

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****ORSIRO MISSION**

Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement)

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 2 mai 2023

Faisant suite à l'examen du 18 avril 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 2 mai 2023.

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)

Fabricant : BIOTRONIK AG (Suisse)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions de novo d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). Situations particulières : Après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ; – Sténose de 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 du site lésionnel.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V

Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	15/08/2025
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission d'inscription à la LPPR du 16/06/2020, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Deux recommandations professionnelles (Européenne de 2018 et américaine de 2021). Données spécifiques : – Les résultats publiés à 2 ans de l'étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, de supériorité dont l'objectif principal était de comparer la sécurité et l'efficacité du stent ORSIRO aux stents de la gamme XIENCE chez 1300 patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (STEMI) sur le critère de jugement principal, le TLF ou l'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois. Les résultats publiés d'un sous-groupe de BIOSTEMI (lésions multi vaisseaux) prévu au protocole sont également fournis. – Les résultats publiés à 3 ans et 5 ans de l'étude BIOFLOW V multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients avec une insuffisance coronaire dans toutes les situations de la maladie sur le critère de jugement principal, le TLF ou l'échec de revascularisation de la lésion cible évalué à 12 mois. – La méta-analyse de Iglesias et al. de 2021 réalisée au niveau étude dont l'objectif était de comparer les différences d'effet entre des stents à élution de principe actif à mailles ultrafines de dernière génération par rapport à des stents à mailles plus épaisses de seconde génération chez les patients atteints de syndromes coronariens chroniques (SCC) et de syndromes coronariens aigus (SCA) sur le TLF à 1 an. – La méta-analyse de Taglieri et al. de 2020 en réseau dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des stents à élution de principe actif sur le critère de jugement principal, le TLF à 1 an ou plus si disponible.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité

	Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ORSIRO MISSION est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études 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. 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 ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents coronaires actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir ORSIRO MISSION est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	28
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	29
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	30
5.1 Spécifications techniques minimales	30
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	30
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	31
6.1 Comparateurs retenus	31
6.2 Niveau d'ASA	31
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	32
8. Durée d'inscription proposée	32
9. Population cible	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur une revalorisation de l'ASA.

1.2 Modèles et références

Le stent ORSIRO MISSION existe en plusieurs longueurs et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

	Longueurs (mm)								
Ø (mm)	9	13	15	18	22	26	30	35	40
2.25	419101	419107	419113	419119	419125	419131	419137	419143	419149
2.50	419102	419108	419114	419120	419126	419132	419138	419144	419150
2.75	419103	419109	419115	419121	419127	419133	419139	419145	419151
3.00	419104	419110	419116	419122	419128	419134	419140	419146	419152
3.50	419105	419111	419117	419123	419129	419135	419141	419147	419153
4.00	419106	419112	419118	419124	419130	419136	419142	419148	419154

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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

Situation générale : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésions 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 des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo des 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 de 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 du site lésionnel.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents coronaires actifs de dernière génération déjà pris en charge.

1.4.3 ASA revendiquée

L'amélioration du service attendu revendiqué est de niveau IV (amélioration mineure) par rapport aux autres stents coronaires actifs de dernière génération déjà pris en charge.

2. Historique du remboursement

ORSIRO MISSION a été évalué pour la première fois par la Commission en 2020¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 28/07/2020 (Journal officiel du 30/07/2020).

Le stent ORSIRO, de génération précédente, a été évalué pour la première fois par la Commission en février 2014³. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 29/08/2014⁴ (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 2015⁵, 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. Les indications retenues sont décrites au paragraphe [4.1.1.1](#).

La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 18/07/2016⁶ (Journal officiel du 23/07/2016).

¹ **Avis de la commission du 16/06/2020 relatif à ORSIRO MISSION**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6191_ORSIRO%20MISSION_16_juin_2020_\(6191\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6191_ORSIRO%20MISSION_16_juin_2020_(6191)_avis.pdf)

² **Arrêté du 28/07/2020** relatif à l'inscription relatif à inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus ORSIRO MISSION 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 publié au Journal Officiel de la République Française 30 juillet 2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24/03/2023]

³ **Avis de la commission du 25/02/2014 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)

⁴ **Arrêté du 29/08/2014** 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

⁵ **Avis de la commission du 21/04/2015** 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)

⁶ **Arrêté du 29/08/2014** 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 publié au Journal Officiel de la République Française 03/09/2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/af-fichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029417561> [consulté le 24/03/2023]

En 2019⁷. La commission avait octroyé un service rendu suffisant à la demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la LPPR dans les indications définies dans le rapport d'évaluation technologique portant sur les endoprothèses (stents) coronaires de mai 2018⁸. La modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription fait suite à l'arrêté du 12/07/2019⁹ (Journal officiel du 16/07/2019).

La dernière évaluation d'ORSIRO date de **juin 2020**¹⁰. La commission avait octroyé un service attendu suffisant sans modification des conditions d'inscription sur la LPPR. Cette demande n'étant pas retenue par la Commission, sa traduction est sans objet.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Pays Bas.

3.2 Description

Le système d'endoprothèse coronaire ORSIRO MISSION se compose des quatre éléments suivants :

- La plate-forme métallique (alliage chrome-cobalt 605L) recouverte d'un enrobage de carbure de silicium amorphe (PROBIO) ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique (polymère biodégradable) qui recouvre toute la surface du stent ;
- Le sirolimus, molécule, associé à la matrice polymérique ; à la concentration de 140 µg/cm² de surface est libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté jusqu'à 12 à 14 semaines. Lorsque le polymère est totalement dégradé (durée rapportée entre 1 et 2 ans), seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.
- Un cathéter d'insertion du stent à échange rapide avec ballon de dilatation.

La plateforme présente 2 épaisseurs de maille différentes en fonction du diamètre :

- 60 µm pour les références de 2,25 à 3 mm de diamètre ;
- 80 µm pour les références de 3,5 à 4 mm de diamètre.

Le stent ORSIRO MISSION est une évolution du stent ORSIRO. ORSIRO MISSION se différencie du stent ORSIRO par son système de pose et son procédé de fabrication.

⁷ **Avis de la commission du 23/04/2019** relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5894_ORSIRO_23_avril_2019_\(5894\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5894_ORSIRO_23_avril_2019_(5894)_avis_occultation.pdf)

⁸ **Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires**. Saint-Denis La Plaine : HAS à mai 2018 <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 24/03/2023]

⁹ **Arrêté du 12/07/2019** portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription des endoprothèses coronaires (stent) enrobée de sirolimus ORSIRO de la société BIOTRONIK France inscrits 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 16/07/2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=WoY2pOUSEI70o-qfC5tJ-QR8rz2mDcUCfrk98qrSbWA=> [consulté le 24/03/2023]

¹⁰ **Avis de la commission du 16/06/2020** relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus. 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6191_ORSIRO%20MISSION_16_juin_2020_\(6191\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6191_ORSIRO%20MISSION_16_juin_2020_(6191)_avis.pdf) [consulté le 24/03/2023]

- Pour le système de pose : la principale différence concerne une modification du matériau de l'extrémité du cathéter d'insertion. Les autres modifications concernent le corps distal, l'extrémité du corps proximal, le diamètre du corps externe, le profil de franchissement et la pression nominale.
- Pour le procédé de fabrication : le procédé utilisé pour ORSIRO MISSION est un procédé thermique qui consiste à incruster le stent dans le ballonnet.

