

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

CRE8 EVO

Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 15 février 2022

Faisant suite à l'examen du 1er février 2022, la CNEDiMETS a adopté l'avis le 15 février 2022.

Demandeur : ALVIMEDICA FRANCE (France)

Fabricant : CID S.p.A (Italie)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

<p>Indications retenues</p>	<p>Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ 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 premier stent implanté au niveau du site lésionnel.
<p>Service attendu (SA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suffisant pour l'extension de gamme (références de longueur 46 mm) dans les indications retenues - Insuffisant pour les autres indications revendiquées, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> - Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ; - Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.
<p>Comparateurs retenus</p>	<p>Dans le rapport d'évaluation technologiques sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.</p>

	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de CRE8 EVO (15/05/2025)

Données analysées

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.
- le registre **PARTICIPATE** : il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative ayant inclus de façon consécutive des patients tout venant éligibles à l'angioplastie. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 6 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Cette analyse intermédiaire à 24 mois totalisait 1 186 patients inclus de février 2012 à décembre 2015.
- l'étude **RECRE8** : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité totalisant 1 502 patients. L'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY en termes de sécurité et d'efficacité. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.
- l'étude **FREIUS** qui était un registre en vie réelle prospectif, multicentrique (6 centres européens), comparatif sur la base d'un score de propension visant évaluer la sécurité, la faisabilité, et le coût/efficacité de XIENCE PRO de longueur 48 mm par rapport à un groupe contrôle de patients traités par au moins 2 stents actifs de seconde génération (incluant le chevauchement de stent) pour le traitement de patients avec des lésions coronaires très longues.

Données spécifiques :

- l'étude **SUGAR** : il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, de non infériorité et de supériorité totalisant 1175 patients. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité de CRE8 EVO par rapport à RESOLUTE ONYX puis si celle-ci était conclue, il était prévu au protocole que la supériorité soit également évaluée. Le critère de jugement principal était le critère

composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.

Éléments

conditionnant le Service attendu (SA)

– 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable CRE8 EVO est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées 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 CRE8 EVO peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019, en augmentation constante depuis 2016. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de l'ordre de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	25
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	27
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	27
5.1 Spécifications techniques minimales	27
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	28
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	28
6.1 Comparateurs retenus	28
6.2 Niveau d'ASA	28
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	29
8. Durée d'inscription proposée	29
9. Population cible	29
Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications avec l'ajout de deux nouvelles indications pour des situations particulières de lésions des artères coronaires (sténose du tronc commun non protégé et sténose du greffon veineux). La demande de modification d'inscription porte également sur une extension de gamme avec l'ajout de 4 références correspondant à un stent d'une longueur de 46 mm.

1.2 Modèles et références

Le stent CRE8 EVO existe en plusieurs longueurs et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Diamètre du stent						
		2,25 mm	2,50 mm	2,75 mm	3,0 mm	3,50 mm	4,0 mm	4,50 mm
Longueur du stent	9 mm	ICLX22509	ICLX2509	ICLX27509	ICLX3009	ICLX3509	ICLX4009	-
	13 mm	ICLX22513	ICLX2513	ICLX27513	ICLX3013	ICLX3513	ICLX4013	ICLX4513
	16 mm	ICLX22516	ICLX2516	ICLX27516	ICLX3016	ICLX3516	ICLX4016	ICLX4516
	20 mm	ICLX22520	ICLX2520	ICLX27520	ICLX3020	ICLX3520	ICLX4020	ICLX4520
	26 mm	ICLX22526	ICLX2526	ICLX27526	ICLX3026	ICLX3526	ICLX4026	ICLX4526
	33 mm	ICLX22533	ICLX2533	ICLX27533	ICLX3033	ICLX3533	ICLX4033	ICLX4533
	40 mm	ICLX22540	ICLX2540	ICLX27540	ICLX3040	ICLX3540	-	-
	46 mm	-	ICLX2546	ICLX27546	ICLX3046	ICLX3546	-	-

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de modification des conditions d'inscription portant sur l'extension d'indication concerne les indications suivantes :

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 :

- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

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

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service attendu par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

2. Historique du remboursement

CRE8 EVO a été évalué pour la première fois par la Commission en 2019. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 24/04/2020 (Journal officiel du 29/04/2020) : Endoprothèse coronaire, stent lib. Sirolimus, ALVIMEDICA, CRE8 EVO, diamètre de 2,25 à 4,50 mm (codes LPP : 3122181, 3182384, 3196630, 3160135, 3133552, 3126776, 3125191).

Le stent CRE8 EVO étant une évolution du stent CRE8, un rappel des avis spécifiques à CRE8 est mentionné ci-dessous :

Le stent CRE8 a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 15/05/2012² et a obtenu un service attendu insuffisant. La deuxième évaluation de ce stent par la Commission date du 01/07/2014³ et la Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans les indications suivantes :

- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.
- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

La dernière évaluation de CRE8 par la Commission date du 05/11/2019⁴. La Commission avait émis un avis favorable quant à son renouvellement d'inscription dans les indications suivantes :

¹ Arrêté du 24/04/2020 relatif à l'inscription de CRE8 EVO de la société ALVIMEDICA au 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 29/04/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

² Avis de la Commission du 15/05/2012 relatif à CRE8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2012. <https://www.has-sante.fr>

³ Avis de la Commission du 01/07/2014 relatif à CRE8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. <https://www.has-sante.fr>

⁴ Avis de la Commission du 05/11/2019 relatif à CRE8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2019. <https://www.has-sante.fr>

« **Situation générale** : insuffisance coronaire imputable à une ou des 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).

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 :

- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel. »

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁵ du 21/04/2020 (Journal officiel du 23/04/2020) : Endoprothèse coronaire, stent lib. Sirolimus, CID, CRE8, diamètre de 2,25 mm à 4,50 mm (codes LPP : 3152785, 3159304, 3129438, 3134735, 3136467, 3141356, 3131010).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par l'Istituto Superiore di Sanità (n°0373), Italie.

3.2 Description

Le système CRE8 EVO se compose de quatre éléments :

- la plate-forme (stent métallique en alliage à base d'acier chrome-cobalt L605) avec une épaisseur de maille de 70-80 μm ;
- l'enrobage de carbone (CARBOFILM) recouvrant la totalité de la plate-forme ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne pour former l'AMPHILIMUS placé dans des rainures qui se situent sur la surface externe de la plate-forme ;
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Le sirolimus associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne est libéré progressivement (sur 90 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 0,9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

Les différences des caractéristiques techniques entre les stents CRE8 et CRE8 EVO sont :

- les longueurs disponibles (CRE8 : 8, 12, 16, 20, 25, 31 et 38) ;
- les diamètres disponibles (CRE8 : 2,25 ; 2,5 ; 2,75 ; 3,0 ; 3,5 ; 4,0 ; 4,5) ;
- le design du stent :
- la forme des mailles (raccourcissement des segments latéraux des mailles de 30%),
- le nombre de connecteurs (réduction de moitié du nombre de connecteurs qui permettrait de diminuer de 30% les forces de friction lors de la phase de sertissage du stent),
- la disposition des connecteurs de manière alternée.

