

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 avril 2019

Faisant suite à l'examen du 23/04/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 23/04/2019

CONCLUSIONS

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

Demandeur : BIOTRONIK (France)

Fabricant : BIOTRONIK AG (Suisse)

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

**Indications
retenues :**

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 comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1^{er} stent implanté au niveau du site lésionnel.

Service Rendu (SR) : Suffisant en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du stent enrobé de sirolimus ORSIRO dans les indications retenues ;
- **l'intérêt pour la santé publique** du stent enrobé de sirolimus ORSIRO compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la 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 :	<u>Données non spécifiques :</u> - 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. <u>Données spécifiques :</u> - Les résultats à 5 ans de l'étude suisse, randomisée : BIOSCIENCE dont l'objectif était d'évaluer la non infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients « tout venant ». Le critère de jugement principal était le taux de TLF (target lesion failure) à 12 mois ; - Les résultats à 5 ans de l'étude européenne, randomisée : BIOFLOW II dont l'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE PRIME. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intrastent à 9 mois ; - Les résultats à 1 an et 2 ans de l'étude internationale, randomisée : BIOFLOW V dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients ayant au plus 3 lésions <i>de novo</i> ou resténotiques des artères coronaires natives. Le critère de jugement principal était le taux de TLF à 12 mois.
---------------------	---

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 ORSIRO peut être estimée à 179 000 patients par an, en légère augmentation depuis 2016 (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription dans les indications définies par la CNEDiMTS dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018¹.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Longueur du stent (mm)	Diamètre (mm)					
	2,25	2,5	2,75	3,0	3,5	4,00
9	364469	364470	364471	364472	364473	364474
13	364475	364476	364477	364478	364479	364480
15	364481	364482	364483	364484	364485	364486
18	364487	364488	364489	364490	364491	364492
22	364499	364500	364501	364502	364503	364504
26	364505	364506	364507	364508	364509	364510
30	364511	364512	364513	364514	364515	364516
35	391234	391235	391236	391237	391018	391019
40	391238	391239	391240	391241	391020	361021

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

Le dispositif est composé d'un stent ORSIRO prémonté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement 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) (sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h).
- Après discussion médicochirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :
 - traitement des lésions pluritronculaires *de novo* 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 comorbidités associées) ;

¹ 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

- traitement de la sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- traitement de l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- traitement de la resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents coronaires déjà actifs pris en charge dans les indications retenues.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent ORSIRO a été évalué pour la première fois par la Commission en février 2014². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 29/08/2014³ (Journal officiel du 03/09/2014) dans l'indication suivante :

- 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).

En avril 2015⁴, la commission a octroyé un service attendu suffisant pour l'extension des indications à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale. Il s'agit du :

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

² Haute Autorité de Santé. Avis de la commission du 25 février 2014 relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2014 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_\(4560\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4560_ORSIRO_25_fevrier_2014_(4560)_avis.pdf)

³ Arrêté du 29 août 2014 portant inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ORSIRO de la société BIOTRONIK au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission du 21 avril 2015 relatif à ORSIRO endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2015 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4863_ORSIRO_21_avril_2015_\(4863\)_avis%20caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4863_ORSIRO_21_avril_2015_(4863)_avis%20caviarde.pdf)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

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

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

La plate-forme présente 2 épaisseurs de maille différentes en fonction du diamètre (épaisseur de 60 µm pour les références de 2,25 à 3 mm de diamètre et 80 µm pour les références de 3,5 à 4 mm de diamètre).

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

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 ORSIRO qui comporte une substance anti-proliférative (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 DGOS⁵ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

⁵Arrêté 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. [lien](#)
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. [lien](#)

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 ci-dessous) (version du 20/05/2017).

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

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

En février 2014², la Commission a attribué un service attendu suffisant au stent ORSIRO dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose des artères coronaires natives, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base des éléments suivants :

- Les données sont spécifiques au stent ORSIRO. Elles regroupent un essai randomisé multicentrique de non-infériorité ainsi que deux études non comparatives (une étude pilote de faisabilité et une étude de cohorte en conditions réelles d'utilisation). L'essai multicentrique BIOFLOW II a inclus au total 458 patients ayant des lésions simples sur au plus 2 artères coronaires natives de longueur ≤26 mm. L'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent au sirolimus ORSIRO à un stent à l'éverolimus avec polymère non biorésorbable. Le critère de jugement principal était la perte tardive intrastent à 9 mois (critère intermédiaire dont le seuil de non-infériorité a été

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. [lien](#)

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. [lien](#)

Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009. [lien](#) [liens consultés le 15/01/2019]

fixé à 0,16 mm). Les résultats montraient une non-infériorité du stent ORSIRO comparé à XIENCE PRIME (p non-infériorité<0,0001).

En avril 2015⁴, la commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour l'extension des indications à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire citées p.5-6, avec une ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme XIENCE, sur la base des éléments suivants :

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

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques sont notamment issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018¹ ;
- des données sur l'utilisation en vie réelle des endoprothèses coronaires (stents) issues du rapport d'étude HAS – ANSM publié en janvier 2018⁶.