3.3 Fonctions assurées

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 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 MISSION qui comporte une substance anti-proliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une instruction DGOS¹¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

¹¹ **Arrêté du 16 mars 2022** fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique. Journal officiel du 18 mars 2022 [applicable au 1er juin 2023 et abrogeant l'arrêté du 14/04/2009] . https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ERwdPvRaFsOdbo8yE-mRwT9Fqnu3roL51X4_OGBPHBqY=

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/> [consulté le 11/03/2022]

Décret n°2022-380 du 16 mars 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie. Journal officiel du 18 mars 2022 [applicable au 1er juin 2023 et abrogeant le décret n°2009-409 du 14 avril 2009]. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ERwdPvRaFsOdbo8yEmRwT52zOEMPNS_I_Q0i6YubOel=

Décret n° 2022-382 du 16 mars 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Journal Officiel du 18 mars 2022 [applicable au 1er juin 2023 et abrogeant le décret n° 2009-410 du 14 avril 2009] . <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ERwdPvRaFsOdbo8yEmRwT4hwwMXPOPZNZ5JP4BnMJBZ4=>

Instruction DGOS/R3/2023/46 du 06/04/2023 relative à la mise en œuvre de la réforme de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Bulletin officiel santé – Protection sociale – Solidarités n°2023/7 du 17/04/2023.]

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 71¹² applicable au 03/12/2022).

Code CCAM	Libellé de l'acte
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDPF002	Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a examiné le stent ORSIRO MISSION en 2020 et à plusieurs reprises le stent ORSIRO (génération antérieure) entre 2014 et 2020 :

Concernant ORSIRO MISSION

Le 16 juin 2020¹, la Commission a attribué un service attendu suffisant au stent ORSIRO MISSION dans la même indication que ORSIRO, avec une ASA de niveau V par rapport à ORSIRO, sur la base des éléments des données non spécifiques analysées dans l'avis du 5 mai 2020 relatif au stent ORSIRO (version antérieure de ORSIRO MISSION) basé notamment sur 3 nouvelles études contrôlées randomisées : les études **BIOSTEMI**, **BIORESORT** et **BIOFLOW IV**.

Concernant ORSIRO

	Avis suffisant du 25 février 2014 ³
Nature de la demande	Inscription
Indication retenue	Lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives
Comparateurs retenus	stents de la gamme XIENCE

¹² CCAM_V71_03/12/2022. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V71.pdf

ASA	niveau V
Données analysées	– L'étude BIOFLOW II multicentrique contrôlé randomisé de non-infériorité a inclus à 1 an de suivi 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'évérolimus 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 fixé à 0,16 mm). Les résultats montraient une non-infériorité du stent ORSIRO comparé à XIENCE PRIME (p non-infériorité < 0,0001). – L'étude de cohorte BIOFLOW III en conditions réelles d'utilisation a inclus dans 43 centres 1 356 patients volontaires ayant une pathologie coronaire symptomatique et éligibles à la double anti-agrégation plaquettaire. Le suivi prévu de l'étude était de 5 ans. Sur les 1 291 (97,4%) des patients suivis à 1 an, les taux d'échec de revascularisation de la lésion cible, critère de jugement principal sont comparables à ceux rapportés dans l'essai BIOFLOW II. – L'étude pilote de faisabilité BIOFLOW I sur 30 patients

	Avis suffisant du 21 avril 2015 ⁵
Nature de la demande	Modification des conditions inscription pour l'extension des indications à certains cas particuliers d'insuffisance coronaire
Indications retenues	Lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives et certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale – certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives – sténose du tronc commun gauche non protégé – occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) – première resténose intrastent clinique de stent nu – première resténose intrastent clinique de stent actif
Comparateurs retenus	stents de la gamme XIENCE
ASA	niveau V
Données analysées	Données spécifiques : – L'essai BIOSCIENCE qui incluait dans 9 centres suisses, 2 119 patients tout venant avait pour objectif de démontrer la non-infériorité (avec une marge de non-infériorité de 3,5%) d'ORSIRO comparé à des stents à l'évérolimus avec polymère non biorésorbable. – L'étude observationnelle BIOFLOW III (analyse en sous-groupe) qui incluait en conditions réelles d'utilisation dans 43 centres, 1 356 patients 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.

	Avis suffisant du 23 avril 2019 ⁷
Nature de la demande	Renouvellement et les modifications des conditions d'inscription pour la mise en conformité des indications avec le rapport technologique d'évaluation des endoprothèses publié en mai 2018
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 ; – Sténose du tronc commun non protégé ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72h ; – Resténose intrastent clinique pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.
Comparateurs retenus	autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.
ASR	niveau V
Données analysées	Données non spécifiques : le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018, dans lequel la Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Données spécifiques : – 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 de novo ou resténotiques des artères coronaires natives. Le critère de jugement principal était le taux de TLF à 12 mois.
	Avis suffisant du 16 juin 2020 ¹⁰
Nature de la demande	Demande de modification des conditions d'inscription (niveau d'ASA)
Indication retenue	Idem 2019

Comparateurs retenus	autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues
ASA	Niveau V*
Données analysées	Données spécifiques : L'étude BIOSTEMI, multicentrique (10 centres en Suisse), contrôlée (ORSIRO versus XPEDITION/XIENCE ALPINE) randomisée de supériorité chez des patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (ou SCA STEMI) totalisant 1300 patients. Le critère de jugement principal était le TLF (taux d'échec de revascularisation de la lésion cible) à 12 mois ; L'étude BIORESORT à 1 an et ses résultats à 2 et à 3 ans qui était multicentrique (4 centres aux pays bas) contrôlée (ORSIRO et SYNERGY versus RESOLUTE INTEGRITY) randomisée, de non-infériorité totalisant 3514 patients. Le critère de jugement principal était le TVF (taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois ; L'étude BIOFLOW IV multicentrique, internationale, contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME et XPEDITION) randomisée de non-infériorité totalisant 575 patients. Le critère de jugement principal était le TVF (taux d'échec de revascularisation du vaisseau cible) à 12 mois ; Les résultats à 5 ans et en sous-groupe de l'étude BIOFLOW III qui était une étude observationnelle de cohorte multicentrique internationale sur 1356 patients et de son registre italien qui était une étude satellite de BIOFLOW III réalisée dans 18 centres en Italie sur 601 patients ; Les résultats dans 2 sous-groupes à 5 ans (petits vaisseaux et vaisseaux larges) de l'étude BIOSCIENCE qui était une étude contrôlée (ORSIRO versus XIENCE PRIME/XPEDITION) randomisée, de non-infériorité, en simple aveugle, menée dans 9 centres suisses sur 2129 patients.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les éléments de preuve non spécifiques (spécifiques à ORSIRO) fournis par le demandeur s'appuient sur :

4 nouvelles études publiées :

- Les résultats à 2 ans de l'étude **BIOSTEMI** et une analyse en sous-groupe de BIOSTEMI prévue au protocole. Ces publications sont retenues et décrites en suivant.
- Les résultats à 3 ans et 5 ans de l'étude **BIOFLOW V** ; Ces publications sont retenues et décrites en suivant.
- Les résultats à 12 mois de l'étude **SORT OUT X**, multicentrique (Danemark) contrôlée randomisée sur 3 146 patients dont l'objectif était de déterminer la non-infériorité en termes de TLF à 12 mois de ORSIRO stent à élution de sirolimus par rapport à COMBO STENT, stent à élution de sirolimus avec matrice biorésorbable recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CD34 dans une population de patients tout-venant. Cette étude n'est pas retenue car la Commission avait attribué un avis insuffisant à COMBO STENT¹³ et qu'elle n'avait pas pour objectif principal de montrer la supériorité de ORSIRO par rapport à COMBO STENT (étude non-infériorité).
- Les résultats à 3 ans de l'étude **BIODEGRADE**, multicentrique (Séoul, Corée), contrôlée, randomisée de non-infériorité sur 2 341 patients dont l'objectif était de comparer la performance à

¹³ Avis de la Commission du 02/07/2019 relatif à endoprothèse coronaire (stent) à libération de sirolimus (produit actif pharmacologiquement) avec matrice biorésorbable recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CD34. HAS; 2019

long terme (3 ans) sur le TLF du stent ORSIRO par rapport à BIOMATRIX. Cette étude n'est pas retenue en raison de l'épaisseur des mailles du comparateur BIOMATRIX (120 µm) qui est un stent d'ancienne génération dans cette gamme et qui a de plus, été radié de la LPPR.

