

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 avril 2015

CONCLUSIONS**ORSIRO**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : BIOTRONIK France

Fabricant : BIOTRONIK AG

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

**Indications
retenues :**

Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)

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

- Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-

	dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus ORSIRO dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus ORSIRO compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	-stents de la gamme XIENCE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les données fournies sont spécifiques au stent ORSIRO. Elles regroupent un essai randomisé de non-infériorité ainsi qu'une étude observationnelle non comparative rapportant des analyses en sous-groupes. L'essai BIOSCIENCE qui incluait dans 9 centres suisses, 2 119 patients tout venant avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ORSIRO comparé à des stents à l'éverolimus avec polymère non biorésorbable. L'étude observationnelle BIOFLOW III qui incluait en conditions réelles d'utilisation dans 43 centres, 1 356 patients volontaires avec 1 291 (97,4%) suivis à 1 an. Le critère de jugement principal était dans les 2 études un critère clinique composite évalué à 1 an.
---------------------	---

Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Spécifications techniques :	
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de

	pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données cliniques fournies.
Population cible :	Au maximum 25 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Pour rappel, les indications retenues complètent l'indication actuellement prise en charge mentionnées ci-dessous :

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

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)

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

Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

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

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1 MODELES ET REFERENCES

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

Ø (mm)	longueurs (mm)								
	9	13	15	18	22	26	30	35	40
2.25	364469	364475	364481	364487	364499	364505	364511	391234	391238
2.50	364470	364476	364482	364488	364500	364506	364512	391235	391239
2.75	364471	364477	364483	364489	364501	364507	364513	391236	391240
3.00	364472	364478	364484	364490	364502	364508	364514	391237	391241
3.50	364473	364479	364485	364491	364503	364509	364515	391018	391020
4.00	364474	364480	364486	364492	364504	364510	364516	391019	391021

01.2 CONDITIONNEMENT

-unitaire et stérile.

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

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'extension des indications actuellement prise en charge à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. Il s'agit du :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la gamme XIENCE stents enrobés d'éverolimus.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les stents ORSIRO ont reçu un avis favorable par la Commission en février 2014 dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose des artères coronaires natives. Leur prise en charge par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté¹ du 29-08-2014 (Journal Officiel du 03-09-2014).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV (n°0123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Les stents de la gamme ORSIRO, se composent de quatre éléments :

- La plate-forme métallique (alliage chrome cobalt 605L) recouverte d'un enrobage de carbure de silicium ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique BIOLUTE (polymère biodégradable) qui recouvre toute la surface du stent ;
- Le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme présente 2 épaisseurs de maille différentes en fonction du diamètre (épaisseur de 60 µm pour les références d'au plus 3 mm de diamètre et 80 µm pour les références de plus de 3 mm de diamètre).

Le sirolimus est libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté jusqu'à 12 à 14 semaines (concentration de 140 µg/cm²). Lorsque le polymère est totalement dégradé (durée rapportée entre 1 et 2 ans), seul le stent nu recouvert de carbure de silicium (PROBIO) reste au contact de la paroi vasculaire.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

¹ Arrêté du 29-08-2014 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus ORSIRO de la société Biotronik France SAS au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 03-09-2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23-02-2015]

Le stent actif ORSIRO qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret² 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 1) (version 31 applicable au 9/01/2013).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 23/02/2014³, la commission s'était prononcée dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose sur la base des éléments suivants :

- l'essai contrôlé randomisé de non-infériorité BIOFLOW II à 1 an⁴ de suivi (de 458 patients) ;

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

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. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

³ Avis du 23-02-2014 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant ORSIRO. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_\(4560\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_(4560)_avis.pdf) consulté le 23-02-2012=5]

⁴ Biotronik. 12 Month Study report. Biotronik safety and clinical performance of the drug eluting orsiro stent in the treatment of subjects with single de novo coronary artery lesions. Version 1.0 10 oct 2013

- l'étude pilote BIOFLOW I⁵ et l'étude observationnelle BIOFLOW III⁶ jusqu'à 1 an de suivi (respectivement de 30 et 1 356 patients).