➤ 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. L'étude Norstent comparant les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels à 6 ans⁷.

⁶ 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. <http://www.has-sante.fr/lien>

⁷ 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.

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 l'objet est 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. Toutefois, la Commission précise que pour la resténose intrastent, une seule unité est recommandée par site lésionnel.

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

Les données spécifiques fournies par le demandeur sont les suivantes :

- Les résultats à 5 ans de l'étude suisse, contrôlée, randomisée : **BIOSCIENCE**⁹ dont l'objectif était d'évaluer la non infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients « tout venant » ;
- Les résultats à 5 ans de l'étude européenne, contrôlée, randomisée : **BIOFLOW II**¹⁰ dont l'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE PRIME ;
- Les résultats à 1 an et à 2 ans de l'étude internationale, contrôlée, randomisée : **BIOFLOW V**^{11, 12} dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE ; Les résultats de cette étude à 1 an¹ ont déjà été analysés

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.

⁹ Pilgrim T, Piccolo R, Heg D, Roffi M, Tüller D, Muller O *et al.* Ultrathin-strut, biodegradable-polymer, sirolimus-eluting stents versus thin-strut, durable-polymer, everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularisation: 5-year outcomes of the BIOSCIENCE randomised trial. *Lancet*. 2018 Sep 1;392(10149):737-746.

¹⁰ Lefèvre T, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Skurk C, Slagboom T *et al.* Comparison of a Novel Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent With a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent: 5-Year Outcomes of the Randomized BIOFLOW-II Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 May 28;11(10):995-1002.

¹¹ Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, *et al.* Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet* 2017;390(10105):1843-52.

¹² Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, Massaro JJ, Garcia-Garcia HM, Bennett J *et al.* Ultrathin Bioresorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 25;72(25):3287-3297.

par la commission dans le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018.

- L'étude **BIOFLOW III**¹³, observationnelle, internationale, prospective évaluant le stent ORSIRO chez des patients « tout venant » n'a pas été retenue car celle-ci a déjà été décrite dans l'avis de 2014³. Les analyses par sous-groupes de l'étude BIOFLOW III ont déjà été décrites dans l'avis de 2015⁴.

Etude BIOSCIENCE à 5 ans:

Méthode :

BIOSCIENCE est une étude contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en simple aveugle, menée dans 9 centres suisses.

L'objectif était de comparer le stent enrobé de sirolimus ORSIRO au stent non érodable enrobé d'évérolimus XIENCE chez des patients « tout venant ». Ces derniers avaient un angor chronique stable, un syndrome coronaire aigu ou une ischémie silencieuse, des lésions *de novo* sténosées $\geq 50\%$ sur au moins une artère coronaire native ou un greffon veineux de diamètre compris entre 2,25 et 4,0 mm de diamètre, sans restriction sur le nombre de lésions ou de vaisseaux à traiter.

Le critère de jugement principal était l'échec de revascularisation de la lésion cible (**TLF : *target lesion failure***) à 1 an (regroupant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) en lien avec le vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée).

Le seuil de non-infériorité était fixé à 3,5%.

Les critères de jugement secondaires concernaient les critères composites individuels ainsi que les thromboses de stents classées selon l'Academic Research Consortium¹⁴ jusqu'à 1 an. Le suivi maximal prévu était de 5 ans dans l'étude.

Résultats :

Au total, 2 119 patients (3139 lésions) ont été inclus dans l'essai dont 1 063 (1594 lésions) dans le groupe ORSIRO vs 1 056 (1545 lésions) dans le groupe XIENCE entre février 2012 et mai 2013.

Les caractéristiques initiales, cliniques, angiographiques et procédurales ont été précédemment décrites⁴.

Les patients étaient âgés en moyenne de $66,1 \pm 11,6$ ans dans le groupe ORSIRO vs $65,9 \pm 11,4$ ans dans le groupe XIENCE. Les différences apparaissaient entre les groupes comparés sur la longueur moyenne de la lésion traitée ($25,9 \pm 15,4$ mm (1 594 lésions) dans le groupe ORSIRO vs $27,5 \pm 16,8$ mm (1 545 lésions) dans le groupe XIENCE ; $p=0,01$).

Les résultats cliniques à 1 an démontrant une non infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE sur le critère principal ont été repris dans les tableaux ci-dessous.

A 5 ans, les données étaient disponibles pour 994 (94%) patients du groupe ORSIRO et pour 1014 (96%) du groupe XIENCE ($p=0,009$).

¹³ Biotronik. Clinical investigation 12-month interim report. Biotronik - safety and performance registry for an all-comers patient population with the limus eluting orsiro stent system within daily clinical practice. Version 1.0 23 oct 2013.

Clinical investigation 12-month interim report. Version 1.0 23 oct 2013 Supplement No 1 : clinical outcomes in patients with STEMI. Supplement No 2 : clinical outcomes in patients with multivessel disease.