- 2 méta-analyses publiées par Iglesias et al. 2021 et Taglieri et al. 2020 retenues et décrites en suivant.
- 2 recommandations professionnelles ont été ajoutées en complément : la recommandation européenne ESC/EACTS de 2018 sur la revascularisation du myocarde et la recommandation américaines ACC/AHA/SCAI de 2021 sur la revascularisation artérielle coronaire.

Par ailleurs les éléments de preuve fournis^{14,15,16,17,18,19} en lien avec le PROBIO, revêtement inactif recouvrant la plateforme, n'ont pas été retenus car il s'agit d'étude ou de rapport pré-clinique qui ne répondent pas aux critères définis dans le guide de dépôt et ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce revêtement chez le patient ou d'abstracts^{20,21}.

Études cliniques publiées

Étude 1 BIOSTEMI : Pilgrim et al. 2021²² (résultats à 2 ans)

Il s'agit des résultats à 2 ans de suivi et d'un sous-groupe de l'étude BIOSTEMI dont les résultats à 1 an étaient décrits dans l'avis du 16/06/2020¹⁰.

Pour rappel, BIOSTEMI est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, de supériorité qui totalisait 1300 patients inclus entre avril 2016 et mars 2018. L'objectif principal était de comparer la sécurité et l'efficacité du stent ORSIRO aux stents de la gamme XIENCE²³ chez des patients avec un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (STEMI) admis à l'hôpital pour une première angioplastie.

Le critère de jugement principal était le TLF ou l'échec de revascularisation de la lésion cible à 12 mois : critère composite associant décès cardiaque, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. Les critères secondaires avec une évaluation prévue à 2 ans incluaient notamment l'analyse du TLF, TVF (échec du vaisseau cible), des critères individuels des critères composites, des décès toutes causes et des thromboses de stent certaines ou probables.

¹⁴ Rzany A, Schaldach M. Smart Material Silicon Carbide: Reduced Activation of Cells and Proteins on a-SiC:H-coated Stainless Steel. Progress in Biomedical Research. 2001 ; 5 : 182-194.

¹⁵ Rzany A, Schaldach M. Physical properties of antithrombogenic materials - An electronic model of contact activation. Progress in Biomedical Research. 1999 ; 4 : 59-70.

¹⁶ Rzany A, Harder C, Schaldach M. Silicon carbide as an antithrombogenic stent coating: an example of a science-based development strategy. Progress in Biomedical Research. 2000 ; 5 :168-177.

¹⁷ Van Oeveren W. Reduced deposition of blood formed elements and brin onto amorphous silicon carbide coated stainless steel. Prog. Biomed. Res. 1999 ; 1(4) : 78-83

¹⁸ Hansi C, Arab A, Arhens I, Bode C, Hehrlein C et al. Differences of platelet adhesion and thrombus activation on amorphous silicon carbide, magnesium alloy, stainless steel, and cobalt chromium stent surfaces. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2009; 73 :488-496.

¹⁹ Rapport technique UB-621-08-017-B. Ion release from CoCr alloys. BIOTRONIK. 2008; 1-10

²⁰ Unverdorben M, Sippel B, degenhardt R, Sattler K, Fries R, Abt B et al. Comparison of a silicon carbide-coated stent versus a noncoated stent in human beings: The Tenax versus Nir Stent Study's long-term outcome. Am Heart J. 2003 ; 145 : e17. (Abstract)

²¹ Thyssen J et Menne T. Metal Allergys. A Review on Exposures, Penetration, Genetics, Prevalence, and Clinical Implications. Chem. Res. Toxicol. 2010 ; 23 : 309–318. (Abstract)

²² Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz D J, Moarof I et al. Biodegradable versus durable polymer drug-eluting stents from STEMI: Final 2 years outcomes of the BIOSTEMI trial. JACC. 2021 : 639-48.

²³ XIENCE XPEDITION/XIENCE ALPINE

L'analyse statistique à 2 ans de BIOSTEMI était basée, comme pour l'analyse à 1 an, sur une méthode bayésienne avec un « prior informatif » intégrant les données historiques de l'étude BIOSCIENCE issues de 407 patients avec un STEMI aigu. La supériorité de l'ORSIRO vs XIENCE était jugée comme atteinte si la probabilité bayésienne a posteriori du RR était plus petite que 1 et supérieure à 0,975.

Des analyses en sous-groupe sur l'absence ou la présence de diabète et maladie multi vaisseaux étaient prévues.

– Résultats

Au total, 1300 patients (1623 lésions) ont été inclus dans l'étude dont 649 (816 lésions) dans le groupe ORSIRO vs 651 (806 lésions) dans le groupe XIENCE entre avril 2016 et mars 2018.

Les caractéristiques initiales, cliniques, angiographiques et procédurales précédemment décrites¹⁰ étaient comparables sauf pour les occlusions totales : 49% (400) dans le groupe ORSIRO vs 55% (443) dans le groupe des stents XIENCE.

A 1 an de suivi, les résultats de l'analyse bayésienne (incluant les données de 407 patients STEMI de BIOSCIENCE ou prior informatif) et fréquentiste (sans les données de BIOSCIENCE) du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE sur le critère principal ont été repris dans les tableaux ci-dessous.

A 2 ans de suivi, 94% (610/649) des patients du groupe ORSIRO et 93,9% (611/651) du groupe XIENCE étaient toujours disponibles pour le suivi : 39 patients ont été censurés dans le groupe ORSIRO et 40 dans le groupe XIENCE en raison de retraits de consentement ou de patients perdus de vu. La durée de suivi médiane était de 730 jours (710-730).