⁵ Arrêté du 21/04/2020 relatif au renouvellement d'inscription de CRE8 de la société ALVIMEDICA au 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 23/04/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

Les caractéristiques techniques communes aux stents CRE8 et CRE8 EVO sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	CRE8	CRE8 EVO
Épaisseur de la taille (µm)	70-80 µm	
Matériau du stent	Cobalt – Chrome CoCr (L605)	
Principe actif	Sirolimus	
Dose minimale et maximale	50-395 µg	
Densité	0,9 µg/mm ²	
Relargage	A 90 jours : 100 %	
Polymère	Absent	

3.3 Fonctions assurées

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 néointimale *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 antiagrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif CRE8 EVO qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés⁶, deux décrets⁷ et une circulaire de la DGOS⁸ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

⁶ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale à par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522416/>

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/loda/id/JORFTEXT000025441892/>

⁷ 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/>

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 à 16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/>

⁸ Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris : ministère de la Santé et des sports à 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=29453>

Les associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM - version 68, 08/12/2021) sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

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
DDAF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 17/12/2019⁹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues suivantes :

Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des 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).

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 $\geq 2,25$ 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 premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

La Commission s'est prononcée sur la base des éléments suivants :

⁹ Avis de la Commission du 17/12/2019 relatif à CRE8 EVO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2019. <https://www.has-sante.fr>

Données non spécifiques :

- le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018¹⁰, 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.
- le registre **PARTICIPATE** (protocole¹¹ et rapport d'étude¹² fournis) : il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative ayant inclus de façon consécutive des patients tout venant éligibles à l'angioplastie. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 6 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Cette analyse intermédiaire à 24 mois totalisait 1 186 patients inclus de février 2012 à décembre 2015.
- l'étude **RECRES**¹³ : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité totalisant 1 502 patients. L'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY en termes de sécurité et d'efficacité. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.
- l'étude **RESERVOIR**¹⁴ : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative, de non infériorité, réalisée en ouvert, totalisant 112 patients diabétiques. L'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent CRE8 par rapport au stent XIENCE (XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION) sur le critère de jugement principal suivant : le volume d'obstruction néointimale à 9 mois évalué par OCT.

Données spécifiques :

Aucune étude spécifique au stent CRE8 EVO n'a été fournie. Un argumentaire de démonstration d'équivalence technique entre CRE8 et CRE8 EVO a été fourni.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les données non spécifiques fournies par le demandeur sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMITS en mai 2018¹⁰.
- des éléments de preuve spécifiques au stent CRE8 et déjà évalués par la Commission lors de la dernière évaluation de CRE8 EVO :
 - le registre **PARTICIPATE** (protocole¹¹ et rapport d'étude fournis¹²) ;

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018. [lien](#)

¹¹ CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. Final version 1.0 25/08/2011

¹² CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. 05/07/2016

¹³ Rozemeijer R. et al. Randomized All-Comers Evaluation of a Permanent Polymer Zotarolimus-Eluting Stent Versus a Polymer-Free Ampholimus-Eluting Stent: (ReCre8) A Multicenter, Non-Inferiority Trial. *Circulation*. 2019 ; 139 : 67-77.

¹⁴ Romaguera R et al. Polymer-Free Ampholimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 ; 9(1) : 42-50.

- l'étude **RECRE8** (Rozemeijer et al., 2019¹³).
- l'étude **FREIUS** (Secco et al., 2018¹⁵)

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. 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. Concernant les longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

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 objet 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 charge 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. 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. 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.

Registre PARTICIPATE¹²

Ce registre ayant déjà été analysé par la Commission lors de la dernière évaluation de CRE8 EVO le 17/12/2019⁹, il ne sera pas détaillé à nouveau. Dans cette étude, les stents CRE8 ont notamment été utilisés pour traiter des patients présentant des lésions du tronc commun coronaire. La sténose du greffon veineux fait partie des critères d'exclusion dans ce registre.

¹⁵ Secco GGMDP, Vercellino M et al. A Propensity-Matched Comparison (The FREIUS Study). J Invasive Cardiol. 2018;30 (4):133-7

Pour information, il s'agit d'une analyse intermédiaire à 24 mois d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative totalisant 1 186 patients inclus de février 2012 à décembre 2015. Ce registre avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Dans cette étude, la proportion de lésions du tronc commun non protégé est de 1,3%, soit 21 lésions. Les résultats relatifs au critère de jugement principal (critère composite DOCE¹⁶) ont montré une prévalence de 2.0% (IC 95% [1,26% - 2,95%]) à 24 mois. Les résultats de l'étude ne présentent aucune analyse en sous-groupe par type de lésion.

Étude RECRE8¹³

Cette étude ayant déjà été analysée par la Commission lors de la dernière évaluation de CRE8 EVO le 17/12/2019⁹, elle ne sera pas détaillée à nouveau. Dans cette étude, les stents CRE8 ont notamment été utilisés pour traiter des patients ayant des lésions du tronc commun coronaire ainsi que des lésions du greffon veineux.

Pour information, il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité totalisant 1 502 patients inclus entre novembre 2014 et juillet 2017 sur 3 sites européens (Pays Bas et Luxembourg). L'objectif était de montrer la non-infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY en termes de sécurité et d'efficacité. Les résultats relatifs au critère de jugement principal (critère composite DOCE¹⁶) démontrent la non-infériorité de CRE8 par rapport à RESOLUTE INTEGRITY à 12 mois : respectivement 6,2% vs 5,6%, ($p_{\text{non-infériorité}}=0,0086$ avec limite supérieure de IC à 95% à 2,6%). Les résultats de l'étude ne présentent aucune analyse en sous-groupe par type de lésion. De plus, le pourcentage de patients traités pour des lésions du tronc commun non protégé (3,4%, soit 51 patients : 25 dans le groupe CRE8 et 26 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY) et pour des lésions du greffon veineux (2,7%, soit 40 patients : 23 dans le groupe CRE8 et 17 dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY) est faible.

Étude FREIUS¹⁵

Il s'agit d'un registre en vie réelle prospectif, multicentrique (6 centres européens), comparatif sur la base d'un score de propension visant à évaluer la sécurité, la faisabilité, et le coût/efficacité de XIENCE PRO de longueur 48 mm par rapport à un groupe contrôle de patients traités par au moins 2 stents actifs de seconde génération¹⁷ (incluant le chevauchement de stent) pour le traitement de patients avec des lésions coronaires très longues. Chaque patient était apparié sur la base d'un score de propension à un patient du groupe contrôle. La méthode d'appariement était basée sur la recherche du score de propension le plus proche sous réserve d'une distance maximale ici égale 0,2. Six variables étaient prises en compte dans ce score : l'âge, le sexe, le diabète mellitus, la situation clinique, les vaisseaux visés et le type de lésion (*de novo versus* resténose intra stent versus occlusion chronique totale).

