

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

2 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 18/06/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 02/07/2019.

CONCLUSIONS

COMBO STENT, endoprothèse coronaire (stent) à libération de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) avec matrice biorésorbable recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CD34

Demandeur : ORBUSNEICH MEDICAL B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : ORBUSNEICH MEDICAL B.V. (Pays-Bas)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications revendiquées :	Situation générale Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native d'un diamètre $\geq 2,50$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, syndrome coronaire aigu), en première intention. Situation particulière (après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation) Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires d'un diamètre $\geq 2,50$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées). Sont exclus les patients ayant une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent, la grossesse et les lésions ne pouvant être prédilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de l'endoprothèse COMBO STENT dans les indications revendiquées.

Données

Données non spécifiques :

analysées :

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.

Données spécifiques :

Ont été retenues :

- Une étude prospective contrôlée randomisée multicentrique de non infériorité (HARMONIE) visant à comparer les stents COMBO et les stents de la gamme XIENCE chez 572 patients randomisés. Le critère de jugement principal était le taux d'échec du vaisseau cible à 1 an de suivi.
- Trois études observationnelles dont deux visant à décrire les données d'efficacité du stent COMBO :
 - en pratique clinique (MASCOT portant sur plus de 2000 patients et REMEDEE portant sur 1000 patients) ;
 - sur un sous-groupe de patients avec syndrome coronaire aigu (registre SCA portant sur 117 patients).

Par ailleurs, 2 analyses en sous-groupe de l'étude observationnelle REMEDEE ont été rapportées :

- sous-groupes des patients diabétiques insulino ou non-insulino dépendants ;
- sous-groupe de patients avec syndrome coronaire aigu.
- Une étude angiographique (REMEDEE first-in-man) visant à comparer les données de sécurité et d'efficacité des stents COMBO et TAXUS LIBERTE chez 183 patients. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive à 9 mois.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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

Les références concernées par la demande sont les suivantes :

		Longueur nominale du stent							
		9	13	15	18	23	28	33	38
Diamètre (mm)	2,5	225-092-8	225-132-8	225-152-8	225-182-8	225-232-8	225-282-8	225-332-8	
	2,75	227-092-8	227-132-8	227-152-8	227-182-8	227-232-8	227-282-8	227-332-8	
	3,0	230-092-8	230-132-8	230-152-8	230-182-8	230-232-8	230-282-8	230-332-8	230-382-8
	3,5	235-092-8	235-132-8	235-152-8	235-182-8	235-232-8	235-282-8	235-332-8	235-382-8
	4,0	240-092-8	240-132-8	240-152-8	240-182-8	240-232-8	240-282-8	240-332-8	240-382-8

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 :

« Situation générale

Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native d'un diamètre $\geq 2,50 \text{ mm}^1$ dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, syndrome coronaire aigu), en première intention.

Situation particulière (après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation)

Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires d'un diamètre $\geq 2,50 \text{ mm}^1$ lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées).

Sont exclus les patients ayant une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent, la grossesse et les lésions ne pouvant être prédilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. »

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont : « les stents à libération de principe actif inscrits sur la LPPR ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la LPPR.

¹ $\geq 2,50 \text{ mm}$ car le plus petit diamètre des références disponibles est de 2,50 mm.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par BSI, British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système COMBO STENT se compose de plusieurs éléments :

- la plate-forme (stent métallique en acier inoxydable 316L, épaisseur des mailles de 100 µm) ;
- la matrice polymérique à base de polymères biorésorbables (glycolide, lactide, caprolactone, butanediol, polyéthylène glycol) ;
- le principe actif (sirolimus, molécule anti-proliférative) associé à la matrice polymérique sur la face abluminale ;
- une couche d'anticorps monoclonaux d'origine murine anti-CD34 humains greffés sur la matrice polymérique par une liaison covalente sur la totalité de la surface du stent.
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

L'endoprothèse coronaire COMBO STENT libère progressivement le sirolimus au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté. Les principales données de pharmacocinétique du sirolimus libéré par l'endoprothèse COMBO STENT sont décrites dans le tableau suivant :

Coefficient de corrélation de l'ajustement des concentrations au cours de la phase d'élimination sur la base d'une courbe semi-logarithmique (r_2)	0,994
Constante d'élimination (K_{el} , 1/h)	0,0028
Demi-vie terminale ($t_{1/2}$, h)	247,0
Délai d'établissement de la concentration terminale (t_{max} , h)	1,00
Concentration maximale (C_{max} , ng/mL)	3,98
Délai d'établissement de la dernière concentration quantifiable de sirolimus (< 10 pg/mL) (t_{der} , h)	672
Dernière concentration quantifiable de sirolimus (C_{der} , ng/mL)	0,39
Aire sous la courbe de concentration dans le temps (AUC_{der} , mg/mL*h)	827,4
Temps de résidence moyen (TRM, h)	220,1

La dose de sirolimus est de 5 µg/mm de longueur de stent. La matrice polymérique est biorésorbable en 90 jours. Ainsi, lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'événements 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 néointimale *in situ*).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux événements 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.

L'endoprothèse coronaire COMBO STENT comporte :

- une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus) qui vise à éviter la resténose ;

- une couche d'anticorps monoclonaux d'origine murine anti-CD34 humain destinée à favoriser la ré-endothélialisation.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS² 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 57 du 11/05/2019).

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Rappel des conclusions de la Commission sur le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires³ :

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 06/06/2018]

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

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

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

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

³ 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 12/06/2019]

En termes d'indication :

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. 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 au stent nu 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 charge⁴ 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.

