

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 novembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 22/10/2009, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 05/11/2019***CONCLUSIONS****CRE8**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)Demandeur : **ALVIMEDICA FRANCE (France)**Fabricant : **CID S.p.A (Italie)***Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)***Indications
retenues :**

Dans le respect des indications et contre-indications du marquage CE stipulées dans la notice d'utilisation telles que mentionnées dans l'avis aux pages 5 et 6 :

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

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

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

Service Rendu (SR) : Suffisant**Comparateur
retenu :**

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

Le comparateur retenu est les **autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues**.

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

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. <p><u>Données spécifiques :</u></p> <p>Par rapport à l'avis de la Commission du 01/07/2014, les données spécifiques suivantes ont été analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le registre PARTICIPATE : il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative ayant inclus de façon consécutive des patients tout venant éligibles à l'angioplastie. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 6 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Cette analyse intermédiaire à 24 mois totalisait 1 186 patients inclus de février 2012 à décembre 2015. – l'étude RECRE8 : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité totalisant 1 502 patients. L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY en termes de sécurité et d'efficacité. Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. – l'étude RESERVOIR : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative, de non infériorité, réalisée en ouvert, totalisant 112 patients diabétiques. L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent CRE8 par rapport au stent XIENCE (XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION) sur le critère de jugement principal suivant : le volume d'obstruction néointimal à 9 mois évalué par OCT.
---------------------	---

<p>Éléments conditionnant le SR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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
---	--

	<p>notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.</p> <ul style="list-style-type: none"> – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent CRE8 peut être estimée à 179 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2016.

Avis 1 définitif

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

		Longueur du stent						
		8 mm	12mm	16mm	20mm	25mm	31mm	38 mm
Diamètre nominal du stent	2.25 mm	ICLI22508	ICLI22512	ICLI22516	ICLI22520	ICLI22525	ICLI22531	-
	2.5mm	ICLI2508	ICLI2512	ICLI2516	ICLI2520	ICLI2525	ICLI2531	ICLI2538
	2.75mm	ICLI27508	ICLI27512	ICLI27516	ICLI27520	ICLI27525	ICLI27531	ICLI27538
	3.0mm	ICLI3008	ICLI3012	ICLI3016	ICLI3020	ICLI3025	ICLI3031	ICLI3038
	3.5mm	ICLI3508	ICLI3512	ICLI3516	ICLI3520	ICLI3525	ICLI3531	ICLI3538
	4.0mm	ICLI4008	ICLI4012	ICLI4016	ICLI4020	ICLI4025	ICLI4031	ICLI4038
	4.5mm	-	ICLI4512	ICLI4516	ICLI4520	ICLI4525	ICLI4531	-

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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 de 2,25 mm à 4,5 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

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

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

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent CRE8 a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 15/05/2012¹ et a obtenu un service attendu insuffisant. La deuxième évaluation de ce stent par la Commission date du 01/07/2014². La Commission avait attribué un service attendu suffisant dans les indications suivantes :

« - Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

- Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

- En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif. »

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 24/02/2015 (Journal officiel du 04/04/2015) : Endoprothèse coronaire, stent lib. Sirolimus, CID, CRE8 (codes LPP : 3152785, 3159304, 3129438, 3134735, 3136467, 3141356, 3131010).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

Les indications du marquage CE présentent dans la notice d'utilisation de CRE8 sont les suivantes :

« *Le stent est indiqué pour améliorer le diamètre luminal coronaire chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque ischémique symptomatique due à des lésions de novo et resténosées des artères coronaires d'origine.* »

Les contre-indications du marquage CE présentent dans la notice d'utilisation de CRE8 sont les suivantes :

« *L'usage du stent est contre-indiqué dans les situations suivantes :*

- *Lésions ne pouvant pas être traitées par PTCA ni par d'autres techniques opératoires*
- *Patients ne pouvant pas subir une chirurgie de dérivation des artères coronaires*
- *Femmes enceintes*

¹ Avis de la Commission du 15/05/2012 relatif à CRE8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/cre_8-15_mai_2012_4218_avis.pdf

² Avis de la Commission du 01/07/2014 relatif à CRE8, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4657_CRE8_01_juillet_2014_\(4657\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4657_CRE8_01_juillet_2014_(4657)_avis.pdf)

³ Arrêté du 24/02/2015 relatif à l'inscription de CRE8 de la société CID VASCULAR SARL au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 04/04/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 13/09/2019]

- *Troubles/allergies limitant l'usage des antiplaquettaires et/ou anticoagulants*
- *Allergie sévère aux produits de contraste ou aux médicaments utilisés au cours de la procédure*
- *Sténose d'un vaisseau non protégé*
- *Fraction d'éjection $\leq 30\%$*
- *Maladie diffuse de l'artère coronaire distale*
- *Lésions sur une zone impliquant une branche latérale majeure. Une branche latérale majeure est définie comme un vaisseau qui serait dérivé en cas de rétrécissement*
- *Lésions sur un vaisseau d'un diamètre de référence $< 2,25$ mm*
- *Lésions distales à une sténose $\geq 50\%$ non dilatable*
- *Patients ayant une hypersensibilité ou une allergie connue au sirolimus, aux acides gras (tels qu'acide stéarique, acide palmitique, acide béhénique) ou aux éléments métalliques du stent. »*

03.2. DESCRIPTION

Le système CRE8 se compose de quatre éléments :

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

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale 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 CRE8 qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁴ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

⁴Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id>

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 ci-après) (version 59 du 01/09/2019).

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 15/05/2012¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant sur la base de l'élément suivant :

- l'essai randomisé NEXT comparait le stent CRE8 vs TAXUS LIBERTE (stent au paclitaxel). Le critère principal, évalué à 6 mois, était angiographique : la perte de lumière tardive intrastent.

Dans son avis du 01/07/2014², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme TAXUS, sur la base des éléments suivants, spécifiques à CRE8 :

- l'essai randomisé multicentrique de non-infériorité NEXT portait sur un critère principal angiographique chez les 323 patients inclus. Il comparait le produit avec TAXUS, stent actif de 1^{ère} génération enrobé de paclitaxel et composé d'un polymère non érodable.
- le registre en vie réelle multicentrique PARTICIPATE avait inclus de façon consécutive des patients tout venant éligibles à l'angioplastie (1 000 patients prévus au protocole). Le critère principal évalué était un critère clinique composite regroupant décès cardiaque, infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement

[consulté le 13/09/2019]

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

[consulté le 13/09/2019]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 13/09/2019]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 13/09/2019]

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.

documentée à 6 mois. Une analyse intermédiaire des 557 premiers patients ayant complété le suivi à 1 an montrait des résultats concordants avec ceux de l'essai NEXT.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les nouvelles données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018⁵ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁶.