¹⁴ Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Les principaux résultats cliniques sont présentés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous :

	Suivi	ORSIRO	XIENCE	Risque relatif
TLF* Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	1 an	6,7% (69)	6,7% (70)	0,99 [0,71-1,38] pnoninfériorité=0,0004 psupériorité>0,05
	5 ans	20,2% (198)	18,8% (189)	1.07 [0.88-1.31]

***Critère de jugement principal**

	Suivi	ORSIRO	XIENCE	Risque relatif
TVF	1 an	8,1% (84)	7,8% (81)	1,04 [0.77-1.42]
	5 ans	22,4% (220)	21,7% (219)	1.03 [0.85-1.24]
Décès toutes causes	1 an	3,3% (34)	2,6% (27)	1,27 [0,76-2,10]
	5 ans	14,1% (139)	10,3% (105)	1,36 [1,06-1,75]
Décès de causes cardiaques	1 an	1,9% (20)	2,1% (22)	0,91 [0.5-1.67]
	5 ans	8,6% (81)	7,5% (76)	1,10 [0.8-1.5]
Infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible	1 an	2,9% (30)	3% (31)	0,97 [0,58-1,60]
	5 ans	6,3% (62)	7,1% (69)	0,91 [0,65-1,28]
TLR cliniquement documenté	1 an	3,4% (35)	2,4% (25)	1,42 [0.85-2.37]
	5 ans	10,8% (103)	10% (97)	1,10 [0.83-1.45]
TVR cliniquement documenté	1 an	4,6% (47)	3% (31)	1,54 [0.98-2,42]
	5 ans	13% (125)	12,6% (123)	1,05 [0,82-1,35]
Accidents cérébrovasculaires	1 an	1,5% (15)	0,9% (9)	1,67 [0,73-3,83]
	5 ans	3,9% (37)	3,9% (38)	1,99 [0,63-1,56]
Thromboses de stent certaines ou probables	1 an	2,8% (29)	3,4% (35)	0,83 [0,5-1,35]
	5 ans	6,3% (62)	7,7% (76)	0,83 [0,59-1,16]
Thromboses de stent certaines	1 an	1,4% (14)	1,3% (13)	1,08 [0,51-2,31]
	5 ans	1,6% (16)	1,6% (16)	1,02 [0,51-2,05]

*% (nombre d'évènements)

Les effectifs sont N=1063 dans le groupe Orsiro et N=1056 dans le groupe XIENCE (population en intention de traiter) ;

Les dénominateurs de patients ne sont pas indiqués à 1 an et 5 ans de suivi pour chaque critère clinique ;

TLR : Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; TVF : Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, pontage, nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) ; TVR : Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée

Etude BIOFLOW II :

Méthode :

BIOFLOW II est une étude multicentrique, randomisée, contrôlée en ouvert et de non infériorité. L'objectif était de comparer en pratique clinique l'efficacité et la sécurité du stent à polymère biodégradable enrobé de sirolimus ORSIRO par rapport au stent non érodable enrobé d'évérolimus XIENCE PRIME (randomisation 2:1).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Ischémie cardiaque et/ou examen fonctionnel positif, angor stable ou instable, ischémie silencieuse documentée localisée dans le territoire cible de l'artère à revasculariser ;
- Lésion coronaire unique *de novo* sténosée $\geq 50\%$ sur au plus 2 artères coronaires (longueur de la lésion cible $\leq 26\text{mm}$ et diamètre de référence du vaisseau cible $\geq 2,25$ et ≤ 4 mm par estimation visuelle).

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

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- Infarctus du myocarde de moins de 72h ;
- Sténose du tronc commun gauche non protégé (sténose > 50%) ;
- Thrombus dans le vaisseau cible ;
- Lésion cible ostiale ;
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche <30% ;
- Lésion sévèrement calcifiée.

Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois.

Les critères secondaires regroupaient notamment des critères composites cliniques : échec de revascularisation de la lésion cible (TLF), échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF : target vessel failure) des critères composites comprenant les décès toutes causes et les infarctus du myocarde ainsi que les thromboses de stent classées comme certaines selon l'Academic Research Consortium.

La durée de suivi prévue était de 5 ans.

Résultats :

Entre juillet 2011 et mars 2012, 452 patients ont été randomisés dans 24 centres en Europe dont 298 patients (n= 332 lésions) dans le groupe ORSIRO et 154 patients (n=173 lésions) dans le groupe XIENCE PRIME.

Les caractéristiques initiales sont présentées dans le tableau 3 suivant :

	ORSIRO N=298	XIENCE PRIME N=154
Age (ans)	62,7 ± 10,4	64,8 ± 9,2
Diabète mellitus	28,2% (84)	28,6% (44)
Hypertension	77,5% (231)	77,3% (119)
Hypercholestérolémie	67,8% (202)	73,4% (113)
Antécédents d'IDM	30,2% (90)	20,1% (31)
Antécédents d'intervention coronarienne	43% (128)	35,7% (55)
Cancer	5,4% (16)	6,5% (10)

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ou % (n)

Les caractéristiques initiales lésionnelles sont présentées dans le tableau 4 suivant :

	ORSIRO N=332 lésions	XIENCE PRIME N=173 lésions
Diamètre de référence du vaisseau cible (mm)	2,78 ± 0,49	2,75 ± 0,49
Longueur de la lésion (mm)	13,36 ± 6,82	13,65 ± 5,58

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type

Le taux de succès du dispositif était de 100%.