04.1.1.1 NOUVELLES DONNEES

Les données disponibles portent sur l'essai randomisé BIOSCIENCE⁷ (cf. résumé tabulé en Annexe), ainsi que des analyses en sous-groupes de l'étude observationnelle BIOFLOW III⁸.

BIOSCIENCE est un essai randomisé de non-infériorité en simple aveugle mené dans 9 centres suisses. L'objectif était de comparer le stent ORSIRO aux stents de la gamme XIENCE stents à l'évérolimus avec polymère non biodégradable chez des patients tout venant (ayant des lésions sténosées à plus de 50 % sur des artères coronaires comprises entre 2,25 et 4,0 mm de diamètre).

Le critère de jugement principal était l'échec de la lésion cible à 1 an (regroupant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Le seuil de non-infériorité était fixé à 3,5%. Les critères de jugement secondaires concernaient les critères composites individuels ainsi que les thromboses de stents classées selon l'Academic Research Consortium⁹ jusqu'à 1 an. Le suivi maximal prévu était de 5 ans dans l'essai.

Au total, sur les 2 119 patients inclus dans l'essai (1 063 vs 1 056), 52 ont été censurés. Des différences apparaissaient entre les groupes comparés en termes de longueur moyenne stentée par lésion (25,9±15,4 (1 594 lésions) vs 27,5±16,8mm (1 545 lésions) ; p=0,01). Les résultats montraient une non-infériorité du stent ORSIRO comparé à XIENCE PRIME et XIENCE XPEDITION ($p_{\text{non-infériorité}} < 0,0001$). En supériorité, aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes notamment en termes de thromboses de stent certaines survenues après 30 j (Tableau 2).

Dans l'essai, il y avait 56 (1,8%) lésions situées sur le tronc commun gauche, 533 (17%) lésions sur plusieurs vaisseaux traités soit 411 (19,4%) patients concernés, 407 (19,2%) patients ayant un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST (SCA ST+) et 161 (7,6%) patients atteints d'une resténose intrastent. Les analyses réalisées dans certains de ces sous-groupes montrent des résultats comparables avec la population totale de l'étude.

Biotronik. Clinical Investigation Plan. BIOFLOW II. Version 2.1 16 nov 2012.

⁵ Hamon M, Niculescu R, Deleanu D, Dorobantu M, Weissman NJ, Waksman R et al. Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. *Eurointerv.* 2013 8 :1006-11.

⁶ Biotronik. Clinical investigation 12-month interim report. Biotronik safety and performance registry for an all-comers patient population with the limus eluting orsiro stent system within daily clinical practice. Version 1.0 23 oct 2013.

Biotronik. Clinical Investigation Plan. BIOFLOW III. Version 3.0 16 apr 2013.

⁷ Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Müller O, Vuilliminet A et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9960):2111-22.

⁸ Biotronik. Clinical investigation 12-month interim report. Biotronik - safety and performance registry for an all-comers patient population with the limus eluting orsiro stent system within daily clinical practice. Version 1.0 23 oct 2013.

Clinical outcomes in patients with STEMI. Clinical outcomes in patients with multivessel disease. Version 1.0 27 nov 2014.

Waltenberger J, Brachmann J, Der Heyden JV, Richardt G, Frobert O, Seige M et al. Real-world experience with a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent : twelve-month results of the BIOFLOW-III registry. *Eurointervention*, 2015; 10 [ahead of print]

⁹ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

A 12 mois	ORSIRO (n=1 063)	XIENCE (n=1 056)	
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	69 (6,7%)	70 (6,7 %)	Risque absolu=-0,14% <limite supérieure de l'IC [95%] 1,97% p non-infériorité =0,0004 Risque relatif = 0,99 [0,71-,138] psupériorité >0,05
Thromboses de stent certaines	14 (1,4%)	13 (1,3%)	Risque relatif = 1,08 [0,51-2,31]

Tableau 3 – Résultats par sous-groupes de l'étude observationnelle BIOFLOW III à 1 an de suivi.

A 12 mois	ORSIRO
Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM, pontage, revascularisation de la lésion cible)	
Population totale (n= 1 356)	67/1 291 (5,1%)
Sous-groupes des patients ayant un SCA ST+ (n= 144)	7 (5,0%)
Sous-groupes des patients ayant plusieurs vaisseaux traités (n=305)	20 (6,7%)
Sous-groupes des patients ayant une occlusion chronique totale (n=58)	1/58 (1,8%)
Thromboses de stent certaines ou probables	

La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt du stent enrobé de sirolimus ORSIRO dans le traitement des cas particuliers d'insuffisance coronaire regroupant certaines lésions pluritronculaires à haut risque de resténose ; la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h ainsi que la resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm de longueur.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹⁰. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 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 et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- 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 optimal¹⁰

Les dérivés nitrés 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 sublinguale¹⁰

- 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 un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

¹⁰ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

o **Maladie coronarienne stable (angor 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^{11,12}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{11,12}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁹. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹³ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁴, 2011¹⁵ et 2012¹⁶.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment 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)¹³.

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 ballonnet¹³.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹³.

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

¹¹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum [consulté le 02-10-2012]

¹² ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹³ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{13, 15}.

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)^{13, 15}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : 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 avec antécédents d'infarctus du myocarde 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, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, 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^{15, 16}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{16, 17}.

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) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. 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^{14, 16}.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁸.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 1^{ère} génération (gammes ENDEAVOR et TAXUS) et 2nde génération (gammes PROMUS, RESOLUTE et XIENCE) ; ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO, SYNERGY et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont

¹⁷ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁸ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs
HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif [consulté le 06-06-2013]

ceux des gammes PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR et TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, RESOLUTE et XIENCE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- 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 avec polymère non érodable des gammes PROMUS, TAXUS et XIENCE, ainsi que RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX 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). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

Dans les autres situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

La Commission estime que le stent enrobé de sirolimus ORSIRO a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, la première resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm.

¹⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus ORSIRO dans les indications suivantes :

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

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²⁰ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans²¹. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

²⁰ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²¹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

04.2.3 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, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

04.2.4 CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

Le stent ORSIRO répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'ORSIRO est suffisant pour son inscription sous nom de marque, sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement de certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

□ Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

□ Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

□ Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

□ Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

□ Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

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

Sont également exclues les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être

indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²².

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est le stent à l'éverolimus avec polymère non érodable de la gamme XIENCE.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

Dans l'étude randomisée de non-infériorité BIOSCIENCE, la comparaison vs des stents de la gamme XIENCE montrait à 12 mois une non-infériorité d'ORSIRO concernant un critère clinique composite chez des patients tout venant (incluant certaines lésions pluritronculaires, la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire de plus de 72h, ainsi que la resténose intrastent).

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

²² ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

- Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques),
- Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé,
- Dans l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures),
- Dans la première resténose intra-stent clinique de stent nu,
- Dans la première resténose intra-stent clinique de stent actif de plus de 10 mm de longueur,

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée n'est pas modifiée (jusqu'à la date de fin de prise en charge des stents de la gamme ORSIRO c'est à dire jusqu'au 15 septembre 2019).

08 POPULATION CIBLE

Les données d'incidence disponibles sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les atteintes lésionnelles ou cliniques définies par les indications pour le renouvellement de la prise en charge. Au maximum 20 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation d'un stent dans les lésions particulières (sténose du tronc commun gauche, occlusion totale chronique et resténose intrastent)¹⁸. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, cela représente environ 25 000 patients par an.

La population cible susceptible de recevoir un stent ORSIRO dans les cas particuliers d'insuffisance coronarienne est au maximum de 25 000 patients par an.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale d'ORSIRO représentant 50 000 patients par an³. Au total, la population cible susceptible de recevoir un stent ORSIRO dans les lésions à haut risque de resténose et dans les cas particuliers d'insuffisance coronaire, est estimée à 75 000 patients par an.

ANNEXE

Référence	BIOSCIENCE Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Muller O, Vuilliminet A <i>et al.</i> Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9960):2111-22. Pilgrim T, Roffi M, Tüller D, Muller O, Vuilliminet A, Cook S <i>et al.</i> Randomized comparison of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularization: rationale and design of the BIOSCIENCE trial. Am Heart J. 2014;168(3):256-61.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de février 2012 à mai 2013 Suivi prévu jusqu'à fin 2018 (5 ans)
Objectif de l'étude	Comparer le stent enrobé de sirolimus ORSIRO au stent enrobé d'évérolimus avec polymère non érodable dans une population de patients tout venant
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	- <u>Critères d'inclusion</u> - Patients de plus de 18 ans avec angor chronique stable, syndrome coronaire aigu, ou ischémie silencieuse, lésion <i>de novo</i> sténosée $\geq 50\%$ pouvant être sur au moins une artère coronaire ou un greffon veineux couverte par 1 stent ou plusieurs stents d'un diamètre compris entre 2.25 mm et 4.0 mm sans restriction sur le nombre de lésions ou de vaisseaux traités - <u>Critères de non-inclusion</u> - Chirurgie programmée dans les 6 mois nécessitant l'arrêt de la bithérapie antiplaquettaire, allergie connue à la bithérapie anti-plaquettaire, aux produits de contraste ou aux composants de stent coronaire, grossesse, participation à une autre étude, incapacité d'obtenir le consentement
Cadre et lieu de l'étude	9 centres en Suisse
Produits étudiés	ORSIRO stent enrobé de sirolimus <i>versus</i> stent enrobé d'évérolimus (XIENCE PRIME/XIENCE XPEDITION) Longueurs de stent : ORSIRO entre 9 et 30 mm, XIENCE entre 8 et 38 mm
Critère de jugement principal	Echec sur la lésion cible à 1 an : décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée
Principaux critères de jugement secondaires	Critères cliniques évalués à 1 et 12 mois : - Echec de revascularisation du vaisseau cible regroupant : décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible, pontage aorto-coronaire, revascularisation du vaisseau cliniquement documentée - Décès toutes causes et de cause cardiaque; - IDM en lien avec le vaisseau cible; - Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée - Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée; - Thromboses de stent (selon la définition Academic Research Consortium²³) - Succès de la procédure
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 2 060 patients pour atteindre une puissance de 80 % et une erreur de type I à 0,05
Méthode de randomisation	Allocation informatique ou par enveloppes en cas de défaillance du système (1 :1) Stratifiée sur le centre et le syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal</u> : Analyse en Intention de traiter et per protocole Test de non infériorité unilatéral : non infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de risque entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 3,5% Test en supériorité en cas de non-infériorité <u>Analyse en sous-groupes prévues au protocole</u> : « off label » (regroupant : SCAST+, lésion>30mm, lésions restenosées, occlusion totale, greffons veineux), syndrome coronaire aigu dont SCA ST+, diabète, petits vaisseaux, lésions longues, lésions de novo, pluritronculaires, âge, sexe, obésité, insuffisance rénale
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	2 129 patients randomisés (10 refus de consentement, 10 assignés à un stent actif) 2 119 patients inclus (1 063 vs 1056) A 1 an, 52 censures (perdus de vue ou refus de suivi) (32 vs 20)
Durée de suivi	1 an Suivi des patients à 1 et 12 mois par questionnaire sur la récurrence de l'angor, d'événements indésirables, les prises médicamenteuses et les réhospitalisations