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

TLF Analyse ITT	ORSIRO n = 649	XIENCE** n = 651	RR (95% ICr) [§]	Probabilité bayésienne a posteriori
				Avec « prior informatif »***
1 an*	25 (4%)	36 (6%)	0,59 (0,37 - 0,94)	0,986 > 0,975
2 ans	33 (5,1%)	53 (8,1%)	0,58 (0,40 - 0,84)	0,998
				Sans « prior informatif »***
1 an*	25 (4%)	36 (6%)	0,69 (0,41- 1,15)	0,923 < 0,975
2 ans	33 (5,1%)	53 (8,1%)	0,62 (0,40 – 0,96)	0,985

* XIENCE XPEDITION et XIENCE ALPINE

** : Critère de jugement principal

*** : avec prior ou avec les données du sous-groupe STEMI de BIOSCIENCE (n=407) ou sans prior (sans apport de ces données)

§ : IC_R : Intervalle de crédibilité bayésien ou BCI Bayesian Credibility Interval

Autres critères Analyse ITT	ORSIRO n = 649	XIENCE n = 651	RR (95%ICr)	Probabilité bayésienne a posteriori
Décès cardiaque (composite du TLF)				
1 an	18 (3%)	19 (3%)	0,77 (0,43 -1,40)	
2 ans	19 (2,9%)	21 (3,2%)	Avec BIOSCIENCE : 0,77 (0,44 -1,35)	0,823
			BIOSTEMI seul : 0,91 (0,49 -1,69)	0,614
IDM du vaisseau cible (composite du TLF)				
1 an	5 (1%)	6 (1%)	0,55 (0,19 -1,60)	

2 ans	10 (1,5%)	13 (2%)	Avec BIOSCIENCE : 0,67 (0,33 -1,34)	0,875
			BIOSTEMI seul : 0,77 (0,33 -1,75)	0,731
TLR cliniquement indiqué ou TLR-ID (composite du TLF)				
1 an	9 (1%)	17 (3%)	0,55 (0,26-1,13)	
2 ans	16 (2,5%)	33 (5,1%)	Avec BIOSCIENCE : 0,52 (0,30–0,87)	0,993
			BIOSTEMI seul : 0,48 (0,26–0,86)	0,993
Décès toute cause				
1 an	24 (4%)	22 (3%)	0,97 (0,58 -1,62)	
2 ans	27 (4,2%)	25 (3,8%)	Avec BIOSCIENCE : 1,02 (0,64–1,63)	0,471
			BIOSTEMI seul : 1,09 (0,63–1,89)	0,376
Échec de revascularisation vaisseau cible (TVF)				
1 an	29 (4%)	44 (8%)	0,61 (0,41-0,92)	
2 ans	39 (6,0%)	61 (9,4%)	Avec BIOSCIENCE : 0,61 (0,43–0,86)	0,998
			BIOSTEMI seul : 0,63 (0,42–0,94)	0,988
Thrombose de stent certaine ou probable				
1 an	10 (2%)	11 (2%)	0,69 (0,32-1,69)	
2 ans	13 (2,0%)	15 (2,3%)	Avec BIOSCIENCE : 0,72 (0,38–1,44)	0,837
			BIOSTEMI seul : 0,87 (0,41–1,84)	0,642

– **Analyse en sous-groupe** (Iglesias et al., 2020²⁴)

Il s'agit des résultats d'une analyse en sous-groupe de l'étude BIOSTEMI (n=147) à 2 ans, incluant les données individuelles de l'étude BIOSCIENCE, des patients avec des lésions multi vaisseaux par rapport à ceux avec des lésions cibles uniquement. L'analyse des données du sous-groupe multi-vaisseaux était prévue a priori.

A 2 ans ; avec BIOSCIENCE	Multi vaisseaux			Lésion cible uniquement			p*
	ORSIRO n=72	XIENCE n=73	HR [IC95%] ; p	ORSIRO n=781	XIENCE n=774	HR [IC95%] ; p	
TLF	2 (2,8%)	13 (18,7%)	0,14 [0,03 ;0,61] p = 0,009	40 (5,3%)	61 (8,2%)	0,64 [0,43 ;0,96] p=0,03	0,050
Décès cardiaque	2 (2,8%)	5 (7%)	0,38 [0,07 ;1,97] p=NS	20 (2,6%)	25 (3,3%)	0,79 [0,44 ; 1,43] p=NS	NS
TV-IM	0%	3 (4,6%)	NA	NA	12 (1,6%)	0,74 [0,35-1,56] p=NS	NA
TLR-ID	0%	8 (12,4%)	NA	NA	22 (3,0%)	0,66 (0,38-1,14) P=NS	NA

* : p interaction

Conclusion/limites :

²⁴ Iglesias JF, Muller O, Losdat S, Roffi M, Kurz DJ, Weilenmann D, Kaiser C, Heg D, Valgimigli M, Windecker S, Pilgrim T. Multivessel percutaneous coronary intervention with thin-strut biodegradable versus durable polymer drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: A subgroup analysis of the BIOSTEMI randomized trial. Int J Cardiol. 2021 Jul 1;334:37-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.034. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33887341

Pour rappel¹⁰, à 1 an de suivi, la Commission n'avait pas considéré que cette étude permettait de conclure à la supériorité de BIOSTEMI par rapport aux stents de la gamme XIENCE car sur le critère de jugement principal, l'analyse sans les données de BIOSCIENCE (prior-informatif) ne restait pas statistiquement significative et la pertinence de la différence de 2% entre les 2 groupes n'était pas jugée suffisamment pertinente. De plus cette étude ne concernait une population de patients avec un SCA STEMI.

A 2 ans de suivi, sur des critères d'évaluation secondaires, l'analyse bayésienne des données rapporte, comme à 1 an, un TLF supérieur dans le groupe ORSIRO (5,1%) par rapport à XIENCE (8,1%), confirmé dans le sous-groupe multi vaisseaux. Sur les critères individuels du TLF, les taux de décès cardiaque et d'infarctus du myocarde rapportés sont du même ordre dans les bras ORSIRO et XIENCE et proches de ceux observés à 1 an. En termes de revascularisation, le taux est de 2,5% pour ORSIRO et de 5,1% pour XIENCE. Les taux de thrombose dans le groupe ORSIRO (2%) et XIENCE (2,3%) sont du même ordre et proches de ceux à 1 an.

Limites :

- Résultats évalués à 2 ans sur des critères secondaires donc à valeur exploratoire.
- Résultats à moyen terme, 2 ans, qui nécessiteraient d'être confirmés sur des résultats à long terme (5 ans).
- Population de patients avec SCA STEMI uniquement ne pouvant être extrapolés à l'ensemble des situations d'insuffisance coronaire.

Étude 2 BIOFLOW V : Kandzari et al., 2020²⁵ (résultats à 3 ans) et Kandzari et al., 2022²⁶ (résultats à 5 ans). (Identifiant Clinical.gov : NCT02389946)

Il s'agit des résultats à 3 et 5 ans de suivi de l'étude BIOFLOW V dont les résultats à 1 an et 2 ans étaient décrits dans l'avis du 23/04/2019⁷.

Pour rappel, BIOFLOW V est multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE chez des patients avec une insuffisance coronaire dans toutes les situations de la maladie. La durée de suivi prévue était de 5 ans.

Le critère de jugement principal était le TLF ou l'échec de revascularisation de la lésion cible évalué à 12 mois composé des décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible ou la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Principaux critères secondaires à 1 an puis tous les ans jusqu'à 5 ans étaient le TLF, les critères individuels des critères composites, le TVF, les MACE et les thromboses de stent certaines ou probables.

Les analyses statistiques réalisées dans la population en ITT à 3 et 5 ans étaient basées sur des estimations de Kaplan-Meier comparées par un test de log-rank.

– Résultats :

Au total, 1334 patients (1700 lésions) ont été inclus dans l'étude dont 884 patients (1111 lésions) dans le groupe ORSIRO vs 450 (589 lésions) dans le groupe XIENCE entre mai 2015 et mars 2016.