Les résultats montraient une non infériorité du stent ORSIRO par rapport à XIENCE PRIME en terme de perte de lumière tardive intra-stent à 9 mois, critère de jugement principal (0,10 ± 0,32 mm vs 0,11 ± 0,29 mm, pnoninfériorité < 0,0001).

A 5 ans :

- Dans le groupe Orsiro, 8/298 patients (2,7%) ont eu un retrait de consentement et 8/298 (2,7%) étaient perdus de vue ;
- Dans le groupe XIENCE, 6/154 (3,9%) patients ont eu un retrait de consentement et 2/154 (1,3%) étaient perdus de vue.

A 5 ans de suivi, 97% des patients du groupe ORSIRO étaient non symptomatiques vs 98,5% dans le groupe XIENCE PRIME.

Les résultats cliniques à 1 an et 5 ans sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous :

		ORSIRO	XIENCE PRIME	HR
Décès	1 an	1% (3)	0,7% (1)	1,54 [0,16-14,84]
	5 ans	4,9% (14)	9,5% (14)	0,51 [0,24-1,07]
Décès de causes cardiaques	1 an	0,7% (2)	0,7% (1)	1,03 [0,09-11,35]
	5 ans	1,7% (5)	2,8% (4)	0,64 [0,17-2,39]
IDM	1 an	3,1% (9)	2,6% (4)	1,17 [0,36-3,78]
	5 ans	4,5% (13)	6,2% (9)	0,74 [0,32-1,73]
IDM en lien avec le vaisseau cible	1 an	2,7% (8)	2,6% (4)	1,04 [0,31-3,44]
	5 ans	3,4% (10)	3,3% (5)	1,03 [0,35-3,02]
TLR cliniquement documenté	1 an	3,5% (10)	4,7% (7)	0,74 [0,28-1,94]
	5 ans	6,3% (18)	6,7% (10)	0,93 [0,43-2,01]
TVR cliniquement documenté	1 an	6,6% (19)	6,7% (10)	1,00 [0,47-2,15]
	5 ans	12,6% (36)	10,1% (15)	1,25 [0,68-2,28]
TLF	1 an	6,5% (19)	7,9% (12)	0,82 [0,40-1,68]
	5 ans	10,4% (30)	12,7% (19)	0,81 [0,46-1,44]
TVF	1 an	9,3% (27)	10,1% (15)	0,81 [0,46-1,44]
	5 ans	15,6% (45)	12,7% (19)	0,97 [0,59-1,58]
Mortalité ou IDM	1 an	4,1% (12)	3,3% (5)	1,24 [0,44-3,52]
	5 ans	9% (26)	13,4% (20)	0,66 [0,37-1,19]
Thromboses de stent certaines ou probables	1 an	0	0	-
	5 ans	0,7% (2)	2,8% (4)	0,25 [0,05-1,39]

*% (nombre d'évènement)

Les effectifs sont N=298 dans le groupe Orsiro et N=154 dans le groupe XIENCE (population en intention de traiter) ;

Les dénominateurs de patients ne sont pas indiqués à 1 an et 5 ans de suivi pour chaque critère clinique secondaire ;

HR : hazard ratio ; IDM : infarctus du myocarde ; TLF : Echec de revascularisation de la lésion cible (décès cardiaque, IDM en lien avec le vaisseau cible, pontage, nouvelle revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) ; TVF : Echec de revascularisation du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, pontage, nouvelle revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée) ; TLR : Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ; TVR : Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée

Etude BIOFLOW V :

Méthode :

L'étude BIOFLOW V est multicentrique, randomisée, contrôlée, simple aveugle menée dans 90 hôpitaux de 13 pays différents (cf. résumé tabulé). L'objectif était de démontrer la non infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE. La durée de suivi prévue était de 5 ans.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age ≥ 18 ans ;
- Pathologie coronaire ischémique nécessitant l'implantation d'un stent coronaire au niveau d'une lésion *de novo* sur au moins une artère coronaire native.

Le critère de jugement principal était le taux de TLF à 12 mois.

La comparaison de non infériorité était effectuée sur les données poolées avec 2 autres essais randomisés similaires grâce à la méthode Bayésienne (BIOFLOW II (n=452)¹⁵ et BIOFLOW IV (n=579)¹⁶).

Résultats :

L'étude totalisait 1334 patients, inclus entre le 08/05/2015 et le 31/03/2016. Parmi ces 1334 patients, 884 patients (n=1111 lésions) ont été randomisés dans le groupe ORSIRO et 450 patients (n=589 lésions) ont été randomisés dans le groupe XIENCE.

Le diamètre moyen du vaisseau de référence était de $2,6 \pm 0,5$ mm dans le groupe ORSIRO et de $2,6 \pm 0,6$ mm dans le groupe XIENCE. La longueur moyenne de la lésion cible était de $13,3 \pm 7,6$ mm dans le groupe ORSIRO et de $13,2 \pm 7,7$ mm dans le groupe XIENCE.