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.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Quinze publications spécifiques au système COMBO STENT ont été versées à la demande. Parmi ces études, non pas été retenues :

- 1 publication portant sur une étude *in vitro*, conformément aux principes d'évaluation de la Commission⁵
- 1 publication portant sur une étude *in vivo*, conformément aux principes d'évaluation de la Commission⁶.
- 4 publications portant sur des études cliniques :
 - L'étude HEALING-FIM portant sur un faible effectif (16 patients)⁷.

⁴ 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.

⁵ Shirota T, Yasui H, Shimokawa H, Matsuda T. Fabrication of endothelial progenitor cell (EPC)-seeded intravascular stent devices and *in vitro* endothelialization on hybrid vascular tissues. *Biomaterials*. 2003;24(13):2295-302.

⁶ Nakazawa G, Granada JF, Alviar CL, Tellez A, Kaluza GL, Guilhermier MY, *et al.* Anti-CD34 antibodies immobilized on the surface of sirolimus-eluting stents enhance stent endothelialization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(1):68-75.

⁷ Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, *et al.* Endothelial progenitor cell capture by stent coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (healthy endothelial accelerated lining inhibits neointimal growth-first in man) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1574-9.

- Un protocole d'étude sans résultat clinique visant à comparer les stents et ORSIRO⁸.
 - Une publication exploratoire annexe non prévue au protocole de l'étude REMEDEE portant sur l'arrêt prématuré des antiagrégants plaquettaires⁹.
 - La publication des résultats à 2 ans du registre REMEDEE disposant par ailleurs des résultats de ce même registre à plus long terme (3 ans)¹⁰.
- 2 publications portant sur des études angiographiques (EGO-COMBO¹¹ et REMEDEE OCT¹²) portant sur de faibles effectifs (moins de 100 patients ayant reçu le stent COMBO).

Les études retenues sont décrites en suivant.

Etude clinique contrôlée randomisée de non infériorité HARMONEE^{13,14}

Le résumé tabulé de cette étude est disponible en annexe I.

Méthode

HARMONEE est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de non infériorité menée dans 33 centres japonais et 17 centres américains. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent COMBO aux stents de la gamme XIENCE dans le traitement d'une lésion *de novo*.

Le principal critère d'inclusion était le suivant : lésion cible dans une artère coronaire native de diamètre estimé de 2,5 à 3,5 mm avec jusqu'à 3 lésions cibles *de novo* pouvant être traitées, un maximum de 2 lésions *de novo* par vaisseau et un maximum de 2 vaisseaux cibles.

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- infarctus en phase aiguë au premier examen ou dans les 7 jours durant la phase de screening ;
- tronc commun gauche non protégé ;
- ostium non protégé de l'artère IVA ou de l'artère circonflexe ;
- pontage par greffe ;
- lésion de bifurcation dans laquelle la branche latérale a un diamètre ≥ 2 mm et doit être couverte par le stent ;
- concerne une branche latérale nécessitant une pré-dilatation ;
- occlusion coronaire totale ;
- resténose intrastent ;
- lésions multiples avec forte probabilité de devoir poser ≥ 3 stents dans un même vaisseau, > 5 stents par patient, ou de traiter > 2 vaisseaux ;

⁸ Jakobsen L, Christiansen EH, Maeng M, Kristensen SD, Botker HE, Terkelsen CJ, *et al.* Randomized clinical comparison of the dual-therapy CD34 antibody-covered sirolimus-eluting COMBO stent with the sirolimus-eluting ORSIRO stent in patients treated with percutaneous coronary intervention: rationale and study design of the Scandinavian Organization for randomized trials with clinical outcome (SORT OUT) X trial. *Am Heart J.* 2018;202:49-53.

⁹ Kalkman DN, Woudstra P, Menown IBA, Tijssen JG, Beijk MAM, de Winter RJ, *et al.* Early discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients treated with the bio-engineered pro-healing (COMBO) stent. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(3 Pt B): 373-5.

¹⁰ Kalkman DN, Woudstra P, Menown IBA, den Heijer P, Van't Hof AW, Erglis A, *et al.* Two-year clinical outcomes of patients treated with the dual-therapy stent in a 1000 patient all-comers registry. *Open Heart.* 2017;4(2):e000634.

¹¹ Lee SW, Lam SC, Tam FC, Chan KK, Shea CP, Kong SL, *et al.* Evaluation of early healing profile and neointimal transformation over 24 months using longitudinal sequential optical coherence tomography assessments and 3-year clinical results of the new dual-therapy endothelial progenitor cell capturing sirolimus-eluting COMBO stent: the EGO-Combo study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7). pii: e003469.

¹² Jaguszewski M, Aloysius R, Wang W, Bezerra HG, Hill J, De Winter RJ, *et al.* The REMEDEE-OCT study: an evaluation of the bioengineered COMBO dual-therapy CD34 antibody-covered sirolimus-eluting coronary stent compared with a cobalt-chromium everolimus-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: insights from optical coherence tomography imaging analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(5):489-99.

¹³ Kong DF, Saito S, Nakamura S, Mehran R, Rowland SM, Handler A, *et al.* Rationale and design of the Japan-USA harmonized assessment by randomized multicenter study of Orbusneich's COMBO stent (Japan-USA HARMONEE): assessment of a novel DES platform for percutaneous coronary revascularization in patients with ischemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2017;187:112-121.

¹⁴ Saito S, Krucoff MW, Nakamura S, Mehran R, Maehara A, Al-Khalidi HR, *et al.* Japan-United States of America harmonized assessment by randomized multicenter study of Orbusneich's COMBO stent (Japan-USA HARMONEE) study: primary results of the pivotal registration study of combined endothelial progenitor cell capture and drug-eluting stent in patients with ischaemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2460-8.

