

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 juin 2017

*Faisant suite à l'examen du 13/06/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis
le 13/06/2017*

CONCLUSIONS

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

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

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

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

**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 pluritrunculaires *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 NEO dans les indications retenues – l'intérêt de santé publique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR NEO compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie
Comparateurs retenus :	COROFLEX ISAR
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 :	Aucune donnée spécifique à COROFLEX ISAR NEO n'est disponible. Le stent COROFLEX ISAR NEO correspond à une évolution du stent COROFLEX ISAR, version antérieure dans la gamme. Sur la base des données disponibles, la Commission avait recommandé la prise en charge du stent COROFLEX ISAR. La Commission juge les données extrapolables au stent COROFLEX ISAR NEO.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA/SR :	
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

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

		Longueur du stent							
		9 mm	12 mm	16 mm	19 mm	24 mm	28 mm	32 mm	38 mm
Diamètre du stent	2,25 mm	5028911	5028918	5028925	5028932	5028939	5028946	5028953	5028960
	2,5 mm	5028912	5028919	5028926	5028933	5028940	5028947	5028954	5028961
	2,75 mm	5028913	5028920	5028927	5028934	5028941	5028948	5028955	5028962
	3,0 mm	5028914	5028921	5028928	5028935	5028942	5028949	5028956	5028963
	3,5 mm	5028915	5028922	5028929	5028936	5028943	5028950	5028957	5028964
	4,0 mm	5028916	5028923	5028930	5028937	5028944	5028951	5028958	5028965

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées sont celles déjà recommandées pour COROFLEX ISAR, génération antérieure dans la gamme, à savoir :

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont les stents actifs dans les indications revendiquées

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système COROFLEX ISAR NEO 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.

Les principales différences entre COROFLEX ISAR et COROFLEX ISAR NEO sont :

	COROFLEX ISAR		COROFLEX ISAR NEO	
Design du stent	Blue Ultra (design du petit vaisseau) 2,0– 2,5 mm	Blue Neo (design du vaisseau normal) 2,75 – 4,0 mm	Design spécifique pour les diamètres de 2,0 à 3,0 mm	Design spécifique pour les diamètres de 3,5 à 4,0 mm
Diamètres nominaux	2,0 – 4,0 mm		2,0 – 4,0 mm	
Longueurs (mm)	8, 9, 13, 14, 16, 19, 24, 27, 32		9, 12, 16, 19, 24, 28, 32, 38	
Matériau du stent	L605			
Épaisseur de la maille (stent)	50 µm	60 µm	55 µm	65 µm
Principe actif	Sirolimus			
Matrice	Probucol			
Concentration en principe actif	120 µg/cm²			
Profil de libération du principe actif	Commun aux deux gammes de stent			
Date de péremption	24 mois			
Cathéter de pose	Pas de revêtement hydrophile en partie distale		Revêtement hydrophile en partie distale	
Ballonnet	Identique			

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 NEO 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 décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant 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 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

¹Arrêté 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.

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les données non spécifiques soutenant la demande sont :

- Les essais ISAR TEST 2² et ISAR TEST 5³ spécifiques au stent ISAR
- La publication de Collieran et al. 2016⁴, analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi du sous-groupe de patients de l'essai ISAR TEST 5² ayant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, spécifique au stent ISAR ;
- La publication de Kufner et al. 2016⁵, résultats à 5 ans de l'essai ISAR TEST 5² ; spécifique au stent ISAR ;
- Les résultats du registre COROFLEX ISAR 2000, spécifique au stent COROFLEX ISAR.

Ces études ont permis à la Commission d'octroyer un SA suffisant à COROFLEX ISAR (Avis du 1 juillet 2014⁶ et du 21 mars 2017⁷).

Les nouvelles données non spécifiques fournies sont les résultats de la publication de Harada et al.⁸ 2016, analyse *post-hoc* à 5 ans de suivi du sous-groupe de patients diabétiques de l'essai ISAR TEST 5³. La population étudiée ne correspondant pas aux indications revendiquées, cette étude n'a pas été retenue.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique n'a été fournie pour COROFLEX ISAR NEO.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur un total de ■■■ stents COROFLEX ISAR NEO commercialisés dans le monde du début de commercialisation (■■■■■) à ■■■■.

Selon le demandeur, aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté sur cette période.

En acceptant l'extrapolation des données portant sur ISAR et COROFLEX ISAR au bénéfice de COROFLEX ISAR NEO, la Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt de COROFLEX ISAR NEO dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose et dans le traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires.

² Byrne RA, Mehilli J, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M et al. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. Eur Heart J. 2009; 30:923-31.

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

³ 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

⁴ Collieran R., Kufner S., Harada Y., Giacoppo 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

⁵ 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

⁶ 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)

⁷ Avis de la Commission du 21/03/2017 relatif à COROFLEX ISAR, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2017 <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5241 COROFLEX ISAR 5241 21 mars 2017 occultations.pdf>

⁸ Harada Y., Collieran R., Kufner S., Giacoppo D., Rheude T., Michel J. et al. Five-year clinical outcomes in patients with diabetes mellitus treated with polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus second-generation zotarolimus-eluting stents : a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Cardiovas Diabetol (2016) 15:124

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 pronostic⁹. 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 optimal⁹.

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 sublinguale⁹.

- 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^{10,11}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation

⁹ 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]

¹⁰ 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]

¹¹ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

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^{10,8}.

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 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 2007¹² et de la société européenne de cardiologie en 2007¹³, 2011¹⁴ et 2012¹⁵.

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)¹².

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 ballonnet¹².

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹².

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^{12,15}.

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)^{12,15}.

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.

¹² 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]

¹³ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁴ 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.

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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^{13,14}.

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^{14,16}.

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^{12,11}.

○ **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 lésionnelles¹⁷.

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, BIOFREDOM). 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-chirurgicale¹⁸, 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 (BIOFREDOM) sont alors réservés aux lésions de

¹⁶ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹⁷ 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]

¹⁸ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

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 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 NEO enrobé de sirolimus a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose et dans le traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires.

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 NEO dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose et à certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires.

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 français¹⁹ 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 ans²⁰. 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 études²² 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 NEO 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 NEO a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de COROFLEX ISAR NEO est suffisant pour l'inscription 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 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 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.**

¹⁹ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁰ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

- 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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 mois²¹.

- 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

COROFLEX ISAR NEO est une évolution du stent actif COROFLEX ISAR qui est par conséquent le comparateur retenu par la CNEDIMTS.

Aucune donnée spécifique au stent actif COROFLEX ISAR NEO n'est disponible.

Comparateur retenu : COROFLEX ISAR

06.2. NIVEAU D'ASA

En raison de l'absence de données spécifiques, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de COROFLEX ISAR NEO par rapport à COROFLEX ISAR .

²¹ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettares-ANSM2012.pdf> [consulté le 04-02-2014]

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 2009²², 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 2014²³, 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 an²².

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

²² 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]

²³ 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