Le critère de jugement défini comme principal était critère composite orienté sur le dispositif ("DOCE" ou "device-oriented composite endpoint") qui associait les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde relié au vaisseau cible (TVMI) et les revascularisations de la lésion-cible (TLR). Cependant, aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'est rapporté dans la publication prenant en compte ce critère de jugement principal et le moment de l'évaluation de ce critère n'était pas précisé.

¹⁶ Critère défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée.

¹⁷ Stents de seconde génération utilisés : XIENCE V, XIENCE PRIME ou XIENCE PRO (longueur max 28 mm), PROMUS ELEMENT ou PROMUS PREMIER (longueur max 38 mm) et BIOMATRIX FLEX (longueur max 36 mm) (ou Groupe DES)

Tous les évènements indésirables étaient adjudiqués par les investigateurs de chaque centre, les données sources étant vérifiées par 2 investigateurs indépendants.

De janvier 2014 à avril 2015, 226 patients ont été inclus dans le registre dont 8 patients (3,5%) ayant eu un échec d'implantation du stent XIENCE PRO 48 mm. Les 218 patients traités avec au moins un stent XIENCE PRO 48 mm ont pu être appariés et comparés à 218 patients contrôles. Le tableau des caractéristiques des 2 groupes après appariement est détaillé ci-dessous.

Dans le groupe contrôle, parmi les 2219 patients ayant reçu un stent actif de 2ème génération entre janvier 2011 et août 2014 dans le centre de Ferrera en Italie, 643 (29%) étaient éligibles à l'appariement avec le groupe XIENCE PRO 48mm. Dans ces 643 patients, 33% (218/643) ont été appariés aux patients du groupe XIENCE PRO 48 mm. Pour ce groupe, les tableaux de caractéristiques avant et après appariement sont détaillés ci-dessous.

Le taux de succès de l'implantation était de 97% ; IC95% (94-99).

Caractéristiques des patients à l'inclusion			
	XIENCE PRO 48 mm (EES) n=218	DES après appariement n=218	p
Âge (années)	67 ± 11	66 ± 11	NS
Homme	142 (88%)	134 (83%)	NS
Facteurs de risque cardiovasculaires			
Hypertension	134 (61%)	137 (63%)	NS
Dyslipidémie	127 (58%)	117 (54%)	NS
Diabète mellitus	62 (28%)	61 (28%)	NS
Fumeur	70 (32%)	73 (33%)	NS
Antécédents			
Infarctus du myocarde	43 (21%)	43 (20%)	NS
Angioplastie (PCI)	62 (28%)	62 (28%)	NS
Pontage	17 (8%)	17 (8%)	NS
Accident vasculaire cérébral	10 (5%)	10 (5%)	NS
Insuffisance rénale chronique	17 (8%)	17 (8%)	NS
Données cliniques			
STEMI	43 (20%)	41 (19%)	NS
NSTEMI	59 (27%)	56 (26%)	NS
Angine instable	21 (10%)	27 (12%)	NS
Maladie coronaire stable	95 (43%)	94 (43%)	NS
FEVG (%)	52 ± 9	52 ± 8	NS

Caractéristiques des lésions et de la procédure des patients inclus			
	XIENCE PRO 48 mm (EES) n=218	DES après appariement n=218	p
Nombre de vaisseaux malades			
1	116 (53%)	116 (53%)	NR
2	75 (34%)	67 (31%)	NS
3	27 (13%)	35 (16%)	NR
Vaisseaux traités			
Principal gauche	14 (6%)	13 (6%)	NR
LAD	123 (57%)	130 (60%)	NR
Circonflexe gauche	36 (16%)	38 (17%)	NS
Artère coronaire droite	43 (20%)	37 (17%)	NR
Greffon veineux saphène	2(1%)	0(0%)	NR
Caractéristiques des lésions			
De novo	180 (83%)	183 (85%)	NR
In-stent restenosis	11 (5%)	13 (5%)	NS
Occlusion chronique totale	27 (12%)	22 (10%)	NR
Calcification sévère	68 (31%)	61 (28%)	NS
Thrombus	38 (17%)	36 (16%)	NS
Analyse angiographique quantitative			
RVD proximal (mm)	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,4	NS
MLD (mm)	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	NS
Longueur de lésion (mm)	55 ± 18	56 ± 15	NS
Détails de la procédure			
Nombre de stents	1,6 ± 0,5	2,5 ± 0,8	<0,01
1	85 (39%)	0 (0%)	<0,01
2	125 (57%)	154 (70%)	<0,01
3	7 (3%)	48 (22%)	<0,01
>3	1 (1%)	16 (8%)	<0,01
Nombre total de stents	360	528	<0,01
Longueur des stents (mm)	62 ± 20	61 ± 19	NS
Diamètre du stent (mm)	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3	NS

Valeurs en mean ± standard deviation or number (%), NR: non renseigné; EES = everolimus-eluting stent; DES = drug-eluting stent; LAD: left anterior artery descending; RVD reference vessel diameter ; LMD minimal lumen diameter.

Caractéristiques du groupe contrôle avant et après appariement

Caractéristiques des patients dans le groupe contrôle avant et après appariement			
	DES avant appariement n=643	DES après appariement n=218	p
Âge (années)	67 ± 11	66 ± 11	NR
Homme	521 (81%)	134 (83%)	NS
Facteurs de risque cardiovasculaires			
Hypertension	463 (72%)	137 (63%)	<0,01
Dyslipidémie	353 (55%)	117 (54%)	NS
Diabète mellitus	161 (25%)	61 (28%)	NR
Fumeur	238 (37%)	73 (33%)	NR
Antécédents			
Infarctus du myocarde	187 (29%)	43 (20%)	<0,01
Angioplastie (PCI)	105 (16%)	62 (28%)	<0,01
Pontage	51 (8%)	17 (8%)	NS
Accident vasculaire cérébral	32 (5%)	10 (5%)	NS
Insuffisance rénale chronique	103 (16%)	17 (8%)	<0,01
Données cliniques			
STEMI	199 (31%)	41 (19%)	<0,01
NSTEMI	192 (30%)	56 (26%)	NR
Angine instable	58 (9%)	27 (12%)	NR
Maladie coronaire stable	194 (30%)	94 (43%)	NR
FEVG (%)	48 ± 11	52 ± 8	<0,01
Caractéristiques de la procédure pour le groupe DES avant et après appariement			
	DES avant appariement n=643	DES après appariement n=218	p
Nombre de vaisseaux malades			
1	225 (35%)	116 (53%)	<0,01
2	244 (38%)	67 (31%)	NR
3	174 (27%)	35 (16%)	NR
Vaisseaux traités			
Principal gauche	32 (5%)	13 (6%)	<0,01
LAD	321 (50%)	130 (60%)	NR
Circonflexe gauche	90 (14%)	38 (17%)	NR
Artère coronaire droite	193 (30%)	37 (17%)	NR
Greffon veineux saphène			NR
Caractéristiques des lésions			