Des différences statistiques significatives apparaissaient entre le groupe ORSIRO et XIENCE concernant le nombre de stents implantés par patient ($1,3 \pm 0,7$ vs $1,5 \pm 0,9$, $p=0,0098$), les patients avec chevauchement de stents (9% (83/884) vs 15% (67/448), $p=0,0098$) et la longueur totale de stent implanté ($26,8 \pm 14,7$ mm vs $29,5 \pm 17,5$ mm, $p=0,0056$).

A 1 an :

Groupe ORSIRO : 48 patients ont été censurés (24 n'ayant pas réalisé leur suivi à 1 an, 10 retraits de consentement, 6 perdus de vue, 7 décès et 1 sortie d'étude pour autre raisons)
Groupe XIENCE : 29 patients ont été censurés (14 n'ayant pas réalisé leur suivi à 1 an, 7 retraits de consentement, 2 perdus de vue et 6 décès).

L'analyse du critère de jugement principal à 1 an est présentée dans le tableau 6 ci-dessous :

TLF (échec de revascularisation de la lésion cible), % (n)	ORSIRO N=884	XIENCE N=450	p
	6% (52/833)	10% (41/427)	IC95% [-6,84 ; -0,29] $p=0,0399$

L'analyse poolée par approche bayésienne des données réunies des 3 essais randomisés montre une probabilité postérieure bayésienne de non infériorité de 100% (différence de taux de TLF = -2,6%, IC95% [-5,5-0,1] avec un taux de TLF = 6,3% IC95% [4,9-7,9] pour ORSIRO et un taux de TLF = 8,9% IC95% [6,7-11,4] pour XIENCE).

A 2 ans :

TLF (échec de revascularisation de la lésion cible), % (n)	ORSIRO N=884	XIENCE N=450	Différence
	7,5% (62/823)	11,9% (49/413)	-4,33 [-8.16-0.91]

¹⁵ Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzensbichler B, Slagboom T *et al.* Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Feb ; 8 :e001441

¹⁶ Saito S. 1st European DES in Japan: Orsiro with ultra thin strut shows excellent data in clinical studies and bench test. 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society; Kanazawa, Japan; March 17–19, 2017.

Les résultats sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe 1.

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Les données transmises par le demandeur font état de plus de [REDACTED] unités vendues en Europe entre 2013 et 2017.

Sur cette même période, les événements de matériovigilance en Europe (y compris la France) sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Pays	Nombre de déclarations de matériovigilance	2013-2017
Europe	Délogement du stent	93
	Délogement du stent en dehors du patient	1
	Séparation du ballon	1
	Obstruction de l'hypotube	4
	Ballon ne pouvant pas être dégonflé	2
	Thromboses de stent	2
	Fractures du dispositif	4
	Matériau auxiliaire utilisé pendant la fabrication du dispositif et non retiré	1
	Décollement du revêtement hydrophile	1
	Micro trou dans le ballon	3
	Evènement non identifié	1
	Délogement du stent dans le cathéter	1
	Force radiale du stent insuffisante	1
	Déplacement du stent	2
	Fissure à l'orifice luer sans fuite	
	Fracture de l'hypotube en dehors du patient	1
	Déformation du stent	1

Au total, par rapport à la précédente évaluation, ont été fournis les résultats actualisés à 5 ans de deux études randomisées contrôlées BIOFLOW II et BIOSCIENCE ainsi que les résultats à 2 ans de l'étude randomisée contrôlée BIOFLOW V. Ces nouvelles données ne sont pas de nature à remettre en cause l'intérêt du stent ORSIRO.

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 2016¹⁷.

• *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

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/fiche_pertinence_angioplastie.pdf Saint Denis la Plaine: HAS; 2016.

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 terme 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+).¹

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁸, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 1er 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

¹⁸ L'équipe médico-chirurgicale doit alors comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste.

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 ORSIRO a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- lésions *de novo* d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations dans 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 ;
 - la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;
 - l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
 - la 1ère resténose intrastent clinique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le stent ORSIRO 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 comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 décès.

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 femmes.

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.

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 cas⁶.

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁹ 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 NorStent^{Erreur ! Signet non défini.} 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 ORSIRO 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 ORSIRO a un intérêt de santé publique.

¹⁹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr>

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour l'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) ;
- Sténose du tronc commun 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 comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

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 ORSIRO 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. COMPARETEURS 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

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018 ne rapporte pas de différence 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 2016²⁰. Compte tenu du nombre moyen implantés de 1,53/patient⁶, la population cible des stents actifs serait de l'ordre de 160 000 patients/an. En 2017, les données du PMSI rapportaient 274 441 stents actifs implantés, soit une population cible de 179 000 patients. 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 ORSIRO peut être estimée à 179 000 patients par an, en légère augmentation depuis 2016 (extrapolation à partir des données SCANSANTE).

