

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****RESOLUTE ONYX**

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

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 4 juin 2024

Faisant suite à l'examen du 4 juin 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 juin 2024.

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats-Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	Situation générale : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> 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, lorsque c'est possible, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires <i>de novo</i> 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 ; – Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ; – Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1^{er} stent implanté au niveau du site lésionnel.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de ONYX FRONTIER (15/11/2027).
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 26/02/2019, les nouvelles données suivantes ont été analysées : Données spécifiques : – Les résultats de l'étude Tarantini <i>et al.</i> (Registre ROLEX) (2023), observationnelle, multicentrique, prospective sur 450 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de RESOLUTE ONYX chez une population de patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée du tronc coronaire gauche. La durée du suivi a été de 12 mois. – Le protocole et rapport de l'étude RESOLUTE ONYX PAS (2023), observationnelle, multicentrique, prospective sur 722 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de RESOLUTE ONYX pour le traitement de toutes les lésions dans les artères coronaires, mais également avec des résultats spécifiques pour les lésions de bifurcation <i>de novo</i> et les patients aux vaisseaux extra-larges ayant reçu des stents de 4,5 ou 5,0 mm. La durée du suivi a été de 36 mois.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable RESOLUTE ONYX 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	Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients susceptibles de bénéficier de RESOLUTE ONYX est de l'ordre de 208 000 sur l'année 2022, en augmentation entre 2018 et 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	4
1.1	Qualification de la demande	4
1.2	Modèles et références	4
1.3	Conditionnement	4
1.4	Revendications du demandeur	4
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	6
3.1	Marquage CE	6
3.2	Description	6
3.3	Fonctions assurées	6
3.4	Actes associés	7
4.	Service rendu (SR)	7
4.1	Intérêt du produit	7
4.2	Intérêt de santé publique	18
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	20
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	20
5.1	Spécifications techniques minimales	20
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	20
6.	Service rendu (ASR)	22
6.1	Comparateurs retenus	22
6.2	Niveaux d'ASR	22
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8.	Durée d'inscription proposée	23
9.	Population cible	23

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 – juin 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

		Diamètre du stent (mm)							
		2,25	2,50	2,75	3,0	3,50	4,0	4,5	5,0
Longueur (mm)	8	RONYX22 508X	RONYX25 008X	RONYX27 508X	RONYX300 08X	RONYX35 008X	RONYX40 008X	-	-
	12	RONYX22 512X	RONYX25 012X	RONYX27 512X	RONYX300 12X	RONYX35 012X	RONYX40 012X	RONYX45 012X	RONYX50 012X
	15	RONYX22 515X	RONYX25 015X	RONYX27 515X	RONYX300 15X	RONYX35 015X	RONYX40 015X	RONYX45 015X	RONYX50 015X
	18	RONYX22 518X	RONYX25 018X	RONYX27 518X	RONYX300 18X	RONYX35 018X	RONYX40 018X	RONYX45 018X	RONYX50 018X
	22	RONYX22 522X	RONYX25 022X	RONYX27 522X	RONYX300 22X	RONYX35 022X	RONYX40 022X	RONYX45 022X	RONYX50 022X
	26	RONYX22 526X	RONYX25 026X	RONYX27 526X	RONYX300 26X	RONYX35 026X	RONYX40 026X	RONYX45 026X	RONYX50 026X
	30	RONYX22 530X	RONYX25 030X	RONYX27 530X	RONYX300 30X	RONYX35 030X	RONYX40 030X	RONYX45 030X	RONYX50 030X
	34	RONYX22 534X	RONYX25 034X	RONYX27 534X	RONYX300 34X	RONYX35 034X	RONYX40 034X	-	-
	38	RONYX22 538X	RONYX25 038X	RONYX27 538X	RONYX300 38X	RONYX35 038X	RONYX40 038X	-	-

1.3 Conditionnement

Unitaire et stérile.

Ce conditionnement comprend le stent pré-monté sur un cathéter d’insertion à ballonnet.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d’inscription concerne les indications suivantes :

« **Situation générale** : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d’une artère coronaire native ≥ 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, lorsque c’est possible, le cardiologue référent et un anes-thésiste) 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 ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- 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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

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

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur ne revendique aucune amélioration du service rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge à la LPPR dans les indications revendiquées.