- traitement anticancéreux ;
- traitement antérieur par anticorps murins et sensibilisation par production d'anticorps humains anti-murins (HAMA).

Le critère de jugement principal était le TVF (taux d'échec échec du vaisseau cible) à 12 mois. L'hypothèse de départ était issue du registre de Bern-Rotterdam estimant le taux de TVF à 1 an à 9%. Avec une perte d'efficacité consentie de 7% (ie borne de non infériorité), une puissance de 81% et un risque α en bilatéral de 5%, 572 patients avec une randomisation 1 :1 était prévue. Il était également prévu de comparer ce taux de TVF en supériorité par rapport aux stents nus (groupe contrôle issu d'une méta-analyse dont la référence n'a pas été retrouvée dans les publications fournies).

Les principaux critères de jugement secondaires regroupaient la perte de lumière tardive à 1 an, les taux de succès du dispositif, de la procédure et de la lésion, le taux de mortalité toutes causes, le taux de mortalité cardiaque, le TLF, le TLR, le TVR, les infarctus du myocarde, les thromboses de stent certaines ou probables, les AVC et le taux plasmatique d'anticorps humains anti-murins.

Résultats

Au total, 572 patients ont été inclus et randomisés dont 287 dans le groupe COMBO et 285 dans le groupe gamme XIENCE.

Les résultats du critère de jugement principal sur la population en intention de traiter sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	COMBO n=287	Gamme XIENCE n=285
TVF	7,0% (20)	4,2% (12)
Différence de risque	Différence IC _{95%} : 2,8% [-1,0% - 6,5%], p non inf 0,02	

Le protocole prévoyait une démonstration de la supériorité du stent COMBO aux stents nus sur ce même critère. Au total, les résultats sont non significatifs (voir annexe 1).

Les résultats inhérents aux critères secondaires à 12 mois sont présentés dans le résumé tabulé en annexe 1.

Cette étude ne rapporte pas la non infériorité sur la population en per protocole qui est la population d'analyse principale pour ce dessin d'étude. La non infériorité n'est rapportée que sur la population en intention de traiter avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à la limite de la borne de non infériorité, qui par ailleurs n'est pas cliniquement argumentée. Il est à noter qu'une perte d'efficacité consentie de 7% revient à accepter une perte d'efficacité relative de plus de 77% par rapport à l'hypothèse fixée a priori. Enfin, cette étude ne permet pas de conclure sur la supériorité du stent COMBO STENT par rapport aux stents de la gamme XIENCE sur un autre critère cliniquement pertinent et donc ne permet pas d'entrevoir quel avantage le stent COMBO STENT pourrait apporter par rapport aux stents actifs conventionnels.

Autres études documentant l'efficacité clinique et la sécurité

Etude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats
Registre MASCOT (NCT02183454) ¹⁵	Evaluer les performances et la sécurité du stent COMBO en pratique de routine	Etude observationnelle prospective post-commercialisation 61 sites en Europe, Moyen-Orient, Asie et Amérique du Sud Inclusion consécutive des patients Inclusions entre juin 2014 et mars 2016	Inclusion de 2614 patients Tout type lésionnel 33% de patients diabétiques 25,5% d'antécédents de revascularisation 23,1% d'antécédents d'infarctus du myocarde 56,1% avec syndrome coronaire aigu dont 23,1% avec sus décalage du segment ST et 15,6% sans sus décalage su segment ST. 51,9% de pluritronculaires 1,6% sténose de greffon 2,3% tronc commun 96,3% lésions <i>de novo</i> , 3,1% resténose intra-stent	Suivi à 1 an disponible pour 96,7% des patients
				TLF (décès cardiaque, infarctus du myocarde non fatal en lien avec les lésions cibles et TLR) : 3,4%
				Décès toutes causes : 2%
				Décès cardiaques : 1,4%
				Infarctus du myocarde (en lien avec les lésions cibles) : 1,4%
				TLR : 1,4%
				MACE (décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation) : 5,2%
				AVC : 0,4%
				Hémorragie (BARC 3 ou 5) : 1,8%
				Thrombose de stent certaine : 0,5% Thrombose de stent probable ou certaine : 0,9%
Registre REMEDEE (NCT01874002) ^{16,17}	Evaluer les performances et la sécurité du stent COMBO en pratique de routine	Etude observationnelle prospective post-commercialisation 9 sites en Europe Inclusion consécutive des patients non précisée Inclusions entre juin 2013 et mars 2014 Adjudication des événements indésirables par un comité indépendant	Inclusion de 1000 patients. Tout type lésionnel 18,4% de patients diabétiques 36,9% d'antécédents de revascularisation 25,3% d'antécédents d'infarctus du myocarde 30,4% de patients avec syndrome coronaire aigu 10,5% de pluritronculaires 1,3% tronc commun	Succès de la procédure : 97,9%, succès du dispositif 98,7%
				Suivi à 1 an et 3 ans disponibles pour 98% des patients.

¹⁵ Colombo A, Chandrasekhar J, Aquino M, Ong TK, Sartori S, Baber U, *et al.* Safety and efficacy of the COMBO bio-engineered stent in an all-comer PCI cohort: 1-year final clinical outcomes from the MASCOT post-marketing registry. *Int J Cardiol.* 2019;283:67-72.

¹⁶ Woudstra P, Kalkman DN, der Heijer P, Menown IB, Suryapranata A, Arjenbout KE, *et al.* 1-year results of the REMEDEE registry: clinical outcomes after deployment of the abluminal sirolimus-coated bioengineered (COMBO) stent in a multicenter, prospective, all-comers registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(11):1127-34.

