

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 13/04/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 13/04/2021.

CONCLUSIONS

COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobé 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 3)

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 co-morbidités associées) ;
- **Occlusion coronaire totale** de plus de 72h ;
- **Sténose du tronc commun non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- **Resténose intrastent clinique** (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

Service Attendu
(SA) :

Suffisant

Comparateurs retenus :	Dans le rapport d'évaluation technologiques sur les endoprothèses coronaires de 2018, la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 septembre 2024 (date de fin de de prise en charge de COROFLEX ISAR NEO)

Donnée analysée :	L'étude Krackhardt F <i>et al</i> a été analysée. Il s'agit d'une étude observationnelle, issue des registres en vie réelle à grande échelle ISAR 2000 et ISAR 2000 étendu, incluant 7243 patients tout venant et ayant pour objectif d'étudier en vie réelle les conditions d'utilisation de COROFLEX ISAR NEO.
-------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Le nombre 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
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent COROFLEX ISAR NEO. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible susceptible de recevoir le stent COROFLEX ISAR NEO peut être estimée à 202 000 patients par an en 2019. La

population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) sur la liste des produits et prestations prévues à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). Cette demande est une extension des indications aux situations particulières pour la prise en charge des stents actifs dans la sténose du tronc commun non protégé et la resténose intrastent clinique, définies par la CNEDIMTS dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018¹.

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 (mm)							
		9	12	16	19	24	28	32	38
Diamètre du stent (mm)	2,25	5028911	5028918	5028925	5028932	5028939	5028946	5028953	5028960
	2,5	5028912	5028919	5028926	5028933	5028940	5028947	5028954	5028961
	2,75	5028913	5028920	5028927	5028934	5028941	5028948	5028955	5028962
	3,0	5028914	5028921	5028928	5028935	5028942	5028949	5028956	5028963
	3,5	5028915	5028922	5028929	5028936	5028943	5028950	5028957	5028964
	4,0	5028916	5028923	5028930	5028937	5028944	5028951	5028959	5028965

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

Dans les 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 :

- **Sténose du tronc commun non protégé** dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités 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

- **Resténose intrastent clinique** (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une **nouvelle** revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents coronaires actifs déjà pris en charge dans la LPPR et la liste en sus.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

COROFLEX ISAR NEO a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 13 juin 2017². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 10/10/2017 (Journal Officiel du 13/10/2017). Lors de la dernière évaluation datant du 12 mars 2019⁴, la Commission avait octroyé un SA suffisant 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).

► 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.

La date de fin de prise en charge est fixée au 15 septembre 2024.

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.

² 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/CEPP5326_COROFLEX%20ISAR%20NEO%205326_avis%20du%2013%20juin%202017_occultations.pdf

³ 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]

⁴ Avis de la Commission du 12/03/2019 relatif à COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5739_COROFLEX%20ISAR%20NEO_12_mars_2019_\(5739\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5739_COROFLEX%20ISAR%20NEO_12_mars_2019_(5739)_avis_occultation.pdf)

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'événements 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 événements 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 re-endothélialisées 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 restaurer la perméabilité vasculaire et à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés⁵, deux décrets⁶ et une circulaire de la DGOS⁷ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

Les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés à la Classification commune des actes médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021) sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

⁵ Arrêté 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.

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.

⁶ 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.

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.

⁷ 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.

DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

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 précédent avis du 12/03/2019, la Commission s'était prononcée sur un SR suffisant et un ASR de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues 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.

Les données, non spécifiques, analysées étaient :

- Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018¹, dans lequel la Commission avait 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 montraient 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 *et al.*⁸ 2018 : il s'agissait 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 de 2877 soit 3,6% des patients de la cohorte qui ont été traités pour des lésions d'occlusion totale chronique (*de novo* ou resténotiques) soit 127 lésions d'occlusion totale chronique au total.

⁸ 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.

04.1.1.2. NOUVELLE DONNÉE SPECIFIQUE

Une nouvelle étude spécifique a été fournie et analysée.

L'étude Krackhardt F *et al*⁹ est une étude observationnelle ayant pour objectif d'étudier en vie réelle les conditions d'utilisation de COROFLEX ISAR NEO.

Elle est issue du registre en vie réelle à grande échelle ISAR 2000¹⁰ et ISAR 2000 étendu¹¹ de patients tout venant.

Les critères de sélection étaient les suivants :

- Patients adultes avec à la fois un syndrome coronaire stable et une preuve objective d'ischémie
- Patients avec un syndrome coronaire aigu

La pose de stent était autorisée dans les lésions *de novo* ou les resténoses d'une ou plusieurs lésions dans des vaisseaux de diamètre de référence compris entre 2 mm et 4 mm maximum.

