

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****VIVO ISAR**

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

Inscription

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

Faisant suite à l'examen du 6 décembre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 décembre 2022.

Demandeur : TRANSLUMINA France SAS (France)

Fabricant : TRANSLUMINA THERAPEUTICS LPP (Inde)

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

L'essentiel

Indications retenues	Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). Situations particulières, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. – L'étude ISAR-TEST-5. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, prospective, randomisée, bicentrique (deux centres en Allemagne). Le stent YUKON CHOICE ISAR étudié est en acier inoxydable avec la technologie « ISAR ». La plateforme est microporeuse et la libération de sirolimus se fait sans polymère, grâce à une matrice probucol et du shellac. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité clinique du stent sans polymère YUKON CHOICE ISAR à celle d'un stent avec polymère non-biorésorbable à libération de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE chez des patients ayant des symptômes ischémiques ou preuve d'une ischémie myocardique.
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. Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre $\geq 2,25$ mm et de longueur ≤ 40 mm. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VIVO ISAR est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir le stent VIVO ISAR est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	16
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	18
6.1 Compérateurs retenus	18
6.2 Niveau d'ASA	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	19
Annexes	21

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 – décembre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Le stent VIVO ISAR existe en plusieurs longueurs et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant.

Seules les références en gras ont été retenues par la Commission :

Longueur (mm)	Diamètre du stent (mm)					
	2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
08	VISR2208	VISR2508	VISR2708	VISR3008	VISR3508	VISR4008
12	VISR2212	VISR2512	VISR2712	VISR3012	VISR3512	VISR4012
16	VISR2216	VISR2516	VISR2716	VISR3016	VISR3516	VISR4016
18	VISR2218	VISR2518	VISR2718	VISR3018	VISR3518	VISR4018
21	VISR2221	VISR2521	VISR2721	VISR3021	VISR3521	VISR4021
24	VISR2224	VISR2524	VISR2724	VISR3024	VISR3524	VISR4024
28	VISR2228	VISR2528	VISR2728	VISR3028	VISR3528	VISR4028
32	VISR2232	VISR2532	VISR2732	VISR3032	VISR3532	VISR4032
36			VISR2736	VISR3036	VISR3536	VISR4036
40			VISR2740	VISR3040	VISR3540	VISR4040
44			VISR2744	VISR3044	VISR3544	VISR4044
48			VISR2748	VISR3048	VISR3548	VISR4048

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Resténose intra-stent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont :

Les autres stents coronaires à libération de principe actif inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications sollicitées.

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA V (absence d'amélioration) est revendiquée par rapport aux autres stents coronaires à libération de principe actif inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications sollicitées.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par Polish Centre for Testing and Certification (n°1434), Pologne

3.2 Description

Le stent VIVO ISAR se compose de trois éléments :

- la plate-forme (stent métallique en alliage à base cobalt-chrome) microporeuse ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à une matrice sans polymère contenant du probucol et du shellac qui imprègne la surface externe de la plate-forme du côté abluminal ;
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La matrice libère progressivement le sirolimus (90% du sirolimus est libéré dans les 30 premiers jours, les 10% restant pendant 6 mois) dans le vaisseau où il est implanté.

3.3 Fonctions assurées

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

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

Le stent actif VIVO ISAR qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire DGOS¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau ci-dessous) (version 70² applicable au 30/06/2022).

Tableau 1 : Actes associés à l'implantation d'un stent coronaire

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

¹ **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 [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal Officiel ;16 avril 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris : ministère de la Santé et des sports; 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

² CCAM_V70_30/06/2022. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Il s'agit de la première demande d'inscription du stent VIVO ISAR sur la LPPR.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies :

- Le rapport d'évaluation technologique de la HAS des endoprothèses coronaires publié en mai 2018³ dont les conclusions sont rappelées ci-dessous.
- 2 études de non-infériorité ISAR-TEST-2 (2009⁴, 2010⁵) et ISAR-TEST-5 (2011⁶, 2016⁷, 2020⁸).