¹⁷ Kalkman DN, Kermeijer LS, Woudstra P, Menown IBA, Suryapranata H, den Heijer P, *et al.* Three-year outcome after dual-therapy COMBO stent placement: insights from the REMEDEE registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018. Doi : 10.1002/ccd.28047

Etude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats
Registre REMEDEE NCT018740 02) – sous-groupe des patients diabétiques ^{18,17}	Etablir la place du stent COMBO chez les patients diabétiques	Voir infra La publication annonce qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupe prévue au protocole. Néanmoins, cette mention n'est pas retrouvée sur le site clinicaltrials.gov.	Groupes déséquilibrés sur de nombreuses variables cliniques à l'inclusion	
Registre REMEDEE NCT018740 02) – sous-groupe des patients avec syndrome coronaire aigu ^{19,17}	Montrer que les patients avec syndrome coronaire aigu n'ont pas plus de TLF que les patients avec angor stable après implantation d'un stent COMBO	Voir infra La publication annonce qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupe prévue au protocole. Néanmoins, cette mention n'est pas retrouvée sur le site clinicaltrials.gov.	Groupes déséquilibrés sur de nombreuses variables cliniques et lésionnelles à l'inclusion	

¹⁸ Kalkman DN, Woudstra P, den Heijer P, Menown IBA, Erglis A, Suryapranata H, *et al.* One year clinical outcomes in patients with insulin-treated diabetes mellitus and non-insulin-treated diabetes mellitus compared to non-diabetics after deployment of the bio-engineered COMBO stent. *Int J Cardiol.* 2017;226:60-64.

¹⁹ Kalkman DN, Woudstra P, Lu H, Menown IBA, den Heijer P, Suryapranata H, *et al.* Evaluation of clinical outcomes after COMBO stent treatment in patients presenting with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(2):E31-37.

Etude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats		
				A 3 ans :		
					Non diab. n=NR	Diab. n=NR
				TLF	7,3%	22,3%
Registre SCA ²⁰	Evaluer l'efficacité et la sécurité du stent COMBO chez des patients avec syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST	Etude observationnelle prospective monocentrique Inclusion consécutive des patients Inclusions entre novembre 2013 et mars 2015	Inclusion de 117 patients	Succès du dispositif : 100%		
			18,8% de patients diabétiques 17,1% d'antécédents d'infarctus du myocarde 12,8% d'antécédent de revascularisation coronaire percutanée 0,9% d'antécédent de pontage 0,8% tronc commun	Suivi à 1 an : TLF (décès cardiaque, infarctus du myocarde non fatal en lien avec les lésions cibles et TLR) : 7,7% Décès toutes causes : 5,1% Décès cardiaques : 4,3% Infarctus du myocarde : 3,4% Infarctus du myocarde (en lien avec les vaisseaux cibles) : 2,6% TLR : 3,4% TVR : 3,4% MACE (décès toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible) : 9,4% Thrombose de stent certaine : 2,6% Thrombose de stent probable ou certaine : 4,3%		

Au total, 3 études observationnelles ont été retenues ainsi que 2 analyses en sous-groupe du registre REMEDEE. Ces études sont intéressantes à titre exploratoire pour décrire la pratique courante avec la pose du stent COMBO STENT mais ne permettent pas de conclure en l'absence de groupe contrôle.

²⁰ Ananthakrishna R, Kristanto W, Liu L, Loh PH, Tay EL, Chan KH, *et al.* The COMBO dual therapy stent in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction: a one-year follow-up study. *Asia Intervention*. 2017;3:21-27.