2. Historique du remboursement

L'endoprothèse coronaire enrobée de zotarolimus RESOLUTE ONYX a été évaluée pour la première fois par la Commission en date du 27/01/2015¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 05/11/2015 (Journal Officiel du 13/11/2015) dans le 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 ainsi que dans des situations particulières : les lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives, l'occlusion coronaire totale, la première resténose intrastent clinique de stent nu et la première resténose intrastent clinique de stent actif.

Le 30/05/2017³, la Commission a attribué un service attendu suffisant pour l'extension des indications au traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certain cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 24/08/2017⁴ (Journal officiel du 29/08/2017).

La dernière évaluation de RESOLUTE ONYX date du 26/02/2019⁵. La Commission avait émis un avis favorable quant au renouvellement d'inscription ainsi qu'à la modification des conditions d'inscription. Les indications retenues étaient les indications générales des stents actifs ainsi que quatre situations particulières : les lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm, la sténose du tronc commun non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h et la resténose intra-stent

¹ Avis de la Commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement) HAS ; 2015. [\[lien\]](#)

² Arrêté du 05/11/2015 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France 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. [\[lien\]](#)

³ Avis de la Commission du 30/05/2017 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement) HAS ; 2017. [\[lien\]](#)

⁴ Arrêté du 24/08/2017 relatif à la modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse coronaire RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France au chapitre I 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 29/08/2017 [\[lien\]](#)

⁵ Avis de la Commission du 26/02/2019 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2019. [\[lien\]](#)

clinique. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté⁶ du 28/05/2019 (Journal officiel du 30/05/2019).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institution (BSI) Group The Netherlands B.V., (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système RESOLUTE ONYX se compose des éléments suivants :

- Une endoprothèse (stent) en alliage de cobalt et de platine-iridium avec une épaisseur de maille de 81 µm (pour les diamètres de stent de 2,25 à 4 mm) et 91 µm (pour les diamètres de stent de 4,5 à 5 mm). L'endoprothèse est recouverte d'un revêtement de principe actif/polymère (matrice) :
 - Le polymère 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, contenu dans le polymère. 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).
- Un système de pose avec un cathéter d'insertion du stent à échange rapide (RX) avec ballon de dilatation (prémonté sur cathéter à ballonnet).

Le stent RESOLUTE ONYX n'est pas la dernière génération de la gamme (ONYX FRONTIER est une 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 pour ONYX FRONTIER 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.

3.3 Fonctions assurées

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

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

⁶ Arrêté du 28/05/2019 relatif au renouvellement et la modification des conditions d'inscription de RESOLUTE ONYX de la société MEDTRONIC France 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 30/05/2019. [\[lien\]](#)

est associée à une bithérapie antiagrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un surrisque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif RESOLUTE ONYX, qui comporte une substance antiproliférative (le zotarolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la pose d’endoprothèses coronaires par exemple sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et « Autres actes thérapeutiques sur les artères 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
DDPF002	Recanalisation d’artère coronaire avec pose d’endoprothèse par voie artérielle transcutanée

4. Service rendu (SR)

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

Dans son précédent avis du 27/01/2015⁷, la Commission s’est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY, 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.

⁷ Avis de la commission du 27/01/2015 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ; 2015 ; [lien](#)

- 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 son précédent avis du 30/05/2017⁸, 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 :

- 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 son précédent avis du 26/02/2019⁹, 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 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.
- 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

⁸ Avis de la commission du 30/05/2017 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ;2017 [\[lien\]](#)

⁹ Avis de la commission du 26/02/2019 relatif à RESOLUTE ONYX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de zotarolimus (produit actif pharmacologiquement).HAS ;2019 [\[lien\]](#)

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

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 Nouvelles données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique à RESOLUTE ONYX n'a été fournie par la firme.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouveaux éléments de preuve concernant le stent actif RESOLUTE ONYX s'appuient sur :

- l'étude Tarantini G *et al.* (2023)¹¹ (ou registre ROLEX) observationnelle, prospective, multicentrique, chez 425 patients pendant 1 an.
- le protocole¹² et rapport d'étude¹³ de l'étude RESOLUTE ONYX PAS (2023), observationnelle, prospective, multicentrique, chez 722 patients pendant 3 ans.