L'étude non-spécifique ISAR-TEST-2 n'a pas été retenue au motif que :

- les publications des résultats sont antérieures au rapport d'évaluation technologique de la HAS des endoprothèses coronaires publié en mai 2018,
- le critère de jugement principal n'était pas un critère clinique mais angiographique,
- les comparateurs utilisés (CYPHER, ENDEAVOR) ne sont plus pris en charge sur la LPPR et sont d'une génération antérieure au comparateur de l'étude ISAR-TEST-5.

Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la HAS en mai 2018 - conclusions de la CNEDIMTS³

En termes d'indication :

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

³ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 [[lien](#)] [consulté le 26/10/2022]

⁴ Byrne RA, Mehilli J, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, et al. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. A.Eur Heart J. 2009 Apr;30(8):923-31.

⁵ Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Pinićek S, et al. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor [corrected] drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 8;55(23):2536-43.

⁶ Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic Results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. Circulation 2011;124(5):624-32.

⁷ Kufner S, Sorges J, Mehilli J, Cassese S, Repp J, Wiebe J, et al. Randomized trial of polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus durable Polymer zotarolimus-eluting stents: 5-Year results of the ISAR-TEST-5 trial. JACC. Cardiovascular interventions 2016;9(8):784-92.

⁸ Kufner S, Ernst M, Cassese S, Joner M, Mayer K, Collieran R et al. ISAR-TEST-5 Investigators. 10-Year Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Versus Durable Polymer Drug-Eluting Coronary Stents. J Am Coll Cardiol 2020;76(2):146-158.

et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Concernant les longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

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

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour but de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande d'inscription au remboursement. Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal. Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plateforme métallique.

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

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission a recommandé une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction doit permettre au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées. Toutefois, la Commission a précisé que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel. En termes de modalité de remboursement, la CNEDiMTS a recommandé de maintenir l'inscription sous nom de marque pour la catégorie des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

En termes de modalité de remboursement :

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

Etude ISAR-TEST-5 : résultats à 1 an (Massberg S, 2011), 5 ans (Kufner S, 2016) et 10 ans (Kufner S, 2020)

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, prospective, randomisée, bicentrique (deux centres en Allemagne). Le stent YUKON CHOICE ISAR étudié est en acier inoxydable avec la technologie « ISAR »⁹. La plateforme est microporeuse et la libération de sirolimus se fait sans polymère, grâce à une matrice probucol et du shellac.

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité clinique du stent sans polymère YUKON CHOICE ISAR à celle d'un stent avec polymère non-biorésorbable à libération de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE chez des patients ayant des symptômes ischémiques ou preuve d'une ischémie

⁹ La technologie ISAR est une technique de revêtement brevetée spécifique aux stents YUKON CHOICE PC, YUKON CHROME PC, COROFLEX ISAR et COROFLEX ISAR NEO qui permettrait une diminution des resténoses.

myocardique (sténose ≥ 50 dans le traitement de sténoses liées à des lésions *de novo* des artères coronaires natives).

Les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes, selon un ratio de respectivement 2 :1. La durée de la bithérapie antiagrégante recommandée était d'au moins 6 mois.

La longueur des stents utilisés va de 8 à 25 mm.

Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Présentant des signes ischémiques ou une évidence d'ischémie myocardique (provoquée ou spontanée),
- Sténose *de novo* d'au moins 50% d'une artère coronaire native.

Critères de non inclusion

- Sténose du tronc commun gauche,
- Lésion située dans le pontage aorto-coronarien,
- Choc cardiogénique,
- Sténose intra-stent,
- Tumeur ou autre comorbidité entraînant une espérance de vie inférieure à 12 mois ou pouvant entraîner un non-respect du protocole de l'étude,
- Intolérance connue aux traitements de l'étude (probucol, sirolimus, zotarolimus) et contre-indication à un traitement pendant au moins 6 mois par clopidogrel.

Critère de jugement principal

Critère clinique composite évalué à 12 mois, regroupant : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible.

Critères de jugement secondaires

- Evaluation à 1 an :
 - mortalité toutes causes,
 - incidence des thromboses de stent certaines ou probables,
 - taux de resténose binaire intra-segment observée à l'angiographie de suivi,
 - perte de lumière intra-stent tardive.
- Evaluation à 5 et 10 ans (analyse post-hoc) :
 - analyse du critère principal de jugement,
 - thromboses de stent.