De novo	534 (83%)	183 (85%)	<0,01
In-stent restenosis	71 (11%)	13 (5%)	NR
Occlusion chronique totale	38 (6%)	22 (10%)	<0,01
Calcification sévère	161 (25%)	61 (28%)	NR
Thrombus	129 (20%)	36 (16%)	NR

Analyse angiographique quantitative

RVD proximal (mm)	2,7 ± 0,6	3,1 ± 0,4	<0,01
MLD (mm)	0,4 ± 0,4	0,3 ± 0,3	<0,01
Longueur de lésion (mm)	49 ± 11	56 ± 15	<0,01

Détails de la procédure

Number of stents	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,8	NR
1	0 (0%)	0(0%)	NR
2	411 (64%)	154 (70%)	<0,01
3	NR (26%)	48 (22%)	NR
>3	NR (10%)	16 (8%)	NR
Nombre total de stents	-	528	<0,01
Longueur des stents (mm)	59 ± 29	61 ± 19	NR
Diamètre du stent (mm)	3 ± 0,4	3,1 ± 0,3	NR

NR: non renseigné; EES = everolimus-eluting stent; DES = drug-eluting stent; LAD: left anterior artery descending; RVD reference vessel diameter ; LMD minimal lumen diameter

Résultats cliniques à 1 an

Critères	XIENCE PRO 48 mm (EES) n=218	DES après appariement n=218	Tous les patients	p
DOCE* (taux cumulé de survie sans incident)	7% (n= 16)	10,5% (n=23)	9% (n=39)	NS
Décès toute cause	4%	4%	NR	NS
Décès cardiaques	3%	3%	NR	NS
Infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible	2%	4%	NR	NS
Revascularisation de la lésion cible	4,5%	8%	NR	NS
Thrombose (définie ou probable)	NR	NR	6 (1,4%)	NR
Thrombose aiguë	0 (0%)	0 (0%)	NR	NR
Thrombose subaiguë	NR	1 (NR%)	NR	NR
Thrombose tardive	NR	5 (NR%)	NR	NR

* DOCE : décès cardiaques, infarctus du myocarde relié au vaisseau cible (TVMI) et revascularisations de la lésion-cible (TLR)

Sur le critère de DOCE, l'analyse univarié (par modèle à risque proportionnel de Cox) rapporte que l'âge, le diabète mellitus, l'infarctus du myocarde et le nombre de stent étaient des facteurs prédictifs

de ce critère mais après analyse multivarié, seul l'infarctus du myocarde (HR 1,8; IC 95%, 1,5-2,1; P=0,01) et le nombre de stent (HR 1,4; CI 95%, 1,1-1,8; P=0,02) apparaissent comme des facteurs prédicteurs indépendants du DOCE.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Il s'agit d'une étude prospective comparative sur la base d'un score de propension et sans calcul du nombre de sujets sur une hypothèse formulée à priori, les résultats restent donc exploratoires ;
- Dans cette étude, la comparabilité des groupes pourrait ne pas être garantie en raison :
- d'une comparaison à un groupe contrôle historique issus d'une étude monocentrique de patients traités par un stent de seconde génération entre 2011 et 2014;
- de la distribution des scores de propension dans les 2 groupes nécessaire pour à la vérification de l'hypothèse de recouvrement des scores (box-plots) non fournie ;
- des p non rapportés après appariement des 2 groupes sur certaines variables du score de propension : taux d'occlusion chronique totale (12% dans le groupe XIENCE et 10% dans le groupe contrôle), lésions de novo (83% dans le groupe XIENCE et 85% dans le groupe contrôle), type de vaisseaux traités à l'exception de l'artère circonflexe gauche;
- d'un taux d'exclusion de 67% des patients du groupe DES éligibles à l'appariement;
- du nombre de variable prise en compte dans le score de propension limitée par rapport à la totalité des caractéristiques des patients rapportées pour cette étude.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- l'étude SUGAR (*Romaguera et al.*, 2019¹⁸)

Étude SUGAR

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (23 sites en Espagne), contrôlée, randomisée et de non-infériorité. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité à 1 an du stent CRE8 EVO par rapport au stent actif à libération de zotarolimus RESOLUTE ONYX puis, si celle-ci était conclue, il était également prévu au protocole que la supériorité à 1 an soit évaluée. Des stents CRE8 EVO de différents diamètres (2,25 à 4,5 mm) et différentes longueurs (13 à 46 mm)¹⁹ ont été utilisés dans l'étude. Aucune information n'est cependant donnée sur les diamètres et longueurs des stents RESOLUTE ONYX utilisés.

Les patients ont été inclus de décembre 2017 à janvier 2020 selon les critères d'inclusion suivants :

- Patients âgés de 18 ans ou plus ;
- Diabète sucré selon l'ADA (American Diabetes Association) ;
- Indication pour angioplastie coronaire : coronaropathie symptomatique ou ischémie silencieuse avec au moins une lésion coronaire présentant une sténose > 50 %.

Le critère de jugement principal est le taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF), un critère clinique composite évalué à 12 mois et incluant les cas de :

- Décès cardiaques ;
- L'infarctus du myocarde attribué à un vaisseau cible ;
- La revascularisation cliniquement indiquée d'un vaisseau cible.

¹⁸ Romaguera R. et al. Amphilimus- versus zotarolimus-eluting stents in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease (SUGAR trial). *Eur Heart J.* 2021 ; ehab790.

¹⁹ Lettre: CRE8 EVO Drug Eluting Coronary Stent – Declaration on Size Range. Romaguera R. 2020. Il s'agit d'une lettre rédigée par l'investigateur principal de l'étude SUGAR qui confirme les longueurs et diamètres des stents CRE8 EVO utilisés dans l'étude.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- Les composantes individuelles du TLF ;
- Le décès toutes causes confondues ;
- La revascularisation du vaisseau cible ;
- Toute revascularisation ;
- Tous les infarctus du myocarde ;
- La défaillance du vaisseau cible ;
- La thrombose probable ou certaine du stent.

Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé sur la base du taux d'événements attendu (RESOLUTE ONYX : 8% à 1 an ; CRE8 EVO : 5% à 1 an). Afin de fournir une puissance statistique d'au moins 90% avec un test unilatéral et un risque $\alpha=0,025$ pour tester la non-infériorité, ainsi qu'une puissance de 80% avec un test bilatéral et un risque $\alpha=0,05$ pour tester la supériorité, l'estimation du nombre de sujets nécessaires est de 1164 patients. Considérant un taux de perdus de vue de 2%, 1175 patients ont été inclus. La marge de non-infériorité à 1 an a été fixée à 4%.

