

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 mars 2019

Faisant suite à l'examen du 12/03/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12/03/2019

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 retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4).

Indications retenues :	<u>Situation générale</u> : insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). <u>Situations particulières</u>, après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires <i>de novo</i> d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72h.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire.
Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. Les comparateurs retenus sont les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : – le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Données spécifiques : – l'étude de Zuhdi <i>et al.</i>, 2018 : il s'agit d'une analyse en sous-groupe du registre COROFLEX ISAR 2000, étude observationnelle, multicentrique en pratique courante totalisant 2877 patients sur 26 sites en Asie (Corée du Sud, Malaisie) et 36 sites en Europe (République Tchèque, France, Allemagne, Slovaquie, Espagne). Cette analyse en sous-groupe concernait 111 patients des 2877 soit 3,6% des patients de la cohorte qui ont été traités pour des lésions d'occlusion totale chronique (<i>de novo</i> ou resténotiques) soit 127 lésions d'occlusion totale chronique au total.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	– Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). – La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent. La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique. – La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : • Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ; • Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; • Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants 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.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent COROFLEX ISAR peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent 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	2,25mm	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.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

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

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

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

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications revendiquées.

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

En mars 2017, la Commission a rendu un service attendu suffisant pour 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). Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté³ du 10/10/2017 (Journal officiel du 13/10/2017).

03 CARACTERISTIQUES 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).

Le stent COROFLEX ISAR libère progressivement le sirolimus (100% dans les 90 jours) dans le vaisseau où il est implanté (120 µg/cm²).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une

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 20/02/2019]

³ Arrêté du 10/10/2017 relatif à la modification d'inscription de COROFLEX ISAR de la société B. BRAUN MEDICAL SAS au 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 13/10/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/02/2019]

complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

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

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS⁴ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2017
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1449
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12300
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	35088
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19641
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	102687
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1822
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée	5456
Total		178443

⁴Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 20/02/2019]

Décret n° 2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 20/02/2019]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel, 16 avril 2009.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522367&categorieLien=id> [consulté le 31/01/2019]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441892&categorieLien=id> [consulté le 20/02/2019]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 01/07/2017¹, la Commission s'était prononcée sur la base des résultats de l'essai ISAR TEST 5⁵ à 1 an (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.*
- *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.*

Dans son avis du 21/03/2017⁶, la Commission s'était prononcée sur la base des résultats de l'essai ISAR TEST 5⁵ à 5 ans et sur les résultats du registre COROFLEX ISAR 2000 pour un service attendu suffisant avec une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge pour 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).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les nouvelles données non spécifiques sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMITS en mai 2018⁷ ;

⁵ 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.

⁶ 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

⁷ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 20/02/2019]

- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁸.

➤ **Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS :**

En termes d'indication :

La Commission propose que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire (cf. indications recommandées détaillées en Annexe 1 du rapport). Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul.

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

La Commission a défini un référentiel pour chacune des catégories de stent qui a pour objet de définir les données minimales exigibles à fournir pour toute demande de remboursement. Pour les stents actifs, le dossier déposé par le fabricant pour un stent qui n'est pas pris en charge⁹ devra comporter au moins une étude contrôlée randomisée de bonne qualité méthodologique, de taille et puissance suffisantes, multicentrique (centres représentatifs de la pratique) par rapport à un stent de référence avec un suivi minimum d'un an et un critère clinique comme critère de jugement principal.

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

En termes de conditions de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande une levée de la restriction actuelle sur le nombre d'unités à prendre en charge pour les stents actifs, les stents nus et les stents non actifs sous réserve du respect des mesures de protection (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité). Cette levée de restriction permettra au praticien d'adapter son geste au besoin du patient et d'éviter des angioplasties itératives qui ne seraient pas cliniquement justifiées [...].

En termes de modalité de remboursement :

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

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux publications Krackhardt *et al.*, 2017¹⁰ et Zuhdi *et al.*, 2018¹¹ spécifiques au stent COROFLEX ISAR ont été fournies par le demandeur.

⁸ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France. Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/risques_ischemiques_et_hemorragiques_lies_aux_gammes_dendoprotheses_stents_coronaires_en_france_2018-02-21_11-01-10_880.pdf [consulté le 20/02/2019]

⁹ Il peut s'agir d'un nouveau stent ou d'un stent déjà pris en charge ayant une modification du principe actif, du matériel de relargage du principe actif (en termes de molécules, dose ou concentration) ou une modification importante de la plate-forme métallique.

¹⁰ Krackhardt F *et al.* Polymer free sirolimus eluting stents in a large scale all comers population. Open Heart. 2017 ; 1-10.

¹¹ Zuhdi ASM *et al.* Efficacy and safety of polymer-free ultrathin strut sirolimus probucol coated drug eluting stents for chronic total occlusions : insights from the COROFLEX ISAR 2000 worldwide registry. Cardiology Research and Practice. 2018 ; 1-7.