Résultats à 1 an et 5 ans

3 002 patients ont été randomisés : 2 002 patients (2 912 lésions) dans le groupe YUKON CHOICE ISAR et 1 000 patients (1 479 lésions) dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE. L'âge moyen était de 68 ans et 575 (29%) patients étaient diabétiques. Environ 2 513 (84%) avaient une atteinte pluritronculaire. Le nombre moyen de lésions traitées par patient était de 1,46 et 1 093 (36,4%) patients recevant un stent pour une atteinte multi lésionnelle

Les résultats à 1 an et à 5 ans ont déjà été analysés dans le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la HAS en mai 2018³. Ces résultats (détaillés en annexe) montraient :

- à 1 an, la non-infériorité du stent actif YUKON CHOICE ISAR par rapport au stent actif ENDEAVOR selon le critère de jugement principal : respectivement 13,1% vs 13,5% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance (1,19%) inférieure à la marge de non infériorité de 3% prédéfinie ($p_{\text{non inf}} = 0,006$) ;
- à 5 ans, il n'y avait pas différence significative entre les deux groupes concernant l'incidence du critère de jugement principal.

Résultats à 10 ans

2 553 (85%) patients ont pu être suivi jusqu'à 10 ans.

Tableau 1 : résultats du critère de jugement principal et des critères secondaires à 10 ans

	YUKON CHOICE ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	Hazard [IC95%]	Ratio
Critère principal (décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, ou nouvelle revascularisation de la lésion cible)	765 (43,8)	370 (43,0)	1,01 [0,89 ; 1,14]	
Décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible	488 (29,2)	242 (29,3)	0,99 [0,84 ; 1,15]	
Décès d'origine cardiaque	438 (26,7)	217 (26,9)	0,99 [0,84 ; 1,16]	
IDM en lien avec le vaisseau cible	69 (3,8)	41 (4,4)	0,83 [0,57 ; 1,23]	
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	371 (21,9)	175 (20,6)	1,04 [0,87 ; 1,25]	
Décès toutes causes, IDM ou nouvelle revascularisation	1 263 (66,2)	649 (67,7)	0,94 [0,86 ; 1,04]	
Décès toutes causes ou IDM	703 (38,3)	370 (40,0)	0,89 [0,82 ; 1,06]	
Décès toutes causes	637 (35,0)	343 (37,3)	0,91 [0,80 ; 1,04]	
IDM	103 (5,7)	52 (5,8)	0,98 [0,70 ; 1,37]	
Revascularisation	826 (45,9)	415 (47,0)	0,96 [0,86 ; 1,09]	
Thrombose intra-stent certaine ou probable	29 (1,6)	17 (1,9)	0,85 [0,46 ; 1,54]	
dont certaine	15 (0,8)	7 (0,8)	1,06 [0,43 ; 2,61]	

Les résultats des critères de jugement ne montrent pas de différence entre les patients du groupe YUKON CHOICE ISAR et ENDEAVOR RESOLUTE.

Commentaires

Il s'agit d'une étude bicentrique dont les résultats à 5 et 10 ans proviennent d'une analyse *post-hoc* et sont donc à visée exploratoire. Le caractère en ouvert ou en aveugle de l'étude n'est pas renseigné.

Les résultats n'ont pas été rapportés en analyse per protocole.

Le comparateur utilisé n'est plus inscrit sur la LPPR, de nouvelles générations de ce stent l'ayant remplacées.

La sténose du tronc commun gauche non protégé et la sténose intra-stent étaient des critères de non-inclusions.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au DM n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Matériorivigilance

Dans le monde, depuis sa commercialisation en septembre 2018, aucune réclamation n'a été enregistrée.

4.1.1.5 Bilan des données

Aucune donnée spécifique au stent VIVO ISAR n'a été fournie.

Au total, 1 étude non-spécifique ISAR-TEST-5 relative au stent de génération antérieure YUKON CHOICE ISAR a été retenue. Cette étude rapporte à 1 an la non infériorité de YUKON CHOICE ISAR par rapport à ENDEAVOR RESOLUTE (respectivement 13.1% *versus* 13.5%) sur le critère principale clinique composite (décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible).