Caractéristiques générales des patients inclus

Caractéristiques	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)
Age, en année	68.6 (9.8)	67.2 (10.6)
Homme	449 (76.6%)	439 (74.5%)
Hypertension	493 (84.1%)	488 (82.9%)
Dyslipidémie	485 (82.8%)	471 (80.0%)
Tabagisme actif	111 (18.9%)	144 (24.4%)
Maladie artérielle périphérique	82 (14.0%)	91 (15.4%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	105 (17.9%)	95 (16.1%)
Antécédent d'angioplastie	136 (23.2%)	122 (20.7%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	21 (3.6%)	15 (2.5%)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	56.6 (11.3%)	56.7 (10.8%)
Indication pour angioplastie		
- Syndrome coronaire chronique	243 (41.5%)	229 (38.9%)
- SCA ST-	277 (47.3%)	280 (47.5%)
- SCA ST+	66 (11.3%)	80 (13.6%)
Diabète		
- Diabète type 2	565 (96.4%)	557 (94.6%)
- Insulinothérapie	183 (31.2%)	194 (32.9%)
- IMC	29.4 (5.0%)	29.0 (4.5%)
- LDL cholestérol, en mg/dL	78.8 (44.7%)	80.9 (45.5%)
- HDL cholestérol, en mg/dL	37.2 (15.9%)	38.2 (15.5%)
- HbA1c, en %	7.4 (1.5%)	7.5 (1.5%)

Caractéristiques lésionnelles et procédurales

Caractéristiques	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)
Nombre de vaisseaux malades		
- 1	295 (50.3%)	282 (47.9%)
- 2	189 (32.3%)	200 (34.0%)
- 3	102 (17.4%)	107 (18.2%)
Nombre de lésions traitées par patient	1.50 (0.83%)	1.61 (0.88%)
Nombre de stents par patient	1.63 (1.02%)	1.75 (1.07%)
Revascularisation complète	397 (67.7%)	389 (66.0%)
Vaisseau cible lors de la randomisation		
- Tronc commun coronaire	28 (3.7%)	25 (3.2%)
- Artère descendante antérieure gauche	320 (41.8%)	319 (40.7%)
- Artère circonflexe gauche	188 (24.6%)	204 (26.1%)
- Artère coronaire droite	229 (29.9%)	235 (30.0%)
Flux TIMI 0-1	126 (16.5%)	141 (18%)
Occlusion totale chronique	16 (2.1%)	19 (2.4%)
Bifurcation avec 2 stents	43 (5.6%)	38 (4.9%)
- Lésion aorto-ostiale	13 (1.7%)	12 (1.5%)
Complexité de l'AHA/ACC		
- A	72 (9.4%)	67 (8.6%)
- B1	250 (32.7%)	224 (28.6%)
- B2	287 (37.5%)	289 (36.9%)
- C	156 (20.4%)	203 (25.9%)
Diamètre de sténose, en %	83.3 (17.1%)	(15.1%)
Diamètre du vaisseau de référence par estimation visuelle.	2.98 (0.51%)	2.96 (0.50%)
Diamètre minimum du stent	2.91 (0.49%)	2.87 (0.49%)
Longueur totale de stent, en mm	26.5 (13.7%)	27.4 (14.9%)
Postdilatation	286 (37.4%)	226 (28.9%)
Athérectomie rotationnelle	22 (2.9%)	11 (1.4%)
Complications liées à la procédure		
- Sans refoulement	4 (0.5%)	5 (0.6%)
- Dissection	22 (2.9%)	24 (3.1%)
- Occlusion du vaisseau	4 (0.5%)	1 (0.1%)
- Perforation coronaire	2 (0.3%)	2 (0.3%)

Résultats à 1 an

Le taux de suivi à 1 an est de 99%.

Critère de jugement principal (analyse ITT)

Critère	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	Différence de risque abso- lue [IC 95%]	P _{non-infériorité}	RR [IC 95%]	p
TLF	42 (7.2%)	64 (10.9%)	-3,73% (-7,01 – -0,45)	p < 0,001	0.65 (0.44-0.96)	0.030

Critères de jugement secondaires

Critère	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	RR (IC 95%)	p
---------	---------------------	--------------------------	-------------	---

Composants individuels du critère de jugement principal

Mort cardiaque	12 (2.1%)	16 (2.7%)	0.75 (0.36-1.59)	NS
Infarctus du myocarde	29 (5.3%)	40 (7.2%)	0.74 (0.44- 1.23)	NS
Lésion cible revascularisa- tion	14 (2.4%)	23 (3.9%)	0.60 (0.31-1.18)	NS

Autres critères de jugement secondaires

Mortalité toutes causes	20 (3.4%)	29 (5.0%)	0.69 (0.39-1.22)	NS
Tout infarctus du myocarde	34 (6.2%)	43 (7.7%)	0.78 (0.50-1.23)	NS
Toute revascularisation	29 (5.0%)	37 (6.3%)	0.78 (0.48-1.27)	NS
Revascularisation du vais- seau cible	18 (3.1%)	24 (4.1%)	0.75 (0.40-1.37)	NS
Thrombose de stent cer- taine	6 (1.0%)	5 (0.9%)	1.20 (0.37-3.94)	NS
Thrombose de stent pro- bable ou certaine	8 (1.4%)	8 (1.4%)	1.00 (0.38-2.67)	NS
– Aiguë	3 (0.5%)	2 (0.3%)	-	
– Subaiguë	4 (0.7%)	4 (0.7%)	-	
– Late	1 (0.2%)	2 (0.3%)	-	
Défaillance du vaisseau cible	44 (7.5%)	65 (11.1%)	0.67 (0.46-0.99)	0.042
Effets indésirables car- diaques majeurs	64 (11.7%)	88 (15.7%)	0.74 (0.53-1.02)	NS

Commentaires

D'un point de vue méthodologique, cette étude a été réalisée chez une population majoritairement diabétique (95%) et n'est donc pas représentative de la population générale. De plus, les résultats de non-infériorité ont été conclus sur la population en ITT et non sur la population *per protocol*.

La proportion de sténoses du tronc commun non protégé est de 3,4%, soit 53 lésions (28 dans le groupe CRE8 EVO et 25 dans le groupe RESOLUTE ONYX) et les résultats de l'étude ne présentent aucune analyse en sous-groupe par type de lésion. De plus, aucun patient ne présente une sténose du greffon veineux.

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables ont été rapportés dans les paragraphes 4.1.1.2. et 4.1.1.3.

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance rapportées pour CRE8 EVO concernent la période 2016-2021 (jusqu'au 30 juin) au niveau français, européen et mondial :

- **France** → aucun événement relatif à CRE8 EVO n'a été rapporté en France.
- **Europe** (dont France) → 4 événements ont été rapportés auprès des autorités compétentes.
- **Monde** (dont Europe) → 5 événements ont été rapportés auprès des autorités compétentes. Le nature des événements rapportés est une difficulté de gonflage ou dégonflage du ballon (n=4), un éclatement du ballon (n=1)

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives au stent CRE8 EVO ainsi qu'au stent XIENCE PRO ont été fournies. De plus, 2 études relatives à CRE8, déjà analysées par la Commission lors de la précédente évaluation du stent CRE8 EVO, ont été fournies par le demandeur.