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

En termes d'indication :

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

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

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

Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge⁷ devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

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

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

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

⁵ 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 13/09/2019]

⁶ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 13/09/2019]

⁷ Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

En termes de modalité de remboursement :

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

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve fournis et retenus sont spécifiques au stent CRE8 et s'appuient sur :

- le registre PARTICIPATE (protocole⁸ et rapport d'étude⁹ fournis) ;
- 2 études RECRE8 (Rozemeijer *et al.*, 2019¹⁰) et RESERVOIR (Romaguera *et al.*, 2016¹¹).

Les autres études, étant de plus faible qualité méthodologique, n'ont pas été retenues^{12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22}.

➤ **Registre PARTICIPATE⁹**

Il s'agit d'une analyse intermédiaire à 24 mois d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative totalisant 1 186 patients inclus de février 2012 à décembre 2015. Ce registre avait déjà été analysé lors de la précédente évaluation et comportait 557 patients avec un suivi à 1 an (jusqu'au 15/10/2013) sur les 1 000 patients prévus au protocole.

Ce registre avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 en pratique courante. Les critères d'inclusion regroupaient des patients de plus de 18 ans, avec un angor stable ou ischémie myocardique silencieuse documentée, score Syntax : 0-22, syndrome coronaire aigu incluant angor instable, SCA ST+ et SCA ST-, fraction d'éjection ventriculaire gauche >30%, lésion cible *de novo* avec un diamètre sténose >50% et diamètre du vaisseau atteint compris entre 2,5 et 4,0 mm. Les 30 centres européens concernés incluaient de façon consécutive et évaluaient les patients selon un critère principal clinique composite orienté au dispositif (DOCE) défini par le décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 6 mois. Le suivi maximal prévu était de 5 ans.

⁸ CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. Final version 1.0 25/08/2011

⁹ CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. 05/07/2016

¹⁰ Rozemeijer R. *et al.* Randomized All-Comers Evaluation of a Permanent Polymer Zotarolimus-Eluting Stent Versus a Polymer-Free Ampholimus-Eluting Stent: (ReCre8) A Multicenter, Non-Inferiority Trial. *Circulation*. 2019 ; 139 : 67-77.

¹¹ Romaguera R. *et al.* Polymer-Free Ampholimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 ; 9(1) : 42-50.

¹² Chiarito M. *et al.* Safety and Efficacy of Polymer-Free Drug-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 ; 12(2) : e007311.

¹³ Rozemeijer R. *et al.* One-year clinical outcomes of patients treated with polymer-free ampholimus-eluting stents or zotarolimus-eluting stents: A propensity-score adjusted analysis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2019.

¹⁴ Maeremans J. *et al.* Outcomes of the ampholimus-eluting polymer-free stent for chronic total occlusion treatment: a multicentre experience. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2018 ; 19(10) : 564-70.

¹⁵ Rozemeijer R. *et al.* Clinical outcomes of complex real-world diabetic patients treated with ampholimus sirolimus-eluting stents or zotarolimus-eluting stents: A single-center registry. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2018 ; 19(5 Pt A) : 521-5.

¹⁶ Godino C. *et al.* Polymer-free ampholimus-eluting stent versus biodegradable polymerbiolimus-eluting stent in patients with and without diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2017 ; 245: 69-76.

¹⁷ Sardella G. *et al.* Clinical outcomes with reservoir-based polymer-free ampholimus-eluting stents in real-world patients according to diabetes mellitus and complexity: The INVESTIG8 registry. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2018 ; 91(5) : 884-91.

¹⁸ Godino C. *et al.* Midterm and one-year outcome of ampholimus polymer free drug eluting stent in patients needing short dual antiplatelet therapy. Insight from the ASTUTE registry (AmpholimuS iTalian mUlticenTer rEgistry). *Int J Cardiol*. 2017 ; 231: 54-60.

¹⁹ Colombo A. *et al.* One-year clinical outcome of ampholimus polymer-free drug-eluting stent in diabetes mellitus patients: Insight from the ASTUTE registry (AmpholimuS iTalian mUlticenTre rEgistry). *Int J Cardiol*. 2016 ; 214: 113-20.

²⁰ Panoulas V.F. *et al.* Clinical outcomes of real-world patients treated with an ampholimus polymer-free stent versus new generation everolimus-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2015 ; 86(7) : 1168-76.

²¹ Königstein M. *et al.* Polymer-free drug-eluting stent in unselected patient population: a single center experience. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2014 ; 15(6-7) :350-3.

²² Prati F. *et al.* Randomized comparison between 3-month Cre8 DES vs. 1-month Vision/Multilink8 BMS neointimal coverage assessed by OCT evaluation: the DEMONSTRATE study. *Int J Cardiol*. 2014 ; 176(3) : 904-9.

Les résultats du registre PARTICIPATE sont détaillés dans les tableaux ci-dessous. 21 patients sur les 1 186 inclus ont été exclus car ils n'avaient pas réalisé de suivi pendant au moins 165 jours après l'implantation et 14 déviations au protocole ont été rapportées.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Critère	n=1 186 patients
Âge (année)	65,43 (10,52)
Femme	252 (21,3%)
IMC (kg/cm ²)	27,33 (4,10)
Angor stable	496 (41,8%)
Angor instable	92 (7,8%)
SCA ST+	93 (7,8%)
SCA ST-	200 (16,9%)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	55,58 (8,82%)
Précédente revascularisation	374 (31,5%)
Insuffisance cardiaque	32 (2,7%)
Tabagisme actif :	
- Jamais	462 (39,0%)
- Ancien fumeur	437 (36,8%)
- Fumeur actuel	286 (24,1%)
Diabète :	
- De type 1	84 (7,1%)
- De type 2	222 (18,7%)
Hypertension	818 (69,0%)
Hypercholestérolémie	753 (63,5%)
Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire	412 (34,7%)
Insuffisance rénale :	
- Créatinine > 2,5 mg/dl	2 (0,2%)
- Chronique sans dialyse	11 (0,9%)
- Chronique avec dialyse	1 (0,1%)
Maladie hépatique	10 (0,8%)
Accidents vasculaires cérébraux	10 (0,8%)
Maladie vasculaire périphérique	77 (6,5%)

