insuffisants coronariens
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion :</u> - Patients âgés de 18 ans ou plus - Patients atteints d'une maladie coronarienne stable ou d'un syndrome coronarien aigu incluant l'infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST et avec au moins une lésion de l'artère coronaire avec plus de 50% de sténose dans un vaisseau de diamètre de 2,25 à 4mm. <u>Critères de non inclusion :</u> - Espérance de vie inférieure à un an - Hypersensibilité à l'aspirine, aux inhibiteurs irréversibles des récepteurs P2Y12 (clopidogrel, au ticagrélor, au prasugrel), au zotarolimus ou au biolimus - Indication clinique à ne pas pouvoir tolérer un traitement bithérapie anti-agrégante plaquettaire pendant 12 mois - Participation à un autre essai avec stent - Impossibilité de fournir un consentement écrit
Cadre et lieu de l'étude	3 centres au Danemark (Hôpitaux universitaire)
Produits étudiés	Endoprothèse RESOLUTE INTEGRITY Endoprothèse BIOMATRIX FLEX
Critère de jugement principal	Critère composite à 1 an, composé de critères de sécurité (décès cardiaque ou IDM dont la cause n'est pas clairement attribuable à un vaisseau autre que le vaisseau cible et d'efficacité (revascularisation de la lésion cible motivée cliniquement). Le seuil de non infériorité a été fixé à priori à 2,5% mais celui-ci n'est pas justifié.
Principaux critères de jugement secondaires	Critère composite : décès toute cause; Infarctus du myocarde toute cause, revascularisations toutes causes (revascularisation du vaisseau cible ou de la lésion cible) à 1 an et 3 ans. Décès toutes causes, décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible ou de la lésion cible cliniquement documenté, taux de thrombose de stent définie comme certain, probable ou possible, et toutes les thromboses de stent (définition ARC), échec de pose de l'endoprothèse à 1 an et 3 ans.
Taille de l'échantillon	Au moins 1 203 patients devaient être inclus dans chaque groupe pour mettre en évidence la non infériorité avec un seuil de 0,025 à 95% avec une puissance de 80%.
Méthode de randomisation	Randomisation (ratio 1 :1) stratifiée par centre, sexe, et sur la présence de diabète. La taille des blocs par centre était de 2, 4 ou 6 La liste était générée informatiquement (système Trialpartner, v1).
Méthode d'analyse des résultats	Les critères de jugement primaire et secondaires sont analysés en intention de traiter (ITT). Critère de jugement primaire à 12 mois: - test de non-infériorité unilatéral, non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence du risque (risque absolu) entre les groupes sur le critère de jugement principal est inférieur à 0,025 Critères de jugement secondaires : - test bilatéral, significatif si $p < 0,05$
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	2 999 patients (3 674 lésions) ont été inclus dans cette étude (= population en ITT).