Etudes angiographiques et OCT

	Objectif	Méthode et période d’inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																											
Etude REMEDEE (first-in-man) ²¹	Comparer l'efficacité et la sécurité des stents COMBO et TAXUS LIBERTE	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1) Critère de jugement principal : montrer la non infériorité en termes de perte de lumière tardive intra stent (borne de NI : 0,20 mm) à 9 mois Inclusion entre novembre 2009 et août 2010 Critère d’inclusion : lésion de novo de longueur ≤ 20 mm dans un vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 3,5 mm	Comparabilité des groupes à l'inclusion assurée pour les critères cliniques et lésionnels	Perte de lumière tardive intra stent à 9 mois (mm)																											
			<table><tr><td></td><td>COMBO n=124</td><td>TAXUS L n=59</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>33,1%</td><td>37,3%</td></tr><tr><td>ATCD IDM</td><td>25%</td><td>27,1%</td></tr><tr><td>ATCD interv. percut.</td><td>23,4%</td><td>20,3%</td></tr><tr><td>ATCD pontage</td><td>3,2%</td><td>3,4%</td></tr><tr><td>Tronc commun</td><td>53,5%</td><td>54,2%</td></tr><tr><td>Longueur lésion - mm</td><td>13,69 ± 5,07</td><td>14,64 ± 4,41</td></tr></table>		COMBO n=124	TAXUS L n=59	Diabète	33,1%	37,3%	ATCD IDM	25%	27,1%	ATCD interv. percut.	23,4%	20,3%	ATCD pontage	3,2%	3,4%	Tronc commun	53,5%	54,2%	Longueur lésion - mm	13,69 ± 5,07	14,64 ± 4,41	<table><tr><td>COMBO n=109</td><td>TAXUS L n=52</td></tr><tr><td>0,39 ± 0,45</td><td>0,44 ± 0,56</td></tr><tr><td colspan="2">Différence -0,5 IC95% [-0,21 ;0,11] p non inf = 0,0012</td></tr></table>	COMBO n=109	TAXUS L n=52	0,39 ± 0,45	0,44 ± 0,56	Différence -0,5 IC95% [-0,21 ;0,11] p non inf = 0,0012	
				COMBO n=124	TAXUS L n=59																										
			Diabète	33,1%	37,3%																										
			ATCD IDM	25%	27,1%																										
ATCD interv. percut.	23,4%	20,3%																													
ATCD pontage	3,2%	3,4%																													
Tronc commun	53,5%	54,2%																													
Longueur lésion - mm	13,69 ± 5,07	14,64 ± 4,41																													
COMBO n=109	TAXUS L n=52																														
0,39 ± 0,45	0,44 ± 0,56																														
Différence -0,5 IC95% [-0,21 ;0,11] p non inf = 0,0012																															
	<table><tr><td></td><td>COMBO n=124</td><td>TAXUS L n=59</td></tr><tr><td>Décès toutes causes</td><td>1,6%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Décès cardiaques</td><td>0,8%</td><td>0%</td></tr><tr><td>IDM</td><td>2,4%</td><td>1,7%</td></tr><tr><td>MACE</td><td>8,9%</td><td>10,2%</td></tr><tr><td>TLR</td><td>4,9%</td><td>8,5%</td></tr><tr><td>TVR</td><td>6,5%</td><td>10,2%</td></tr><tr><td>TVF</td><td>10,5%</td><td>11,9%</td></tr><tr><td>TLF</td><td>8,9%</td><td>10,2%</td></tr><tr><td>Thrombose de stent probable ou certaine</td><td>0%</td><td>0%</td></tr></table>		COMBO n=124	TAXUS L n=59	Décès toutes causes	1,6%	0%	Décès cardiaques	0,8%	0%	IDM	2,4%	1,7%	MACE	8,9%	10,2%	TLR	4,9%	8,5%	TVR	6,5%	10,2%	TVF	10,5%	11,9%	TLF	8,9%	10,2%	Thrombose de stent probable ou certaine	0%	0%
	COMBO n=124	TAXUS L n=59																													
Décès toutes causes	1,6%	0%																													
Décès cardiaques	0,8%	0%																													
IDM	2,4%	1,7%																													
MACE	8,9%	10,2%																													
TLR	4,9%	8,5%																													
TVR	6,5%	10,2%																													
TVF	10,5%	11,9%																													
TLF	8,9%	10,2%																													
Thrombose de stent probable ou certaine	0%	0%																													
				Aucun patient du groupe COMBO n'a développé des anticorps HAMA à 30 jours et 9 mois.																											

Une étude angiographique a été retenue et met en évidence la non infériorité du stent COMBO STENT sur le critère de perte de lumière tardive à 9 mois par rapport au stent TAXUS LIBERTE. Ce dernier stent n'est plus disponible commercialement.

²¹ Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, *et al.* The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(4):334-43.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables sont décrits dans le chapitre précédent 04.1.1.2 Etudes spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2013-2017, près de 84 000 endoprothèses coronaires COMBO STENT ont été commercialisées dans le monde. Durant cette même période, 305 événements de matériovigilance ont été recensés (incidence de 0,36%) dont un décès consécutif à une thrombose de stent précoce. Les événements les plus fréquents (n=174) sont liés à la difficulté de passage de la lésion.

Au total, ont été retenues :

- *une étude contrôlée randomisée de non infériorité avec de nombreuses limites méthodologiques ;*
- *trois études observationnelles et 2 analyses en sous-groupe ;*
- *une étude angiographique.*

Les données disponibles ne répondent pas aux exigences de la Commission définies dans son rapport de mai 2018³. Ainsi, les études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de l'endoprothèse coronaire COMBO STENT. Par ailleurs, les données retenues ne permettent pas d'objectiver l'intérêt spécifique des anticorps murins anti-CD34 humains. Des interrogations subsistent quant à la sensibilisation des patients vis-à-vis des anticorps murins (immunothérapie antérieure ou postérieure à la pose du stent COMBO STENT ou implantations multiples de stents de la gamme COMBO mais à des temps différés). Enfin, la Commission note que l'endoprothèse coronaire COMBO STENT possède est une plateforme d'ancienne génération avec des mailles épaisses (100 µm).

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 2016²².

- *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 FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de

²² 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.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf
[consulté le 16/05/2019]

comorbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

SCA

SCA ST+

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

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention. La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en terme de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, 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+) ²³.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ²⁴, 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 comorbidités 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 comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Les données cliniques disponibles sur l'endoprothèse coronaire COMBO STENT ne permettent pas d'établir son intérêt thérapeutique dans les indications revendiquées.

²³ 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 22:05/2018]

²⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de l'endoprothèse coronaire COMBO STENT ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

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 personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²⁵.

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 femmes²⁶.

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^{27,28}.

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 cas²⁹.

²⁵ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²⁶ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> [consulté le 23/05/2018]

²⁷ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

²⁸ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [consulté le 23/05/2018]

²⁹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. 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 [consulté le 23/05/2018]

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³⁰ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Dans ce contexte, l'endoprothèse coronaire COMBO STENT répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse coronaire COMBO STENT ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

³⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 23/05/2018]