²⁰ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2016. <http://www.scansante.fr/application/synthese-dmi-mo-sus>

Référence	Etude BIOFLOW V Doros G, Massaro JM, Kandzari DE, Waksman R, Koolen JJ, Cutlip DE <i>et al.</i> Rationale of a novel study design for the BIOFLOW V study, a prospective, randomized multicenter study to assess the safety and efficacy of the Orsiro sirolimus-eluting coronary stent system using a Bayesian approach. <i>Am Heart J.</i> 2017 Nov;193:35-45 Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, <i>et al.</i> Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. <i>Lancet</i> 2017;390(10105):1843-52. Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, Massaro JJ, Garcia-Garcia HM, Bennett J <i>et al.</i> Ultrathin Bioresorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents After Myocardial Infarction. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2018 Dec 25;72(25):3287-3297.
Type de l'étude	Etude de non infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2 :1) en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusion entre le 8 mai 2015 et le 31 mars 2016 Durée de suivi : 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du stent ORSIRO enrobé de sirolimus comparé au stent XIENCE enrobé d'évérolimus chez les patients nécessitant une intervention percutanée coronarienne.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> -Patients ≥ 18 ans -Ischémie cardiaque, angor stable ou instable ou ischémie silencieuse documentée nécessitant l'implantation d'un stent sur au maximum 3 lésions <i>de novo</i> ou resténotiques sur au plus 2 vaisseaux cibles séparés ; -Longueur de lésion ≤ 36mm et diamètre du vaisseau de référence compris entre 2,25 et 4 mm ; -Lésion cible avec sténose ≥ 50% et <100% (par estimation visuelle) et flux TIMI >1. <u>Critères de non inclusion :</u> - Occlusion chronique totale (100% de sténose) - Lésion sur le tronc commun gauche - Lésion cible sur une branche collatérale > 2 mm - Lésion cible sur greffon veineux ou artériel - Resténose intra-stent de stent actif ou de stent nu - Tortuosité/calcifiction sévère - SCA ST+ de moins de 72h - Fraction d'éjection ventriculaire ≤ 30% - Thrombose de stent - Clairance de la créatinine < 30 mL/min - Antécédents d'angioplastie du vaisseau cible dans les 9 mois avant la procédure - Antécédents d'AVC ou d'AI dans les 6 mois avant la procédure - Bithérapie anti-agrégante plaquettaire contre-indiquée - FEVG<30% - Défaillance rénale - Espérance de vie < 1 an - Traitement immunosupresseur - Participation à une autre étude

	- Grossesse, allaitement - Allergie aux produits de contraste
Cadre et lieu de l'étude	90 centres dans 13 pays (Australie, Belgique, Canada, Danemark, Allemagne, Hongrie, Israël, Pays Bas, Nouvelle-Zélande, Corée du Sud, Espagne, Suisse et USA)
Produits étudiés	Orsiro : stent à polymère biodégradable enrobé de sirolimus. Diamètres de stent : 2,25 à 4 mm et longueurs de stent : 9 à 40 mm. Xience : stent à polymère non érodable enrobé d'évérolimus. Diamètres de stent : 2,25 à 4 mm et longueurs de stent : 8 à 38 mm.
Critère de jugement principal	<u>Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible</u> (TLF : target lesion failure) évalué à 1 an, critère composite comprenant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible ou la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ;
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Critères cliniques</u> évalués à 1 mois, 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans : -Décès -Infarctus du myocarde (IDM) selon la définition Academic Research Consortium^{21, 22}, -Décès cardiaques ou IDM -Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF) -Evènements cardiaques MACE (décès cardiaques, IDM ou TLR cliniquement documenté) - Echec de revascularisation du vaisseau cible (TVF) regroupant : décès toutes causes, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation du vaisseau cliniquement documentée) -Critères individuels des critères cliniques composites -Thromboses de stent certaines ou probables selon la définition de l'Academic Research Consortium <u>Critères procéduraux</u> : -Taux de succès du dispositif : sténose résiduelle < 30% de la lésion cible après utilisation du stent alloué ; -Taux de succès de la lésion : sténose résiduelle < 30% de la lésion cible quel que soit la technique d'angioplastie utilisée ; -Taux de succès de la procédure : sténose résiduelle < 30% de la lésion cible après utilisation du stent alloué sans taux de MACE
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 1200 patients (ratio 2 :1 Orsiro vs Xience) dont 800 dans le groupe Orsiro vs 400 dans le groupe Xience pour atteindre une puissance de 89%, avec un taux de TLF de 7% dans les 2 groupes et une erreur unilatérale de type I à 0,025. En supposant un taux d'attrition de 10%, une taille d'échantillon totale de 1334 patients a été retenue. La marge de non infériorité fixée était de 3,85%.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 2 :1 (Orsiro vs Xience Prime)
Méthode d'analyse des résultats	Les variables continues sont exprimées sous la forme de moyenne ± écart-type. Les variables catégorielles sont décrites sous forme de nombre et de pourcentage. <u>Caractéristiques initiales</u> : Comparaisons par test de Fisher ou test de Student <u>Analyse du critère principal</u> : Analyse en intention de traiter et en per protocol

²¹ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al, for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007; 115: 2344–51.

²² Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, Kint PP, et al. Myocardial Infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. EuroIntervention 2010; 5: 871–74.

	<u>Analyse des critères secondaires :</u> Analyse en intention de traiter, en per protocol et sur la population modifiée en ITT Analyses de sensibilité réalisées dans la population en ITT Test de non infériorité sur le critère de jugement principal (TLF) avec une méthode bayésienne à modèles hiérarchiques réunissant les données de BIOFLOW V avec celles de 2 autres essais randomisés similaires : BIOFLOW II (n=452) et BIOFLOW IV (n=579). La non infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE est démontrée si la probabilité postérieure bayésienne est > 97,5%. Les analyses bayésiennes sont effectuées à l'aide du logiciel OpenBUGS (version 3.23). Seuls les patients issus de l'étude BIOFLOW II (418/458) et BIOFLOW IV (530/579) répondant aux critères cliniques et angiographiques de l'étude BIOFLOW V et avec un suivi suffisant ont été inclus dans l'analyse en ITT. Les autres analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4). Analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier avec comparaison par un test du log rank. Significativité p<0,05 <u>Analyses en sous-groupes prévues au protocole sur le critère de jugement principal (TLF) :</u> diabète, longueur des lésions, syndrome coronarien aigu, diamètre des vaisseaux, sexe.																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	1334 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude dont 884 patients (ITT) dans le groupe ORSIRO et 450 patients (ITT) dans le groupe XIENCE.																														
Durée du suivi	Suivi à 30 jours, 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans Dans le groupe ORSIRO : 48 patients n'ont pas complété leur visite de suivi à 1 an (24 n'ayant pas réalisé leur suivi à 1 an, 10 retraits de consentement, 6 perdus de vue, 7 décès et 1 sortie d'étude pour autre raison) Dans le groupe XIENCE : 29 patients n'ont pas complété leur visite de suivi à 1 an (14 n'ayant pas réalisé leur suivi à 1 an, 7 retraits de consentement, 62 perdus de vue et 6 décès).																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<u>Caractéristiques des patients :</u> <table><tr><th></th><th>Orsiro N=884</th><th>Xience N=450</th></tr><tr><td>Age</td><td>64,5 ± 10,3</td><td>64,6 ± 10,7</td></tr><tr><td>Genre féminin</td><td>25% (224/884)</td><td>27% (122/450)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>80% (696/873)</td><td>80% (354/440)</td></tr><tr><td>Hyperlipidémie</td><td>79% (695/881)</td><td>82% (370/449)</td></tr><tr><td>Diabète mellitus</td><td>34% (300/883)</td><td>37% (166/449)</td></tr><tr><td>Antécédent d'IDM</td><td>27% (238/869)</td><td>26% (115/444)</td></tr><tr><td>Antécédent d'AVC ou d'AIT</td><td>6% (49/884)</td><td>4% (20/448)</td></tr><tr><td>Pathologie rénale</td><td>8% (70/883)</td><td>8% (34/450)</td></tr><tr><td>Antécédent de revascularisation coronarienne</td><td>41%(360/877)</td><td>37%(165/445)</td></tr></table>		Orsiro N=884	Xience N=450	Age	64,5 ± 10,3	64,6 ± 10,7	Genre féminin	25% (224/884)	27% (122/450)	Hypertension	80% (696/873)	80% (354/440)	Hyperlipidémie	79% (695/881)	82% (370/449)	Diabète mellitus	34% (300/883)	37% (166/449)	Antécédent d'IDM	27% (238/869)	26% (115/444)	Antécédent d'AVC ou d'AIT	6% (49/884)	4% (20/448)	Pathologie rénale	8% (70/883)	8% (34/450)	Antécédent de revascularisation coronarienne	41%(360/877)	37%(165/445)
	Orsiro N=884	Xience N=450																													
Age	64,5 ± 10,3	64,6 ± 10,7																													
Genre féminin	25% (224/884)	27% (122/450)																													
Hypertension	80% (696/873)	80% (354/440)																													
Hyperlipidémie	79% (695/881)	82% (370/449)																													
Diabète mellitus	34% (300/883)	37% (166/449)																													
Antécédent d'IDM	27% (238/869)	26% (115/444)																													
Antécédent d'AVC ou d'AIT	6% (49/884)	4% (20/448)																													
Pathologie rénale	8% (70/883)	8% (34/450)																													
Antécédent de revascularisation coronarienne	41%(360/877)	37%(165/445)																													

Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	37%(323/877)	33%(147/445)
Antécédent de pontage	7% (62/877)	5%(23/445)
Tabagisme actif	24%(209/884)	23%(102/450)
Tableau clinique		
Ischémie silencieuse documentée	12% (109/884)	14% (61/449)
Angor stable	48%(428/884)	47%(213/449)
Angor instable	39%(347/884)	39%(175/449)
SCA	51%(454/884)	50%(223/450)

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart type ou % (n)

Caractéristiques lésionnelles :

	Orsiro N=884 patients N=1111 lésions	Xience N=450 patients N=589 lésions
Localisation du vaisseau cible		
Descendante gauche antérieure	41% (431/1051)	41%(231/561)
Circonflexe gauche	27%(279/1051)	26%(146/561)
Droite	32%(341/1051)	33%(184/561)
Complexité angiographique		
Diamètre du vaisseau de référence (mm)	2,6 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,6
Longueur de la lésion (mm)	13,3 $\pm$ 7,6	13,2 $\pm$ 7,7
Lésions de bifurcation	15%(156/1051)	15%(84/561)
Thrombus	1%(11/1051)	1%(5/561)
Calcification modérée ou sévère	24%(252/1051)	27%(150/561)
Tortuosité des vaisseaux modérée ou sévère	59%(618/1051)	61%(345/561)
ACC-AHA classe B2 ou C	73% (763/1051)	76% (426/561)