Les principaux critères de non-inclusion, issus des registres, étaient :

- Occlusion complète du vaisseau de traitement
- Sténose gravement calcifiée
- Choc cardiogénique
- Risque de thrombus intraluminal
- Diathèse hémorragique ou autre trouble tel qu'une ulcération gastro-intestinale ou des troubles de la circulation cérébrale restreignant l'utilisation d'un traitement par inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et d'un traitement anticoagulant
- Chirurgie peu de temps après un infarctus du myocarde avec des indications de thrombus ou un trouble de la circulation coronaire
- Lésions contre-indiquées à ACTP ou autres techniques d'intervention
- Patients avec une fraction d'éjection <30%
- Diamètre de référence vasculaire <2,00 mm
- Traitement de la tige gauche (première section de l'artère coronaire gauche)
- Indication pour un pontage

L'étude a eu lieu dans 82 centres dont 43 centres européens et 39 asiatiques.

Les dispositifs utilisés étaient COROFLEX ISAR et COROFLEX ISAR NEO.

Le critère de jugement principal était le taux de revascularisation de la lésion cible TLR à 9-12 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le taux d'infarctus du myocarde
- Le taux de décès toutes causes
- Le taux d'évènements indésirables cardiaques majeurs (MACE) incluant le taux de TLR, les infarctus du myocarde et les décès toutes causes à 9-12 mois.

Afin d'estimer le nombre de sujets nécessaires, une estimation des valeurs du TLR d'un groupe contrôle a été réalisée à partir des données publiées¹² d'autres stents actifs à libération de sirolimus.

⁹ Krackhardt F, Koëka V, Waliszewski M, Todgek P, Janek B, Trenéan M *et al*, Unrestricted use of polymer-free sirolimus eluting stents in routine clinical practice. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(8):e19119.

¹⁰ Krackhardt F, Koëka V, Waliszewski M, Utech A, Lustermaann M, Hudec M *et al*. Polymer free sirolimus eluting stents in a large scale all comers population. *Open Heart*. 2017 : 1-10

¹¹ Registre actif. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02905214

L'hypothèse de non-infériorité était démontrée sur la base d'un taux de TLR de 3% dans le groupe contrôle (littérature) et de 2,5 % dans le groupe COROFLEX ISAR / COROFLEX ISAR NEO pour l'ensemble des patients tout venant.

Sur la base d'un taux de suivi de 85%, un recrutement de 2 195 patients minimum était nécessaire.

Deux sous-groupes de patients « tronc commun non protégé » et « resténose intra-stent ISR » ont été définis *a priori*.

Au total, 7 243 patients ont eu une pose de stent coronaire enrobé de sirolimus entre novembre 2014 et décembre 2017 et 6 420 patients (88,6%) ont eu un suivi et ont été inclus dans cette étude.

Dans l'indication du tronc commun non protégé, 208 patients sur les 271 ont été inclus dans cette étude et dans l'indication de la resténose intra-stent, 202 patients sur les 253 ont été inclus.

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

	N=7 243
Age, (années)	66.4±11.3
Hommes	5 365 (74.1%)
Diabète	2 700 (37.3%)
Hypertension	5 027 (69.4%)
Insuffisance rénale	455 (6.3%)
Patients dialysés	87 (1.2%)
STEMI	1 311 (18.1%)
NSTEMI	1 784 (24.6%)
Région	
Europe	5 600 (77.3%)
Asie	1 643 (22.7%)

STEMI : Syndrome coronarien aigu avec élévation sus-décalage du segment ST
NSTEMI : Syndrome coronarien aigu sans élévation sus-décalage du segment ST

Les données cliniques durant l'hospitalisation sont décrites dans le tableau suivant :

	N= 7243
Jours avant la sortie de l'ETS	4.6±21.5
MACE durant l'hospitalisation	103 (1.6%)
TLR durant l'hospitalisation	60 (0.9%)
Revasculairisation par PTCA	46 (0.7%)

¹² Krackhardt, F., Kočka, V., Waliszewski, M., Toušek, P., Janek, B., Trenčan, M., Krajči, P., Lozano, F., Roman, K. G., Otaegui, I., Del Blanco, B. G., Del Olmo, V. V., Nofrerías, E. F., Wachowiak, L., Heang, T. M., Ahn, T. H., Jeong, M. H., Jung, B. C., Han, K. R., Piot, C., ... Leschke, M. (2020). Unrestricted use of polymer-free sirolimus eluting stents in routine clinical practice. *Medicine*, 99(8), e19119. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019119>

Revascularisation par pontage	14 (0.2%)
Infarctus du myocarde IM durant l'hospitalisation	44 (0.7%)
Décès cardiaque durant l'hospitalisation	47 (0.7%)

La durée de suivi moyen était de 9,4 mois.

3 818 patients (59,4 %) ont reçu une bithérapie antiagrégante plaquettaire pendant 12 mois et pour 964 patients (15%) les données relatives aux durées de traitement antiagrégant sont manquantes.

