

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****SEQUENT PLEASE NEO****Ballon actif à libération de paclitaxel**

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 16 novembre 2021

Faisant suite à l'examen du 5 octobre 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 5 octobre 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16 novembre 2021. La CNE-DiMTS a adopté l'avis le 16 novembre 2021.

Demandeur : B. BRAUN MEDICAL FRANCE (France)

Fabricant : B. BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)**L'essentiel**

Indications retenues :	- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est à dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle re-vascularisation de l'artère), - Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est à dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle re-vascularisation de l'artère).
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de SEQUENT PLEASE NEO (15/04/2023)
Données analysées	Données non spécifiques : Le rapport annuel 2020 Swedeheart, le rapport annuel du registre France PCI 2020, registre français de coronarographie et d'angioplastie

coronaire, et la publication de Moussa *et al.*, 2020 ont été fournis par le demandeur.

Données spécifiques :

Par rapport à l'avis de la Commission du 25/05/2021, aucune donnée spécifique de SEQUENT PLEASE NEO n'a été transmise.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – 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.
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	Au total, la population cible de SEQUENT PLEASE NEO peut être estimée entre 6 300 et 9 000 patients par an.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	15
6.1 Comparateur retenu	15
6.2 Niveau d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	16
8. Durée d'inscription proposée	16
9. Population cible	16

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 – novembre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur la réévaluation de la population cible suite à l'avis de SEQUENT PLEASE NEO du 25/05/2021.

1.2 Modèles et références

SEQUENT PLEASE NEO diamètre en mm X longueur en mm			
5023200	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 10	5023234	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 25
5023201	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 10	5023236	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 25
5023202	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 10	5023237	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 25
5023203	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 10	5023240	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 30
5023204	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 10	5023241	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 30
5023206	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 10	5023242	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 30
5023207	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 10	5023243	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 30
5023210	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 15	5023244	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 30
5023211	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 15	5023246	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 30
5023212	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 15	5023247	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 30
5023213	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 15	5023250	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 35
5023214	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 15	5023251	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 35
5023216	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 15	5023252	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 35
5023217	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 15	5023253	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 35
5023220	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 20	5023254	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 35
5023221	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 20	5023256	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 35
5023222	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 20	5023257	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 35
5023223	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 20	5023260	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 40
5023224	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 20	5023261	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 40
5023226	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 20	5023262	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 40
5023227	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 20	5023263	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 40
5023230	SEQUENT PLEASE NEO 2.0 X 25	5023264	SEQUENT PLEASE NEO 3.0 X 40
5023231	SEQUENT PLEASE NEO 2.25 X 25	5023266	SEQUENT PLEASE NEO 3.5 X 40
5023232	SEQUENT PLEASE NEO 2.5 X 25	5023267	SEQUENT PLEASE NEO 4.0 X 40
5023233	SEQUENT PLEASE NEO 2.75 X 25		

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une ASA V (absence d'amélioration) par rapport aux stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP.

2. Historique du remboursement

SEQUENT PLEASE NEO a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêt¹ du 27/03/2020 (Journal officiel du 31/03/2020) : Ballon actif à élution de paclitaxel, coronaire, B BRAUN, SEQUENT PLEASE NEO (code LPP 5102722).

La dernière évaluation de SEQUENT PLEASE NEO par la Commission date du 25/05/2021².

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

SEQUENT PLEASE NEO est un ballon actif à libération contrôlée de paclitaxel. La libération de paclitaxel est limitée au temps d'inflation du ballon au niveau de la lésion. Le ballon SEQUENT PLEASE NEO est serti sur un cathéter d'insertion muni de deux marqueurs radio opaques.

¹ Arrêté du 27/03/2020 relatif à l'inscription des ballons à élution de principe actif SEQUENT PLEASE et SEQUENT PLEASE NEO de la société B. BRAUN MEDICAL au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 31/03/2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 17/09/2021]

² Avis de la Commission du 25/05/2021 relatif à SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6297_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_25_mai_2021_\(6297\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6297_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_25_mai_2021_(6297)_avis.pdf)

3.3 Fonctions assurées

SEQUENT PLEASE NEO a pour objectif de diminuer le phénomène de resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent grâce aux propriétés anti-inflammatoires et anti-proliférative du paclitaxel.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, 02/01/2021), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2019	Nombre en 2020*
DDAF001	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 134	2 858
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 548	1 581
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	13 834	12 434
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	37 968	34 083
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	23 306	23 945
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	116 023	109 695
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 040	2 177
DDAF010	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 841	8 420
	Total	206 694	195 193

* Compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, les données de 2020 sont à considérer avec précaution.

³ Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522416/> [consulté le 24/06/2021]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/> [consulté le 24/06/2021]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 24/06/2021]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/> [consulté le 24/06/2021]

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

– SEQUENT PLEASE et SEQUENT PLEASE NEO :

Dans ses deux avis du 28/06/2016^{4,5}, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans les indications suivantes pour chacun des dispositifs :

- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),

avec une ASA de niveau V par rapport aux stents actifs.

Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁶ du 27/03/2020 (Journal officiel du 31/03/2020) : Ballons actifs à élution de paclitaxel, coronaires, B BRAUN, SEQUENT PLEASE et SEQUENT PLEASE NEO (codes LPPR 5165941 et 5102722).

Dans le cadre du réexamen des ballons actifs à élution de paclitaxel avec la réévaluation de la population cible, la Commission s'est prononcée, dans son avis du 25/05/2021⁷, pour :

- ➔ un service attendu suffisant de SEQUENT PLEASE NEO dans les indications suivantes :
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),

avec une ASA de niveau V par rapport aux stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP.

- ➔ La CNEDIMTS s'est également prononcée pour un service attendu insuffisant dans les indications suivantes :

- Traitement des lésions « de novo » chez les patients à haut risque hémorragique ou avec des difficultés prévisionnelles concernant la prise de bithérapie antiagrégante plaquettaire,
- Traitement des lésions « de novo » dans des artères avec un diamètre de référence ≥ 2 mm et < 3 mm.

⁴ Avis de la Commission du 28/06/2016 relatif à SEQUENT PLEASE, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2016.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5103_SEQUENT%20PLEASE_28_juin_2016_\(5103\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5103_SEQUENT%20PLEASE_28_juin_2016_(5103)_avis_caviarde.pdf)

⁵ Avis de la Commission du 28/06/2016 relatif à SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2016.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5102_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_28_juin_2016_\(5102\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5102_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_28_juin_2016_(5102)_avis_caviarde.pdf)

⁶ Arrêté du 27/03/2020 relatif à l'inscription des ballons à élution de principe actif SEQUENT PLEASE et SEQUENT PLEASE NEO de la société B. BRAUN MEDICAL au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 31/03/2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 17/09/2021]

⁷ Avis de la Commission du 25/05/2021 relatif à SEQUENT PLEASE NEO, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2021.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6297_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_25_mai_2021_\(6297\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6297_SEQUENT%20PLEASE%20NEO_25_mai_2021_(6297)_avis.pdf)

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les études cliniques (Alfonso *et al.*, 2014⁸ et 2018⁹ ; Baan *et al.*, 2018¹⁰ et Wong *et al.*, 2018¹¹), fournies par le demandeur, ont déjà été prises en compte dans les avis de SEQUENT PLEASE du 28/06/2016 et de SEQUENT PLEASE NEO du 25/05/2021.

La demande concerne la réévaluation de la population cible suite à l'avis de SEQUENT PLEASE NEO du 25/05/2021. Dans cet avis, la population cible avait été estimée entre 2 520 et 4 540 patients par an qui pourraient être traités par SEQUENT PLEASE NEO dans le cas d'une resténose intra-stent nu ou actif. Le rapport annuel 2020 Swedeheart¹², le rapport annuel du registre France PCI 2020¹³, registre français de coronarographie et d'angioplastie coronaire, et la publication de Moussa *et al.*, 2020¹⁴ ont été fournis par le demandeur.

Argumentaire :

- Pour la resténose intra stent nu, le demandeur évalue la population cible à 500 patients.
- Pour la resténose intra stent actif, le demandeur évalue la population cible entre 10 500 et 15 756 patients.

Le demandeur estime la population cible totale pour les deux indications de la resténose intra-stent nu et actif entre 11 000 et 16 256 patients par an.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude spécifique à SEQUENT PLEASE NEO n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet.

Matériorivigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au total 2 événements indésirables dans le monde sur la période de 2015 à 2020 incluse : un éclatement du ballon et un étiquetage non conforme. Un décès a été mentionné en 2016 ; selon le demandeur, l'ANSM avait

⁸ Alfonso F *et al.* A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent. J Am Coll Cardiol. 2014 ;63(14):1378-86.

⁹ Alfonso F *et al.* 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial. A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated with Drug-Eluting Stents. JACC : Cardiovascular Interv. 2018, 11, 10 : 981-991.

¹⁰ Baan J *et al.* A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis. The DARE Trial. JACC: Cardiovascular Interv. 2018, 11, 3 : 275-283.

¹¹ Wong YTA *et al.* Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. American Heart Journal. 2018, 197 : 35-42.

¹² Swedeheart annual report 2020 issued in 2021 – SCAAR

¹³ Registre France PCI 2020 rapport annuel - Registre français de coronarographie et d'angioplastie coronaire

¹⁴ Moussa ID *et al.* Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States. JACC. 2020, 76 : 1521–1531.

conclu de la façon suivante dans son courrier adressé au client : « A l'issue de l'investigation, les données disponibles ne nous ont pas permis de déterminer la cause exacte de l'incident. »

4.1.1.5 Bilan des données

Aucune donnée spécifique à SEQUENT PLEASE NEO n'a été fournie. Les études fournies ne remettent pas en cause l'intérêt de SEQUENT PLEASE NEO dans les indications retenues. Par ailleurs, l'ESC/EACTS recommande l'utilisation des ballons actifs pour le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les 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 2016¹⁵.

→ *Le pontage aorto-coronarien :*

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

Maladie coronarienne stable

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

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

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

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2638674/fr/angioplastie-immEDIATE-ou-dissociee-de-l-acte-de-coronarographie-diagnostique-dans-la-maladie-coronaire-stable [consulté le 24/06/2021]

Syndrome coronaire aigu (SCA)

– SCA ST+

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

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

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

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

– SCA non ST+

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique.

Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intra-stent, 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 diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹⁶

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 intra-stent 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^{17,18}. 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.

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine: HAS 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 24/06/2021]

¹⁷ Windecker S *et al.*, 2014 ESC/EACTS. Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014, 35 : 2541-619.

¹⁸ Neumann FJ *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019, 40 : 87–165.

Au vu des données, la Commission estime que :

- le ballon actif SEQUENT PLEASE NEO a un intérêt dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au total, les données fournies ne remettent pas en cause l'intérêt de SEQUENT PLEASE NEO dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁹.

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 femmes²⁰.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{21,22}.

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

¹⁹ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

²⁰ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF 2016. [consulté le 27/05/2021]

²¹ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS 2014.

²² 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 Dicomà 2017. p. 97-108. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf> [consulté le 27/05/2021]

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 cas²³.

4.2.3 Impact

SEQUENT PLEASE NEO répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire, SEQUENT PLEASE NEO a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

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

- Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Le choix de la taille du ballonnet actif, repose sur plusieurs critères :

- Le ratio diamètre de SEQUENT PLEASE NEO/diamètre du vaisseau doit être de 0,8 à 1,0
- La longueur de SEQUENT PLEASE NEO doit être choisie de telle sorte qu'il recouvre et dépasse d'au moins 2 mm à chaque extrémité la zone pré-dilatée.

Dans le cas de la resténose intra stent actif, un délai de 90 jours minimum entre l'implantation du stent actif et l'utilisation de SEQUENT PLEASE NEO doit être respecté.

²³ 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/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 27/05/2021]

Une pré-dilatation au ballon nu est recommandée pour les lésions complexes qui incluent la resténose intra-stent.

SEQUENT PLEASE NEO doit être inflaté pendant au moins 30 secondes au niveau de la lésion.

Le taux de sténose résiduelle après la pré-dilatation doit être inférieur à 30 %.

La notice d'utilisation spécifique de SEQUENT PLEASE NEO stipule que la durée de bithérapie antiplaquettaire recommandée est la suivante :

- Si SEQUENT PLEASE NEO utilisé seul ainsi que pour le traitement d'une resténose intra-stent après implantation d'un stent métallique nu : 1 mois
- En association avec un stent métallique nu : 6 à 12 mois
- En cas de resténose intra-stent après implantation d'un stent à élution médicamenteuse (DES) :
 - En cas de resténose intra-stent après une période de 12 mois après implantation d'un DES : 1 mois
 - En cas de resténose intra-stent durant les 12 premiers mois suivant l'implantation d'un DES : 1 mois plus la durée restante de traitement antiagrégant plaquettaire double (DAPT) définie par la date d'implantation du DES.