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart type ou % (n)

Traitement antiagrégant plaquettaire prévu 6 mois.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

A 1 an :

	Orsiro N=884	Xience N=450	p
Echec de revascularisation de la lésion cible (TLF)	6% (52/833)	10% (41/427)	p=0,04 0,1%<3,85% HR=0,64 [0,42-0,96]

La probabilité postérieure bayésienne de non infériorité était de 100% avec une différence de TLF estimée entre les 2 groupes de -2,6% [5,5-0,1].

Dans une analyse post-hoc, la probabilité postérieure bayésienne de supériorité était de 96,9% sur le critère de jugement principal.

	Des analyses multivariées (avec ajustement sur la longueur de stent, le nombre de stent, et le chevauchement de stent) ont montré des résultats similaires.		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Résultats procéduraux :</u>		
		Orsiro N=884	Xience N=450
	Nombre de lésions	1111	589
	Nombre de stent		
	Par patient	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,9
	Par lésion	1,07 ± 0,3	1,13 ± 0,4
	Par vaisseau cible	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,6
	Patients avec chevauchement de stents	9%(83/884)	15%(67/448)
	Longueur du stent (mm)	26,8 ± 14,7	29,5 ± 17,5
	Succès de la lésion	100% (1102/1107)	99%(579/583)
	Succès du dispositif	98%(1082/1107)	97%(566/583)
	Succès de la procédure	94%(827/881)	90%(401/445)
	Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± écart type ou % (n)		
	<u>Résultats cliniques à 30 jours :</u>		
		Orsiro N=884	Xience N=450
	Décès	<1% (1/879)	<1% (1/448)
	IDM	4% (38/878)	7% (31/448)
	Thromboses de stent	<1% (3/878)	<1% (1/448)
	TLF	4% (37/879)	7% (32/448)
	TVF	4% (38/879)	7% (32/448)
	MACE	4% (39/879)	7% (32/448)
	Les valeurs sont présentées sous forme de % (n)		
	<u>Résultats cliniques à 1 an</u>		
		Orsiro N=884	Xience N=450
	TLF	6% (52/833)	10% (41/427)
	• Décès de causes cardiaques	<1% (1/831)	1% (3/425)
	• IDM lié au vaisseau cible	5% (39/831)	8% (35/424)
	• TLR cliniquement documenté	2% (17/832)	2% (10/422)
	Décès toutes causes	1% (7/837)	1% (6/428)
	IDM	5% (41/832)	9% (37/425)
	Décès cardiaques ou IDM	5% (42/833)	9% (39/427)
	Evènements cardiaques	7% (59/839)	10% (44/429)
	TVF	7% (60/834)	11% (45/427)

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

• Décès de causes cardiaques	<1% (1/831)	1% (3/425)	NS
• IDM lié au vaisseau cible	5% (39/831)	8% (35/424)	<0,02
• TVR cliniquement documenté	3%(27/833)	4%(15/422)	NS
Thromboses de stent certaines ou probables	<1% (4/831)	1% (3/422)	NS
• Probables	0	0	NS
• Certaines	<1% (4/831)	1% (3/422)	NS

Les valeurs sont présentées sous forme de % (n)

Les hémorragies majeures et les AVC ne sont pas renseignés.

Résultats cliniques à 2 ans

	Orsiro N=884	Xience N=450	Différence, % [IC95%]
TLF	7,5% (62/823)	11,9% (49/413)	-4,33 [-1.21–1.01]
• Décès de causes cardiaques	0,6% (5/817)	0,5% (2/407)	0,12 [-1.21–1.01]
• IDM lié avec le vaisseau cible	5,3% (43/816)	9,5% (39/410)	-4,24 [-7.73–1.21]
• TLR cliniquement documenté	2,6% (21/816)	4,9% (20/407)	-2,34 [-5.04–0.17]
Décès toutes causes	1,9% (16/828)	2,2% (9/414)	-0,24 [-2.29–1.32]
Décès cardiaques ou IDM	7% (58/823)	10,4% (43/412)	-3,39 [-7.06–0.14]
TVF	8,7% (72/823)	13,8% (57/414)	-5,02 [-9.07–1.35]
TVR cliniquement documenté	4,4% (36/816)	7,6% (31/409)	-3,17 [-6.38–0.44]
Thromboses de stent	0,5% (4/814)	1,2% (5/406)	-0,74 [-2.39–0.30]
• Probables	0	0	0 [-0.94–0.47]
• Certaines	0,5% (4/814)	1,2% (5/406)	-0,74 [-2.39–0.30]

Les valeurs sont présentées sous forme de % (n)

Les analyses réalisées dans les 5 sous-groupes montraient des résultats comparables avec la population totale de l'étude à 1 an et à 2 ans de suivi.

Effets indésirables

Les événements indésirables sont décrits ci-dessus.