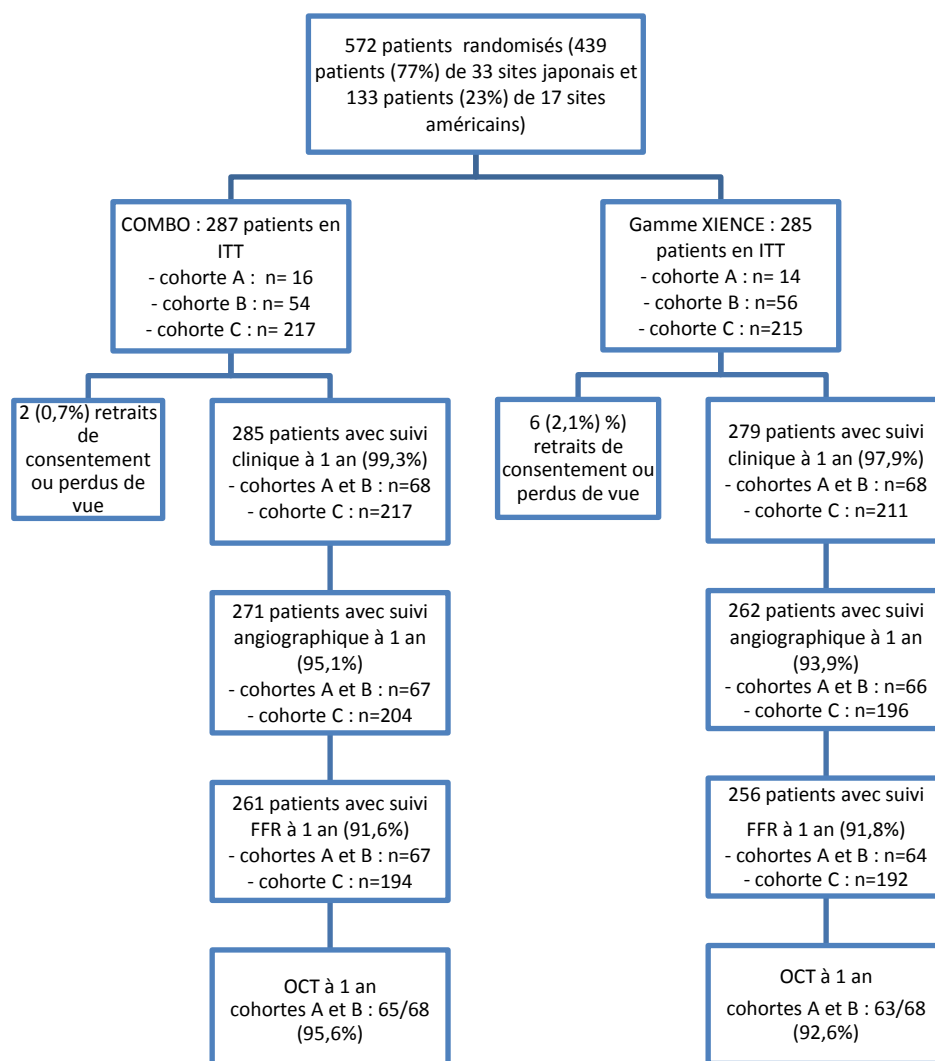
Référence	Etude HARMONEE Publication du dessin de l'étude : Kong DF, Saito S, Nakamura S, Mehran R, Rowland SM, Handler A, <i>et al.</i> Rationale and design of the Japan-USA harmonized assessment by randomized multicenter study of Orbusneich's COMBO stent (Japan-USA HARMONEE): assessment of a novel DES platform for percutaneous coronary revascularization in patients with ischemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. <i>Am Heart J.</i> 2017;187:112-121. Publication des résultats de l'étude : Saito S, Krucoff MW, Nakamura S, Mehran R, Maehara A, Al-Khalidi HR, <i>et al.</i> Japan-United States of America harmonized assessment by randomized multicentre study of Orbusneich's COMBO stent (Japan-USA HARMONEE) study: primary results of the pivotal registration study of combined endothelial progenitor cell capture and drug-eluting stent in patients with ischaemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. <i>Eur Heart J.</i> 2018;39(26):2460-8. Référencé sous clinicaltrials.gov sous le numéro : NCT02073565
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre février 2014 et juin 2016. Suivis prévisionnels à 30 jours, 6 mois, 1 an et 1 fois par an jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Trois objectifs formulés : – montrer la non-infériorité du stent COMBO à 1 an de suivi en termes d'efficacité clinique et de sécurité <i>versus</i> les stents actifs de référence de la gamme XIENCE (élution d'évérolimus) ; – montrer la supériorité du stent COMBO en termes de perte tardive par rapport à un objectif de performance (argumenté et issu d'une méta-analyse) ; – montrer que le stent COMBO a une activité biologique liée à la présence des anticorps anti-CD34 avec un meilleur recouvrement intimal par rapport aux stents à élution d'évérolimus.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> – patient âgé d'au moins 20 ans ; – signes cliniques ou fonctionnels d'ischémie myocardique (angor stable ou instable, infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST stabilisé et confirmé par biomarqueurs, ischémie mise en évidence par épreuve fonctionnelle, mesure de la FFR anormale ou une modification réversible de l'ECG compatible avec une ischémie) ; – lésion cible dans une artère coronaire native de diamètre estimé de 2,5 à 3,5 mm jusqu'à 3 lésions cibles de novo pouvant être traitées, avec un maximum de 2 lésions de novo par vaisseau et avec un maximum de 2 vaisseaux cibles ; – lésion cible pouvant être traitées avec un seul stent et devant avoir une longueur < 29 mm ; – les lésions cibles devant se situer dans une artère ou une branche avec une sténose estimée visuellement ≥ 50% et < 100% avec un TIMI ≥ 1.