²⁵ Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, M Garcia-Garcia HM, Bennet J, Roguin A et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (3-year Outcomes the Randomized BIOFLOW V trial): JACC. 2020 ; 13 (11) : 1343 - 1353

²⁶ Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, M Garcia-Garcia HM, Bennet J, Roguin A et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents (BIOFLOW V Final 5-year Outcomes): JACC. 2022 ; 15 (18) : 1852 – 1860.

Les caractéristiques initiales, cliniques, angiographiques et procédurales ont été précédemment décrites⁷. Des différences statistiques significatives apparaissent 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 de suivi, les résultats sur la non-infériorité du stent ORSIRO par rapport au stent XIENCE sur le critère principal ont été repris dans les tableaux ci-dessous.

A 3 ans de suivi, le taux de suivi dans le groupe ORSIRO était de 94,8% (838/884) et de 94,2% (424/450). La médiane de suivi du TLF était de 1097 jours (Intervalle interquartile de 1031-1140 jours).

A 5 ans de suivi, le taux de suivi dans le groupe ORSIRO était de 91,3% (807/884) et de 91,3% (411/450). La médiane de suivi de la population ITT était de 1776 jours (Intervalle interquartile de 1744-1814 jours).

A 3 et 5 ans, les raisons de sortie d'étude ne sont pas rapportées.

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

TLF ; Ana-lyse ITT	ORSIRO n=884	XIENCE n=450	Différence de risque [IC95%]	p***
A 1 an*	52/833 (6%)	41/427 (10%)	NR [-6,84 ; -0,29]	0,0399
	6,3%	8,9%	-2,6%, IC95% [-5,5 ; -0,1]**	1**
A 2 ans	62/823 (7,5%)	49/413 (11,9%)	-4,33 [-8,16 ; 0,91]	0,015
A 3 ans	70 (8,2%)	59 (13,6%)	-5,4 [-9,1 ; -1,7]	0,002
A 5 ans	104 (12,3%)	66 (15,3%)	- 2,9 [- 7 ; 1,1]	NS

*résultat sur le critère de jugement principal (CPJ)

** analyse bayésienne avec données poolée de BIOFLOW II (n=452) et de BIOFLOW IV (n=579)

*** à 1 an : probabilité bayésienne a posteriori et à 3 et 5 ans : p_{logrank}

Autres critères, Ana-lyse ITT	ORSIRO n=884	XIENCE n=450	Différence de risque [IC95%]	p (log rank)
Décès cardiaque (composite du CJP)				
A 1 an	1 (<1%)	3 (1%)		NS
A 2 ans	5 (0,6%)	2 (0,5%)		NS
A 3 ans	9 (1,1%)	5 (1,2%)	- 0,1 (-1,3 ; 1,2)	NS
A 5 ans	21 (2,6 %)	8 (1,9 %)	0,6 (-1,1 ; 2,4)	NS
Infarctus du myocarde du vaisseau cible ou TV-IDM (composite du CJP)				
A 1 an	39 (5%)	35 (8%)		0,0155
A 2 ans	43 (5,3%)	39 (9,5%)		0,01
A 3 ans	44 (5,0%)	41 (9,2%)	- 4,2 (-7,3 ; -1,2)	0,003
A 5 ans	56 (6,6 %)	45 (10,3 %)	-3,6 (-6,9 ; - 0,3)	0,015
Revascularisation cliniquement indiquée ou ID-TLR (composite du CJP)*				
A 1 an	17 (2%)	10 (2%)		NS
A 2 ans	21 (2,6%)	20 (4,9%)		0,04
A 3 ans	27 (3,2%)	28 (6,7%)	- 3,5 (-6,1 ; - 0,8)	0,006
A 5 ans	48 (5,9 %)	32 (7,7 %)	- 1,8 (-4,8 ; 1,2)	NS

Échec de revascularisation du vaisseau cible (TVF)				
A 3 ans	83 (9,7%)	70 (16,2%)	- 6,4 (-10,5 ; -2,4)	<0,001
A 5 ans	127 (15,2%)	81 (19,0%)	-3,8 (-8,3 ; 0,6)	0,063
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement indiquée (ID-TVR)				
A 3 ans	45 (5,4%) *	42 (10,0%)	- 4,6 (-7,9 ; -1,4)	0,003
A 5 ans	78 (9,6%)	51 (12,4%)	-2,8 (-6,6 ; 1,0)	NS
Événement indésirables majeurs (MACE)				
A 3 ans	99 (11,5%)	76 (17,5%)	- 6 (-10,2 ; -1,8)	0,003
A 5 ans	155 (18,3%)	92 (21,4%)	-3,1% (-7,8 ; 1,6)	NS
Thrombose de stent (définie ou définie ou probable)				
A 3 ans**	NR (0,5%)	NR (1,5%)	NR	NS
A 5 ans	NR (0,7%)	NR (1,8%)	NR	NS

* : entre 1 et 3 ans la différence absolue de ID-TLR augmente progressivement entre ORSIRO et XIENCE ; 1 an : 2,0%vs2,3% Δ :0,3% ; 2 ans : 2,5 vs 4,8 Δ :2,4% ; à 3 ans 3,2vs 6,7%, Δ : 3,5%

** : Parmi ces thromboses, à 3 ans, l'analyse des thromboses tardives et très tardives était de 0,1% vs 0,2 % p=0,018 et à 5 ans, 0,3% vs 1,6% ; p=0,021).

A 3 et 5 ans, aucun facteur de prédication clinique, angiographique ou de procédure n'a été identifié par les analyses multivariées sur les critères de TLF, IDM ou TLR et les analyses d'interaction dans des sous-groupes prévues étaient en faveur de ORSIRO sauf pour l'âge à 3 ans.

Conclusion/limites :

Pour rappel, à 1 an, cette étude contrôlée randomisée chez des patients avec une insuffisance coronaire dans toutes les situations de la maladie concluait, sur le TLF, à la non-infériorité d'ORSIRO par rapport à XIENCE sur la base d'une analyse bayésienne.

A 3 et 5 ans de suivi, les taux de TLF estimés par Kaplan meier sont inférieurs dans le bras ORSIRO par rapport à XIENCE, avec une différence significative à 3 ans uniquement. Sur les critères individuels du TLF, le taux d'infarctus du myocarde et de revascularisation sont significativement inférieurs à 3 ans pour ORSIRO par rapport à XIENCE. A 5 ans, la différence n'est significative que pour les infarctus. A 5 ans, les taux de décès cardiaques sont légèrement supérieurs dans le groupe ORSIRO par rapport à XIENCE mais la différence est toutefois non significative. A 3 et 5 ans, les taux de thrombose de stents certaines ainsi que certaines et probables sont également inférieurs dans le bras ORSIRO par rapport à XIENCE, sans différence significative. Néanmoins, les thromboses tardives et très tardives étaient significativement inférieures dans le bras ORSIRO par rapport à XIENCE.

Limites :

- Résultats sur des critères secondaires donc à valeur exploratoire.
- Différences en termes de caractéristiques initiales en défaveur de XIENCE.
- Raisons de sortie d'étude à 3 et 5 ans non rapportées.

Méta-analyses publiées

Méta-analyse de Iglesias et al., 2021²⁷

²⁷ Iglesias JF., Degrauwe S, Cimci M, Chatelain Q, Roffi M, Windecker S. Differential Effects of Newer-Generation Ultrathin-Strut Versus Thicker-Strut Drug-Eluting Stents in Chronic and Acute Coronary Syndromes. JACC.2021 ; 14 (22) : 2461-2473.