La Commission souligne que, selon les dernières recommandations de l'ESC/EACTS dans l'indication du traitement de la resténose, la durée de bithérapie antiplaquettaire est de 6 mois pouvant être diminuée à 1-3 mois en cas de risque hémorragique élevé.

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.

SEQUENT PLEASE NEO peut être associé à un stent nu, en cas de dissection notamment.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Les stents actifs sont recommandés par l'ESC/EACTS dans le traitement de la resténose intra-stent nu et actif²⁴.

Le comparateur retenu est « les stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP ».

6.2 Niveau d'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de SEQUENT PLEASE NEO (ou SEQUENT PLEASE) avec les stents actifs sur un critère de jugement principal clinique dans le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (SA) (ASA V) de SEQUENT PLEASE NEO par rapport aux stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP.

²⁴Neumann FJ *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019, 40, 87–165.

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

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de SEQUENT PLEASE NEO (15/04/2023)

9. Population cible

Aucune donnée épidémiologique française relative à la resténose intra-stent n'étant disponible, la commission a choisi d'estimer la population cible au moyen de la population rejointe et par extrapolation des données issues d'un registre exhaustif de l'activité d'angioplastie réalisé en Suède.

Estimation de la population rejointe des ballons actifs

Une analyse des données du PMSI, effectuée par la HAS en 2021 à partir du programme national DIAMANT²⁵, dénombre 4 691 patients distincts pour lesquels au moins un ballon actif a été utilisé durant les trois derniers trimestres de 2020. Le nombre de ballons utilisés durant cette période s'élève à 5 935.

Ces données correspondant à 9 mois d'activité – les ballons actifs ayant été inscrits à la LPPR en mars 2020 –, par extrapolation à une année entière, le nombre de bénéficiaires annuels peut être évalué à environ 6 300 patients et le nombre de ballons utilisés à environ 7 900. Compte tenu du début de prise en charge de ces ballons en cours d'année et de l'impact de la pandémie sur l'activité hospitalière, cette estimation de 6 300 patients doit correspondre à l'estimation de la valeur plancher de la population rejointe.

Estimation de la population cible à partir des données issues d'un registre exhaustif de l'activité d'angioplastie réalisé en Suède

Une analyse des données du PMSI, effectuée par la HAS à partir du programme national DIAMANT, dénombre 206 694 actes d'angioplastie effectués au total en 2019 pour 167 164 patients distincts. Selon le registre SCAAR, le taux de resténose intra-stent estimé de 2011 à 2019 est compris entre 4 et 5,4%²⁶ pour tout type de stent nu ou actif. En appliquant ce taux aux données françaises en 2019, entre 8 300 et 11 200 actes d'angioplastie auraient été réalisés dans le cadre de l'indication de la resténose intra-stent nu ou actif. Le nombre de patients correspondant à ces actes serait compris entre 6 700 et 9 000.

A titre informatif, la même analyse, effectuée à partir des données de 2020, dénombre 195 193 actes d'angioplastie pour 157 547 patients distincts. En appliquant le même taux de resténose

²⁵ DIAMANT « Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANTicipation » est un outil utilisé comme interface pour interroger les données du PMSI.

²⁶ Swedeheart annual report 2020 issued in 2021 – SCAAR - <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh>

à ces données, ce sont entre 7 800 et 10 500 actes d'angioplastie qui auraient été réalisés en 2020 dans le cadre de l'indication de la resténose intra-stent nu ou actif. Le nombre de patients correspondant à ces actes serait compris, cette année-là, entre 6 300 et 8 500. Compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, les données de 2020 sont à considérer avec précaution.

Au total, la population cible de SEQUENT PLEASE NEO peut être estimée entre 6 300 et 9 000 patients par an. Ces chiffres s'appuient sur des données de 2020, or compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, et de son impact sur les hospitalisations et les soins, ces données sont donc à considérer avec précaution.