	<u>Principaux critères de non inclusion :</u> – infarctus en phase aiguë au premier examen ou dans les 7 jours durant la phase de screening ; – arythmie instable ou angor irréductible avec modification à l'ECG ou choc cardiogénique ; – FEVG < 30% ; – intolérance ou contre-indication aux traitements de l'étude ; – traitement anticancéreux ; – traitement antérieur par anticorps murins et sensibilisation par production d'anticorps humains anti-murins (HAMA) ; – tronc commun gauche non protégé ; – ostium non protégé de l'artère IVA ou de l'artère circonflexe ; – pontage par greffe ; – lésion de bifurcation dans laquelle la branche latérale a un diamètre ≥ 2 mm et doit être couverte par le stent ; – concerne une branche latérale nécessitant une pré-dilatation ; – occlusion coronaire totale (flux TIMI = 0) ; – resténose intrastent ; – vaisseau cible contenant un thrombus visible à l'angiographie ; – lésions multiples avec forte probabilité de devoir poser ≥ 3 stents dans un même vaisseau, > 5 stents par patient, ou de traiter > 2 vaisseaux, un chevauchement de stent est prévu pour traiter la lésion cible.
Cadre et lieu de l'étude	33 centres au Japon et 17 centres aux Etats-Unis.
Produits étudiés	Stent COMBO Gamme XIENCE à élution d'évérolimus : XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE XPEDITION, XIENCE ALPINE Prescription d'aspirine à vie et d'antiagrégant plaquettaire pendant au moins 6 mois en post-intervention (12 mois pour un diagnostic de syndrome coronaire aigu) et en accord avec les pratiques locales.
Critère de jugement principal	Echec du vaisseau cible (TVF) à 1 an défini comme un critère composite associant : les décès d'origine cardiaque, les infarctus du myocarde liés au vaisseau cible, les nouvelles revascularisations du vaisseau cible par méthode percutanée ou chirurgicale. Testé en non infériorité par rapport à la gamme XIENCE et en supériorité par rapport aux stents nus (contrôle issu d'une méta-analyse dont la référence n'a pas été retrouvée dans les publications fournies, méthode d'imputation, méthode d'Hasselblad et Kong).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tels qu'apparaissant dans le protocole publié dans l'American Heart Journal : – Efficacité : • perte de lumière tardive à 1 an (cohortes A et B associées) ; • resténose intra-stent et intra-segment à 1 an (cohortes A et B associées) ; • perte de lumière tardive intra-stent et intra-segment à 1 an (cohortes A et B associées) ; • succès du dispositif ; • succès de la lésion ; • succès de la procédure ; • échec du vaisseau cible aux autres durées de suivi ; • mortalité toutes causes ; • mortalité d'origine cardiaque ; • infarctus du myocarde non fatal ; • infarctus du myocarde ; • infarctus du myocarde sur le vaisseau cible ; • revascularisation de la lésion cible (TLR) ; • revascularisation du vaisseau cible (TVR) ; • échec de la lésion cible (TLF : critère composite associant les décès, les

	infarctus du myocarde et les TLR). – Sécurité : • mortalité toutes causes ; • mortalité d'origine cardiaque ; • thrombose de stent probable ou certaine selon les définitions de l'ARC ; • thrombose de stent certaine selon les définitions de l'ARC ; • infarctus du myocarde (définition de l'ARC modifiée) ; • accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ; • mal apposition tardive et thrombus intracoronaire (cohortes A et B associées) ; • évolution par rapport à l'état basal des concentrations plasmatiques des anticorps humains anti-murins.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires. Etude de non infériorité sur le critère de jugement principal : – Hypothèse : TVF à 1 an = 9% (pourcentage issu du registre de Bern-Rotterdam sur 1980 patients avec infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST). – Puissance (1-β) = 81%. – Risque de première espèce en bilatéral α = 5%. – Perte d'efficacité consentie : 7%. – Prise en compte de 5% de perdus de vue potentiels. Estimation d'un échantillon de 572 patients. Absence de calcul du nombre de sujets nécessaire pour l'évaluation en supériorité du TVF par rapport aux stents nus. Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'évaluation en supériorité du degré de couverture des mailles des stents. 3 cohortes : – cohorte A (15 patients par bras) : suivi à 6 et 12 mois par l'OCT et à 12 mois pour l'angiographie coronaire quantitative et la FFR → évaluation : • du critère de jugement principal • de l'OCT précoce et tardif (observationnel) • du recouvrement intimal (supériorité) – cohorte B (55 patients par bras) : suivi intégral à 12 mois → évaluation : • du critère de jugement principal • du recouvrement intimal (supériorité) • des anticorps circulants anti-murins – cohorte C (216 patients par bras) : suivi angiographique et FFR à 12 mois → évaluation du critère de jugement principal
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée 1:1 par logiciel. Double stratification par pays : angor stable <i>versus</i> infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST et atteinte unitronculaire <i>versus</i> atteinte pluritronculaire. Randomisation équilibrée pour les cohortes A, B et C. Adjudication des critères composant l'analyse principale par un comité indépendant. Analyse des résultats angiographiques, des OCT et des FFR par un corelab indépendant.
Méthode d'analyse des résultats	Pas de description de l'analyse statistique des résultats. Utilisation de tests de Fisher pour les variables catégorielles, du test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables continues et de modèles à effet mixte (pour l'évaluation de l'hyperplasie néo intimale). Analyse selon la méthode de Kaplan-Meier et mise en place du test du log rank pour le critère de jugement principal.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés



Durée du suivi

Suivi à 1 an disponible.

Groupe COMBO : 2 retraits de consentements ou patients perdus de vue.
 Gamme XIENCE : 6 retraits de consentement ou patients perdus de vue.
 Motifs de ces retraits d'étude non explicités.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Comparabilité des groupes à l'inclusion assurée.

