

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****ONYX FRONTIER**

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

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 septembre 2022

Faisant suite à l'examen du 20 septembre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 septembre 2022.

**Demandeur / Fabricant :** MEDTRONIC France SAS (France)

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

**L'essentiel**

<b>Indications retenues</b>	<p><b>Situation générale :</b> Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre <math>\geq 2,25</math> mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).</p> <p><b>Situations particulières :</b> après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre <math>\geq 2,25</math> mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;</li><li>- 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 comorbidités associées) ;</li><li>- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;</li><li>- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.</li></ul>
<b>Service attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateurs retenus</b>	RESOLUTE ONYX

<b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>ASA de niveau V</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans
<b>Données analysées</b>	<p><b>Données non spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS 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.</li> <li>– L'étude Ploumen E, <i>et al.</i> qui analyse à 2 ans l'essai randomisé multicentrique en simple aveugle BIONYX. L'objectif de l'étude était de comparer les résultats à 2 ans après un traitement par stents à élution de principe actif dans le cas d'infarctus du myocarde aigu (IDM) et des syndromes cliniques sans IDM. Chez les patients atteints d'IDM aigu, une comparaison a été effectuée entre les stents RESOLUTE ONYX et ORSIRO. Le critère de jugement principal était un critère composite de défaillance du vaisseau cible (TVF) qui incluait : décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible.</li> <li>– L'étude Ploumen E, <i>et al.</i> qui analyse à 3 ans l'essai randomisé multicentrique en simple aveugle BIONYX. L'objectif de l'étude était de comparer la sécurité à 3 ans des stents actifs RESOLUTE ONYX et ORSIRO. Le critère de jugement principal était un critère composite de la TVF qui incluait : décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible.</li> </ul>
<p><b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Les modalités de prescription et d'utilisation sont définies par la HAS dans son rapport d'évaluation de 2018 détaillées au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p> <p><b>IRM compatibilité</b></p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ONYX FRONTIER est IRM compatible sous conditions, décrites au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p>
<b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion</b>	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

**du renouvellement de l'inscription**

recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

**Population cible**

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir le stent ONYX FRONTIER est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est 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

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>5</b>
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	6
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>6</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>7</b>
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
<b>4. Service attendu (SA)</b>	<b>9</b>
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	19
<b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>	<b>20</b>
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	20
<b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>21</b>
6.1 Comparateurs retenus	21
6.2 Niveau d'ASA	21
<b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>	<b>21</b>
<b>8. Durée d'inscription proposée</b>	<b>21</b>
<b>9. Population cible</b>	<b>22</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – septembre 2022

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

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

## 1.2 Modèles et références

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

Tableau 1 : références (diamètre et longueur) du stent actif ONYX FRONTIER

Diamètre	Longueur du stent								
	8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	22 mm	26 mm	30 mm	34 mm	38 mm
2,25 mm	ONYXN G22508X	ONYXN G22512X	ONYXN G22515X	ONYXN G22518X	ONYXN G22522X	ONYXN G22526X	ONYXN G22530X	ONYXN G22534X	ONYXN G22538X
2,5 mm	ONYXN G25008X	ONYXN G25012X	ONYXN G25015X	ONYXN G25018X	ONYXN G25022X	ONYXN G25026X	ONYXN G25030X	ONYXN G25034X	ONYXN G25038X
2,75 mm	ONYXN G27508X	ONYXN G27512X	ONYXN G27515X	ONYXN G27518X	ONYXN G27522X	ONYXN G27526X	ONYXN G27530X	ONYXN G27534X	ONYXN G27538X
3,0 mm	ONYXN G30008X	ONYXN G30012X	ONYXN G30015X	ONYXN G30018X	ONYXN G30022X	ONYXN G30026X	ONYXN G30030X	ONYXN G30034X	ONYXN G30038X
3,5 mm	ONYXN G35008X	ONYXN G35012X	ONYXN G35015X	ONYXN G35018X	ONYXN G35022X	ONYXN G35026X	ONYXN G35030X	ONYXN G35034X	ONYXN G35038X
4,0 mm	ONYXN G40008X	ONYXN G40012X	ONYXN G40015X	ONYXN G40018X	ONYXN G40022X	ONYXN G40026X	ONYXN G40030X	ONYXN G40034X	ONYXN G40038X
4,5 mm	-	ONYXN G45012X	ONYXN G45015X	ONYXN G45018X	ONYXN G45022X	ONYXN G45026X	ONYXN G45030X	-	-
5 mm	-	ONYXN G50012X	ONYXN G50015X	ONYXN G50018X	ONYXN G50022X	ONYXN G50026X	ONYXN G50030X	-	-

## 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 d'inscription, conforme aux indications définies par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018<sup>1</sup>, concerne les indications 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 comorbidités associées).
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées).
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

### 1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont « les autres stents actifs déjà pris en charge à la LPPR dans les indications revendiquées ».

### 1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau V (absence d'amélioration) par rapport autres stents actifs déjà pris en charge à la LPPR dans les indications revendiquées.

## 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stent ONYX FRONTIER.

Les stents de génération antérieure à ONYX FRONTIER (RESOLUTE ONYX, RESOLUTE INTEGRITY et ENDEAVOR RESOLUTE) sont inscrits sur la LPPR depuis 2012. Leurs prises en

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 <http://www.has-sante.fr> lien [consulté le 23/08/2022]

charge sous nom de marque, font suite aux arrêtés du 04/04/2011<sup>2</sup> (Journal Officiel du 14/04/2011), du 25/08/2011<sup>3</sup> (Journal Officiel du 31/08/2011) et du 05/11/2015<sup>4</sup> (Journal Officiel du 13/11/2015).

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Le système d'endoprothèse coronaire ONYX FRONTIER se compose de :

- la plate-forme, ou stent nu métallique, constituée d'un alliage de cobalt et de platine-iridium (épaisseur de maille de 81µm pour les références de 2,25mm à 4mm de diamètre et de 91µm pour les références de 4,5 et 5 mm de diamètre), comprenant :
  - la matrice polymérique BioLinx associant 3 co-polymères, deux polymères non érodables hydrophiles et un polymère hydrophobe recouvrant la plate-forme en totalité et permettant la libération progressive du principe actif ;
  - le principe actif, le zotarolimus associé à la matrice polymérique.
- le système de pose comprenant le cathéter d'insertion du stent et le ballon de dilatation :
  - le système de pose à échange rapide ONYX FRONTIER pour les diamètres compris entre 2,25 et 4 mm.
  - Le système RESOLUTE ONYX pour les stents de diamètre compris entre 4,5 et 5 mm.

La concentration totale du principe actif est de 160 µg/cm qui est libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté (sur 180 jours avec 85 % de produit libéré à 60 jours).

Le stent ONYX FRONTIER est la dernière génération de la gamme (évolution incrémentale de RESOLUTE ONYX). Les stents diffèrent par le système de pose pour les stents de diamètres compris entre 2,25 et 4 mm. Le système de pose a été modifié afin d'augmenter la délivrabilité du stent dans l'artère coronaire par diminution de son profil de franchissement au moyen d'un ballon double couche et d'une flexibilité accrue du cathéter distal.

---

<sup>2</sup> Arrêté du 04/04/2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 14/04/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/08/2022]

<sup>3</sup> Arrêté du 25/08/2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE INTEGRITY de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 31/08/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/08/2022]

<sup>4</sup> Arrêté du 05/11/2015 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13/11/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/08/2022]

### 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 anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif ONYX FRONTIER qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le zotarolimus), vise à éviter la resténose.

### 3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire DGOS<sup>5</sup> fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 2) (version 70<sup>6</sup> applicable au 30/06/2022).

---

<sup>5</sup> **Arrêté du 14 avril 2009** fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/af-fichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 07/09/2022]

**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/> [consulté le 07/09/2022]

**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/> [consulté le 11/03/2022]

**Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009** relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal Officiel ;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 07/09/2022]

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

<sup>6</sup> CCAM\_V70\_30/06/2022. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CCAM\\_V70.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V70.pdf)



Tableau 2 : Actes associés à l'implantation d'un stent coronaire

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

## 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 des avis précédemment émis par la commission

Depuis 2015, la Commission a évalué à plusieurs reprises le stent RESOLUTE ONYX qui est la version antérieure à ONYX FRONTIER.

Dans l'avis de RESOLUTE ONYX du 27/01/2015<sup>7</sup>, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY sur l'ensemble des indications citées page 2, sur la base des éléments suivants :

- Aucune donnée spécifique à RESOLUTE ONYX n'est disponible. Le stent RESOLUTE ONYX correspond à une évolution des stents RESOLUTE INTEGRITY, version antérieure dans la gamme.
- Sur la base des données disponibles qui portaient sur les générations antérieures dans la gamme, la Commission avait recommandé la prise en charge des stents RESOLUTE INTEGRITY.
- La Commission juge que les données sont extrapolables au stent RESOLUTE ONYX.

Dans l'avis de RESOLUTE ONYX du 30/05/2017<sup>8</sup>, la commission s'était prononcée sur un SA suffisant pour l'extension au traitement de la sténose du tronc commun gauche, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées, sur la base des éléments suivants :

<sup>7</sup> Avis de la commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ; 2015 ;[https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evaluation/CEPP4774\\_RESOLUTE%20ONYX\\_27\\_janvier\\_2015\\_\(4774\)\\_avis.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evaluation/CEPP4774_RESOLUTE%20ONYX_27_janvier_2015_(4774)_avis.pdf)

<sup>8</sup> Avis de la commission du 30/05/2017 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ;2017 [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evaluation/CEPP5266\\_RESOLUTE%20ONYX%205266\\_30\\_mai\\_2017occultations.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evaluation/CEPP5266_RESOLUTE%20ONYX%205266_30_mai_2017occultations.pdf)

- l'essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé ISAR LEFT MAIN 2 ;
- les résultats à 5 ans de l'essai contrôlé randomisé RESOLUTE ALL-COMERS avec une analyse du sous-groupe de patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé ;
- l'essai de non-infériorité, monocentrique, randomisé, TWENTE à 1 an.

Dans l'avis de RESOLUTE ONYX du 26/02/2019<sup>9</sup>, la commission s'était prononcée pour un SA suffisant pour le renouvellement d'inscription et l'ajout de nouvelles références de diamètre 4,5 mm et 5 mm avec une ASR de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées, sur la base des éléments non-spécifiques suivants :

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

#### 4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande d'inscription s'appuie sur :

- le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMITS en mai 2018<sup>1</sup> ;

<sup>9</sup> Avis de la commission du 26/02/2019 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ;2019 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5813\\_RESOLUTE%20ONYX\\_26\\_f%C3%A9vrier\\_2019\\_\(5813\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5813_RESOLUTE%20ONYX_26_f%C3%A9vrier_2019_(5813)_avis_occultation.pdf)

- les résultats à 2 ans (Ploumen E, *et al.* 2021<sup>10</sup>) et 3 ans (Ploumen E, *et al.* 2021<sup>11</sup>) de l'essai randomisé BIONYX (Bioresorbable Polymer ORSIRO Versus Durable Polymer Resolute Onyx Stents), spécifique à RESOLUTE ONYX, génération antérieure d'ONYX FRONTIER.

## **Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNE-DiMITS en mai 2018 - conclusions de la CNEDiMITS**

### **En termes d'indication :**

La Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. 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 but de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande d'inscription au 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 plateforme 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 a recommandé 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 doit permettre 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 a précisé que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel. En termes de modalité de remboursement, la CNEDiMITS a recommandé de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

### **En termes de modalité de remboursement :**

<sup>10</sup> Ploumen E, Buiten R, Zocca P, Doggen C, Jessurun G, Schotborgh C, *et al.* Acute myocardial infarction treated with novel Resolute Onyx and Orsiro stents in the randomized BIONYX trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 Aug 1;98(2):E188-E196.

<sup>11</sup> Ploumen E, Buiten R, Zocca P, Doggen C, Aminian A, Schotborgh C, *et al.* First Report of 3-Year Clinical Outcome After Treatment With Novel Resolute Onyx Stents in the Randomized BIONYX Trial. *Circ J.* 2021 Oct 25;85(11):1983-1990.

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

### Etude Ploumen E, *et al.* 2021. – 2 ans<sup>10</sup>

Il s'agit d'une analyse post-hoc prospective et comparative de l'essai randomisé (1:1) multicentrique (7 centres aux Pays-Bas, Belgique et Israël) en simple aveugle BIONYX.

L'objectif de l'étude était de comparer les résultats à 2 ans après un traitement par stents actifs à élution de principe actif dans le cas d'infarctus du myocarde aigu (IDM) et des syndromes cliniques sans IDM. Chez les patients atteints d'IDM aigu, une comparaison a été effectuée entre les stents RESOLUTE ONYX et ORSIRO.

Le critère de jugement principal était un critère composite de défaillance du vaisseau cible (TVF) qui incluait : décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible.

Les critères de jugement secondaires de sécurité étaient : défaillance de la lésion cible, la revascularisation de la lésion cible et les composants individuelles de la TVF.

### Résultats

2488 patients ont subi une intervention coronarienne percutanée : 1275 avec IDM aigu (dont 626 dans le groupe RESOLUTE ONYX et 649 le groupe ORSIRO) et 1213 patients sans IDM.

A 2 ans, 19 patients ont été perdus de vue et 9 ont retirés leur consentement.

On observe dans le groupe IDM aigu un taux de défaillance du vaisseau cible significativement plus élevé que dans le groupe sans IDM : 6.1 % vs 8.6 % (HR : 0.70, IC<sub>95%</sub> = 0.52-0.94,  $p_{\log\text{-rank}} = 0.02$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les critères secondaires, sauf pour le taux de revascularisation du vaisseau cible qui était plus faible dans le groupe IDM aigu (4.1 % vs 6.1 % ;  $p_{\log\text{-rank}} = 0.026$ )

Concernant la comparaison entre le groupe RESOLUTE ONYX et ORSIRO :

Critère	RESOLUTE ONYX (n=626)	ORSIRO (n=649)	$p_{\log\text{-rank}}$
TVF	38 (6.2 %)	39 (6.1 %)	0.97
Décès cardiaques	5 (0.8 %)	12 (1.7 %)	0.1

Les résultats à 2 ans suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative de défaillance du vaisseau cible entre l'implantation de stents actifs à élution de zotarolimus (RESOLUTE ONYX) ou sirolimus (ORSIRO).

### Etude Ploumen E, *et al.* 2021. – 3 ans<sup>11</sup>

Il s'agit d'une analyse post-hoc prospective et comparative de l'essai randomisé (1:1) multicentrique (7 centres aux Pays-Bas, Belgique et Israël) en simple aveugle BIONYX.

L'objectif de l'étude était de comparer la sécurité à 3 ans des stents actifs RESOLUTE ONYX et ORSIRO.

Le critère de jugement principal était un critère composite de la TVF qui incluait : décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible.

Les critères de jugement secondaires de sécurité étaient les composantes individuelles de la TVF ainsi que les décès toutes causes confondues et la resténose intra-stent.

### **Résultats**

2488 patients ont subi une intervention coronarienne percutanée : 1243 assignés dans le groupe RESOLUTE ONYX et 1245 le groupe ORSIRO.

A 3 ans, 34 patients ont été perdus de vue et 21 ont retirés leur consentement.

Il n'existait pas de différence significative de la TVF entre les deux groupes : 112/1243 (9.2 %) dans le groupe RESOLUTE ONYX vs 109/1245 (8.9 %) dans le groupe ORSIRO (HR :1.03 ; IC<sub>95%</sub> = 0.79-1.34 ; p<sub>log-rank</sub> =0.85).

Il n'y avait pas eu non plus de différence significative entre les deux groupes concernant les composantes individuelles du critère de jugement principal TVF. En revanche, le taux de mortalité toute cause est significativement plus faible dans le groupe RESOLUE ONYX (3.7 % contre 5.4 % dans le groupe ORSIRO (HR : 0.67 ; IC<sub>95%</sub> = 0.46-0.97 ; p<sub>log-rank</sub> =0.034).

Concernant le critère de sécurité, il n'y a pas de différence significative.

#### **4.1.1.3 Données spécifiques**

Aucune étude spécifique au stent ONYX FRONTIER n'est fournie.

#### **4.1.1.4 Événements indésirables**

### **Événements indésirables des essais cliniques**

Les événements indésirables survenus dans les études Ploumen E, *et al.* 2021, relevant du critère de jugement principal et secondaires, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

### **Matéiovigilance**

ONYX FRONTIER n'a débuté sa commercialisation en Europe qu'en mai 2022, aucune donnée de matéiovigilance n'est donc disponible à ce jour.

#### **4.1.1.5 Bilan des données**

**Aucune donnée spécifique au stent ONYX FRONTIER n'a été fournie. Les données disponibles concernent le stent RESOLUTE ONYX (version antérieure du stent) précédemment évalués par la Commission.**

**La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le stent RESOLUTE ONYX en faveur du stent ONYX FRONTIER.**

## 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, de bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

#### - Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

#### - Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/re canalisation des 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 2016<sup>12</sup>.

- Le pontage aorto-coronarien :

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

## Maladie coronarienne stable

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

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas), soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes 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, préféré chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

## Syndromes coronaires aigus (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

<sup>12</sup> Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronarienne stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport\\_elaboration\\_fiche\\_pertinence\\_angioplastie.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf)[consulté le 07/09/2022]

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 anti-agrégants 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, sur dilatation.
- **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 diamètre  $\geq 2,25$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+)<sup>1</sup>.



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 co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- La sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- La sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- L'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- La resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1<sup>ère</sup> 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.

Au vu des données, la Commission estime que le stent à libération de zotarolimus ONYX FRONTIER a une place dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire dans les indications usuellement retenues.

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le stent actif ONYX FRONTIER a un intérêt thérapeutique dans les indications suivantes :

**Situation générale** : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,25$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;

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

**Situations particulières**, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo 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)
- 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 comorbidités associées) ;

- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

La maladie coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une affection grave engageant le pronostic vital.

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

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie coronarienne est l'une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation. En 2017, 9 millions de personnes sont décédées d'une cardiopathie ischémique dans le monde<sup>13</sup>

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016<sup>14</sup>, avec un taux de 38 décès pour 100 000 habitants rapporté par l'OCDE en 2017 (en diminution de 85% par rapport à l'année 2000)<sup>15</sup>.

La maladie coronarienne est la 3<sup>ème</sup> ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec plus d'1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13<sup>16</sup>.

En 2014, 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<sup>17,18</sup>.

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 dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie

<sup>13</sup> Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020 ; 12(7): e9349.

<sup>14</sup> Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(29-30):576-84. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019\\_29-30\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html)

<sup>15</sup> Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/20bcabf4-fr/index.html?itemId=/content/component/20bcabf4-fr> [consulté le 07/09/2022]

<sup>16</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide\\_mcs\\_web\\_2014-09-09\\_21-25-19\\_719.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf) [consulté le 07/09/2022]

<sup>17</sup> Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation en soin** de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs> [consulté le 04/03/2021].

<sup>18</sup> L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017\_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [consulté le 07/09/2022]

avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas<sup>19</sup>.

### 4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études<sup>20</sup> 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 NorStent<sup>21</sup> 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 groupes à 6 ans.

**Dans ce contexte, le stent à libération de zotarolimus ONYX FRONTIER 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, le stent à libération de zotarolimus ONYX FRONTIER a un intérêt de santé publique.

## 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 l'inscription de ONYX FRONTIER sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

**La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :**

**Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,25$  mm 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, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :**

<sup>19</sup> Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation\\_des\\_endoprotheses-stentscoronaires\\_en\\_france\\_en\\_2014\\_etude\\_a\\_partir\\_des\\_donnees\\_du\\_sniiram.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf) [consulté le 07/09/2022]

<sup>20</sup> HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation\\_des\\_endoprotheses\\_coronaires\\_a\\_liberation\\_de\\_principe\\_actif.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf) [consulté le 07/09/2022]

<sup>21</sup> 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.

- Lésions pluritronculaires de novo 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) ;
- 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

## 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 actif ONYX FRONTIER doit être réalisé conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018<sup>1</sup> :

- 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 plaquetitaires 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 plaquetitaires 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 ONYX FRONTIER est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :**

- Champ magnétique statique de 1.5 et 3 teslas uniquement ;
- Gradient de champ spatial maximum de 3000 Gauss/cm (30 T/m) ou moins ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyenné sur l'ensemble du corps rapporté par le système de RM de 2 W/Kg (mode de fonctionnement normal)

Le stent ne doit pas bouger ni migrer lors d'un examen par RM réalisé immédiatement après l'implantation.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)<sup>22</sup>.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateurs retenus

Le stent ONYX FRONTIER est une évolution du stent RESOLUTE ONYX (modification du système de pose) qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

### 6.2 Niveau d'ASA

Le stent ONYX FRONTIER est une évolution du stent RESOLUTE ONYX et aucune étude spécifique au stent ONYX FRONTIER n'est fournie. Dans ces conditions, la Commission considère qu'il n'y a pas d'amélioration du service attendu du stent ONYX FRONTIER par rapport au stent RESOLUTE ONYX.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) du stent ONYX FRONTIER par rapport à RESOLUTE ONYX.**

## 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

5 ans.

<sup>22</sup> Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. [\[lien\]](#)

## 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 des pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques dans les indications retenues, la population cible du stent ONYX FRONTIER ne peut être estimée.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 321 857 stents actifs ont été implantés en 2021<sup>23</sup>. Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient<sup>24</sup>, la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 211 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020<sup>25</sup> en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

Tableau 3 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population rejointe estimée depuis 2017

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population rejointe estimée	Pourcentage d'augmentation / 2017
2017	274 441	179 000	-
2018	289 545	189 000	5,6 %
2019	309 223	202 000	12,8 %
2020	304 512	199 000	11,2 %
2021	321 857	211 000	17,9 %

**La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir le stent ONYX FRONTIER est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.**

<sup>23</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>