L'étude contrôlée randomisée SUGAR incluant des stents CRE8 EVO de 46 mm rapporte la non-infériorité ainsi que la supériorité du stent CRE8 EVO par rapport au stent RESOLUTE ONYX sur le critère orienté au dispositif DOCE (respectivement 7,2% versus 10,9% pour la non-infériorité, différence de -3,73% ; IC 95% ; p non-inf. < 0,001 et pour la supériorité risque relatif de 0,65 ; IC95 [0,44-0,96] ; p = 0.030). Les résultats de non-infériorité n'ont pas été confirmés sur la population *per protocol*. La Commission considère que les données fournies pour l'ajout de nouvelles références montrent l'intérêt du stent CRE8 EVO de 46 mm dans les indications retenues.

Parmi toutes les études analysées, les études RECRE8 et SUGAR étaient des études contrôlées randomisées, multicentriques par rapport à un stent de référence, avec un suivi d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

Cependant, au regard du faible nombre de patients ou lésions correspondant aux nouvelles indications revendiquées et de l'absence d'analyse en sous-groupe par type de lésion, la Commission considère que les données disponibles pour l'extension d'indication ne répondent pas aux exigences définies dans son rapport de mai 2018¹⁰, en termes de taille et de puissance des études.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),

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

Les 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 bêtabloquants 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/re canalisation 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 2016²⁰.

- 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

²⁰ 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. [\[lien\]](#)

mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

Maladie coronarienne stable

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

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

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

Syndrome coronarien aigu (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, resté-nose 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+).¹⁰

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre \geq 2,25 mm 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent CRE8 EVO de longueur 46 mm dans les indications suivantes :

Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de $\geq 2,25$ 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 $\geq 2,25$ 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 premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

Néanmoins, les données cliniques disponibles ne correspondant pas aux exigences requises dans le rapport de la CNEDIMTS de mai 2018, celles-ci ne permettent pas d'établir la place du stent actif CRE8 EVO dans la prise en charge des patients avec :

- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie 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 décès²¹.

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 femmes²².

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^{23, 24}.

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.²⁵

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁶ 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 NorStent²⁷ 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. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2

²¹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²² Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. [lien]

²³ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.

²⁴ 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. [lien]

²⁵ 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. [lien]

²⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [lien]

²⁷ Bona 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.

groupes à 6 ans. Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus CRE8 EVO répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire et au vu de l'efficacité des endoprothèses dans sa prise en charge, le stent enrobé de sirolimus CRE8 EVO a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de CRE8 EVO relative à l'extension de gamme (références de longueur 46 mm) sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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 $\geq 2,25$ 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 $\geq 2,25$ 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 premier stent implanté au niveau du site lésionnel

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription de CRE8 EVO relative à l'extension d'indication sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission ne retient pas les indications suivantes :

- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Sténose du greffon veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation du stent CRE8 EVO doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNE-DiMITS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018¹⁰ :

- 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable CRE8 EVO est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla (1,5 T) ou 3 Tesla (3 T) ;
- Gradient de champ magnétique spatial maximal de 2890 G/cm (28,90 T/m).

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 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 coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.**

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent CRE8 EVO avec l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues. Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de CRE8 EVO par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de CRE8 EVO (15/05/2025).

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autres part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019²⁸. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient²⁹, la population cible des stents actifs serait estimée à environ 202 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020³⁰, en très légère baisse par rapport à 2019 compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

Tableau 1 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population cible estimée depuis 2016

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population cible estimée	Pourcentage d'augmentation / 2016
2016	245 245	160 000	-
2017	274 441	179 000	11,9%
2018	289 545	189 000	18,1%
2019	309 223	202 000	26,3%
2020	304 512	199 000	-

²⁸ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

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.

³⁰ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2020. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

La population cible susceptible de recevoir le stent CRE8 EVO peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019, en augmentation constante depuis 2016. À titre informatif, la population cible au titre de l'année 2020 est de l'ordre de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Essai SUGAR Romaguera R. et al. Amphilimus- versus zotarolimus-eluting stents in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease (SUGAR trial). Eur Heart J. 2021 ; ehab790.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, multicentrique, de supériorité.
Date et durée de l'étude	– Date de début des inclusions : 19 décembre 2017. – Date de fin des inclusions : 28 janvier 2020.
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 EVO et du stent RESOLUTE ONYX chez des patients tout-venants atteints de diabète et de maladie coronarienne.

METHODE

Critères de sélection	<p>Reflète de la pratique clinique courante : critères de sélection souples.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– Patients âgés de 18 ans ou plus ;– Diabète sucré selon l'ADA (American Diabetes Association) ;– Indication pour angioplastie coronaire : coronaropathie symptomatique ou ischémie silencieuse avec au moins une lésion coronaire présentant une sténose > 50 %. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– Espérance de vie <2 ans ;– Choc cardiogénique à l'inclusion ;– Grossesse ;– Conditions empêchant la mise en place d'un traitement antiplaquettaire double pendant au moins un mois. <p>Aucune restriction n'a été imposée sur la présentation clinique (syndromes coronariens chroniques ou aigus, y compris l'infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST), la complexité des lésions, le nombre de vaisseaux traités ou le nombre de stents implantés.</p>
Cadre et lieu de l'étude	23 sites en Espagne.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none">– Stent CRE8 EVO (Alvimedica) : stent sans polymère à élution d'amphilimus. Les stents utilisés dans l'étude ont un diamètre compris entre 2,25 et 4,50 mm et une longueur comprise entre 13 et 46 mm.– Stent RESOLUTE ONYX (Medtronic) : stent avec polymère permanent à élution de zotarolimus. Aucune information sur les diamètres et longueurs des stents utilisés dans l'étude n'a été fournie mais les stents RESOLUTE ONYX disponibles sur le marché ont un diamètre compris entre 2,00 et 5,00 mm et une longueur comprise entre 8 et 38 mm ;
Critère de jugement principal	TLF, un critère composite qui inclut : <ul style="list-style-type: none">– La mort cardiaque ;– L'infarctus du myocarde attribué à un vaisseau cible ;– La revascularisation cliniquement indiquée d'un vaisseau cible.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none">– Les composantes individuelles du TLF ;– Le décès toutes causes confondues ;– La revascularisation du vaisseau cible ;– Toute revascularisation ;– Tous les infarctus du myocarde ;– La défaillance du vaisseau cible ;– La thrombose probable ou certaine du stent.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	<p>La présente étude a la puissance nécessaire pour évaluer la non-infériorité à 1 an du stent CRE8 EVO par rapport au stent RESOLUTE ONYX. Si la non-infériorité était conclue à 1 an, une analyse de supériorité était également prévue au protocole à 1 an. Par ailleurs, l'étude a également la puissance nécessaire pour rechercher la supériorité à 2 ans.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé sur la base du taux d'événements attendu (RESOLUTE ONYX : 8% à 1 an et 11,2% à 2 ans ; CRE8 EVO : 5% à 1 an et 6,5% à 2 ans). Afin de fournir une puissance statistique d'au moins 90% avec un test unilatéral et un risque $\alpha=0,025$ pour tester la non-infériorité, ainsi qu'une puissance de 80% avec un test bilatéral et un risque $\alpha=0,05$ pour tester la supériorité, l'estimation du nombre de sujets</p>

nécessaires est de 1164 patients. Considérant un taux de perdus de vue de 2%, 1175 patients ont été inclus. La marge de non-infériorité à 1 an a été fixée à 4 %.

Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir soit le stent CRE8 EVO, soit le stent RESOLUTE ONYX. Il n'y a pas eu de stratification par centre ou par facteurs cliniques. L'attribution des stents était au niveau du patient, ce qui signifie que les patients devaient recevoir exclusivement le stent attribué dans toutes les lésions après la randomisation. Le comité de sélection était aveugle quant à l'allocation des traitements, mais les patients et les cliniciens traitants ne l'étaient pas.
Méthode d'analyse des résultats	Présentation des résultats : <ul style="list-style-type: none"> – Variable qualitative : effectif et pourcentage ; – Variable quantitative : moyenne ± écart-type. L'analyse a été effectuée en intention de traiter (ITT). Analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels, bien que les risques relatifs soient également rapportés. Pour toutes les comparaisons, les différences ont été considérées comme statistiquement significatives lorsque $p < 0,05$.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	<p>Nombre de patients randomisés : 1 750 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> – CRE8 EVO : 586 patients ; – RESOLUTE ONYX : 589 patients. <p>Nombre de patients ayant complété les 12 mois de suivi : 1 145 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> – CRE8 EVO : 574 patients ; – RESOLUTE ONYX : 571 patients. 																																																						
Durée du suivi	12 mois.																																																						
Caractéristiques des patients	<p>Les résultats ci-dessous sont représentés comme suit : moyenne (écart-type). Caractéristiques générales des patients à l'inclusion :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristique</th> <th>CRE8 EVO (n=586)</th> <th>RESOLUTE ONYX (n=589)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, en année</td> <td>68.6 (9.8)</td> <td>67.2 (10.6)</td> </tr> <tr> <td>Homme</td> <td>449 (76.6%)</td> <td>439 (74.5%)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>493 (84.1%)</td> <td>488 (82.9%)</td> </tr> <tr> <td>Dyslipidémie</td> <td>485 (82.8%)</td> <td>471 (80.0%)</td> </tr> <tr> <td>Tabagisme actif</td> <td>111 (18.9%)</td> <td>144 (24.4%)</td> </tr> <tr> <td>Maladie artérielle périphérique</td> <td>82 (14.0%)</td> <td>91 (15.4%)</td> </tr> <tr> <td>Antécédent d'infarctus du myocarde</td> <td>105 (17.9%)</td> <td>95 (16.1%)</td> </tr> <tr> <td>Antécédent d'angioplastie</td> <td>136 (23.2%)</td> <td>122 (20.7%)</td> </tr> <tr> <td>Antécédent de pontage aorto-coronarien</td> <td>21 (3.6%)</td> <td>15 (2.5%)</td> </tr> <tr> <td>Fraction d'éjection ventriculaire gauche</td> <td>56.6 (11.3)</td> <td>56.7 (10.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Indication pour angioplastie</td> </tr> <tr> <td>– Syndrome coronaire chronique</td> <td>243 (41.5%)</td> <td>229 (38.9%)</td> </tr> <tr> <td>– SCA ST-</td> <td>277 (47.3%)</td> <td>280 (47.5%)</td> </tr> <tr> <td>– SCA ST+</td> <td>66 (11.3%)</td> <td>80 (13.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Diabète</td> </tr> <tr> <td>– Diabète type 2</td> <td>565 (96.4%)</td> <td>557 (94.6%)</td> </tr> <tr> <td>– Insulinothérapie</td> <td>183 (31.2%)</td> <td>194 (32.9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristique	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	Age, en année	68.6 (9.8)	67.2 (10.6)	Homme	449 (76.6%)	439 (74.5%)	Hypertension	493 (84.1%)	488 (82.9%)	Dyslipidémie	485 (82.8%)	471 (80.0%)	Tabagisme actif	111 (18.9%)	144 (24.4%)	Maladie artérielle périphérique	82 (14.0%)	91 (15.4%)	Antécédent d'infarctus du myocarde	105 (17.9%)	95 (16.1%)	Antécédent d'angioplastie	136 (23.2%)	122 (20.7%)	Antécédent de pontage aorto-coronarien	21 (3.6%)	15 (2.5%)	Fraction d'éjection ventriculaire gauche	56.6 (11.3)	56.7 (10.8)	Indication pour angioplastie			– Syndrome coronaire chronique	243 (41.5%)	229 (38.9%)	– SCA ST-	277 (47.3%)	280 (47.5%)	– SCA ST+	66 (11.3%)	80 (13.6%)	Diabète			– Diabète type 2	565 (96.4%)	557 (94.6%)	– Insulinothérapie	183 (31.2%)	194 (32.9%)
Caractéristique	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)																																																					
Age, en année	68.6 (9.8)	67.2 (10.6)																																																					
Homme	449 (76.6%)	439 (74.5%)																																																					
Hypertension	493 (84.1%)	488 (82.9%)																																																					
Dyslipidémie	485 (82.8%)	471 (80.0%)																																																					
Tabagisme actif	111 (18.9%)	144 (24.4%)																																																					
Maladie artérielle périphérique	82 (14.0%)	91 (15.4%)																																																					
Antécédent d'infarctus du myocarde	105 (17.9%)	95 (16.1%)																																																					
Antécédent d'angioplastie	136 (23.2%)	122 (20.7%)																																																					
Antécédent de pontage aorto-coronarien	21 (3.6%)	15 (2.5%)																																																					
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	56.6 (11.3)	56.7 (10.8)																																																					
Indication pour angioplastie																																																							
– Syndrome coronaire chronique	243 (41.5%)	229 (38.9%)																																																					
– SCA ST-	277 (47.3%)	280 (47.5%)																																																					
– SCA ST+	66 (11.3%)	80 (13.6%)																																																					
Diabète																																																							
– Diabète type 2	565 (96.4%)	557 (94.6%)																																																					
– Insulinothérapie	183 (31.2%)	194 (32.9%)																																																					

- IMC	29.4 (5.0)	29.0 (4.5)
- LDL cholestérol, en mg/dL	78.8 (44.7)	80.9 (45.5)
- HDL cholestérol, en mg/dL	37.2 (15.9)	38.2 (15.5)
- HbA1c, en %	7.4 (1.5)	7.5 (1.5)

Caractéristiques procédurales et lésionnelles :

