

**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 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 :	<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 NEO dans les indications retenues. – l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR NEO 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. – 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, spécifique à COROFLEX ISAR (gamme antérieure à COROFLEX ISAR NEO), 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.

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

Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent COROFLEX ISAR NEO 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 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.

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. COMPARATEUR REVENDIQUE

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

COROFLEX ISAR NEO a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 13 juin 2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 10/10/2017 (Journal Officiel du 13/10/2017) : endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus COROFLEX ISAR NEO de la société B. BRAUN MEDICAL SAS (codes LPPR : 3153081, 3192796, 3161844, 3182289, 3185320, 3141853).

03 CARACTERISTIQUES 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			
Epaisseur 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			

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

¹ Avis de la Commission du 13/06/2017 relatif à COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5326_COROFLEX%20ISAR%20NEO%205326_avis%20du%2013%20juin%202017_occultations.pdf

² Arrêté du 10/10/2017 relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus COROFLEX ISAR NEO 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]

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 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 NEO 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 DGOS³ 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

³Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <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.

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

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 13/06/2017¹, la Commission s'était prononcée sur la base des données extrapolables du stent COROFLEX ISAR au stent COROFLEX ISAR NEO, pour un service attendu suffisant avec une ASA de niveau V par rapport à COROFLEX ISAR 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.*
- *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.*

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 CNEDiMTS en mai 2018⁴ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁵ ;

⁴ 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]

⁵ 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/2018-02-21_11-01-10_880.pdf](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]

- deux publications Krackhardt *et al.*, 2017⁶ et Zuhdi *et al.*, 2018⁷ spécifiques au stent COROFLEX ISAR (gamme antérieure à COROFLEX ISAR NEO), ont été fournies par le demandeur. 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.

➤ **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 charge⁸ 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 ».

➤ **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 resténotique) soit 127 lésions d'occlusion totale chronique au

⁶ Krackhardt F *et al.* Polymer free sirolimus eluting stents in a large scale all comers population. Open Heart. 2017 ; 1-10.

⁷ 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.

⁸ 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.

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%)	
	LCX/ Artère circonflexe gauche	35 (27,6%)	24 (41,4%)	11 (15,9%)	0,005
	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

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

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 (nile 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
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%)	-

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

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.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

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

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 04.1.1.2. Nouvelles données non spécifiques.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur un total de [REDACTED] stents COROFLEX ISAR NEO commercialisés dans le monde du début de commercialisation (octobre 2016) à mai 2018.

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

Au total, 1 étude spécifique à COROFLEX ISAR et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés. Parmi ces 2 publications et par rapport à la précédente évaluation du stent COROFLEX ISAR NEO, en acceptant l'extrapolation des données portant sur 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 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/recanalisation 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 2016⁹.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

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

– **Maladie coronarienne stable**

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

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

⁹Haute 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]

morbidités 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 plurifonctionnelles 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+) ¹⁰.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ¹¹, 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 ;
- 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 1^{er} stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1^{ère} resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées: en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

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

- ***lésion(s) de novo d'une artère coronaire native ≥ 2,25 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;***

¹⁰ 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]

¹¹ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

- **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 NEO 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 décès¹².

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 femmes¹³.

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

¹² OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹³ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossiersthematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Lescardiopathies-ischemiques#> [consulté le 20/02/2019]

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^{14,15}.

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 cas¹⁶.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁷ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent¹⁸ 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 NEO 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 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 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 :

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014

¹⁵ 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]

¹⁶ 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]

¹⁷ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

¹⁸ 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.

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 NEO 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.
- 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.

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.

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

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

06.2. NIVEAU D'ASR

Aucune donnée spécifique au stent actif COROFLEX ISAR NEO n'est disponible. Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du stent COROFLEX ISAR NEO 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 2016¹⁹. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53²⁰/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 NEO peut être estimée à 160 000 patients par an (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

¹⁹ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

²⁰ 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