Caractéristiques procédurales

Critère	n=1 608 lésions
Nombre de procédures réalisées	1 186 (100%)
Approche procédurale :	
- Fémorale	649 (54,7%)
- Brachiale	5 (0,4%)
- Radiale	532 (44,9%)
Nombre de lésions traitées par patient	1,35 (0,63)
Répartition des patients selon le nombre de lésions traitées :	
- 1	847 (71,4%)

- 2	272 (22,9%)
- 3	54 (4,6%)
- 4	11 (0,9%)
- 5	2 (0,2%)
Score SYNTAX	7,83 (5,22)
Type de lésion :	
- <i>De novo</i>	1 539 (95,7%)
- Resténose à la suite d'une précédente angioplastie	9 (0,6%)
- Resténose intra-stent	20 (1,2%)
- Autre	40 (2,5%)
Anatomie de la lésion :	
- Simple	1 427 (88,7%)
- Bifurcation	179 (11,1%)
- Trifurcation	2 (0,1%)
Niveau de complexité des lésions* :	
- A	279 (17,5%)
- B1	570 (35,7%)
- B2	480 (30,1%)
- C	266 (16,7%)
Tortuosité sévère	53 (3,3%)
Sténose ostiale	44 (2,7%)
Taille de lésion (mm)	17,49 (9,50)
Diamètre de référence du vaisseau (mm)	3,02 (0,40)
Diamètre de sténose (%)	83,64 (10,89)
Occlusion totale	105 (6,8%)
Flux TIMI :	
- 0	91 (5,9%)
- 1	40 (2,6%)
- 2	65 (4,2%)
- 3	1 340 (87,2%)
Nombre de patients avec des lésions >15 mm	633 (53,4%)
Nombre de patients avec des diamètres de référence du vaisseau <3,0 mm	490 (41,3%)
Nombre de stents implantés	1 866
Nombre de stents implantés par lésion :	
- 0	22 (1,4%)
- 1	1 344 (83,6%)
- 2	210 (13,1%)
- 3	27 (1,7%)
- 4	4 (0,2%)
- 5	1 (0,1%)
Type de stent :	

- CRE8	1 773 (95,0%)
- Autres	93 (5,0%)
Diamètre de stent (mm)	3,02 (0,40)
Répartition selon le diamètre de stent :	
- 2,5	381 (21,5%)
- 2,75	229 (12,9%)
- 3,0	663 (37,4%)
- 3,5	431 (24,3%)
- 4,0	68 (3,8%)
Longueur de stent (mm)	19,18 (6,07)
Répartition selon la longueur de stent :	
- 12	428 (24,1%)
- 16	458 (25,8%)
- 20	362 (20,4%)
- 25	330 (18,6%)
- 31	195 (11,0%)

Critère de jugement principal

Critère composite orienté au dispositif* (DOCE) à 6 mois

Critère	CRE8	
	Rappel des résultats de l'avis de 2014 6 mois ²³ N=557	6 mois N=1186
DOCE*	11/508 (2,1%)	23/1165 (2,0%) IC 95% [1,26% - 2,95%]

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

Critères de jugement secondaires

Critères	CRE8		
	Rappel des résultats de l'avis de 2014 12 mois ²³ N=557	12 mois N=1186	24 mois N=1186
DOCE*	N.R.	34/1165 (2,9%)	54/1165 (4,6%)
POCE**	N.R.	90/1165 (7,7%)	151/1165 (13,0%)
Décès cardiaque	5/508 (1,3%)	10/1165 (0,9%)	19/1165 (1,6%)
Infarctus du myocarde lié au vaisseau cible	3/508 (0,6%)	11/1165 (0,9%)	14/1165 (1,2%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7/508 (1,4%)	13/1165 (1,1%)	21/1165 (1,8%)
Revascularisation du vaisseau cible	8/508 (1,6%)	8/1165 (0,7%)	11/1165 (0,9%)
Thromboses de stent certaines ou probables	4 (0,8%)	N.R.	11/1165 (0,9%)
Thromboses de stent certaines	2 (0,4%)	N.R.	6/1165 (0,5%)

²³ CID SpA. ProveART (Abluminal Reservoir Technology) clinical benefit in all comers PATIENTS. Version 1.0. 25/08/2013

N.R. : non renseigné. *Critère défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. ** Critère défini par décès toute cause, infarctus du myocarde ou toute revascularisation à répétition.

Evénements indésirables

Critères	n=1 186 patients
Au moins 1 événement indésirable	457 (38,5%)
Évènements cardiaques (%) :	17,5%
- Angor (%)	4,5%
- Douleur thoracique (%)	4,1%
- Dyspnée (%)	2,2%
- Angor instable (%)	1,9%
- Fibrillation atriale (%)	1,7%
- Infarctus du myocarde	1,7%
- Insuffisance cardiaque	1%

Commentaires : Les limites du registre PARTICIPATE sont la réalisation d'une analyse intermédiaire à 24 mois non comparative dont les résultats disponibles portent uniquement sur la population en ITT. De plus, le critère de jugement principal clinique a été évalué à court terme (6 mois).

➤ Etude RECRE8¹⁰

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité totalisant 1 502 patients inclus entre novembre 2014 et juillet 2017 sur 3 sites européens (Pays Bas et Luxembourg). Les patients inclus avaient une cardiopathie ischémique cliniquement documentée, avec angor stable ou syndrome coronarien aigu (SCA) avec ou sans élévation du segment ST et un vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 4,5 mm. Il n'y avait pas de restriction sur le type, la longueur et le nombre de lésions ou le nombre de vaisseaux traités. L'objectif était de montrer la non infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY en termes de sécurité et d'efficacité.

Le critère de jugement principal était le critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiqué.

Deux groupes de patients ont été analysés :

- Groupe CRE8 (n=747) ;
- Groupe RESOLUTE INTEGRITY (n=744).

Un échantillon de 1 486 patients (743 dans chaque groupe) avait été estimé pour atteindre une puissance $\geq 80\%$ et un risque alpha unilatéral de 0,05. Afin de prendre en compte un maximum de 3,0% de perdus de vue, 1532 patients étaient nécessaires.

La marge de non infériorité de 3,5% a été choisie comme une différence acceptable.