La publication Krackhardt *et al.*, 2017 n'a pas été retenue car elle a déjà été évaluée par la commission dans son avis du 21/03/2017 relatif à COROFLEX ISAR.

➤ **Etude de Zuhdi *et al.*, 2018**

Il s'agit d'une analyse en sous-groupe du registre COROFLEX ISAR 2000, étude observationnelle, multicentrique en pratique courante totalisant 2877 patients sur 26 sites en Asie (Corée du Sud, Malaisie) et 36 sites en Europe (République Tchèque, France, Allemagne, Slovaquie, Espagne). Cette analyse en sous-groupe concernait 111 patients des 2877 soit 3,6% des patients de la cohorte qui ont été traités pour des lésions d'occlusion totale chronique (*de novo* ou restenotique) soit 127 lésions d'occlusion totale chronique au total. Les patients ont été stratifiés en deux groupes selon avec les lésions < 25 mm et ≥ 25 mm de longueur.

Caractéristiques des patients

	Patients, n (%)	Lésion de longueur <25 mm, n (%)	Lésion de longueur ≥25 mm, n (%)	p
Nbre patients	111 (100%)	49 (44,1%)	62 (55,8%)	-
Nbre de lésions	127 (100%)	58 (45,7%)	69 (54,3%)	-
Nbre COROFLEX ISAR	160 (100%)	65 (40,6%)	95 (59,4%)	-
Age (années)	64,9 ± 11,6	64,8 ± 12,3	65,0 ± 11,0	NS
Homme	82 (73,9%)	35 (71,4%)	47 (75,8%)	NS
Diabète	50 (45,0%)	19 (38,8%)	31 (50,0%)	NS
Hypertension	79 (71,2%)	30 (61,2%)	49 (79,0%)	0,040
Insuffisance rénale	6 (5,4%)	3 (6,1%)	3 (4,8%)	NS
Dialysés	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	NS
STEMI	9 (8,1%)	2 (4,1%)	7 (11,3%)	NS
NSTEMI	14 (12,6%)	8 (16,3%)	6 (9,7%)	
Patients européens	71 (64,0%)	29 (59,2%)	42 (67,7%)	NS
Patients asiatiques	40 (36,0%)	20 (40,8%)	20 (32,3%)	

Caractéristiques des lésions et de la procédure

		Patients, n (%)	Lésion de longueur <25 mm, n (%)	Lésion de longueur ≥25 mm, n (%)	p
Nbre de lésions		127 (100%)	58 (45,7%)	69 (54,3%)	-
Vaisseau cible	LAD/IVA	37 (29,1%)	15 (25,9%)	22 (31,9%)	0,005
	LCX/ Artère circonflexe gauche	35 (27,6%)	24 (41,4%)	11 (15,9%)	
	RCA/ Artère coronaire droite	55 (43,3%)	19 (32,8%)	36 (52,2%)	
	Greffon veineux	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Multi vaisseaux	1	103 (81,1%)	46 (79,3%)	57 (82,6%)	NS
	2	22 (17,3%)	10 (17,2%)	12 (17,4%)	
	3	2 (1,6%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	
Thrombus		10 (7,9%)	5 (8,6%)	5 (7,2%)	NS
Pathologie vasculaire diffuse		83 (65,4%)	32 (55,2%)	51 (73,9%)	0,027
Calcification		54 (42,4%)	24 (41,4%)	30 (43,5%)	NS
Lésion ostiale		9 (7,1%)	5 (8,6%)	4 (5,8%)	NS
Bifurcations		8 (6,3%)	5 (8,6%)	3 (4,3%)	NS
Resténose intra stent		12 (9,4%)	1 (1,7%)	11 (15,9%)	0,006
Tortuosité sévère		17 (13,4%)	7 (12,1%)	10 (14,5%)	NS
AHA/ACC lésion type B2/C		121 (95,3%)	52 (89,7%)	69 (100,0%)	0,006
Diamètre référence (mm)		2,76 ± 0,40	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,4	NS
Longueur Lésion (mm)		26,8 ± 13,1	16,9 ± 4,5	35,2 ± 11,9	<0,001
Pas de pré-dilatation		21 (16,5%)	13 (22,4%)	8 (11,6%)	NS
Nbre de DES par patient		1,8 ± 1,3	1,4 ± 1,2	2,1 ± 1,4	0,008
Diamètre du stent (mm)		2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,4	NS
Longueur du stent (mm)		29,4 ± 15,8	20,3 ± 8,4	36,9 ± 16,5	<0,001
Pression d'inflation (atm)		14,3 ± 3,4	14,5 ± 3,2	14,2 ± 3,5	NS
% sténose post op		4,9 ± 11,3	5,7 ± 14,6	4,3 ± 7,7	NS