Etude Tarantini G *et al.* (Registre ROLEX) (2023)

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (26 centres en Italie ou Portugal) qui s'appuie sur un registre (ROLEX) post-commercialisation qui s'est déroulée de novembre 2017 à décembre 2020.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de RESOLUTE ONYX chez une population de patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée du tronc coronaire gauche.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge > 18 ans ;
- Lésion *de novo* du tronc coronaire gauche non protégée (avec sténose de diamètre angiographique > 50 %) ;
- Ischémie silencieuse, angor stable, angor instable ou IDM sans élévation du segment ST.

La pose d'endoprothèses était autorisée pour le traitement des lésions *de novo* ou des resténoses, à la fois dans les artères coronaires natives et dans les pontages coronariens.

La durée du suivi a été de 12 mois.

Critère de jugement principal

Echec de la lésion cible (TLF) à 12 mois, critère composite associant : mort cardiaque, IDM causé par le vaisseau cible et le syndrome de revascularisation de lésion cible induit par l'ischémie (ID-TLR).

Critères de jugement secondaires

¹¹ Tarantini G, Fovino LN, Varbella F, Trabattoni D, Caramanno G, Trani C, *et al.* A large, prospective, multicentre study of left main PCI using a latest-generation zotarolimus-eluting stent: the ROLEX study. *EuroIntervention*. 2023 ; 18(13):e1108-e1119.

¹² Protocole RESOLUTE ONYX Post-Approval Study (ONYX PAS). Version 6.0. Décembre 2020.

¹³ Rapport d'étude RESOLUTE ONYX PAS Bifurcation and XLV 36mo CSR. Version 1.0. Mars 2023.

- Mortalité toute cause confondue ;
- IDM causé par le vaisseau cible ;
- ID-TLR ;
- IDM périopératoire ;
- Taux d'AVC ;
- La thrombose sur stent (déterminée ou probable).

Résultats

Au total 450 patients ont été recrutés.

L'âge moyen des patients était de $71,8 \pm 10,7$ ans et 17 % des patients étaient des femmes. Du diabète a été retrouvé chez 30 % des patients. Le score SYNTAX moyen était de $24,5 \pm 7,2$.

La procédure a été un succès pour 446 patients (99 %). 12% des stents utilisés avaient un diamètre ≤ 3 mm, 71 % entre 3,5 et 4mm et 17 % de 4,5 à 5mm. La longueur moyenne des stents utilisés était de 22mm [13 ; 26].

Les résultats cliniques à 12 mois des critères de jugement principaux et secondaires sont décrits ci-dessous :

Critère		Nombre (%)
		(n = 450)
TLF		23 (5,1%)
– Mort Cardiaque		12 (2,7%)
– IDM causé par le vaisseau cible		12 (2,7%)
– ID-TLR		9 (2,0%)
Mortalité toute cause confondue		28 (6,2%)
IDM périopératoire		17 (3,8%)
AVC		5 (1,1%)
Thrombose sur stent (déterminée ou probable)		5 (1,1%)
– Déterminée		3 (0,7%)
– Probable		2 (0,4%)
– Aigue		1 (0,2%)
– Subaiguë		2 (0,4%)
– Tardive		2 (0,4%)
Hémorragie		19 (4,2%)
BARC ¹⁴	2	3 (0,6%)
	3A	11 (2,4%)
	3B	4 (0,8%)

¹⁴ BARC (Bleeding Academic Research Consortium) : établi pour apporter une définition universelle caractérisant les saignements chez les patients atteints d'un SCA ou traités par angioplastie coronaire. BARC 0 = aucun saignement. BARC 2 = hémorragie qui ne rentre pas dans les critères des BARC types 3,4 et 5. BARC 3A = hémorragie entraînant une chute d'Hb <3 à 5 g/L ou transfusion. BARC 3B = hémorragie entraînant une chute d'Hb >5 g/L, une tamponnade cardiaque, un geste d'hémostase. BARC 3C = hémorragie intracrânienne ou intraoculaire.