Caractéristique	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)
- Volume du produit de contraste (ml)	190 (80)	193 (77)
- Score syntaxique à la randomisation*	13.0 (9.7)	13.0 (8.7)
- Nombre de vaisseaux malades		
- 1	295 (50.3%)	282 (47.9%)
- 2	189 (32.3%)	200 (34.0%)
- 3	102 (17.4%)	107 (18.2%)
- Nombre de lésions traitées par patient	1.50 (0.83)	1.61 (0.88)
- Nombre de stents par patient	1.63 (1.02)	1.75 (1.07)
- Revascularisation complète	397 (67.7%)	389 (66.0%)
- Vaisseau cible lors de la randomisation		
- Tronc commun coronaire	28 (3.7%)	25 (3.2%)
- Artère descendante antérieure gauche	320 (41.8%)	319 (40.7%)
- Artère circonflexe gauche	188 (24.6%)	204 (26.1%)
- Artère coronaire droite	229 (29.9%)	235 (30.0%)
- Flux TIMI 0-1	126 (16.5%)	141 (18%)
- Occlusion totale chronique	16 (2.1%)	19 (2.4%)
- Bifurcation avec 2 stents	43 (5.6%)	38 (4.9%)
- Lésion aorto-ostiale	13 (1.7%)	12 (1.5%)
- Complexité de l'AHA/ACC		
- A	72 (9.4%)	67 (8.6%)
- B1	250 (32.7%)	224 (28.6%)
- B2	287 (37.5%)	289 (36.9%)
- C	156 (20.4%)	203 (25.9%)
- Diamètre de sténose, en %	83.3 (17.1)	(15.1)
- Diamètre du vaisseau de référence par estimation visuelle.	2.98 (0.51)	2.96 (0.50)
- Diamètre minimum du stent	2.91 (0.49)	2.87 (0.49)
- Longueur totale de stent, en mm	26.5 (13.7)	27.4 (14.9)
- Postdilatation	286 (37.4%)	226 (28.9%)
- Athérectomie rotationnelle	22 (2.9%)	11 (1.4%)
- Complications liées à la procédure		
- Sans refoulement	4 (0.5%)	5 (0.6%)

– Dissection	22 (2.9%)	24 (3.1%)
– Occlusion du vaisseau	4 (0.5%)	1 (0.1%)
– Perforation coronaire	2 (0.3%)	2 (0.3%)

* Le score syntaxique est auto-déclaré ; TIMI = Thrombolyse dans l'infarctus du myocarde ; ACC = American College of Cardiology ; AHA = American Heart Association.

Caractéristiques métaboliques et traitement médicamenteux à la sortie d'hospitalisation et à 1 an de suivi :

Caractéristiques	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	p
------------------	---------------------	--------------------------	---

Médicaments à la sortie de l'hôpital

Acide acétylsalicylique	560 (95.6%)	567 (96.3%)	0.54
Inhibiteurs de P2Y12	-	-	0.98
– Clopidogrel	282 (48.1%)	278 (47.2%)	
– Prasugrel	47 (8%)	47 (8%)	
– Ticagrelor	241 (41.1%)	249 (42.3%)	
Anticoagulation orale	-	-	0.41
– Antagonistes de la vitamine K	25 (4.3%)	17 (2.9%)	
– Anticoagulants oraux non-antagonistes de la vitamine K	33 (5.6%)	37 (6.3%)	
Statines	513 (87.5%)	517 (87.8%)	0.90

Médicaments hypoglycémiants

– Insuline	200 (34.1%)	219 (37.2%)	0.28
– Biguanides	392 (66.9%)	408 (69.3%)	0.38
– Sulfonylurées	53 (9%)	67 (11.4%)	0.19
– Méglitinides	25 (4.3%)	30 (5.1%)	0.50
– Thiazolidinediones	1 (0.2%)	0	0.50
– Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4	157 (26.8%)	149 (25.3%)	0.56
– Inhibiteurs du SGLT2	119 (20.3%)	107 (18.2%)	0.35
– GLP-1 RA	18 (3.1%)	14 (2.4%)	0.46

Double thérapie antiplaquettaire

A 1 mois	552 (94.2%)	554 (94.1%)	0.919
A 6 mois	504 (86%)	504 (85.6%)	0.830
A 12 mois	314 (53.6%)	349 (59.3%)	0.050

Médicaments à 1 an

Anticoagulation orale			0.49
– Antagonistes de la vitamine K	22 (3.8%)	15 (2.5%)	
– Anticoagulants oraux non-antagonistes de la vitamine K	37 (6.3%)	36 (6.1%)	
Médicaments hypoglycémiants			
– Inhibiteurs du SGLT2	130 (22.2%)	121 (20.5%)	0.49
– GLP-1 RA	7 (1.2%)	12 (2.0%)	0.25

Caractéristiques métaboliques à 1 an

Cholestérol LDL, en mg/dL	65.8 (29.1)	65.6 (28.1)	0.88
Cholestérol HDL, en mg/dL	42.9 (11.8)	44.0 (12.3)	0.17
HbA1c, en %	7.2 (1.4)	7.4 (1.4)	0.050
Poids, en kg	79.9 (15.0)	80.4 (13.8)	0.61
– Δ par rapport à la mesure initiale, en kg	-1.1 (5.6)	-0.6 (6.0)	0.20

* GLP-1 RA = agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 ; HbA1c = hémoglobine glyquée ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; SGLT2 = cotransporteur sodium-glucose 2.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Résultats du critère de jugement principal à 1 an de suivi (analyse ITT) :
Le taux de suivi à 1 an est de 99%.

Critère	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	Différence de risque absolue [IC 95%]	P _{non-infériorité}	RR [IC 95%]	p
TLF	42 (7.2%)	64 (10.9%)	-3,73% (-7,01- -0,45)	p < 0,001	0.65 (0.44-0.96)	0.030

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Résultats du critère de jugement secondaire à 1 an de suivi :

Critère	CRE8 EVO (n=586)	RESOLUTE ONYX (n=589)	RR (IC 95%)	p
---------	------------------	-----------------------	-------------	---

Composants individuels du critère de jugement principal

Mort cardiaque	12 (2.1%)	16 (2.7%)	0.75 (0.36-1.59)	NS
Infarctus du myocarde	29 (5.3%)	40 (7.2%)	0.74 (0.44-1.23)	NS
Lésion cible revascularisation*	14 (2.4%)	23 (3.9%)	0.60 (0.31-1.18)	NS

Autres critères de jugement secondaires

Mortalité toutes causes	20 (3.4%)	29 (5.0%)	0.69 (0.39-1.22)	NS
-------------------------	-----------	-----------	------------------	----

Tout infarctus du myocarde	34 (6.2%)	43 (7.7%)	0.78 (0.50-1.23)	NS
Toute revascularisation	29 (5.0%)	37 (6.3%)	0.78 (0.48-1.27)	NS
Revascularisation du vaisseau cible	18 (3.1%)	24 (4.1%)	0.75 (0.40-1.37)	NS
Thrombose de stent certaine	6 (1.0%)	5 (0.9%)	1.20 (0.37-3.94)	NS
Thrombose de stent probable ou certaine	8 (1.4%)	8 (1.4%)	1.00 (0.38-2.67)	NS
– Aiguë	3 (0.5%)	2 (0.3%)	-	
– Subaiguë	4 (0.7%)	4 (0.7%)	-	
– Late	1 (0.2%)	2 (0.3%)	-	
Défaillance du vaisseau cible	44 (7.5%)	65 (11.1%)	0.67 (0.46-0.99)	0.042
Effets indésirables cardiaques majeurs	64 (11.7%)	88 (15.7%)	0.74 (0.53-1.02)	NS

CRE8 EVO, 15 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr