

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 Mars 2017

Faisant suite à l'examen du 21/03/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/03/2017.

CONCLUSIONS

COROFLEX ISAR, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : **B. BRAUN MEDICAL (France)**

Fabricant : **B. BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur à l'exception des références de diamètre 2 mm pour lesquelles la Commission a considéré qu'elles devraient être exclues de la procédure de remboursement.

**Indications
retenues :**

- 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 chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- 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 sténoses du tronc commun gauche non protégé, 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.

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR dans les indications retenues – l'intérêt de santé publique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie
Comparateurs retenus :	Autres stents actifs déjà pris en charge
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle de COROFLEX ISAR (15/09/2019)
Données analysées :	Les données non spécifiques fournies reposent sur les résultats de l'essai ISAR TEST 5 à 5 ans et sur l'analyse en sous-groupe de patients ayant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST avec un suivi à 5 ans. Les données spécifiques soutenant la demande sont les résultats du registre COROFLEX ISAR 2000.
Éléments conditionnant le SA:	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
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. – 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 conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats de l'essai ISAR TEST FLEX.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an.

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

		Longueur du stent						
		9 mm	14 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
Diamètre du stent	2,0mm	5028700	5028710	5028720	5028730	5028740	5028764	5028765
	2,25mm	5028701	5028711	5028721	5028731	5028741	5028750	5028766
	2,5 mm	5028702	5028712	5028722	5028732	5028742	5028751	5028760
		8 mm	13 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
	2,75 mm	5028703	5028713	5028723	5028733	5028743	5028767	5028768
	3,0 mm	5028704	5028714	5028724	5028734	5028744	5028752	5028761
	3,5 mm	5028705	5028715	5028725	5028735	5028745	5028753	5028762
	4,0 mm	5028706	5028716	5028726	5028736	5028746	5028754	5028763

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande de modification des conditions d'inscription concerne la levée d'exclusion de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde datant de moins de 72 h (Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents actifs déjà pris en charge.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

COROFLEX ISAR a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 01 juillet 2014¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 07/04/2015 (Journal Officiel du 10/04/2015) : endoprothèses coronaires (stents)

¹ Avis de la Commission du 01/07/2014 relatif à COROFLEX ISAR, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4617_COROFLEX%20ISAR_01_juillet_2014_\(4617\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4617_COROFLEX%20ISAR_01_juillet_2014_(4617)_avis.pdf)

² Arrêté du 07/04/2015 relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus COROFLEX ISAR de la société B. BRAUN MEDICAL SAS au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/04/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 09/02/2017]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

enrobées de sirolimus COROFLEX ISAR de la société B. BRAUN MEDICAL SAS (codes LPP : 3102942, 3131174, 3137159, 3149085, 3102110, 3115933).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0124), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système COROFLEX ISAR se compose de trois éléments :

- la plate-forme (stent métallique en alliage à base de chrome-cobalt L605) ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à une matrice de probucol qui imprègne la surface externe de la plate-forme du côté abluminal;
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme existe en 2 design différents selon le diamètre des stents. Il s'agit de COROFLEX BLUE NEO pour les références de plus de 2,5 mm de diamètre (9 anneaux par rangée et épaisseur de 60 µm) et de COROFLEX BLUE ULTRA pour les références d'au plus 2,5 mm de diamètre (6 anneaux par rangée et épaisseur de 50 µm).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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.

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

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

³Arrêté 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 et 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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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 37 applicable au 29/08/2014).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 01/07/2014¹, la Commission s'était prononcée sur la base de ISAR TEST 5⁴, (essai de non-infériorité, bicentrique, randomisé sur 3 002 patients, avec un suivi à 1 an) pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge des gammes XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY 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 chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.*
- *Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.*
- *Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.*

⁴ 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; 124:624-32.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- 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.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les données fournies regroupent :

- La publication de Collieran et *al.* 2016⁵, analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi du sous-groupe de patients de l'essai ISAR TEST 5⁴ ayant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.
- La publication de Kufner et *al.* 2016⁶, résultats à 5 ans de l'essai ISAR TEST 5⁴

L'essai ISAR TEST 5⁴ (n=3002 patients) était un essai de non-infériorité comparant le stent ISAR sans résine à ENDEAVOR RESOLUTE, stent actif au zotarolimus chez des patients ayant des symptômes ischémiques ou preuve d'une ischémie myocardique (sténose ≥50%) impliquant des lésions *de novo* d'une artère coronaire native.

L'essai ISAR TEST 5⁴ n'évalue pas le stent COROFLEX ISAR faisant l'objet de la demande mais une version de stent antérieure dans la gamme (stent ISAR). Les différences entre COROFLEX ISAR et ISAR portent uniquement sur le métal de la plate-forme (plate-forme de ISAR en acier inoxydable vs plate-forme de COROFLEX en alliage chrome-cobalt).

Analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi des patients de l'essai ISAR TEST 5⁶

Méthode

Il s'agit d'une analyse à 5 ans de suivi des patients de l'essai ISAR TEST 5⁴, essai de non-infériorité, bicentrique, randomisé.

Résultats

Sur les 3 002 patients inclus dans l'essai ISAR TEST 5, 2 696 (89,8%) ont complété le suivi à 5 ans :

- 1 796 /2 002 traités par ISAR
- 900 /1 000 traités par ENDEAVOR RESOLUTE.

⁵ Collieran R., Kufner S., Harada Y., Giaccoppo D., Cassesse S., Repp J. et *al.* Five-Year Follow-up of Polymer-free Sirolimus- and Probucol-eluting Stents Versus New Generation Zotarolimus-eluting Stents in Patients Presenting With ST-elevation Myocardial Infarction. *Catheterization Cardiovascular Interv.*, 2016:1-8

⁶ Kufner S., Sorges J., Mehilli J., Cassesse 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*, 2016:784-792

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les principaux résultats cliniques à 5 ans de suivi de l'essai ISAR TEST 5 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

5 ans	ISAR (N=2 002)	ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 000)	HR [IC 95%]
<i>Critères liés au dispositif n(%)</i>			
Critère clinique composite lié au dispositif (décès cardiaques, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté)	455 (23,8%)	228 (24,2 %)	0,98 [0,84-1,15]
Décès cardiaques ou IDM en lien avec le vaisseau cible	221 (11,8%)	113 (12,2%)	0,96 [0,77-1,21]
Décès cardiaques	171 (9,3%)	85 (9,4%)	0,99 [0,76-1,28]
IDM en lien avec vaisseau cible	61 (3,3%)	38 (4,0%)	0,80 [0,53-1,19]
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	279 (14,7%)	137 (14,7%)	1,00 [0,82-1,23]
<i>Critères liés au patient n(%)</i>			
Décès toutes causes, IDM, toute revascularisation	972 (49,4%)	513 (52,3%)	0,91 [0,83-1,03]
Toute Revascularisation	722 (38,1%)	364 (39,0%)	0,96 [0,85-1,09]
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	415 (22,0%)	205 (22,0%)	0,99 [0,84-1,17]
<i>Thrombose de stent n(%)</i>			
certaine ou probable	26 (1,3%)	15 (1,6%)	0,86 [0,46-1,62]
certaine	13 (0,7%)	6 (0,7%)	1,07 [0,41-2,83]
probable	13 (0,7%)	9 (0,9%)	0,72 [0,31-1,68]

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe

Analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi du sous-groupe de patients ayant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST de l'essai ISAR TEST 5⁵

Méthode

La population de patients analysée dans l'étude de Colleran et *al.*⁵ était les patients de l'essai ISAR TEST 5⁴ ayant un infarctus du myocarde (IDM) avec élévation du segment ST, il s'agit d'une analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi.

Résultats

311 patients ont été inclus dans le sous-groupe IDM avec élévation du segment ST :

- 215 dans le groupe ISAR (stent sans polymère enrobé de sirolimus)
- 96 dans le groupe ENDEAVOR RESOLUTE (stent avec polymère enrobé de zotarolimus)

Les principales caractéristiques des patients de l'étude de Colleran et al.⁵ étaient disponibles pour 91% (283/311) et sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques des patients	ISAR N=215	ENDEAVOR RESOLUTE N=96
Age (moy±sd, ans)	64,3±13,8	64,2±12,4
Femmes n(%)	49 (23,0%)	25 (26,0%)
Diabète n(%)	44 (20,5%)	20 (20,8%)
Dont insulino-dépendant n(%)	12 (5,6%)	7 (7,3%)
Antécédents IDM n(%)	35 (16,3%)	13 (13,5%)
Antécédents de pontage aorto-coronarien n(%)	6 (2,8%)	8 (8,3%)
Atteinte pluritronculaire n(%)	150 (69,8%)	67 (69,8%)
>1 lésion traitée n(%)	65 (30,2%)	27 (28,1%)

Les principales caractéristiques des lésions de l'étude de Colleran et al.⁵ étaient disponibles pour 91% (283/311) et sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques des lésions	ISAR N=297	ENDEAVOR RESOLUTE N= 125
Occlusion chronique totale n(%)	3 (1,0%)	3 (2,4%)
Bifurcation n(%)	60(20,2%)	25 (20,0%)
Ostiale n(%)	51 (17,2%)	30 (24,0%)
Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	17,2±9,9	17,0±9,7
Taille du vaisseau (moy±sd, mm)	2,89±0,48	2,88±0,54

Les résultats cliniques à 5 ans du sous-groupe de patients ayant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST étaient disponibles pour 93,9% (292/311) et sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement à 5 ans	ISAR N=215	ENDEAVOR RESOLUTE N=96	Hazard ratio [IC 95%]
<i>Critères liés au dispositif n(%)</i>			
Critère clinique composite (décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	38 (18,3%)	19 (20,1%)	0,87 [0,50-1,51]
Décès cardiaques ou IDM en lien avec le vaisseau cible	16 (7,7%)	8 (8,6%)	0,89 [0,38-2,08]
Décès cardiaques	14 (6,8%)	8 (8,6%)	0,78 [0,33-1,85]
IDM lié en lien avec vaisseau cible	4 (1,9%)	1 (1,0%)	1,79 [0,20-16,00]
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	25 (12,3%)	13 (14,0%)	0,83 [0,43-1,63]
<i>Critères liés au patient n(%)</i>			
Toute Revascularisation	77 (37,8%)	34 (36,7%)	1,00 [0,67-1,50]
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	48 (23,6%)	21 (22,7%)	0,98 [0,59-1,64]
<i>Thrombose de stent n(%)</i>			
certaine ou probable	3(1,4%)	1(1,0%)	1,35 [0,14-12,94]
certaine	2 (0,9%)	1(1,0%)	0,90 [0,08-9,90]
probable	1(0,5%)	0(0,0%)	NA

Commentaires

Il s'agit d'une analyse *post-hoc* non prévue au protocole d'un sous-groupe de patients dont la valeur est exploratoire. Le délai de prise en charge de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST n'est pas précisé.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les nouvelles données spécifiques soutenant la demande sont les résultats du registre COROFLEX ISAR 2000.

Registre COROFLEX ISAR 2000

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, en pratique courante, non publiée visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de l'endoprothèse coronaire COROFLEX ISAR dans le traitement des lésions *de novo* et des resténoses des artères coronaires (de diamètre compris entre 2,0 et 4,0 mm et de longueur ≤ 30mm) après angioplastie.

L'objectif principal était d'évaluer la revascularisation de la lésion cible (TLR) à 9 mois. Les objectifs secondaires étaient le taux d'événements cardiaques majeurs à 9 mois, le taux d'événements cardiaques majeurs hospitaliers et les taux correspondant d'infarctus du

myocarde (IDM), de revascularisation de la lésion cible (pontage aorto-coronarien, nouvelle angioplastie).

Les décès d'origine cardiaque ont été définis comme étant les décès hospitaliers. Le taux d'événements cardiaques majeurs à 9 mois regroupait les IDM, la revascularisation de la lésion cible, les décès hospitaliers d'origine cardiaque et les décès à la sortie des patients. Les thromboses de stent ont été définies selon la définition de l'Academic Research Consortium²².

Les principaux critères de sélection étaient :

– Critères d'inclusion :

Tout patient âgé de plus de 18 ans ayant un angor stable, une preuve objective d'ischémie ou un syndrome coronaire aigu (SCA) éligible à une angioplastie avec des lésions *de novo* ou des resténoses, mono- ou pluritronculaires dont le diamètre de référence était compris entre 2,0 et 4,0 mm.

– Critères d'exclusion :

Contre-indication aux traitements antiagrégants plaquettaires.

L'étude prévoyait d'inclure 2 000 patients (au minimum 20 par centre). Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=495) a été réalisé *a priori* en partant d'une hypothèse sur la revascularisation de la lésion cible à 9 mois (critère de jugement principal) de 6,0% avec un taux de suivi d'au moins 80% et une puissance de 90%.

Résultats

De novembre 2014 à décembre 2015, 2 877 patients ont été inclus dans le registre dans 62 centres investigateurs : 26 centres en Asie (Corée du Sud, Malaisie) et 36 centres en Europe (République Tchèque, France, Allemagne, Slovaquie, Espagne).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	Total	SCA-	SCA+
Nombre de patients	2 877	1 793	1 084
Nombre de lésions	3 254	2 031	1 223
Nombre de stents utilisés	3 858	2 453	1 405
Age (moy±sd, ans)	66,9±11,2	67,9±10,2	65,2±12,5
Homme n(%)	2 126 (73,9%)	1 311 (73,1%)	815 (75,2%)
Diabète n(%)	1 090 (37,9%)	708 (39,5%)	382 (35,2%)
Hypertension n(%)	2 107 (73,2%)	1 362 (76,0%)	745 (68,7%)
IR n(%)	161 (5,6%)	108 (6,0%)	53 (4,9%)
Patients dialysés n(%)	48 (1,7%)	35 (2,0%)	13 (1,2%)
Hémodialyse	31 (1,1%)	23 (1,3%)	8 (0,7%)
Dialyse péritonéale	17 (0,6%)	12 (0,7%)	5 (0,5%)
STEMI n(%)	472 (16,4%)	0 (0,0%)	472 (43,5%)
NSTEMI n(%)	612 (21,3%)	0 (0,0%)	612 (56,5%)

SCA- : patients ne présentant pas un syndrome coronaire aigu

SCA+ : patients présentant un syndrome coronaire aigu

IR : insuffisance rénale

STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

NSTEMI : infarctus sans élévation du segment ST

Les caractéristiques des lésions sont reprises dans le tableau suivant :

	Total	SCA-	SCA+
Nombre de lésions	3 254	2 031	1 223
Vaisseau cible n(%)			
IVA	1374 (42,2%)	846 (41,7%)	528 (43,2%)
Circonflexe	863 (26,5%)	543 (26,7%)	320 (26,2%)
Coronaire droite	987 (30,3%)	624 (30,7%)	363 (29,7%)
Greffon	30 (0,9%)	18 (0,9%)	12 (1,0%)
Occlusion thrombotique n(%)	373 (11,5%)	73 (3,6%)	300 (24,5%)
Occlusion chronique totale n(%)	129 (4,0%)	104 (5,1%)	25 (2,0%)
Calcification n(%)	1 020 (31,3%)	657 (32,3%)	363 (29,7%)
Lésion ostiale n(%)	317 (9,7%)	202 (9,9%)	115 (9,4%)
Bifurcations n(%)	446 (13,7%)	284 (14,0%)	162 (13,2%)
Resténose intra-stent n(%)	108 (3,3%)	83 (4,1%)	25 (2,0%)
Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	20,1±12,1	20,5±13,1	19,4±10,1
Nombre de stents utilisés par patient (moy±sd)	1,33±0,75	1,36 ±0,79	1,29±0,67

SCA- : patients ne présentant pas un syndrome coronaire aigu

SCA+ : patients présentant un syndrome coronaire aigu

IVA : Interventriculaire antérieure

* Classification ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association)

Le traitement antiagrégant plaquettaire a été pris en moyenne pendant 10,0±2,8 mois chez l'ensemble des patients suivis (9,4±2,9 mois chez les patients SCA- et 11,0±2,2 mois chez les patients SCA+).

Les principaux résultats cliniques sont décrits dans le tableau suivant :

	Total	SCA-	SCA+
Nombre de patients	2 877	1 793	1 084
Critère de jugement principal			
TLR à 9 mois n(%)	58 (2,3%)	33 (2,1%)	25 (2,6%)
Critères de jugement secondaires			
MACE à 9 mois n(%)	108 (4,3%)	50 (3,2%)	58 (6,1%)
IDM à 9 mois n(%)	58 (2,3%)	17 (1,1%)	41 (4,3%)
Décès toutes causes à 9 mois n(%)	38 (1,5%)	14 (0,9%)	24 (2,5%)
MACE hospitaliers n(%)	41 (1,4%)	11 (0,6%)	30 (2,8%)
TLR hospitaliers n(%)	14 (0,5%)	5 (0,3%)	9 (0,8%)
IDM hospitaliers n(%)	25 (0,9%)	6 (0,3%)	19 (1,8%)
Décès d'origine cardiaque hospitaliers n(%)	17 (0,7%)	4 (0,2%)	13 (1,2%)
Thromboses de stents certaines ou probables à 9 mois n(%)	17 (0,7%)	9 (0,6%)	8 (0,8%)

SCA- : patients ne présentant pas un syndrome coronaire aigu

SCA+ : patients présentant un syndrome coronaire aigu

TLR : revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée (nouvelle angioplastie, pontage aorto-coronarien)

MACE : événements cardiaques majeurs

IDM : infarctus du myocarde

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Commentaires

Au total, le taux de revascularisation de lésion cible chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu à 9 mois est de 2,6% et le taux d'événements cardiaques majeurs à 9 mois est de 6,1%. Le rapport fourni par le demandeur apporte des données descriptives en pratique courante sur le taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée et le taux d'événements cardiaques majeurs.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur un total de [REDACTED] stents COROFLEX ISAR implantés dans le monde de 2014 au 01/11/2016,

[REDACTED] événements ont été rapportés sur cette période, soit un taux d'événements de [REDACTED]

Les typologies d'événements sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Monde (COROFLEX ISAR non commercialisé en Amérique du Nord)	2014	2015	Du 1/01/2016 au 01/11/2016	TOTAL
Nombre d'unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des unités vendues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Résumé des données de matériovigilance				
Nombre total d'événements rapportés	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des événements	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type d'événements rapportés				
Thrombose précoce	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rupture de stent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rupture du ballon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

La Commission considère que les données montrent l'intérêt de COROFLEX ISAR dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

04.1.2. 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 thérapeutiques disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic⁷. 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 optimal⁷.

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 sublinguale⁷.

– 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).

○ **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^{8,9}.

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^{7,11}.

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 coronaire⁸. L'exception notable à cette

⁷ 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]

⁸ 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]

⁹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

○ **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁰ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹¹, 2011¹² et 2012¹³.

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)¹⁰.

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 ballonnet¹⁰.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁰.

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 ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{10,13}.

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)^{10,13}.

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

¹⁰HAS. 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹² 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.

¹³ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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^{11,12}.

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^{12,14}.

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^{10,11}.

○ **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 lésionnelles¹⁵.

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 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, SYNERGY, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8, BIOFREEDOM). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA, SYNERGY.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁶, 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 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) ainsi que ceux sans polymère (BIOFREEDOM) 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

¹⁴ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁵ 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]

¹⁶ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS, XIENCE ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) 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 et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, BIOMATRIX ALPHA et SYNERGY 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 et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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 stents des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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 COROFLEX ISAR enrobé de sirolimus a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement du syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR dans le traitement du syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁷ 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

¹⁷ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.
Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

ans¹⁸, 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),

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie, Les résultats des études¹ 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,

Dans ce contexte, le stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR répond à un besoin déjà couvert,

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de COROFLEX ISAR est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST.

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et rappelle que la totalité des indications de COROFLEX ISAR sont les 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 chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.

- 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 sténoses du tronc commun gauche non protégé, 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.

¹⁸ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur du stent						
		9 mm	14 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
Diamètre du stent	2,25mm	5028701	5028711	5028721	5028731	5028741	5028750	5028766
	2,5 mm	5028702	5028712	5028722	5028732	5028742	5028751	5028760
		8 mm	13 mm	16 mm	19 mm	24 mm	27 mm	32 mm
	2,75 mm	5028703	5028713	5028723	5028733	5028743	5028767	5028768
	3,0 mm	5028704	5028714	5028724	5028734	5028744	5028752	5028761
	3,5 mm	5028705	5028715	5028725	5028735	5028745	5028753	5028762
	4,0 mm	5028706	5028716	5028726	5028736	5028746	5028754	5028763
	2,25mm	5028701	5028711	5028721	5028731	5028741	5028750	5028766

05.2. MODALITÉS 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 mois¹⁹,

- 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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Le comparateur retenu est « autres stents actifs déjà pris en charge » au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR.

¹⁹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Comparateur : autres stents actifs déjà pris en charge

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies sont en faveur d'une efficacité similaire entre le stent COROFLEX ISAR et les autres stents actifs de nouvelle génération.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et communication des résultats de l'essai ISAR TEST FLEX.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuelle de COROFLEX ISAR (15/09/2019).

08 POPULATION CIBLE

Selon le rapport HAS de 2009²⁰, 4% des cas d'angioplastie concerneraient des patients ayant un syndrome coronarien aigu de moins de 72 heures susceptibles de recevoir un stent actif. Compte tenu du nombre d'angioplasties en France de l'ordre de 122 000 cas en 2014²¹, environ 5 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans cette indication. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose représentant 55 000 patients par an²⁰.