	3C	1 (0,2%)
CCS ¹⁵	0	347 (84%)
	1	44 (11%)
	2	14 (3,4%)
	3	4 (1,0%)
	4	2 (0,5%)

Commentaires

L'utilisation de RESOLUTE ONYX dans cette étude en vie réelle semble être associée à un bon taux de réussite de la procédure et à un faible taux d'événements ischémiques ou hémorragiques à 12 mois de suivi chez les patients avec une lésion de novo du tronc coronaire gauche non protégée.

Les principales limites de cette étude sont : son caractère observationnel, non randomisé et non comparative. Le registre n'incluait pas les patients tout venant. Du fait des critères d'inclusions/exclusions de l'étude en vie réelle, les résultats ne peuvent pas non plus être généralisés à tous les patients avec des lésions du tronc coronaire gauche (ceux avec un score SYNTAX >32, une maladie rénale chronique sévère, une dysfonction ventriculaire gauche systolique ou les patients avec un SCA ST+).

Protocole et rapport d'étude de l'étude RESOLUTE ONYX PAS (2023)

Il s'agit d'une étude observationnelle en vie réelle, prospective, multicentrique (23 centres aux Etats-Unis, 1 en France, 3 en Belgique et 1 en Slovaquie) qui s'est déroulée de décembre 2016 à août 2022.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de RESOLUTE ONYX pour le traitement de lésions dans les artères coronaires, notamment :

- Toutes les lésions pour la cohorte « Primary Cohort »
- Les lésions de bifurcation *de novo* pour la cohorte spécifique « Bifurcation Cohort »
- Les patients aux vaisseaux extra-larges ayant reçu des stents de 4,5 ou 5,0 mm pour la cohorte « XLV Cohort »

Les patients avec une lésion du tronc coronaire gauche non protégée étaient exclus.

La pose d'endoprothèses était autorisée pour le traitement des lésions *de novo* ou des resténoses, à la fois dans les artères coronaires natives et dans les pontages coronariens.

La durée du suivi a été de 36 mois.

Critère de jugement principal

Pour les cohortes « XLV Cohort » et « Primary Cohort » : Echec de la lésion cible (TLF) à 12 mois = critère composite associant décès cardiaque, IDM du vaisseau cible et TLR par des méthodes percutanées ou chirurgicales.

Pour la cohorte « Bifurcation Cohorte » : défaillance du vaisseau cible (TVF) à 12 mois = critère composite associant décès cardiaque, IDM du vaisseau cible et la revascularisation du vaisseau cible (TVR) par des méthodes percutanées ou chirurgicales, à 12 mois.

¹⁵ CCS (Canadian Cardiovascular Society Angina Score) : système de classification utilisé pour évaluer la gravité de l'angine d'effort. Classe 0 = angine asymptomatique, classe 4 = angine au repos.

Les objectifs à atteindre pour la « Primary Cohort » et la « Bifurcation Cohort » sont, respectivement, d’être < 17,5 % et < 24,5 %. Il n’y a pas d’hypothèse formelle pour la « XLV Cohort ».

Critères de jugement secondaires

A la sortie de l’hôpital, à 30 jours, à 6, 12, 24 et 36 mois après l’intervention :

- Succès (Dispositif, Lésion, Procédure) à la sortie de l’hôpital
- Décès cardiaque
- IDM du vaisseau cible (TVMI)
- TLR
- TVR
- Mort cardiaque et TVMI
- Evènement indésirable cardiaque majeur (MACE)
- TLF
- TVF
- Thrombose sur stent (ST)

Résultats

Au total 416 patients ont été inclus pour la « Primary Cohort », 205 pour la « Bifurcation Cohort » et 101 pour la « XLV Cohort ».

Pour la cohorte « Primary Cohort », l’âge moyen était de 65,8 ± 10,7 ans. Du diabète a été retrouvé chez 35,6 % des patients.