Caractéristique	COMBO (n=287)	Gamme XIENCE (n=285)
Age	67,6 ans ± 9,6	66,5 ans ± 10,4
Syndrome coronaire aigu sans sus décalage su segment ST	14 (4,9%)	12 (4,2%)
Atteinte pluritronculaire	33 (11,5%)	31 (10,9%)
Genre féminin	74 (26,5%)	73 (25,6%)
Origine ethnique		
Asiatique (non japonais)	1 (0,3%)	1 (0,4%)
Japonais	219 (76,3%)	219 (76,8%)
Afro américain	10 (3,5%)	4 (1,4%)
Caucasien	57 (19,9%)	59 (20,7%)
Autre	0	2 (0,7%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	45 (15,7%)	45 (15,8%)
Antécédent de revascularisation myocardique percutanée	72 (25,1%)	83 (29,1%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	4 (1,4%)	5 (1,8%)
Hypertension	218 (76%)	220 (77,2%)
Insuffisance cardiaque congestive	11 (3,8%)	24 (8,5%)
Diabète		
Insulino-dépendant	24 (8,4%)	18 (6,3%)
Non insulino-dépendant	93 (32,4%)	75 (26,3%)
Tabagisme (actif ou antécédent)	191 (67,7%)	175 (62,5%)
Insuffisance rénale chronique	11 (3,8%)	5 (1,8%)
Hypercholestérolémie	225 (78,7%)	227 (79,6%)
Double antiagrégation plaquettaire		
6 mois	5 (2%)	11 (4,3%)
1 an	247 (98%)	243 (95,7%)
Statines à 1 an	233 (83,5%)	228 (85,4%)
β bloquants à 1 an	103 (36,9%)	100 (37,5%)

Caractéristique de la lésion et du stent	COMBO (n=336)	Gamme XIENCE (n=338)
Artère coronaire traitée		
Coronaire droite	105 (31,3%)	100 (29,6%)
Branche descendante antérieure de l'artère coronaire gauche	125 (37,2%)	137 (40,5%)
Circonflexe gauche	53 (15,8%)	43 (12,7%)
Autre	53 (15,7%)	58 (17,2%)
Longueur de la lésion	14,75 mm ± 5,97	14,52 mm ± 5,65
Diamètre du vaisseau de référence	3,031 mm ± 0,362	3,057 mm ± 0,385
Longueur du stent	20,1 mm ± 6,2	19,6 mm ± 6,0
Diamètre du stent	3,018 mm ± 0,354	3,047 mm ± 0,391
% de sténose pré procédurale	83,7% ± 9,6	84,5% ± 9,4
% de sténose post procédurale	1,0% ± 4,9	0,8% ± 3,9

Résultats inhérents au critère de jugement principal

TVF à 1 an – résultats disponibles sur la population en intention de traiter :

	COMBO n=287	Gamme XIENCE n=285
TVF	7,0% (20)	4,2% (12)
Différence de risque	Différence IC95% : 2,8% [-1,0% - 6,5%], p non inf 0,02	

Par rapport aux stent nus :

	Résultats de l'étude (COMBO vs gamme XIENCE)			Résultats imputés (COMBO vs stents nus)		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
TVF	1,704	0,817 ; 3,555	NS	0,673	0,297 ; 1,528	NS

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Les principaux résultats liés au critère de jugement secondaires sont repris en suivant :

674 lésions traitées durant l'étude. Succès du dispositif : 100%, succès de la procédure 99,1% (absence de résultats par groupe de traitement).

Résultats cliniques à 1 an :

	COMBO n=287	Gamme XIENCE n=285
Décès d'origine cardiaque	0	0
Infarctus du myocarde (vaisseau cible)	1,7% (5)	1,1% (3)
TVR	6,3% (18)	3,9% (11)
TLR	4,2% (12)	2,8% (8)
TLF	6,6% (19)	4,2% (12)
Décès toutes causes	0,7% (2)	0
Infarctus du myocarde non fatal	2,8% (8)	1,8% (5)

A noter : 1 thrombose de stent dans le groupe gamme XIENCE.

Mesure du flux de réserve coronarien à 1 an :

	COMBO n=287	Gamme XIENCE n=285
Mesures disponibles	261 (90,9%)	256 (89,8%)
Valeur moyenne IC _{95%}	0,89 [0,88 ; 0,90]	0,91 [0,90 ; 0,92]

Résultats angiographiques à 1 an :

	COMBO	Gamme XIENCE
n lésions	86	80
Perte de lumière tardive intrastent à 1 an	2,32 mm ± 0,48	2,50 mm ± 0,56
Perte de lumière tardive intrasegment à 1 an	2,10 mm ± 0,45	2,21 mm ± 0,54

Résultats OCT à 1 an :

	COMBO	Gamme XIENCE
% de couverture des mailles par du tissu sain (> 40 µm)		
n lésions	62	60
moyenne IC _{95%}	91,3 [88,7 ; 93,8]	74,8 [70,0 – 79,6]
% de mailles couvertes		
n lésions	69	64
moyenne IC _{95%}	99,16 [98,6 ; 99,7]	98,76 [98,6 – 99,3]

Mesures des anticorps humains anti-murins (HAMA) :

Echantillons collectés chez 110 patients (56 dans le groupe COMBO et 54 dans le groupe gamme XIENCE). Tous les patients étaient HAMA négatifs à l'entrée de l'étude et pendant le suivi.

Commentaires

- Exclusion des patients en phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
- Perte d'efficacité consentie sur le critère de jugement principal non argumentée (pour l'étude de non infériorité *versus* la gamme XIENCE).
- Résultats sur le critère de jugement principal non disponible sur la population per protocole (analyse conservatrice indispensable pour conclure).
- Absence de calcul du nombre de sujets nécessaire pour l'évaluation en supériorité du TVF par rapport aux stents nus.
- Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'évaluation en supériorité du degré de couverture des mailles des stents.
- Patients inclus moins complexes et moins graves que ce qui était attendu avec remise en cause des hypothèses ayant mené au calcul du nombre de sujets nécessaires (notamment le taux attendu de TVF à 1 an de 9%).
- Résultats parcellaires pour les mesures angiographiques et OCT.