Cette méta-analyse réalisée au niveau étude avait pour objectif de comparer les différences d'effet entre des stents à élution de principe actif à mailles ultrafines²⁸ de dernière génération par rapport à des stents à mailles plus épaisses²⁹ de seconde génération chez les patients atteints de syndromes coronariens chroniques (SCC) et de syndromes coronariens aigus (SCA).

Le critère de jugement principal était le TLF (échec de revascularisation de la lésion cible) composé des décès cardiaques, infarctus du myocarde du vaisseau cible (IDM) ou des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée (TLR-ID) à 12 mois de suivi.

Une revue de la littérature jusqu'en septembre 2020 conduite selon les recommandations PRISMA, a permis d'inclure 16 études contrôlées randomisées totalisant 22 766 patients issus de 3 bases de données (PubMed, Cochrane, Embase) dont 13 études concernaient ORSIRO (n=10 284) :

- 6/13 études étaient précédemment analysées dans les avis ORSIRO entre 2014 et 2020 : BIOFLOWII, BIOFLOWIV, BIOFLOWV, BIORESORT, BIOSCIENCE, BIOSTEMI dont le comparateur était XIENCE sauf dans l'étude BIORESORT (RESOLUTE INTEGRITY) ;
- 7/13 études non précédemment analysées : BIONYX, BIOFLOW VI, ORIENT, PRISON IV, SORT OUT VII, SORT OUT IX, BIODEGRADE (non retenue ici) dont les comparateurs étaient RESOLUTE x2, XIENCE x2, NOBORI, BIOFREEDOM, BIOMATRIX.
- 3 autres études analysées concernaient les stents actifs BIOMIME, MISTENT et SUPRAFLEX.

Les analyses statistiques pour estimer les RR et les IC95% étaient basées sur un modèle à effet fixe avec pondération par la variance inverse.

- Résultats :

Parmi les 22 766 patients inclus pour revascularisation, 11 875 avaient un stent à maille ultrafine (60-65µm) et 10 891 un stent à maille plus épaisse (81-120µm).

Le TLF était évaluable pour 18 356 patients dont 57% avec un SCA (5359 ultrafines et 5096 épaisses) et 43 % avec un SCC (4198 ultrafines et 3703 épaisses). Le suivi moyen était de 12,2±1,7 mois.

Les résultats sur le TLF, ses critères individuels et les thromboses sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	RR* [IC95%]	Différence de risque [IC95%]	p	I ²
TLF	0,85 [0,75 - 0,95]	-0,8% [-1,3 ; -0,2] **	0,006	0%
- Décès cardiaque	- 1,10 [0,87 - 1,39]	- NR	- NS	- 0%
- IDM	- 0,86 [0,72-1,04]	- NR	- NS	- 0%
- TLR-ID	- 0,75 [0,63-0,89]	- NR	- < 0,001	- 40%
Thromboses certaine ou probable	0,95 [0,72- 1,24]	NR	NS	0%
Thrombose toute	1,01 [0,79-1,29]	NR	NS	6%

* : patients à mailles ultrafines par rapport aux stents avec mailles plus épaisses

** NNT (nombre à traiter) pour prévenir un TLF : 130

Dans les analyses en sous-groupes réalisées, l'effet du traitement (maille ultrafine versus plus épaisse) était similaire entre les patients présentant un SCC et un SCA (RR relatif : 0,97 ; IC à 95 % : 0,73-1,31 ; p interaction = NS) sans hétérogénéité associée ni biais de publication. Chez les patients présentant SCA STEMI, le TLF était plus faible chez les patients traités avec des stent actifs à mailles

²⁸ Stent à mailles ultra fine < 70µm inclus ORSIRO, MISTENT, BIOMIME, SUPRAFLEX (60 à 65µm)

²⁹ Stent à mailles plus épaisses inclus : XIENCE, RESOLUTE INTEGRITY, RESOLUTE ONYX, NOBORI, BIOMATRIX, BIOFREEDOM (81 à 120 µm).

ultrafines par rapport à des stents à mailles plus épaisses (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,54-0,99 ; p = 0,049).

De plus concernant les résultats rapportés ci-dessus, il est indiqué qu'aucun biais de publication (Funnel plot) n'était observé mais le graphique n'est pas rapporté dans la publication.

Les risques de biais évalués selon la méthode Cochrane concernaient 4 études dans lesquelles les patients n'avaient pas reçu le stent attribué par randomisation. Les autres études étaient considérées à faible risque.

Conclusion/limites :

Il s'agit d'une méta-analyse réalisée au niveau étude comparant entre les stents à mailles ultrafines (60-65µm) et les stents à mailles plus épaisses de seconde génération (81-120µm) qui rapporte sur le TLF à 12 mois, un RR de 0,85 [IC95% 0,75 - 0,95] avec p significatif sans hétérogénéité. Sur les critères individuels, seul le TLR ID est significatif mais associé à une hétérogénéité modérée (40%). En termes de thrombose de stent, aucune différence significative n'est rapportée.

Néanmoins les limites sont les suivantes :

- *Par rapport à l'objectif fixé qui était de comparer les stents à mailles ultrafines aux stents à mailles plus épaisses, on peut noter que 80% des études prises en compte pour l'analyse des mailles ultrafines concernaient le stent ORSIRO et que ce stent ne possède des mailles ultra fines que pour les diamètres compris entre 2,25 et 3 mm. Les auteurs indiquent d'ailleurs à ce sujet que dans la plupart des études, les diamètres de vaisseaux étaient compris entre 3 et 3,5 mm avec des déviations standards comprises entre 0,4 et 0,7 mm. Parmi les autres stents à mailles ultrafines analysés, le stent BIOMIME avait un avis insuffisant pour sa demande d'inscription.*
- *Toutes les études évaluant ORSIRO dans cette méta-analyse à l'exception de BIODEGRADE sont également prises en compte dans la méta-analyse de Taglieri décrite ci-dessous. De plus, cette méta-analyse inclut les études BIOSTEMI et BIOFLOW V également déjà analysées.*

Méta-analyse de Taglieri et al., 2020³⁰

Cette méta-analyse en réseau avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des stents à élution de principe actif.

– Méthode :

Seules les études contrôlées randomisées analysées en ITT sur des stents actifs de seconde génération ou de génération ultérieure (à l'exclusion des stents à plateforme biodégradable), évalués dans au moins 3 études contrôlées randomisées sur plus de 100 patients et avec un suivi > 12 mois, ont été incluses. Cette méta-analyse a porté principalement sur 4 stents actifs : XIENCE, RESOLUTE, NOBORI/BIOMATRIX et ORSIRO.

Le critère de jugement principal était le TLF ou l'échec de revascularisation de la lésion cible composé des décès cardiaques, des infarctus du myocarde reliés au vaisseau cible et des revascularisations de la lésion cible cliniquement indiquée à 1 an de suivi ou plus si disponible.

³⁰ Taglieri N, Bruno AG, Ghatti G, Marrozzini C, Saia F, Galié N et al. Target Lesion Failure With Current Drug-Eluting Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. JACC. 2020 ;13 (24) : 2868-2878. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.014. 77

Une revue de la littérature jusqu'en avril 2020 a permis d'inclure 77 études contrôlées randomisées concernant 99 039 patients.