Les résultats cliniques à 12 mois des critères de jugement principaux sont décrits ci-dessous :

	Cohorte Bifurcation (N=205 patients N=267 lésions) %(m/n)	Cohorte XLV (N=101 patients N=147 lésions) %(m/n)	Cohorte Primaire (N=416 patients N=585 lésions) %(m/n)
Échec de la lésion cible à 12 mois (TLF)	NA.	10,9 % (11/101)	12,1 % (50/413)
Échec du vaisseau cible à 12 mois (TVF)	7,4 % (15/204)	NA.	NA.

Les principaux résultats cliniques des critères de jugement secondaires sont décrits ci-dessous :

	« Bifurcation Cohort » (N=205 Patients N=267 lésions) %(m/n)	« XLV Cohort » (N=101 Patients N=147 lésions) %(m/n)	« Primary Cohort » (N=416 Patients N=585 lésions) %(m/n)
A la sortie de l’hôpital			
TLF	2,0 % (4/205)	5,9 % (6/101)	7,0 % (29/416)
TVF	2,0 % (4/205)	5,9 % (6/101)	7,0 % (29/416)
MACE	2,0 % (4/205)	6,9 % (7/101)	7,2 % (30/416)
Décès Cardiaque ou TVMI	2,0 % (4/205)	5,9 % (6/101)	6,7 % (28/416)
Mort ou TVMI	2,0 % (4/205)	5,9 % (6/101)	7,0 % (29/416)
Succès au niveau de la lésion	98,9 % (261/264)	97,3 % (143/147)	98,6 % (569/577)

Succès au niveau du DM	97,3 % (257/264)	97,3 % (143/147)	96,9 % (557/575)
Succès de la procédure	96,6 % (196/203)	89,1 % (90/101)	91,3 % (377/413)
A 30 jours			
TLF	2,0 % (4/205)	7,9 % (8/101)	7,7 % (32/414)
TVF	2,0 % (4/205)	7,9 % (8/101)	7,7 % (32/414)
MACE	2,0 % (4/205)	9,9 % (10/101)	8,5 % (35/414)
Décès Cardiaque ou TVMI	2,0 % (4/205)	7,9 % (8/101)	7,5 % (31/414)
A 1 an			
TLF	6,9 % (14/204)	10,9 % (11/101)	12,1 % (50/413)
TVF	7,4 % (15/204)	10,9 % (11/101)	12,1 % (50/413)
MACE	8,8 % (18/204)	13,9 % (14/101)	14,8 % (61/413)
Décès Cardiaque ou TVMI	4,4 % (9/204)	8,9 % (9/101)	10,4 % (43/413)
Décès ou TVMI	5,9 % (12/204)	9,9 % (10/101)	12,8 % (53/413)
Décès	2,9 % (6/204)	3,0 % (3/101)	4,6 % (19/413)
Décès cardiaque	1,5 % (3/204)	2,0 % (2/101)	2,2 % (9/413)
Décès non Cardiaque	1,5 % (3/204)	1,0 % (1/101)	2,4 % (10/413)
TLR	3,4 % (7/204)	5,0 % (5/101)	3,1 % (13/413)
TVR	3,9 % (8/204)	5,0 % (5/101)	3,4 % (14/413)
A 3 ans			
TLF	10,1 % (20/199)	21,2 % (21/99)	18,5 % (75/405)
TVF	12,1 % (24/199)	24,2 % (24/99)	19,0 % (77/405)
MACE	13,6 % (27/199)	14,1 % (14/99)	23,7 % (96/405)
Décès Cardiaque ou TVMI	6,5 % (13/199)	18,2 % (18/99)	13,6 % (55/405)
Décès ou TVMI	9,0 % (18/199)	8,9 % (9/101)	18,0 % (73/405)
TVR	8,0 % (16/199)	13,1 % (13/99)	7,7 % (31/405)
Thrombose sur stent Définite/Probable	0,0 % (0/199)	1,0 % (1/99)	0,7 % (3/405)

Commentaires

L'utilisation de RESOLUTE ONYX dans cette étude en vie réelle semble être associée à un bon taux de réussite de la procédure et à un faible taux d'événements ischémiques ou hémorragiques jusqu'à 3 ans de suivi chez les patients tout venant avec des résultats similaires dans les sous-groupes de patients avec des lésions de bifurcation de novo et des vaisseaux larges.