Résultats

Critère de jugement

	Patients, n (%)	Lésion de longueur <25 mm, n (%)	Lésion de longueur ≥25 mm, n (%)	p
Nbre de patients	111 (100%)	49 (44,1%)	62 (55,8%)	-
Patients avec un suivi clinique à 9 mois ou avec un événement précoce	101 (91,0%)	46 (93,6%)	55 (88,7%)	NS
Durée du suivi (mois)	8,7 ± 2,5	8,1 ± 2,2	9,2 ± 2,6	0,020
Durée de séjour (médiane) jours	4,5 ± 16,5	3,2 ± 5,7	5,6 ± 21,7	NS
MACE (à l'hôpital)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	NS
TLR (à l'hôpital)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Infarctus du myocarde (à l'hôpital)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	NS
Décès cardiaque (à l'hôpital)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
MACE à 9 mois	6 (5,9%)	2 (4,3%)	4 (7,3%)	NS
TLR (nlle PTCA ou pontage) à 9 mois	2 (2,0%)	1 (2,2%)	1 (1,8%)	NS
Infarctus du myocarde à 9 mois	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	NS

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

Décès toutes causes à 9 mois	3 (3,0%)	1 (2,2%)	2 (3,6%)	NS
Taux de Thrombose définie/probable cumulé à 9 mois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Thrombose de stent aiguë ≤24 hours	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Thrombose de stent subaiguë 1–30 jours	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Thrombose de stent tardive, ≥30 jours	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
BARC 1–5	6 (5,9%)	1 (2,2%)	5 (9,1%)	NS
BARC 2–5	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	NS
BARC 3–5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Commentaire : Il s'agit d'une analyse *post-hoc* non prévue au protocole d'un sous-groupe de patients avec un faible effectif (111 patients) dont la valeur est exploratoire.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 04.1.1.3. Nouvelles données spécifiques.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation du stent COROFLEX ISAR en 2014 jusqu'en 2017 inclus, les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur rapportent au total 18 événements relatifs à COROFLEX ISAR dans le monde sur [REDACTED] unités vendues soit une incidence globale des événements déclarés de [REDACTED]

Dénomination – Monde	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance					
Nombre total d'événements rapportés	6	0	5	7	18
Type d'événements rapportés					
Thrombose précoce	4	0	0	0	4
Rupture du stent/détachement du stent/stent endommagé	0	0	2	4	6
Rupture du ballon/absence d'inflation du ballon	1	0	1	3	5
Rupture du guide	1	0	2	0	3
Décès*	1	0	2	2	5

*Aucun des décès n'était imputable au dispositif COROFLEX ISAR

Au total, 1 étude et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés. Parmi ces 2 publications et par rapport à la précédente évaluation du stent COROFLEX ISAR, une analyse en sous-groupe du registre COROFLEX ISAR 2000 avec les patients traités pour des lésions d'occlusion coronaire totale a été fournie. La Commission considère que les données cliniques montrent l'intérêt de COROFLEX ISAR dans le traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les thérapies disponibles sont :

- *Les mesures de prévention secondaire :*

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- *Le traitement médicamenteux symptomatique :*

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

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

- *Les procédures de revascularisation :*

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹².

- *Le pontage aorto-coronarien :*

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

¹² Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf [consulté le 20/02/2019]

– Maladie coronarienne stable

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

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

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

– Syndromes coronaires aigus

• SCA ST+

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

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

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

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

• SCA non ST+

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

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

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

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

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

– Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de plus de 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) ¹³.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ¹⁴, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;

¹³ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 20/02/2019]

¹⁴ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1ère resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Au vu des données, la Commission estime que le stent COROFLEX ISAR a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- ***lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***
- ***certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :***
 - ***les lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm ;***
 - ***l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures.***

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent COROFLEX ISAR a un intérêt dans les indications suivantes :

Situation générale :

- *Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).*
NB : sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

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

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de gens qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁵.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹⁶.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3^{ème} ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{17,18}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁹.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²⁰ 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

¹⁵ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁶ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 20/02/2019]

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹⁸ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicom; 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 20/02/2019]

¹⁹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 20/02/2019]

²⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent²¹ qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR 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 Rendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription et pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes :

Situation générale :

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

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

- Lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées) ;

- Occlusion coronaire totale de plus de 72h.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du stent COROFLEX ISAR doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 2018 :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois.
- Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.

²¹ Bonaa KH, Mannsverl J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, *et al.* Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
 - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
 - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquetitaires 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 plaquetitaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Dans le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Les comparateurs retenus sont les **autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.**

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent COROFLEX ISAR avec l'ensemble des autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues. Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différences entre l'ensemble des stents actifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE 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.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 245 245 stents actifs ont été implantés en 2016²². Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53²³/patient, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients/an. La proportion de stents en acier inoxydable est par ailleurs appelée à baisser au profit de ceux en alliage cobalt-chrome.

La population cible susceptible de recevoir le stent COROFLEX ISAR peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

²² Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

²³ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Etude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2016. https://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