²³ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients*			
		ORSIRO (N=1 063)	Gamme XIENCE (N=1 056)	
	Age (ans)	66,1±11,6	65,9±11,4	
	Diabète	257 (24,2 %)	229 (21,7 %)	
	Antécédents			
	Angioplastie	325 (30,6%)	292 (27,7%)	
	Pontage	113 (10,6%)	98 (9,3%)	
	Infarctus du myocarde (IDM)	223 (21,0%)	204 (19,3%)	
	Syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+)	211 (19,9%)	196 (18,6%)	
	Caractéristiques lésionnelles*			
		ORSIRO (N=1 594 lésions)	Gamme XIENCE (N=1 545 lésions)	
	Atteinte du tronc commun	29 (1,8%)	27 (1,7%)	
	Lésions resténosées	106 (6,7%)	74 (4,8%)	
	Occlusion totale	278 (17,5%)	253 (16,4%)	
	2 lésions traitées	266 (25%)	267 (25,3%)	
	Plus de 3 lésions traitées	114 (10,7%)	101 (9,5%)	
	Nombre de lésions par patient	1,50 ± 0,79	1,46 ± 0,73	
	Lésions de greffons veineux	38 (2,4%)	40 (2,6%)	
	Lésions de bifurcation	262 (16,5%)	260 (16,9%)	
	Nombre de stents par lésion	1,31 ± 0,61	1,34 ± 0,64	
	Longueur du stent (mm)	18,4 ± 6,0	18,0 ± 6,0	
	Diamètre du stent (mm)	2,78 ± 0,49	2,75 ± 0,49	
	Longueur stentée par lésion (mm)	25,91± 15,40	27,45± 16,77	
	Lésions >20 mm	826 (54,4%)	839 (56,6%)	
	Lésion sur des vaisseaux <2,75 mm	439 (28,9%)	468 (31,6%)	
*différence NS entre les 2 groupes (p>0,05) (sauf pour la longueur moyenne stentée p=0,01)				
Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidogrel (75mg/j), prasugrel (10mg/j) ou ticagrelor (90mg/j) pour 1 an.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	12 mois	ORSIRO (N=1 063)	Gamme XIENCE (N=1 056)	Risque absolu= 0,14% limite sup IC [95%] =1,97%
	Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	69 (6,7%)	70 (6,7%)	p non-infériorité=0,0004 Risque relatif=0,99 [0,71-1,38] p supériorité >0,05
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires à 1 an	1 an	ORSIRO (N=1 063)	Gamme XIENCE (N=1 056)	Risque relatif
	Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, pontage, nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	84 (8,1%)	81 (7,8%)	1,04 [0,77-1,42]
	Décès toutes causes	34 (3,3%)	27 (2,6%)	1,27 [0,76-2,10]
	Décès de cause cardiaque	20 (1,9%)	22 (2,1%)	0,91 [0,50-1,67]
	IDM en lien avec vaisseau cible	30 (2,9%)	31 (3,0%)	0,97 [0,58-1,60]
	IDM	41 (3,9%)	45 (4,4%)	0,91 [0,60-1,39]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	35 (3,4%)	25 (2,4%)	1,42 [0,85-2,37]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	47 (4,6%)	31 (3,0%)	1,54 [0,98-2,42]
	Accidents cérébrovasculaires	15 (1,5%)	9 (0,9%)	1,67 [0,73-3,83]
	Thromboses de stent certaines ou probables ≤30 j	29 (2,8%) 19 (1,8%)	35 (3,4%) 23 (2,2%)	0,83 [0,50-1,35] 0,82 [0,45-1,51]
	Thromboses de stent certaines ≤30 j	14 (1,4%) 0	13 (1,3%) 0	1,08 [0,51-2,31]
Commentaires	Etude multicentrique sponsorisée par Biotronik (pas de rôle dans le protocole de l'étude ainsi que dans le recueil, la collecte, l'analyse et l'interprétation des données). Comparaison des patients du bras ORSIRO inclus dans l'étude avec ceux non inclus Analyse des données par un comité d'adjudication des événements indépendant Procédures de pré-dilatation et post-dilatation ainsi que le stenting direct laissés à l'appréciation du praticien Résultats rapportés en analyse per protocole sur le critère de jugement principal (65/1 050 (6,2%) vs 71/1 054 (6,7%) ; risque absolu -0,55% [-2,65 ; 1,56] ; p non infériorité<0,0001) Pas d'argumentaire sur le choix du seuil de non-infériorité Résultats des analyses en sous-groupe chez les patients pluritonculaires : 15/200 vs 21/211, RR=0,75 [0,38-1,46] ; dans le SCA ST+ : 7/211 vs 17/196, RR=0,38 [0,16-0,91] et dans la resténose intrastent : 10/98 vs 9/63, RR=0,71 [0,29-1,74] Pas d'analyse pour les stents de diamètres ≤ 3 mm ayant une épaisseur de plate-forme plus réduite que les stents>3 mm			