Les principales limites de cette étude sont : son caractère observationnel, non randomisé et non comparative.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Protocole et rapport d'étude de l'étude RESOLUTE ONYX PAS (2023)

Les événements indésirables sérieux jusqu'à 3 ans ont été détaillés pour la « XLV Cohort » et la « Bifurcation Cohort ». Seuls, les plus fréquents sont détaillés ci-dessous :

- « XLV Cohort » : 7,9 % (8/101) de lésions rénales, 5,9 % (6/101) d'IDM aiguës et 5,9 % d'insuffisances cardiaques congestives.
1 déficience du dispositif a été rapportée à 12 mois : le stent s'est détaché du système pendant la procédure de revascularisation.
- « Bifurcation Cohort » : 4,9 % (10/205) d'IDM aiguës, 3,9 % (8/205) de coronaropathies, 3,4 % (7/205) d'angine de poitrine et 3,4 % d'insuffisances cardiaques congestives.
1 déficience du dispositif a été rapportée à 12 mois : le stent n'a pas pu se déployer à cause d'une calcification de la lésion.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2019 et décembre 2023 que, en France, en Europe et dans le monde, il y avait moins de 0,001 % d'événements rapportés au nombre d'unités vendues.

Dans le monde, les types d'événements sont essentiellement : déformation du stent *in vivo* au moment du positionnement (224 événements), décès (96 événements) et difficulté de positionnement de l'endoprothèse (35 événements). La typologie des événements en Europe et en France est semblable à celle dans le monde.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation de 2019, 2 nouvelles études observationnelles, prospectives et multicentriques, spécifiques au stent RESOLUTE ONYX ont été fournies.

Ces études, en vie réelle, rapportent des éléments d'efficacité et de sécurité allant jusqu'à 3 ans cohérents avec les données précédemment analysées. Les données de matéiovigilance ne présentent pas non plus de signal particulier.

La Commission estime que le stent RESOLUTE ONYX a toujours un intérêt dans les indications retenues.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées^{10,16,17} :

- le syndrome coronarien chronique (anciennement maladie coronarienne stable ou angor stable),
- les syndromes coronariens aigus :
 - sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),

¹⁶ Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826.

¹⁷ Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.

- avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale, anciennement appelés infarctus du myocarde).

Les thérapies disponibles sont¹⁰ :

– Les mesures de prévention secondaire :

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

– Le traitement médicamenteux symptomatique :

- **Les bêtabloquants** sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.
- **Les dérivés nitrés à libération prolongée** sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

– Les procédures de revascularisation :

- **La thrombolyse** : La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.
- **L'angioplastie coronaire** : L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.
L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹⁸.
- **Le pontage aorto-coronarien** : Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

Syndrome coronarien chronique (SCC)^{10,17}

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

¹⁸Haute 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. [\[lien\]](#)

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 le SCC. 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).

Syndromes coronariens aigus (SCA)^{10,16}

– SCA ST+

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

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

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

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

– SCA non ST+

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement

médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

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

Place des stents dans l'insuffisance coronaire¹⁰

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 $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (SCC, SCA y compris SCA ST+).

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 1ère 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 estime que le stent actif enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX 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 des alternatives de revascularisation (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* des 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- 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 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 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 monde¹⁹.

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23 % de la mortalité cardiovasculaire en 2016²⁰, 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)²¹.

La maladie coronarienne est la 3ème 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°13²².

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^{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 le SCC 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 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 cas²⁵.

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

¹⁹ Khan M, Hashim M, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020 ; 12(7): e9349.

²⁰ 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 Epidemiol Hebd*. 2019;(29-30):576-84. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

²¹ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

²² HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

²³ 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. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

²⁴ L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

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. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

²⁶ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

²⁷ Bonaa KH, Mannsveit J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygaard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016 ;375 :1242-52.

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 enrobé de zotarolimus RESOLUTE ONYX 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 actif enrobé de zotarolimus, RESOLUTE ONYX, a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de RESOLUTE ONYX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions *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 des alternatives de revascularisation (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* des 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- 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 rendu (SR)

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 RESOLUTE ONYX doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 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.