La Commission considère que le stent VIVO ISAR a fait l'objet d'une évolution de sa plateforme par rapport à sa version antérieure YUKON CHOICE ISAR avec une disparition de l'acier inoxydable au profit de l'alliage en Cobalt-Chrome. Dans ces conditions, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le stent YUKON CHOICE ISAR en faveur du stent VIVO ISAR.

Cependant, les données cliniques soumises ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt du stent VIVO ISAR concernant deux situations particulières, à savoir les sténoses du tronc commun gauche non protégé et les resténoses intrastent clinique, ainsi que les références de longueur > 40 mm.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- **Les mesures de prévention secondaire :**

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

A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, de bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- **Le traitement médicamenteux symptomatique :**

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

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

– **Les procédures de revascularisation :**

- **La thrombolyse** : La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.
- **L'angioplastie coronaire** : L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation des lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.
L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹⁰.
- **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 invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre-indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera, par exemple, préféré chez le patient

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndromes coronaires aigus (SCA)

– SCA ST+

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

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas 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 bêta-bloquants), les anticoagulants, les anti-agrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

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

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

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

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ¹⁰.

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

- **Les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm** lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- **La sténose du tronc commun gauche non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;
- **La sténose de greffons veineux** lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- **L'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures).** Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- **La resténose intrastent clinique** (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{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 à libération de sirolimus VIVO ISAR a une place dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de l'insuffisance coronaire dans les indications usuellement retenues.

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

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

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie coronarienne est l'une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation. En 2017, 9 millions de personnes sont décédées d'une cardiopathie ischémique dans le monde¹¹.

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016¹², avec un taux de 38 décès pour 100 000 habitants rapporté par l'OCDE en 2017 (en diminution de 85% par rapport à l'année 2000)¹³.

La maladie coronarienne est la 3ème ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec plus d'1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13¹⁴.

En 2014, les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les

¹¹ Khan M, Hashim M, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus 2020 ; 12(7): e9349.

¹² Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(29-30):576-84. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

¹³ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

¹⁴ HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{15,16}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas¹⁷.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁸ 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 NorStent¹⁹ 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 VIVO ISAR répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent à libération de sirolimus VIVO ISAR a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de VIVO ISAR 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 :

¹⁵Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation en soin** de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022].

¹⁶ L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

¹⁷ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

¹⁸ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

¹⁹ Bonaa KH, Mannsveit 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.

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

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

- Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

Les références retenues sont celles correspondantes aux stents de diamètre $\geq 2,25$ mm et de longueur ≤ 40 mm.

Longueur (mm)	Diamètre du stent (mm)					
	2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
08	VISR2208	VISR2508	VISR2708	VISR3008	VISR3508	VISR4008
12	VISR2212	VISR2512	VISR2712	VISR3012	VISR3512	VISR4012
16	VISR2216	VISR2516	VISR2716	VISR3016	VISR3516	VISR4016
18	VISR2218	VISR2518	VISR2718	VISR3018	VISR3518	VISR4018
21	VISR2221	VISR2521	VISR2721	VISR3021	VISR3521	VISR4021
24	VISR2224	VISR2524	VISR2724	VISR3024	VISR3524	VISR4024
28	VISR2228	VISR2528	VISR2728	VISR3028	VISR3528	VISR4028
32	VISR2232	VISR2532	VISR2732	VISR3032	VISR3532	VISR4032
36			VISR2736	VISR3036	VISR3536	VISR4036
40			VISR2740	VISR3040	VISR3540	VISR4040

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation du stent actif VIVO ISAR doit être réalisé conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018³ :

- 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 plaquettares 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 plaquettares expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

IRM compatibilité

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

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla ou de 3 Tesla ;
- Gradient de champ ≤ 36 T/m.