La population cible susceptible de recevoir le stent COROFLEX ISAR, est estimée à 60 000 patients par an.

²⁰ 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 08/03/2017]

²¹ HAS. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIRAM. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Référence	Kufner S, Sorges J., Mehilli J., Cassesse S, Repp J, Wiebe J. et al. Randomized trial of polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus durable polymers zotarolimus-eluting stents 5-Year results of the ISAR-TEST-5 trial JACC: Cardiovascular Interventions, 2016:784-792
Type de l'étude	ISAR TEST 5 est un essai de non-infériorité, bicentrique, randomisé
Date et durée de l'étude	Recrutement de février 2008 à août 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'un stent sans polymère enrobé de sirolimus (ISAR) à ceux d'un stent avec polymère enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR) à 5 ans de suivi
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients de plus de 18 ans ayant des symptômes ischémiques ou preuve d'une ischémie myocardique (sténose $\geq 50\%$) impliquant des lésions <i>de novo</i> d'une artère coronaire native, <u>Critères de non-inclusion</u> Tronc commun gauche, greffon, choc cardiogénique, allergie connue aux traitements de l'étude, grossesse, participation à une autre étude du même type, espérance de vie limitée,
Cadre et lieu de l'étude	2 centres en Allemagne (identiques à ceux de l'étude ISAR TEST 2)
Produits étudiés	Stent sans polymère enrobé de sirolimus (ISAR) <i>versus</i> stent avec polymère enrobé de zotarolimus (ENDEAVOR RESOLUTE) Bras ISAR : diamètres de stents utilisés de 2,0 à 3,5 mm ; longueurs de stents de 8 à 25 mm Bras ENDEAVOR RESOLUTE : diamètres de stents utilisés de 2,25 à 4,0 mm ; longueurs de stents de 8 à 30 mm
Critère de jugement principal	Critère de clinique composite lié au dispositif à 1 an associant les décès cardiaques, les IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée
Critères de jugement secondaires	Critère de clinique composite lié au dispositif à 5 ans associant les décès cardiaques, les IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée Critères cliniques évalués à 5 ans : – Décès (toutes causes et de cause cardiaque) – IDM (avec et sans lien avec le vaisseau cible) – Revascularisations cliniquement documentées (de la lésion et du vaisseau cible) – Thromboses de stent (certaines ou probables selon la définition de l'Academic Research Consortium²²)
Taille de l'échantillon	NA
Méthode de randomisation	Par enveloppes scellées, stratifiée sur le centre (2 :1)

²² 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.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an ISAR (N=2 002) ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 000) HR [IC 95%]				
	Critère clinique composite lié au dispositif (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté) n(%) 258 (13,1%)132 (13,5 %) p non inf=0.006 0,97 [0,78-1,19]				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	5 ans ISAR (N=2 002) ENDEAVOR RESOLUTE (N=1 000) HR [IC 95%]				
	Critère clinique composite lié au dispositif (décès cardiaque, IDM en lien avec vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté) n(%) 455 (23,8%)228 (24,2 %) 0,98 [0,84-1,15]				
	Critères de jugement à 5 ans ISAR N=2 002 ENDEAVOR RESOLUTE N=1 000 HR [IC 95%]				
	Critères liés au dispositif n(%)				
	Décès cardiaques ou IDM en lien avec le vaisseau cible 221 (11,8%)113 (12,2%) 0,96 [0,77-1,21]				
	Décès cardiaques 171 (9,3%)85 (9,4%) 0,99 [0,76-1,28]				
	IDM en lien avec vaisseau cible 61 (3,3%)38 (4,0%) 0,80 [0,53-1,19]				
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée 279 (14,7%)137 (14,7%) 1,00 [0,82-1,23]				
	Critères liés au patient n(%)				
	Décès toutes causes, IDM, toute revascularisation 972 (49,4%)513 (52,3%) 0,91 [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 [0,63-1,3]				
	Toute Revascularisation 722 (38,1%)364 (39,0%) 0,96 [0,85-1,09]				
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée 415 (22,0%)205 (22,0%) 0,99 [0,84-1,17]				
	Thrombose de stent n(%)				
	certaine ou probable 26 (1,3%)15 (1,6%) 0,86 [0,46-1,62]				
	certaine 13 (0,7%)6 (0,7%) 1,07 [0,41-2,83]				
	probable 13 (0,7%)9 (0,9%) 0,72 [0,31-1,68]				
	Commentaires	Analyse <i>post-hoc</i> , à visée exploratoire			