L'acte d'implantation des stents coronaires doit être effectué par un cardiologue interventionnel dans un établissement de santé où peut être réalisée l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique « Activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie », selon des conditions d'implantation et des conditions techniques de fonctionnement précisées respectivement aux articles R. 6123-128 à R. 6123-133-2 et aux articles D. 6124-179 à D. 6124-185-1 du code de la santé publique.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

- Décret n°2022-380 du 16 mars 2022²⁸ relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie.
- Décret n°2022-382 du 16 mars 2022²⁹ relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie.

Le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique est fixé par l'arrêté du 16 mars 2022³⁰.

IRM compatibilité :

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

²⁸ Décret n°2022-380 du 16 mars 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Journal officiel ; 18 mars 2022. [\[lien\]](#)

²⁹ Décret n°2022-382 du 16 mars 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Journal officiel ; 18 mars 2022. [\[lien\]](#)

³⁰ Arrêté du 16 mars 2022 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique. [\[lien\]](#)

« Des tests non cliniques ont démontré que le stent RESOLUTE ONYX peut être soumis à la résonance magnétique sous conditions pour les longueurs simples et avec chevauchement jusqu'à 120 mm. Le patient porteur de ce dispositif ne court aucun risque lors d'un examen effectué dans un système de RM remplissant les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 et 3 Teslas uniquement
- Gradient spatial maximum de 3 000 gauss/cm (30 T/m) ou moins
- Taux d'absorption spécifique maximum moyenné sur l'ensemble du corps rapporté par le système de RM de 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal)

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

Dans les conditions d'examen définies ci-dessus, le stent RESOLUTE ONYX devrait entraîner une élévation de température maximum de 4,3 °C après 15 minutes de balayage continu.

Dans les tests non cliniques, l'artéfact d'image provoqué par l'appareil s'étendait à environ 10 mm du stent RESOLUTE ONYX lorsque l'imagerie était effectuée avec une séquence d'impulsion d'écho de spin et un système d'IRM 3 Teslas. L'artéfact obscurcit la lumière du dispositif.»

La Commission souligne l'importance 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)³¹.

6. Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Depuis 2018, la Commission considère que le stent coronaire actif est la référence dans l'indication qui a été retenue.

Par conséquent, les comparateurs retenus sont les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveaux d'ASR

Dans ses conclusions, la Commission avait considéré qu'il n'y avait pas lieu de distinguer les stents coronaires actifs entre eux pour peu qu'ils disposent de données montrant leur intérêt thérapeutique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de RESOLUTE ONYX par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

³¹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

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 ONYX FRONTIER (15/11/2027).

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints d'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 (SCC, SCA) et notamment, les situations particulière incluant les lésions pluri tronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm, l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures, la sténose du tronc commun non protégé et la resténose intrastent clinique et susceptibles de bénéficier du stent coronaire actif RESOLUTE ONYX.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)³² ont été exploitées. La sélection a porté sur les codes LLPR des stents actifs implantés dans les établissements publics et privés sur les 5 dernières années. Le nombre de stents actifs remboursés par année est rapporté dans le tableau suivant :

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de stents coronaires actifs remboursé sur la base des codes LLPR issus des données ATIH³³	289 317 à 289 830	308 935 à 309 583	298 297 à 298 945	318 573 à 319 095	317 424 à 317 946

Ces chiffres sont en constante augmentation depuis 2018, en très légère baisse en 2020 par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19. En 2022, le nombre total de stents coronaires actifs implantés est de 317 946 au maximum.

Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 / patient³⁴, la population traitée dans l'indication d'insuffisance coronaire par une angioplastie avec implantation d'un stent actif, en 2022, est de 207 807, au maximum.

³² Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des code LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. [\[lien\]](#)

³³ Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, pour les codes pour lesquels moins de 11 unités ont été prises en charge par année, « 1 à 10 », et non une valeur exacte, a été indiqué. Ainsi, pour les codes concernés, une valeur minimum de 1 et une valeur maximum de 10 ont été ajoutées au total par année, donnant lieu à des fourchettes et non à une valeur exacte dans le tableau ci-dessus.

³⁴ 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.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients susceptibles de bénéficier de RESOLUTE ONYX est de l'ordre de 208 000 sur l'année 2022, en augmentation entre 2018 et 2021.