Résultats

Critère de jugement principal

Critère composite orienté au dispositif* (DOCE) à 12 mois

Critère	CRE8 (n=747)	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	P
DOCE	46 (6,2%)	42 (5,6%)	$P_{\text{non-infériorité}} = 0,0086$ avec limite supérieure de IC à 95% à 2,6%

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

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Commentaires : L'analyse du critère de jugement principal a été conduite uniquement sur la population en ITT modifié. Le critère de jugement principal, défini par le critère composite orienté au dispositif à 12 mois, était de 5,6% dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY et de 6,2% dans le groupe CRE8 avec un $p_{\text{non-inf.}}=0,0086$ sur la population en intention de traiter modifiée. Les résultats sur la population en *per protocole* n'ont pas été rapportés. La puissance de l'étude et l'estimation de la taille de l'échantillon ont été déterminées sur la base de deux critères : le critère de jugement principal DOCE et le critère de jugement secondaire POCE à 12 mois.

➤ **Etude RESERVOIR¹¹**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative, de non infériorité, réalisée en ouvert, totalisant 112 patients diabétiques inclus d'octobre 2012 à octobre 2013 en Espagne.

L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent CRE8 par rapport au stent XIENCE (XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION) sur le critère de jugement principal suivant : le volume d'obstruction néointimal à 9 mois évalué par OCT.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe CRE8 (n=56) ;
- Groupe XIENCE (n=56).

Un échantillon de 102 patients avait été estimé pour atteindre une puissance de 80%. Afin de prendre en compte les éventuels perdus de vue, 112 patients étaient nécessaires. La marge de non infériorité de 5,3% a été choisie.

Résultats

Critère de jugement principal

Volume d'obstruction néointimal à 9 mois

Critère	CRE8 (n=49)	XIENCE (n=49)	P
Volume d'obstruction néointimal (mm ³)	11,97 ± 5,94%	16,18 ± 18,18%	$p_{\text{non-infériorité}}=0,0003$ avec limite supérieure de IC à 95% à 2,6

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Commentaires : Il n'est pas précisé si la marge de non infériorité a été fixée *a priori*. La population analysée pour le critère de jugement principal n'était pas renseignée (en intention de traiter ou en *per protocole*). Le critère de jugement principal, défini par le volume d'obstruction néointimal, n'est pas clinique et est évalué à moyen terme (9 mois).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 04.1.1.3.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, les données issues de la matériovigilance rapportent au total 3 événements indésirables de 2014 à 2018 :

- un cas de thrombose de stent, en Espagne en 2017 ;
- un défaut d'expansion de l'endoprothèse, en Turquie en 2016 ;
- un défaut de gonflement du ballonnet, en Italie en 2014.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, deux nouveaux essais contrôlés randomisés de non-infériorité spécifiques à CRE8, RECRE8 et RESERVOIR, ont été fournis ainsi que l'analyse intermédiaire avec un suivi à 24 mois du registre PARTICIPATE qui montre des résultats cliniques concordants avec ceux analysés à 12 mois lors de la précédente évaluation. Parmi ces essais contrôlés randomisés, seule l'étude RECRE8 rapporte la non infériorité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY sur un critère de jugement principal clinique en termes de critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois (respectivement 6,2% versus 5,6% ; $p_{\text{non-inf}} = 0,0086$) sur la population en intention de traiter modifié. Néanmoins, cette étude comporte des faiblesses méthodologiques : la puissance et l'estimation de l'échantillon ont été déterminées sur la base de plusieurs critères et les résultats sur la population en per protocole n'ont pas été rapportés.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

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

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

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

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

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

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

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016²⁴.

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

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

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).

²⁴Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf
[consulté le 13/09/2019]

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 plurifonctionnelles chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique. Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation. Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque

hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+)²⁵.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²⁶, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.
- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention.
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Au vu des données, la Commission estime que le stent CRE8 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

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

²⁵ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 13/09/2019]

²⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent CRE8 a un intérêt dans les indications suivantes en respectant les indications et contre-indications du marquage CE stipulées dans la notice d'utilisation :

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).*

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

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

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès²⁷.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes²⁸.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ième} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25

²⁷ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²⁸ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> [consulté le 13/09/2019]

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^{29,30}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas³¹.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études³² 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 NorStent³³ 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 enrobé de sirolimus CRE8 répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus CRE8 a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes en respectant les indications et contre-indications du marquage CE stipulées dans la notice d'utilisation telles que mentionnées dans l'avis aux pages 5 et 6 :

Situation générale :

²⁹ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

³⁰ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [consulté le 13/09/2019]

³¹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 13/09/2019]

³² HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf [consulté le 13/09/2019]

³³ Bonaa KH, Mannsverf 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.

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

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

- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;

- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent CRE8 doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 2018 :

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

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

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

06.2. NIVEAU D'ASR

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

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

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016³⁴. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53³⁵/patient, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients/an. En 2017, les données du PMSI rapportaient 274 441 stents actifs implantés, soit une population cible estimée à 179 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent CRE8 peut être estimée à 179 000 patients par an, en augmentation par rapport à 2016.