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

Durée de suivi	La durée prévue du suivi est de 3 ans				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		RESOLUTE INTEGRITY N=1502	BIOMATRIX FLEX N=1497	p	
	Age (ans)	65,7 ± 10.7	65,8 ± 10.9	NS	
	Antécédent				
	Infarctus du myocarde IDM	275/1 468 (18.7%)	288/1 464 (19.7%)	NS	
	Revascularisation	277/1 478 (18.7%)	324/1 475 (22.0%)	0,03	
	Pontage	126/1 499 (8.4%)	101/1 494 (6.8%)	NS	
	Diabétiques	265/1 502 (17.6%)	270/1 497 (18.0%)	NS	
	Hypertension artérielle	872/1 460 (59.7%)	850/1 462 (58.1%)	NS	
	Hypercholestérolémie	871/1 470 (59.3%)	867/1 466 (59.1%)	NS	
	Tabagisme actif	443/1 441 (30.7%)	439/1 431 (30.7%)	NS	
	Lésion d'occlusion chronique totale	82 (4,4%)	85 (4,9%)	NS	
	Lésion de bifurcation	226 (12,2%)	229 (13,1%)	NS	
	Nombre de lésion			NS	
	1	1 131 (75,3%)	1 175 (78,5%)	NR	
	2	298 (19,8%)	270 (18,0%)	NR	
	3	61 (4,1%)	41 (2,7%)	NR	
	>3	12 (0,8%)	11 (0,7%)	NR	
	Nombre de lésions par patient	1,3 (0,6)	1,3 (0,5)	0,03	
	Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type, n (%), ou de médiane (intervalle interquartile).				
	Caractéristiques lésionnelles				
		RESOLUTE INTEGRITY N=1502	BIOMATRIX FLEX N=1497	p	
	Diamètre du vaisseau de réf. (mm)	3, 2 (2.9–3.5)	3,0 (2.8–3.5)	NS	
	Longueur de la lésion (mm)	16,0 (12.0–25.0)	15,0 (10.0–25.0)	0,02	
	Lésion > 18mm	558 (29,7%)	491 (27,4%)	NS	
	Longueur de stent par lésion (mm)	18,0 (14,0–24,0)	18,0 (14,0–24,0)	0.0021	
	Longueur de stent par patient (mm)	21.0 (15.0–30.0)	18.0 (14.0–29.0)	0.0007	
	Nombre patient avec plus de 1 de stent par lésion	334 (17,8%)	278 (15,6%)	0,016	
	Nombre de patient avec plus de 1 de stent	534 (35,9%)	481 (32,6%)	NS	
	Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type, n (%), ou de médiane (intervalle interquartile).				
	Suite à l'intervention → prescription d'acide acétylsalicylique (75 mg/j) à vie et de clopidogrel (75 mg/j) pour les patients avec maladie coronarienne stable ou de ticagrelor (90 mgx2/j) ou de prasugrel (10 mg/j) dans le syndrome coronarien aigu pendant 12 mois				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an (ITT)	RESOLUTE INTEGRITY N=1 502	BIOMATRIX FLEX N=1 497	Différence de risque absolu IC 95% unilatéral	P_{non-infériorité}
	Critère composite (décès cardiaque ; IDM du vaisseau cible ; revascularisation de la lésion cible (motivée cliniquement) ; (n)	5,3% (79)	5,0% (75)	0, 25% ; 95%CI [NR ; 1,6%]	0,004

**Résultats
inhérents aux
critères de
jugement
secondaires**

1 an (ITT)	RESOLUTE INTEGRITY N=1502	BIOMATRIX FLEX N=1497	p
Critère composite principal (n)	5,3% (79)	5,0% (75)	NS
Décès (toutes causes) (n)	3,3% (50)	2,76% (40)	NS
Décès d'origine cardiaque	1,5% (22)	1,7% (26)	NS
Critère composite secondaire* (n)	13,8% (206)	14,3% (215)	NS
IDM en lien avec vaisseau cible (n)	2,1% (31)	2,0% (30)	NS
Revascularisation du vaisseau cible (n)	4,5% (67)	4,7% (71)	NS
Revascularisation de la lésion cible (n)	3,5% (52)	3,1% (47)	NS
Thrombose de stent certaine ou probable (n)	0,8% (12)	0,5% (7)	NS
Thrombose de stent certaine	0,6% (9)	0,4% (6)	NS
24h à 30 jours	0,3% (4)	0,1% (1)	NS
31 jours – 12 mois	0,3% (4)	0,3% (5)	NS

**décès toute cause; infarctus du myocarde toute cause, revascularisations toutes causes (revascularisation du vaisseau cible ou de la lésion cible)*

3 ans (ITT)	RESOLUTE INTEGRITY N=1502	BIOMATRIX FLEX N=1497	p
Evénements cardiaques majeurs*, (n)	8,6% (128)	9,6% (144)	NS
Décès (toutes causes); (n)	7,6% (114)	7,6% (114)	NS
Décès d'origine cardiaque; (n)	2,7% (41)	3,4% (51)	NS
IDM en lien avec vaisseau cible**, (n)	2,7% (40)	2,5% (38)	NS
Revascularisation du vaisseau cible, (n)	7,7% (115)	8,1% (121)	NS
Revascularisation de la lésion cible, (n)	5,4% (81)	5,5% (83)	NS
Thrombose de stent certaine ou probable, (n)	1,3% (19)	1,2% (18)	NS
Thrombose de stent certaine, (n)	1,0% (15)	1,1% (17)	NS
< 30 jours; (n)	0,3% (5)	0,1% (1)	NR
31 jours – 12 mois; (n)	0,3% (4)	0,4% (6)	NR
12 – 36 mois; (n)	0,4% (6)	0,7% (10)	NR

**décès cardiaques, IDM non clairement attribuable à une lésion non cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée*

***IDM non clairement attribuable à une lésion non cible*