Parmi les 12 études concernant ORSIRO correspondant à 9102 interventions :

- 6/12 étaient précédemment analysées dans les avis entre 2014 et 2020 : BIOFLOW II, BIOFLOW IV, BIOFLOW V, BIORESORT, BIOSCIENCE, BIOSTEMI dont le comparateur était XIENCE sauf pour BIORESORT (RESOLUTE INTEGRITY et SYNERGY)
- 6/12 non précédemment analysées : BIONYX, BIOFLOW VI, ORIENT, PRISON IV, SORT OUT VII, SORT OUT IX, BIODEGRADE dont les comparateurs étaient RESOLUTE x2, XIENCE x2, NOBORI, BIOFREEDOM, BIOMATRIX.

Parmi ces études, seules BIOFLOW II et BIOSCIENCE avait un suivi à 60 mois et BIORESORT, ORIENT, PRISON IV et SORT OU VII, un suivi de 36 mois.

Les données ont été analysées selon une approche fréquentiste basée sur la comparaison des OR moyens et des IC95%, le type de modèle utilisé pour la comparaison n'est pas précisé.

La vérification de la plausibilité de l'hypothèse de transitivité n'est pas spécifiée dans la publication. Il est juste mentionné dans la partie discussion au niveau des limites de la publication que « *En outre, les comparaisons indirectes dans les méta-analyses en réseau sont fondées sur l'hypothèse de la transitivité, ce qui implique que les études faisant l'objet de comparaisons directes différentes soient suffisamment similaires à tous les égards.* »

Les principales biais des études rapportées sur une figure en annexe de la publication concernent l'absence d'aveugle.

– Résultats :

Au total à 1 an et à long terme (médiane de suivi pondérée de 50 mois intervalle de 24 à 60), respectivement, 39 études correspondant à 59 855 patients et 23 études correspondant à 42 127 patients ont été prises en compte, néanmoins, le nombre de sujets analysés par type de stent n'est pas rapporté.

En termes de critère de jugement principal (TLF) concernant ORSIRO à 1 an sont les suivants :

1 an, TLF	OR [IC95%]	p (effet estimé)*	p (incohérences locales)*
ORSIRO / XIENCE	0,84 [0,71 à 0,98]	0,03	0,61
ORSIRO / RESOLUTE	0,81 [0,68 à 0,95]	0,01	0,41
ORSIRO / NOBORI-BIOMATRIX	0,81 [0,67 à 0,98]	0,03	0,93

* : pas de signe d'incohérence entre les comparaisons de traitements direct et indirect pour les tests globaux et locaux (p=0,99)

À long terme concernant ORSIRO, l'analyse du TLF ne rapportent pas de différence significative entre ORSIRO et les stents XIENCE, RESOLUTE et NOBORI/BIOMATRIX ni d'incohérence entre les comparaisons directe et indirecte (p incohérence locale non significatif).

Les résultats de hiérarchisation (basées sur les valeurs d'aire sous la courbe de classement cumulé ou SUCRA) à 1 an sur le TLF, rapportent pour ORSIRO une valeur SUCRA de 95,9% avec une probabilité d'être le meilleur de 70,8% supérieures à celles des autres stents testés. Ces résultats sont maintenus à long terme (valeur SUCRA =90,8% et probabilité d'être le meilleur 58,6%).

En termes critères de jugement secondaire, le taux (OR) thromboses définies ou probables ne sont pas significatif et sont versus XIENCE de 0,99 (0,71-1,38), versus RESOLUTE de 0,83 (0,54-1,27) et versus NOBORI/BIOMATRIX de 0,77 (0,52-1,16) sans incohérence sur les comparaisons directes et indirectes (p=NS). À long terme ce taux est significatif versus RESOLUTE de 0,66 (0,45-0,99) p=0,04.

Les auteurs rapportent que l'analyse visuelle des funnel plots ne rapporte pas de biais de sélection des études à 1 an et à long terme et 5 ans.

Conclusion/limites :

Cette méta-analyse en réseau rapporte à 1 an de suivi une différence statistiquement significative sur le TLF en faveur de ORSIRO par rapport aux 3 autres stents testés (XIENCE, RESOLUTE et NOBORI/BIOMATRIX) et ORSIRO est également le stent le mieux classé. À long terme, aucune différence n'est observée sur le TLF mais son classement est maintenu.

Les limites :

- *Le flow chart de sélection des études n'est pas décrit et notamment les études non sélectionnées.*
- *La vérification de la plausibilité de l'hypothèse de transitivité (c'est-à-dire que les traitements peuvent être échanger entre les études sans changer le résultat) n'est pas spécifiée dans la publication.*
- *Un biais a été identifié concernant l'absence d'aveugle dans les études incluses.*
- *Pour chaque comparaison, le risque liés aux comparaisons directe et indirecte est analysé mais pas les risques de biais.*
- *L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de tous les stents actifs pour autant, les auteurs ont choisi de réaliser l'analyse que sur 4 stents.*
- *Toutes les études évaluant ORSIRO dans cette méta-analyse sont également prises en compte dans la méta-analyse de Iglésias décrite ci-dessus, à l'exception de BIODEGRADE. De plus, cette méta-analyse inclut les études BIOSTEMI et BIOFLOW V également déjà analysées.*

Les résultats de cette méta-analyse doivent donc être interprétés avec précaution.

Recommandations professionnelles

Recommandation européenne ESC/EACTS de 2018³¹

Dans cette recommandation qui porte sur la revascularisation du myocarde, un paragraphe aborde le choix du stent coronaire, il est indiqué que :

- Les premières générations étaient à élution de sirolimus ou paclitaxel à partir d'un polymère durable recouvrant une plateforme métallique avec une épaisseur de mailles comprise entre 120-140µm.
- Les premières générations de stents actifs sont maintenant remplacées par de nouvelles générations de stents avec des matrices polymériques (durable ou biodégradable), des analogues du sirolimus comme principe actif, une plateforme composée d'acier, de chrome-cobalt ou de platine-cobalt avec une épaisseur de mailles entre 50-100µm.
- À ce stade, il n'y a pas de preuve d'une efficacité différentielle entre les nouvelles générations de stents actifs à polymère biodégradable par rapport aux stents actifs de nouvelle génération à polymère durable dans les essais randomisés à grande échelle avec un suivi jusqu'à 5 ans.
- Les nouvelles générations de stents actifs devraient donc être envisagée comme type de stent par défaut quel que soit la présentation clinique, le type de lésion, les traitements concomitants et les comorbidités.

³¹ Neumann FJ, Sousa-Uva M, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal. 2019; 40, 87-165.

Recommandation américaine ACC/AHA/SCAI de 2021³²

Cette recommandation portant sur la revascularisation artérielle coronaire est basée sur une revue de la littérature de mai 2019 à septembre 2019 (Pubmed, Embase, Cochrane, CINHL et autres bases de données) ainsi que sur les études complémentaires pertinentes publiées jusqu'en mai 2021. Elles remplacent les recommandations de 2011 et de 2015 concernant les interventions coronaires percutanées.