³⁴ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

³⁵ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf

Référence	Etude RECRE8 Rozemeijer R. <i>et al.</i> Randomized All-Comers Evaluation of a Permanent Polymer Zotarolimus-Eluting Stent Versus a Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stent: (ReCre8) A Multicenter, Non-Inferiority Trial. <i>Circulation</i> . 2019 ; 139 : 67-77.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, randomisée, de non-infériorité
Date et durée de l'étude	- Date de début des inclusions : 3 novembre 2014. - Date de fin des inclusions : 10 juillet 2017.
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité et l'efficacité du stent CRE8 par rapport au stent RESOLUTE INTEGRITY.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une cardiopathie ischémique cliniquement documentée, avec angor stable ou syndrome coronarien aigu (SCA) avec ou sans élévation du segment ST ; - Critère d'inclusion angiographique : vaisseau de diamètre compris entre 2,5 et 4,5 mm. <p>Pas de restriction sur le type, la longueur et le nombre de lésions ou le nombre de vaisseaux traités.</p> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Participation à une autre étude randomisée évaluant un stent et n'ayant pas encore atteint le critère de jugement primaire ; - Opération programmée dans les trois prochains mois ; - Espérance de vie estimée à moins d'un an ; - Revascularisation en vue de la pose d'une valve percutanée.
Cadre et lieu de l'étude	3 sites européens (Pays Bas et Luxembourg).
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Stent RESOLUTE INTEGRITY (MEDTRONIC) : stent avec polymère permanent à élution de zotarolimus de diamètre 2,50, 2,75, 3,00, 3,50 et 4,00 mm et de longueur comprise entre 8 et 38 mm ; - Stent CRE8 (ALVIMEDICA) : stent sans polymère à élution d'amphilimus de même diamètre et longueur que RESOLUTE INTEGRITY (<i>ie.</i> compris entre 2,50 et 4,00 mm et jusqu'à 38 mm de longueur).
Critère de jugement principal	<p>Critère composite orienté au dispositif (DOCE) à 12 mois incluant les cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès cardiaque ; - Infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ; - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée.
Critère de jugement secondaire	<p>Critère composite orienté patient (POCE) incluant les cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès toute cause ; - Accidents vasculaires cérébraux ; - Infarctus du myocarde ; - Revascularisations répétées et non programmées ; - Hémorragies sévères.
Taille de l'échantillon	<p>Puissance de l'étude calculée pour évaluer la non-infériorité de CRE8 vs. RESOLUTE INTEGRITY sur le critère de jugement principal (DOCE) et sur le critère de jugement secondaire (POCE) à 12 mois.</p> <p>Estimation du nombre de patients nécessaires : 1 486 patients (743 dans chaque groupe) pour atteindre une puissance $\geq 80\%$ et un risque alpha unilatéral de 0,05. Afin de prendre en compte un maximum de 3,0% de perdus de vue, 1532 patients étaient nécessaires.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1 par blocs aléatoires de 4 après stratification sur la présence ou non d'un diabète et sur le statut de la troponine.</p> <p>Randomisation menée par un système en réseau qui a été réalisé par un</p>

	<p>organisme de recherche indépendant.</p> <p>Les prestataires de soins étaient au courant de l'affectation des traitements.</p> <p>Les personnes en charge de l'évaluation des résultats ainsi que les membres du comité clinique indépendant ne connaissaient pas l'attribution des traitements.</p> <p>Un comité indépendant d'évaluation clinique ne connaissait pas l'attribution des traitements lors de l'examen et des conclusions émises sur l'ensemble des critères de jugement clinique.</p>																																																
Méthode d'analyse des résultats	<p>1^{ère} analyse : la différence de risque a été calculée avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% unilatéral du score hybride de Newcombe et le test de Farrington-Manning pour la non-infériorité. Un pourcentage d'environ 5,5% pour le critère de jugement principal et d'environ 8% pour celui secondaire pour les 2 traitements ont été supposés (comme mentionnés dans essais précédents). La marge de non infériorité de 3,5% a été choisie comme une différence acceptable.</p> <p>2^{ème} analyse : Régression aléatoire proportionnelle de Cox avec ajustement de covariance des facteurs de stratification et du site de l'essai ;</p> <p>Pour les décès non cardiaques : modèle de régression de Fine et Gray.</p> <p>Les analyses ont été effectuées sur le principe de l'ITT modifié.</p> <p>Analyse par la méthode de Kaplan-Meier et tests du <i>log rank</i>.</p>																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	<p>Nombre de patients randomisés : 1 502 patients (2 133 lésions).</p> <p>Nombre de patients analysés à 12 mois de suivi : 1 491 patients.</p>																																																
Durée du suivi	<p>12 mois. 1 perdu de vue dans chaque groupe et 4 retraits de consentement dans le groupe RESOLUTE INTEGRITY et 1 dans le groupe CRE8.</p>																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques générales des patients à l'inclusion :																																																
	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>RESOLUTE INTEGRITY (n=744)</th><th>CRE8 (n=747)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>65,1 ± 10,6</td><td>64,7 ± 11,3</td></tr><tr><td>Sexe (homme)</td><td>577 (77,6%)</td><td>565 (75,6%)</td></tr><tr><td>IMC (km/m²)</td><td>27,2 ± 4,40</td><td>27,5 ± 4,46</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>411 (55,2%)</td><td>412 (55,2%)</td></tr><tr><td>Hypercholestérolémie</td><td>340 (45,8%)</td><td>325 (43,5%)</td></tr><tr><td>Diabète :</td><td>149 (20,0%)</td><td>155 (20,8%)</td></tr><tr><td>- Insulinotraité</td><td>47 (6,3%)</td><td>49 (6,6%)</td></tr><tr><td>Tabagisme actif</td><td>191 (25,7%)</td><td>193 (25,9%)</td></tr><tr><td>Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire</td><td>275 (37,0%)</td><td>291 (39,0%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale (eGFR<60mL/min/1,73m²)</td><td>80 (16,3%)</td><td>84 (17,3%)</td></tr><tr><td colspan="3">Antécédents médicaux pertinents</td></tr><tr><td>- Antécédent d'infarctus du myocarde</td><td>158 (21,2%)</td><td>139 (18,6%)</td></tr><tr><td>- Antécédent d'angioplastie</td><td>166 (22,3%)</td><td>138 (18,5)</td></tr><tr><td>- Antécédent de pontage aorto-coronarien</td><td>71 (9,5%)</td><td>67 (9,0%)</td></tr><tr><td colspan="3">Présentation clinique</td></tr></table>	Caractéristiques	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	CRE8 (n=747)	Age (ans)	65,1 ± 10,6	64,7 ± 11,3	Sexe (homme)	577 (77,6%)	565 (75,6%)	IMC (km/m ²)	27,2 ± 4,40	27,5 ± 4,46	Hypertension	411 (55,2%)	412 (55,2%)	Hypercholestérolémie	340 (45,8%)	325 (43,5%)	Diabète :	149 (20,0%)	155 (20,8%)	- Insulinotraité	47 (6,3%)	49 (6,6%)	Tabagisme actif	191 (25,7%)	193 (25,9%)	Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire	275 (37,0%)	291 (39,0%)	Insuffisance rénale (eGFR<60mL/min/1,73m ²)	80 (16,3%)	84 (17,3%)	Antécédents médicaux pertinents			- Antécédent d'infarctus du myocarde	158 (21,2%)	139 (18,6%)	- Antécédent d'angioplastie	166 (22,3%)	138 (18,5)	- Antécédent de pontage aorto-coronarien	71 (9,5%)	67 (9,0%)	Présentation clinique		
	Caractéristiques	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	CRE8 (n=747)																																														
	Age (ans)	65,1 ± 10,6	64,7 ± 11,3																																														
	Sexe (homme)	577 (77,6%)	565 (75,6%)																																														
	IMC (km/m ²)	27,2 ± 4,40	27,5 ± 4,46																																														
	Hypertension	411 (55,2%)	412 (55,2%)																																														
	Hypercholestérolémie	340 (45,8%)	325 (43,5%)																																														
	Diabète :	149 (20,0%)	155 (20,8%)																																														
	- Insulinotraité	47 (6,3%)	49 (6,6%)																																														
	Tabagisme actif	191 (25,7%)	193 (25,9%)																																														
	Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire	275 (37,0%)	291 (39,0%)																																														
	Insuffisance rénale (eGFR<60mL/min/1,73m ²)	80 (16,3%)	84 (17,3%)																																														
	Antécédents médicaux pertinents																																																
	- Antécédent d'infarctus du myocarde	158 (21,2%)	139 (18,6%)																																														
	- Antécédent d'angioplastie	166 (22,3%)	138 (18,5)																																														
	- Antécédent de pontage aorto-coronarien	71 (9,5%)	67 (9,0%)																																														
Présentation clinique																																																	