L'IRM peut être pratiquée pour les patients après implantation du stent qu'une fois que la prolifération néo-intimale est adéquate au niveau du stent, en raison d'un risque potentiel de migration de ce dernier. Pour un stent à revêtement médicamenteux conventionnel, cette période est aux environs de 8 semaines. En raison de la formation néo-intimale réduite associée à VIVO ISAR, système d'endoprothèse coronaire à libération de sirolimus sans polymère, la période de vulnérabilité pourrait être plus longue, mais les informations sont actuellement insuffisantes pour fournir une recommandation spécifique.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁰.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Comparateurs : Les autres stents coronaïres à libération de principe actif inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent VIVO ISAR avec l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

Les données cliniques à 1, 5 et 10 ans rapportent dans l'étude ISAR-TEST-5 une non-infériorité du stent enrobé de sirolimus YUKON CHOICE ISAR par rapport au stent enrobé de zotarolimus ENDEAVOR RESOLUTE en termes de critère composite clinique.

²⁰ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de VIVO ISAR par rapport aux autres stents coronaires à libération de principe actif inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications sollicitées.

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

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

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

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

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

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 319 095 stents actifs ont été implantés en 2021²¹. Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 /patient²², la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ 208 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020²³ en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

Tableau 2 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population rejointe estimée depuis 2017

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population rejointe estimée	Pourcentage d'augmentation / 2017
2017	274 441	179 000	-
2018	289 545	189 000	5,6 %
2019	309 223	202 000	12,8 %
2020	304 512	199 000	11,2 %
2021	319 095	208 000	16,3 %

²¹ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [Lien](#)

²² 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.

²³ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

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

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Résultats à 1 an Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, <i>et al.</i> Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimuseluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic Results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. Circulation 2011;124(5):624-32. Résultats à 5 ans Kufner S, Sorges J, Mehilli J, Cassese S, Repp J, Wiebe J, <i>et al.</i> Randomized trial of polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus durable Polymer zotarolimus-eluting stents: 5-Year results of the ISAR-TEST-5 trial. JACC. Cardiovascular interventions 2016;9(8):784-92. Résultats à 10 ans Kufner S, Ernst M, Cassese S, Joner M, Mayer K, Colleran R <i>et al.</i> ISAR-TEST-5 Investigators.10-Year Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Versus Durable Polymer Drug-Eluting Coronary Stents. J Am Coll Cardiol 2020;76(2):146-158.	ISAR-TEST-5
Type de l'étude	Etude de non-infériorité, prospective, randomisée, comparative, en groupes parallèles.	
Date et durée de l'étude	Patients randomisés par deux centres investigateurs en Allemagne entre février 2008 et août 2009.	
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité clinique du stent sans polymère YUKON CHOICE ISAR à libération de sirolimus (matrice) probucol, à celle d'un stent avec polymère non biorésorbable à libération de zotarolimus de nouvelle génération (ENDEAVOR RESOLUTE) dans le traitement de sténoses liées à des lésions de novo des artères coronaires natives.	
Méthode		
Critères de sélection	Critères d'inclusion — Patients âgés de plus de 18 ans, — Présentant des signes ischémiques ou une évidence d'ischémie myocardique (provoquée ou spontanée), — et une sténose de novo d'au moins 50% d'une artère coronaire native. Critères de non inclusion — Sténose du tronc commun gauche, — Lésion située dans le pontage aorto-coronarien, — Choc cardiogénique, — Sténose intra-stent, — Tumeur ou autre comorbidité entraînant une espérance de vie inférieure à 12 mois ou pouvant entraîner un non-respect du protocole de l'étude, — Intolérance connue aux traitements de l'étude (probucol, sirolimus, zotarolimus) et contre-indication à un traitement pendant au moins 6 mois par clopidogrel.	
Cadre et lieu de l'étude	Etude réalisée dans deux centres en Allemagne	
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes suivants, selon un ratio de respectivement 2 :1 : — stent sans polymère à libération de sirolimus / probucol (YUKON CHOICE ISAR), — stent avec polymère à libération de zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE).	
Critère de jugement principal	Critère clinique composite évalué à 12 mois, regroupant : décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible et nouvelle revascularisation de la lésion cible.	
Critères de jugement secondaire	— Evaluation à 1 an : — mortalité toutes causes, — incidence des thromboses de stent certaines ou probables, — taux de resténose binaire intra-segment observée à l'angiographie de suivi, — perte de lumière intra-stent tardive.	