Concernant les résultats du critère de jugement principal :

- Sur les 7 243 patients tout venant du registre, 6 420 ont eu un suivi à long terme et le taux de TLR était de 2,2% (141 patients).
- Dans le sous-groupe « resténose intra-stent ISR », 202 patients sur 253 ont eu un suivi à long terme et le taux de TLR était de 4% (8 patients).
- Dans le sous-groupe « tronc commun non protégé », 208 patients sur 271 ont eu un suivi à long terme et le taux de TLR était de 5,3% (11 patients).

Les autres résultats des critères de jugement sont repris dans le tableau suivant :

	Tous les patients	Resténose intra-stent	Tronc commun
Nombre de patients	7 243	253	271
Patients avec un suivi à long terme ou événement précoce	6 420	202	208
Taux de MACE (cumul) (TLR+décès+IM)	280 (4.4%)	13 (6,4%)	14 (6.7%)
Infarctus du myocarde (cumul)	95 (1.5%)	2%	1%
Décès ttes causes (cumul)	102 (1.6%)	1.5%	7(3.4%)
Thrombose de stent définie /probable	43 (0.7%)	1%	1.4%
Thrombose de stent aiguë, <24h	19 (0.3%)	NR	NR
Thrombose de stent subaiguë, 1–30 j	3 (>0.1%)	NR	NR
Thrombose de stent tardive ≥30 j	21 (0.3%)	NR	NR
Complications hémorragiques			
Mineures	173 (1.6%)	NR	NR
Majeures	32 (0.5%)		

NR : non renseigné

Commentaires :

Il s'agit d'une étude observationnelle issue des données de deux registres post commercialisation de patients tout venant. Deux sous-groupes « tronc commun non protégé » et « resténose intra stent ISR » ont été définis à priori. Les caractéristiques spécifiques des patients de ces sous-groupes à l'inclusion ne sont pas décrites et certaines valeurs absolues des résultats cliniques sont manquantes. La répartition d'utilisation des stents COROFLEX ISAR et COROFLEX ISAR NEO n'est pas précisée. Dans les indications « tronc commun non protégé » et « resténose intra stent », les taux de TLR sont respectivement de 5,3% et 4%. Les taux de MACE et mortalité toutes causes sont de 6,7%

et 3,4% respectivement pour le sous-groupe « tronc commun non protégé » ; pour le sous-groupe « resténose intra-stent », ils sont de 6,4% et 1,5%.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

cf paragraphe 04.1.1.2. Nouvelle donnée spécifique

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées au niveau français pour COROFLEX ISAR NEO concernent la période couvrant 2019 : les occurrences relevées concernent des ruptures de cathéter (n=2), une rupture de ballon à l'origine d'un décès (n=1), des mailles relevées à la suite d'un échec de passage (n=1).

Il n'y a pas eu d'évènement de matériovigilance au niveau européen et mondial.

Au final, une étude spécifique à COROFLEX ISAR NEO a été analysée. La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt de COROFLEX ISAR NEO dans le traitement de la sténose du tronc commun non protégé et la resténose intra-stent.

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 2016¹³.

- 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 comorbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndrome coronarien aigu (SCA)

- 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.

¹³ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS ; 2016. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/rapport_elaboration_fiche_pertinence_angioplastie.pdf

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

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

- SCA non ST+

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

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

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

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

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

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

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

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue

interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- Les lésions pluritronculaires 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). 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 intra-stent 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 :

- 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).

- certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale 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 ;*
- *Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;*
- *Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En conclusion, 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).

► **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 ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées) ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier 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. 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 personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁴.

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 femmes¹⁵.

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

¹⁴ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁵ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladiescardiovasculaires/Lescardiopathies-ischemiques>

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^{16, 17}.

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 cas¹⁸.

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 NorStent²⁰ 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 l'effet du stent enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR NEO sur la maladie coronaire qui est une maladie grave et fréquente, le stent COROFLEX ISAR NEO a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé estime que le Service Attendu 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 (LPPR dans la suite du document).

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS 2014

¹⁷ 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 Dicoma 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>

¹⁸ 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_endoprothesesstentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf

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

²⁰ 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 à375 :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 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 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par 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) coronaires publié en 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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREURS RETENUS

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

Les comparateurs retenus sont les **autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.**

06.2. NIVEAUX D'ASA

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.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription du stent COROFLEX ISAR NEO. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'au 15 septembre 2024 (date de fin de de prise en charge de COROFLEX ISAR NEO).

09 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autres part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019²¹.

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population cible estimée
2016	245 245	160 000
2017	274 441	179 000
2018	289 545	189 000
2019	309 223	202 000

²¹ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. <https://www.scansante.fr/>

Compte tenu du nombre moyen de stents implantés de 1,53 /patient²², la population cible des stents actifs serait estimée à 202 000 patients/an, en constante augmentation depuis 2016. 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 202 000 patients par an en 2019. La population cible est en constante évolution depuis 2016 avec une augmentation de 26,3%.

²² 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.