- Angor stable	315 (42,3%)	318 (42,6%)
- Syndrome coronarien aigu	356 (47,9%)	352 (47,1%)
o Angor instable	55 (7,4%)	54 (7,2%)
o SCA ST-	133 (17,9%)	116 (15,5%)
o SCA ST+	168 (22,6%)	182 (24,4%)

Caractéristiques lésionnelles des patients à l'inclusion :

Caractéristiques	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	CRE8 (n=747)
Anatomie coronaire		
- Principale gauche	25 (3,4%)	26 (3,5%)
- Artère antérieure gauche	407 (54,7%)	427 (57,2%)
- Artère circonflexe	255 (34,3%)	259 (34,7%)
- Artère coronaire droite	329 (44,2%)	338 (45,3%)
- Greffon de pontage artériel	5 (0,67%)	4 (0,54%)
- Greffon de pontage veineux	23 (3,1%)	17 (2,3%)
Caractéristiques des lésions		
- Lésions coronaires <i>de novo</i> *	704 (94,6%)	710 (95%)
- Au moins une lésion complexe**	437 (58,7%)	436 (58,4%)
- Au moins une lésion de bifurcation	147 (19,8%)	176 (23,6%)
- Au moins une occlusion coronaire totale	47 (6,3%)	51 (6,8%)
- Au moins une lésion ostiale	20 (2,7%)	23 (3,1%)
- Au moins une resténose	24 (3,2%)	24 (3,2%)
- Au moins une lésion moyennement à sévèrement calcifiée	205 (27,7%)	196 (26,3%)
- Au moins une lésion d'un greffon de pontage veineux	16 (2,2%)	13 (1,7%)
- Au moins un vaisseau de petite taille (diamètre du vaisseau de référence < 2,75 mm)	199 (26,9%)	200 (26,9%)
- Au moins une lésion de grande taille (longueur > 20 mm)	415 (56,1%)	329 (44,3%)
Nombre de vaisseaux coronaires lésés		
- Un	433 (58,2%)	406 (54,4%)
- Deux	200 (26,9%)	225 (30,1%)
- Trois ou plus	111 (14,9%)	116 (15,5%)

* Lésions coronaires incluent les occlusions chroniques totales mais pas les greffons ni les resténoses intra-stent.

** Lésions complexes définies comme des lésions de type B2 ou C selon l'American College of Cardiology/American Heart Association.

	Caractéristiques procédurales :		
	Caractéristiques	RESOLUTE INTEGRITY (744 patients et 1 024 lésions)	CRE8 (747 patients et 1 087 lésions)
	Voie d'abord radiale	680 (91,4%)	692 (92,6%)
	Nombre de stents par lésion ^a	1,25 ± 0,57	1,29 ± 0,59
	Nombre de stents par patients ^a	1,73 ± 1,09	1,89 ± 1,25
	Longueur totale du stent (mm) ^b	47,7 ± 21,4	47,7 ± 21,2
	Diamètre du stent (mm)	3,01 ± 0,45	3,03 ± 0,45
	Pose de plusieurs stents	177 (17,4%)	219 (20,02%)
	Pré-dilatation	904 (70,5%)	973 (69,2%)
	Post-dilatation	757 (59,6%)	942 (68,0%)
	Complexité de la lésion ^c		
	- ACC/AHA classe A	117 (11,5%)	121 (11,1%)
	- ACC/AHA classe B1	370 (36,3%)	401 (36,9%)
	- ACC/AHA classe B2	244 (24,0%)	261 (24,0%)
	- ACC/AHA classe C	288 (28,3%)	304 (28,0%)
	Débits TIMI pré-procédure		
	- Grade 0	137 (13,4%)	165 (15,1%)
	- Grade 1	43 (4,5%)	29 (2,7%)
	- Grade 2	81 (8,03%)	99 (9,1%)
	- Grade 3	754 (74,1%)	792 (73,0%)
	Débits TIMI post-procédure ^a		
	- Grade 0	7 (0,7%)	7 (0,65%)
	- Grade 1	3 (0,3%)	1 (0,1%)
	- Grade 2	8 (0,8%)	6 (0,6%)
	- Grade 3	997 (98,2%)	1 070 (98,7%)
	Utilisation d'antagonistes GPIIb/IIIa	112 (13,4%)	144 (16,4%)
	Succès de la procédure	1008 (99,3%)	1068 (98,5%)
	^a Variables testées en utilisant un test exact.		
	^b Analysées par un test de Wilcoxon.		
	^c Complexité des lésions selon l'American College of Cardiology/American Heart Association classification		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère composite orienté au dispositif* à 12 mois de suivi :		
	Critère	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	CRE8 (n=747)
	DOCE	42 (5,6%)	46 (6,2%)
			P
			P _{non-infériorité} = 0,0086 avec limite supérieure de IC à 95% à 2,6%
	*Critère défini par décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. population analysée en ITT modifié		