	Evaluation à 5 et 10 ans (analyse post hoc) : analyse du critère principal de jugement et des thromboses de stent.
Taille de l'échantillon	Le nombre de patients a été calculé en faisant l'hypothèse d'une incidence du critère principal de jugement de 10,0% dans les deux groupes et d'une randomisation 2 :1. La marge de non infériorité choisie a été de 3%, marge retenue par d'autres études du même type et correspondant à une préservation de 80% de l'efficacité des stents à libération de principe actif par rapport aux stents nus. Il a ainsi été estimé qu'un total de 2 783 patients, soit 1 855 dans le groupe Yukon Choice ISAR et 928 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE devaient être randomisés afin de démontrer la non infériorité avec une puissance de 80%, un risque α unilatéral de 0,05. Cet effectif a été porté à 3 000 patients afin de tenir compte des patients qui seraient perdus de vue.
Méthode de randomisation	La randomisation était réalisée au moyen d'enveloppes scellées. La randomisation était stratifiée par centre.
Méthode d'analyse des résultats	La non infériorité, sur le critère principal de jugement, serait démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence inter-groupes était inférieure au seuil prédéfini de 3%. Si la non infériorité était démontrée, il était prévu de tester la supériorité. La comparaison inter-groupes en termes de survie sans événement a été réalisée par un modèle à risques proportionnels de Cox et la survie sans événement par la méthode de Kaplan Meier. Les analyses étaient prévues en population intention de traiter ; des analyses en sous-groupes étaient également prévues.

Résultats

Nombre de sujets analysés	3 002 patients ont été randomisés : 2 002 patients (2 912 lésions) dans le groupe YUKON CHOICE ISAR et 1 000 patients (1 479 lésions) dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE.																																						
Durée du suivi	A 1 an : – Suivi clinique disponible pour 1 959 patients (98%) du groupe YUKON CHOICE ISAR et 986 patients (99%) du groupe ENDEAVOR RESOLUTE – Suivi angiographique disponible pour respectivement 1 536 patients (77%) et 756 patients (76%). A 5 et 10 ans : suivi clinique disponible pour respectivement – A 5 ans : 1 796 et 900 patients, A 10 ans : 1 696 et 857 patients																																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients : <table><tr><th></th><th>YUKON CHOICE ISAR n=2002 patients</th><th>ENDEAVOR RESOLUTE n=1000 patients</th></tr><tr><td>Age moyen, ans ± ET</td><td>67,7 ± 11,2</td><td>68,1 ± 10,8</td></tr><tr><td>Femmes, n (%)</td><td>470 (23,5)</td><td>237 (23,7)</td></tr><tr><td colspan="3">Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>575 (28,7)</td><td>295 (29,5)</td></tr><tr><td>Hypertension artérielle</td><td>1336 (66,7)</td><td>666 (66,6)</td></tr><tr><td>Hyperlipidémie</td><td>1257 (62,8)</td><td>650 (65,0)</td></tr><tr><td>Tabagisme actuel</td><td>357 (17,8)</td><td>166 (16,6)</td></tr><tr><td>Antécédent d'IDM</td><td>586 (29,3)</td><td>299 (29,9)</td></tr><tr><td>Antécédent de pontage</td><td>188 (9,4)</td><td>96 (9,6)</td></tr><tr><td>Atteinte pluritronculaire</td><td>1658 (82,3)</td><td>855 (85,5)</td></tr><tr><td colspan="3">Événement index, n (%)</td></tr></table>				YUKON CHOICE ISAR n=2002 patients	ENDEAVOR RESOLUTE n=1000 patients	Age moyen, ans ± ET	67,7 ± 11,2	68,1 ± 10,8	Femmes, n (%)	470 (23,5)	237 (23,7)	Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)			Diabète	575 (28,7)	295 (29,5)	Hypertension artérielle	1336 (66,7)	666 (66,6)	Hyperlipidémie	1257 (62,8)	650 (65,0)	Tabagisme actuel	357 (17,8)	166 (16,6)	Antécédent d'IDM	586 (29,3)	299 (29,9)	Antécédent de pontage	188 (9,4)	96 (9,6)	Atteinte pluritronculaire	1658 (82,3)	855 (85,5)	Événement index, n (%)		
	YUKON CHOICE ISAR n=2002 patients	ENDEAVOR RESOLUTE n=1000 patients																																					
Age moyen, ans ± ET	67,7 ± 11,2	68,1 ± 10,8																																					
Femmes, n (%)	470 (23,5)	237 (23,7)																																					
Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)																																							
Diabète	575 (28,7)	295 (29,5)																																					
Hypertension artérielle	1336 (66,7)	666 (66,6)																																					
Hyperlipidémie	1257 (62,8)	650 (65,0)																																					
Tabagisme actuel	357 (17,8)	166 (16,6)																																					
Antécédent d'IDM	586 (29,3)	299 (29,9)																																					
Antécédent de pontage	188 (9,4)	96 (9,6)																																					
Atteinte pluritronculaire	1658 (82,3)	855 (85,5)																																					
Événement index, n (%)																																							

Angor stable	1191 (59,5)	579 (57,9)
Angor instable	596 (29,8)	325 (32,5)
IDM	215 (10,7)	96 (9,6)
Intervention sur plusieurs lésions, n (%)	715 (35,7)	378 (37,8)
Fraction d'éjection* (%)	52,6 ± 11,9	52,4 ± 11,4

ET : écart type, IDM : infarctus du myocarde, *donnée disponible pour 2 604 patients (86,7%)

Caractéristiques des lésions :

	YUKON CHOICE ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE
Nombre de lésions	2912	1479
Artères traitées, n (%)		
Descendante antérieure gauche	1315 (45,2)	666 (45,0)
Circonflexe gauche	711 (24,4)	386 (26,1)
Coronaire droite	886 (30,4)	427 (28,9)
Complexité de la pathologie, n (%)		
Lésion de bifurcation	798 (27,4)	427 (28,9)
Occlusion totale chronique	174 (6,0)	76 (5,1)
Ostiale	583 (20,0)	305 (20,6)
Lésion complexe, B2/C	2164 (74,3)	1088 (73,6)
Longueur de la lésion, mm	16,4 ± 9,6	16,9 ± 10,0
Taille du vaisseau, mm	2,78 ± 0,50	2,80 ± 0,50
Diamètre luminal minimal, pre-intervention, mm	0,91 ± 0,50	0,90 ± 0,50
Diamètre luminal minimal, post-intervention, mm	2,54 ± 0,48	2,58 ± 0,49
Caractéristiques de l'angioplastie		
Longueur stentée, mm	25,9 ± 12,2	26,8 ± 12,4
Degré de sténose (%), post-intervention	12,1 ± 7,4	11,7 ± 8,2

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Un an après l'angioplastie, un décès d'origine cardiaque, un IDM en lien avec le vaisseau cible ou une nouvelle revascularisation de la lésion cible a été observé chez 13,1% des patients traités par le stent YUKON CHOICE ISAR et 13,5% des patients traités par le stent ENDEAVOR RESOLUTE soit une différence inter-groupe de -0,3% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 1,9%. La borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la marge de non infériorité prédéfinie, celle-ci était démontrée ($p_{\text{non inf}} = 0,006$). La non infériorité ayant été démontrée, la supériorité a été testée. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Le hazard ratio (HR) était de 0,97 (IC_{95%} [0,78 ;1,19], $p = 0,74$).
--	---

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A 1 an :				
		Yukon Choice ISAR n=2002	ENDEAVOR RESOLUTE n=1000	Hazard ratio (IC95%)	p

Décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible	81 (4,1)	43 (4,3)	0,94 [0,65 ;1,35]	NS
Décès d'origine cardiaque	37 (1,9)	18 (1,8)	1,02 [0,58 ;1,80]	NS
IDM en lien avec le vaisseau cible	49 (2,4)	28 (2,8)	0,87 [0,55 ;1,39]	NS
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	200 (10,3)	100 (10,4)	0,99 [0,78 ;1,26]	NS
Décès toutes causes	71 (3,6)	47 (4,7)	0,75 [0,52 ;1,08]	NS
IDM	78 (3,9)	38 (3,8)	1,02 [0,69 ;1,51]	NS
Revascularisation du vaisseau traité	289 (14,9)	149 (15,4)	0,95 [0,78 ;1,16]	NS
Revascularisation d'un autre vaisseau	245 (12,5)	117 (12,1)	1,04 [0,83 ;1,29]	NS
Thrombose intra-stent certaine ou probable	22 (1,1)	12 (1,2)	0,91 [0,45 ;1,84]	NS
dont certaine	10 (0,5)	4 (0,4)	1,24 [0,39 ;3,97]	NS