Résultat inhérent au critère de jugement secondaire	Critère composite orienté au patient* à 12 mois de suivi :			
	Critère	RESOLUTE INTEGRITY (n=744)	CRE8 (n=747)	p
	POCE	86 (11,6%)	91 (12,2%)	p _{non-infériorité} = 0,043 avec limite supérieure de IC à 95% à 3,4%
*Critère défini par décès, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, revascularisation répétée et non programmée ou hémorragie sévère. population analysée en ITT modifié				
Effets indésirables	Critères		RESOLUTE INTEGRITY (744 patients et 1 024 lésions)	CRE8 (747 patients et 1 087 lésions)
	Décès de toutes causes		18 (2,4%)	17 (2,3%)
	Décès cardiaque		10 (1,3%)	10 (1,3%)
	Infarctus du myocarde		24 (3,2%)	29 (3,8%)
	Infarctus du myocarde lié au vaisseau cible		17 (2,3%)	18 (2,4%)
	Thrombose de stent certaine ou probable		6 (0,8%)	9 (1,2%)
	Aigue (<24h)		0	4 (0,5%)
	Subaigue (24h à 30 jours)		2 (0,3%)	3 (0,4%)
	Tardive (31 jours à 12 mois)		4 (0,5%)	2 (0,3%)
	Revascularisation non programmée		38 (5,1%)	35 (4,7%)
	Revascularisation de la lésion cible		20 (2,6%)	22 (2,9%)
	Accident vasculaire cérébral		6 (0,8%)	6 (0,8%)
	Hémorragie sévère		13 (1,7%)	12 (1,6%)

Référence	Etude RESERVOIR Romaguera R <i>et al.</i> Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016 ; 9(1) : 42-50.
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert, comparative, de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre octobre 2012 et octobre 2013.
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité de CRE8 chez les patients diabétiques par rapport aux endoprothèses XIENCE (XIENCE PRIME et XIENCE EXPEDITION).
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une seule lésion <i>de novo</i> par artère coronaire native (dans un maximum de 2 artères coronaires majeures), d'une longueur de 12 à 25 mm et d'un diamètre de référence de 2,5 à 3,5 mm mesurés par estimation visuelle ; - La lésion cible devait être traitée avec une seule endoprothèse, bien que des endoprothèses supplémentaires aient été autorisées en cas de résultats non optimal. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) survenant à moins de 48h ; - Sténose de l'artère descendante gauche principale ou ostiale gauche ; - Bifurcations avec une branche latérale > 2,5 mm de diamètre ; - Resténose intra-stent ; - Insuffisance rénale chronique avec un taux de filtration glomérulaire <30 mL/min ; - Fraction d'éjection ventriculaire gauche <30% ; - Patients atteints de diabète de type 2 traités uniquement par des modifications du régime alimentaire et du mode de vie.
Cadre et lieu de l'étude	Espagne
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Endoprothèse coronaire à élution d'amphilimus : CRE8 (ALVIMEDICA) ; - Endoprothèses coronaires à élution d'éverolimus : XIENCE PRIME ou XIENCE EXPEDITION (ABBOTT).
Critère de jugement principal	Volume d'obstruction néo-intimal à 9 mois de suivi, évaluée par tomographie en cohérence optique.
Critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence relative des mailles non recouvertes ; - Fréquence relative des mailles mal positionnées ; - Épaisseur néo-intimal ; - Obstruction maximale de la surface de néo-intimal évaluée par tomographie en cohérence optique ; - Perte tardive intra-stent.
Taille de l'échantillon	Estimation du nombre de patients nécessaires : 102 patients nécessaires pour interpréter les résultats inhérents au critère de jugement principal, avec une puissance de 80%. Afin de prendre en compte les éventuels perdus de vue, 112 patients étaient nécessaires.
Méthode de randomisation	La randomisation 1:1 a eu lieu après une pré-dilatation réussie, au moyen d'un système de réponse Web interactif (attribution de séquences générées par ordinateur).
Méthode d'analyse des résultats	<p>La marge de non infériorité de 5,3% a été choisie.</p> <p>Analyse des différences entre les groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables continues : test de Student ; ○ Variables catégorielles : test exact de Fisher ou Chi² ; <p>Seuil de significativité : 0,05.</p>

RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Sur le critère de jugement principal : - Groupe CRE8 : 49 patients ; - Groupe XIENCE : 49 patients..		
Durée du suivi	1 an.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients à l'inclusion :		
	Critère	CRE8 (n=56)	XIENCE (n=56)
	Âge, en année	66,7 ± 9,8	67,2 ± 8,8
	Femmes	11 (19,6%)	17 (30,4%)
	Facteurs de risque :		
	- Hypertension	46 (82,1%)	49 (87,5%)
	- Hyperlipidémie	45 (80,4%)	47 (83,9%)
	- Tabagisme actif	30 (53,6%)	35 (62,5%)
	Profil métabolique :		
	- IMC (kg/mm ²)	29,6 ± 4,3	29,1 ± 3,4
	- HbA _{1c} (%)	7,5 ± 1,2	7,5 ± 1,2
	- Cholestérolémie LDL (mg/dl)	82,8 ± 39,2	80,7 ± 32,5
	- Cholestérolémie HDL (mg/dl)	34,4 ± 11,8	36,2 ± 9,2
	- Créatininémie (mg/dl)	0,99 ± 0,26	0,95 ± 0,23
	Complications vasculaires :		
	- Rétinopathie diabétique	6 (10,7%)	8 (14,3%)
	- Néphropathie diabétique	9 (16,1%)	13 (23,2%)
	- Antécédent d'infarctus du myocarde	13 (23,2%)	17 (30,4%)
	- Antécédent d'angioplastie	22 (39,3%)	19 (33,9%)
	- Antécédent pontage aortocoronarien	1 (1,8%)	1 (1,8%)
	- Antécédent d'AVC	6 (10,7%)	8 (14,3%)
	- Artériopathie périphérique	8 (14,3%)	13 (23,2%)
	Traitement diabétique :		
	- Insuline	21 (37,5%)	24 (42,9%)
	- Biguanides	48 (53,9%)	41 (74,5%)
	- Sulfonylurée	15 (26,8%)	14 (25%)
	- Méglitinides	4 (7,1%)	4 (7,1%)
	- Thiazolidinedione	0	0
	- Inhibiteurs des alpha-glucosidases	0	0
	- Gliptine	14 (25%)	7 (12,5%)
	Statine (%)	55 (98,2%)	53 (94,6%)
	Inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine (%)	45 (80,4%)	39 (69,6%)
	Clinique (%) :		
	- Stable	31 (55,4%)	22 (39,3%)