A 5 ans :

	YUKON CHOICE ISAR n=2002	ENDEAVOR RESOLUTE n=1000	Hazard ratio [IC95%]
Critère principal (décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, ou nouvelle revascularisation de la lésion cible)	455 (23,8)	228 (24,2)	0,98 [0,84 ;1,15]
Décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible	221 (11,8)	113 (12,2)	0,96 [0,77 ;1,21]
Décès d'origine cardiaque	171 (9,3)	85 (9,4)	0,99 [0,76 ;1,28]
IDM en lien avec le vaisseau cible	61 (3,3)	38 (4,0)	0,80 [0,53 ;1,19]
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	279 (14,7)	137 (14,7)	1,00 [0,82 ;1,23]
Décès toutes causes, IDM, nouvelle revascularisation	972 (49,4)	513 (52,3)	0,92 [0,83 ;1,03]
Décès toutes causes, IDM	389 (20,0)	216 (22,3)	0,89 [0,75 ;1,05]
Décès toutes causes	328 (17,0)	187 (19,4)	0,86 [0,72 ;1,03]
IDM	84 (4,3)	46 (4,8)	0,91 [0,63 ;1,30]
Revascularisation	722 (38,1)	364 (39,0)	0,96 [0,85 ;1,09]

Revascularisation du vaisseau traité	415 (22,0)	205 (22,0)	0,99 [0,84 ;1,17]
Thrombose intra-stent certaine ou probable	26 (1,3)	15 (1,6)	0,86 [0,46 ;1,62]
dont certaine	13 (0,7)	6 (0,7)	1,07 [0,41 ;2,83]

A 10 ans :

	YUKON CHOICE ISAR	ENDEAVOR RESOLUTE	Hazard ratio [IC95%]
Critère principal (décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, ou nouvelle revascularisation de la lésion cible)	765 (43,8)	370 (43,0)	1,01 [0,89 ;1,14]
Décès d'origine cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible	488 (29,2)	242 (29,3)	0,99 [0,84 ;1,15]
Décès d'origine cardiaque	438 (26,7)	217 (26,9)	0,99 [0,84 ;1,16]
IDM en lien avec le vaisseau cible	69 (3,8)	41 (4,4)	0,83 [0,57 ;1,23]
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	371 (21,9)	175 (20,6)	1,04 [0,87 ;1,25]
Décès toutes causes, IDM, nouvelle revascularisation	1 263 (66,2)	649 (67,7)	0,94 [0,86 ;1,04]
Décès toutes causes, IDM	703 (38,3)	370 (40,0)	0,89 [0,82 ;1,06]
Décès toutes causes	637 (35,0)	343 (37,3)	0,91 [0,80 ;1,04]
IDM	103 (5,7)	52 (5,8)	0,98 [0,70 ;1,37]
Revascularisation	826 (45,9)	415 (47,0)	0,96 [0,86 ;1,09]
Thrombose intra-stent certaine ou probable	29 (1,6)	17 (1,9)	0,85 [0,46 ;1,54]
dont certaine	15 (0,8)	7 (0,8)	1,06 [0,43 ;2,61]

Effets indésirables	Non documenté
Commentaires	Il s'agit d'une étude bicentrique dont les résultats à 5 et 10 ans proviennent d'une analyse <i>post-hoc</i> et sont donc à visée exploratoire. Le caractère en ouvert ou en aveugle de l'étude n'est pas renseigné. Les résultats n'ont pas été rapportés en analyse per protocole. Le comparateur utilisé n'est plus inscrit sur la LPPR, de nouvelles générations de ce stent l'ayant remplacées. La sténose du tronc commun gauche non protégé et la sténose intra-stent étaient des critères de non-inclusions.

VIVO ISAR, 20 décembre 2022

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