- Syndrome coronarien aigu	25 (44,6%)	34 (60,7%)
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche	57,8 ± 9,3	57,7 ± 7,8
Inhibiteurs du récepteur P2Y12 :		
- Clopidogrel	43 (76,8%)	49 (87,5%)
- Prasugrel	11 (19,6%)	5 (8,9%)
- Ticagrelor	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Acide acétylsalicylique	56 (100%)	56 (100%)
Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa	0	2 (3,6%)
Nombre de vaisseaux atteints	1,61 ± 0,65	1,61 ± 0,73

Caractéristiques procédurales :

Critère	Cre8™ (n=56)	Xience (n=56)
Accès radial (%)	50 (89,3%)	49 (87,5%)
Vaisseau cible (%)		
Artère descendante antérieure gauche	19 (32,8%)	28 (48,3%)
Artère circonflexe gauche	19 (32,8%)	17 (29,3%)
Artère coronaire droite	20 (34,5%)	13 (22,4%)
Lésion de type B2/C (%)	27 (46,6%)	25 (43,1%)
Volume contraste totale (mL)	236,3 ± 103,2	224,8 ± 67,4
Longueur totale de l'endoprothèse (mm)	21,5 ± 6,9	20,7 ± 7,6
Diamètre de l'endoprothèse (mm)	3,04 ± 0,35	2,93 ± 0,33
Nombre de stent par lésion	1,12 ± 0,33	1,05 ± 0,22
Pression maximale du ballon (atm)	16,41 ± 2,8	16,62 ± 2,3
Post-dilatation (%)	14 (23,7%)	7 (12,1%)
Succès angiographique (%)	58 (100%)	58 (100%)

Caractéristiques angiographiques :

Critère	CRE8 (n=50)	XIENCE (n=49)
Avant l'inclusion :		
- Diamètre de référence du vaisseau (mm)	2,69 ± 0,54	2,55 ± 0,49
- Diamètre minimal du vaisseau (mm)	0,92 ± 0,42	0,89 ± 0,34
- Diamètre de sténose (mm)	66,12 ± 14,88	64,72 ± 12,28
- Courbure (cm ⁻¹)	0,272	0,361
Après l'inclusion :		
- Diamètre de référence du vaisseau (mm)	2,70 ± 0,47	2,64 ± 0,48
- Diamètre minimal du vaisseau, (mm) :		
○ Intrastent	2,51 ± 0,37	2,43 ± 0,36
○ Intra-segment	2,15 ± 0,50	2,06 ± 0,53
- Diamètre de sténose (mm) :		

	○ Intrastent	8,53 ± 12,82	7,53 ± 8,60
	○ Intra-segment	18,82 ± 7,81	19,79 ± 10,51
	- Augmentation aiguë (mm) :		
	○ Intrastent	1,59 ± 0,40	1,54 ± 0,43
	○ Intra-segment	1,22 ± 0,46	1,17 ± 0,60
	- Courbure (cm ⁻¹)	0,209	0,197
	- Modification de la courbure (cm ⁻¹)	0,070	0,089
	Après 9 mois de suivi :		
	- Diamètre de référence du vaisseau (mm)	2,67 ± 0,45	2,52 ± 0,50
	- Diamètre minimal du vaisseau (mm) :		
	○ Intrastent	2,38 ± 0,44	2,19 ± 0,59
	○ Intra-segment	2,09 ± 0,45	1,84 ± 0,61
	- Perte de lumière tardive (mm) :		
	○ Intrastent	0,14 ± 0,24	0,24 ± 0,57
	○ Intra-segment	0,06 ± 0,30	0,21 ± 0,61
	- Diamètre de sténose (mm) :		
	○ Intrastent	13,01 ± 10,01	14,69 ± 21,55
	○ Intra-segment	19,56 ± 10,58	24,66 ± 17,95
	- Resténose binaire* :		
	○ Intrastent	1 (1,9%)	2 (4%)
	○ Intra-segment	2 (3,8%)	3 (6%)
	- Courbure (cm ⁻¹)	0,187	0,246
	*Sténose ≥ 50% au site dilaté lors du contrôle angiographique.		
Résultat inhérent au critère de jugement principal	Volume d'obstruction néo-intimal à 9 mois :		
	Critère	CRE8 (n=49)	XIENCE (n=49)
	Volume d'obstruction néointimal (mm ³)	11,97 ± 5,94%	16,11 ± 18,18%
			$P_{\text{non-infériorité}} = 0,0003$ avec limite supérieure de IC à 95% à 2,6
	$P_{\text{supériorité}} = 0,22.$		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats de la tomographie en cohérence optique :		
	Critère	CRE8 (n=49)	XIENCE (n=49)
	Volume de la lumière (mm ³)	126,1 ± 59,3	109,3 ± 45,4
	Volume du stent (mm ³)	142,1 ± 63,3	124,4 ± 49,5
	Volume néo-intimal (mm ³)	16,0 ± 9,1	15,1 ± 7,6
	Sténose moyenne de la surface néo-intimale (%)	12,1 ± 5,8	16,3 ± 18,2
	Pourcentage maximal de la lumière au niveau de la sténose	23,4 ± 11,5	28,4 ± 20,2
	Épaisseur néo-intimale moyenne (µm)	89,6 ± 48,0	87,2 ± 47,5
	Mailles non recouvertes (%)	2,2 ± 3,3	3,4 ± 6,9
	Mailles mal positionnées (%)	0,9 ± 1,6	1,1 ± 3,9
	Entretoises mal positionnées et non recouverte (%)	0,6 ± 1,2	0,9 ± 3,8
	Lésions avec au moins 5% de mailles non recouvertes	6 (11,8%)	8 (17,0%)
	Lésions avec au moins 5% de mailles non recouvertes et mal positionnées	2 (4,3%)	1 (2,0%)
Effets indésirables	Critère	CRE8 (n=56)	XIENCE (n=56)
	Décès cardiaques	1 (1,8%)	0 (0%)
	Infarctus du myocarde	0 (0%)	1 (1,8%)
	Thrombose de stent certaine	0 (0%)	1 (1,7%)
	Thrombose de stent certaine ou probable	1 (1,7%)	1 (1,7%)
	Ischémie conduisant à une revascularisation de la lésion cible	3 (5,2%)	5 (8,6%)
	Revascularisation du vaisseau cible	3 (5,2%)	7 (12,1%)
	Revascularisation non programmée du vaisseau non ciblé	6 (10,7%)	6 (10,7%)