Un paragraphe aborde le choix du stent coronaire, il est indiqué :

- Pour les patients devant subir une angioplastie (ICP), le stent actif doit être utilisés préférentiellement aux stents nus pour prévenir les resténoses, les infarctus du myocarde ou les thromboses de stent aiguës (recommandation de niveau 1 grade A).
- Dans l'évaluation des thromboses précoces et tardives, plusieurs méta-analyses, suggèrent que les stents peuvent être classés du plus sûr au moins sûr, comme suit : stents actifs à polymère durable ≥ stents actifs à polymères biodégradables > stents nus.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune nouvelle donnée spécifique à ORSIRO MISSION est fournie. Les données sont toutes spécifiques au stent de génération antérieure ORSIRO

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études analysées relevant du critère de jugement principal et secondaire sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance concernant ORSIRO MISSION transmises par le demandeur rapportent dans le monde (incluant Europe et France) sur la période de 2019 à 2022, une incidence du cumul d'événements indésirables par rapport au nombre d'unités vendues de 0,032%. Les principaux événements sont : délogement de stent (n=43) ; déformation de stent (n=34), des migrations de stent (n=5), des délogements ou déplacements de stent en dehors du patient du fait du mauvais positionnement initial du stent (n=5) ; et 11 thromboses. En France, l'incidence est de 0,03% avec 2 thromboses.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études cliniques contrôlées randomisées publiées ainsi que 2 méta-analyses ont été fournies par le demandeur. En complément de ces données, 2 recommandations professionnelles ont été ajoutées.

³² Lawton JS, Tamis-Holland J, Bangalore S, Bates E, Beckie T, Bischoff J. 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines for coronary artery revascularization. J Am Coll Cardiol. 2022 ; 79, 2 :

Les 2 études retenues, BIOSTEMI et BIOFLOWV, déjà analysées en 2020 et 2019, apportent des résultats actualisés. Les résultats à 2 ans de BIOSTEMI et à 3 et 5 ans de BIOFLOW V sont en faveur de ORSIRO par rapport à la gamme XIENCE ou XIENCE sur le critère de jugement principal, le TLF, précédemment analysé à 1 an dans ces études ainsi que sur les critères individuels du TLF, notamment sur le taux de revascularisation. Néanmoins, s'agissant de critères d'évaluation secondaires, ces résultats sont à valeur exploratoire. Les résultats des 2 méta-analyse vont dans le sens des 2 études précédentes elles-mêmes incluses dans ces méta-analyses. De plus, leurs résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des limites identifiées.

Aucune des recommandations professionnelles évaluées (européennes de 2018 et américaine de 2021) ne positionnent un stent actif ou une gamme de stent actif plutôt qu'un autre.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les 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, de 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 des 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 2016³³.

- **Le pontage aorto-coronarien** : Le pontage aorto-coronaire (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 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, préféré chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndromes coronaires aigus (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.

³³ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronarienne stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

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 anti-agrégants 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, sur dilatation.
- **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

diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+)³³.

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, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- **Les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm** 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 particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le stent actif ORSIRO MISSION a un intérêt thérapeutique dans les indications suivantes :

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

NB : sous-entendues 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 des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose de 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 du site lésionnel.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La maladie coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie coronarienne est l'une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation. En 2017, 9 millions de personnes sont décédées d'une cardiopathie ischémique dans le monde³⁴.

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23% de la mortalité cardiovasculaire en 2016³⁵, avec un taux de 38 décès pour 100 000 habitants rapporté par l'OCDE en 2017 (en diminution de 85% par rapport à l'année 2000)³⁶.

La maladie coronarienne est la 3ème ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec plus d'1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13³⁷.

En 2014, 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^{38,39}.

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 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 ont reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas⁴⁰.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études⁴¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses

³⁴ Khan M, Hashim M, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020 ; 12(7): e9349.

³⁵ Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Grégoire Rey. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(29-30):576-84. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

³⁶ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. [\[lien\]](#) [consulté le 06/12/2022]

³⁷ HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

³⁸ Santé publique France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral. Données. **Nombre et taux d'hospitalisation en soin** de courte durée MCO pour CPI et IDM selon l'âge et le sexe, en 2014. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022].

³⁹ L'état de santé de la population en France. Maladie cardiovasculaire et respiratoire, cardiopathie ischémique. Rapport-ESPF-2017_DRESS ; chapitre 6 : 242-245 [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

⁴⁰ 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. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

⁴¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 03/11/2022]

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 NorStent⁴² 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 MISSION répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent à libération de sirolimus ORSIRO MISSION a un intérêt de santé publique

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de ORSIRO MISSION sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

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

Situations particulières : Après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose de 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 du site lésionnel.

⁴² 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.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités d'utilisation de ORSIRO MISSION sont les suivantes :

- S'agissant l'activité de cardiologie interventionnelle
Pour l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « Activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie »⁴³ ou, à compter du 1er juin 2023, « Activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie », les conditions d'implantation et techniques de fonctionnement⁴⁴ sont précisées respectivement aux articles [R. 6123-128 à R. 6123-133-2](#) et aux articles [D. 6124-179 à D. 6124-185-1](#) du code de la santé publique.
 - L'arrêté du 16 mars 2022⁴⁵ fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique entrera également en vigueur à compter du 1er juin 2023.
 - L'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, deviendra caduque au 1er juin 2023.
- Le nombre d'unités implantées 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 antiagrégant 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).

⁴³ Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation de l'activités interventionnelles sous imagerie médicale sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

⁴⁴ Décrets n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

⁴⁵ 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 sera donc abrogé à compter du 1er juin 2023.

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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ORSIRO MISSION est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ORSIRO MISSION est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 à 3,0 Tesla ;
- Champ magnétique à gradient spatial de 3000 Gauss/cm (30 T/m) maximum ;
- Débit d'absorption spécifique moyenné sur le corps entier maximum de 2 W/kg (mode de fonctionnement normal).

Au cours de tests non cliniques, l'artefact d'image produit par le dispositif se prolonge d'environ 7 mm au-delà de l'endoprothèse ORSIRO MISSION sur les images réalisées avec une séquence d'impulsions en écho de gradient et un système IRM de 3,0 T. L'artefact peut masquer la lumière du dispositif.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)⁴⁶.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Dans le rapport d'évaluation technologiques sur les endoprothèses coronaires de 2018⁸, la Commission a conclu que, comparé aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur.

Concernant le choix du stent coronaire, la recommandation professionnelle européenne de 2018 comme la recommandation américaine de 2021, ne se positionnent pas préférentiellement une gamme ou un stent plutôt qu'un autre, au sein des stents actifs.

Le comparateur retenu est : « les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues ».

6.2 Niveau d'ASA

Le rapport d'évaluation technologique sur les endoprothèses coronaires de 2018⁸ ne rapporte pas de différence entre l'ensemble des stents actifs.

Concernant le choix du stent coronaire, la recommandation professionnelle européenne de 2018 comme la recommandation américaine de 2021, ne se positionnent pas pour préférer une gamme ou un stent plutôt qu'un autre, au sein des stents actifs.

⁴⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

Les résultats actualisés à 2 ans de BIOSTEMI et à 3 et 5 de BIOFLOWV sont supérieurs pour ORSIRO par rapport à la gamme XIENCE ou XIENCE sur le TLF ainsi que sur les thromboses de stent. Néanmoins, s'agissant de l'évaluation de critères secondaires, ces résultats actualisés sont à valeur exploratoire.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de ORSIRO MISSION par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

7. Études 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. 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.

8. Durée d'inscription proposée

Date de fin d'inscription prévue au 15/08/2025².

9. 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 des pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques dans les indications retenues, la population cible du stent actif ORSIRO MISSION ne peut être estimée.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 319 095 stents actifs ont été implantés en 2021⁴⁷. Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 /patient⁴⁸, la population rejointe des stents actifs serait estimée à environ

⁴⁷ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des codes LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

⁴⁸ 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.

208 000 patients/an. À titre informatif, ce chiffre est de 199 000 en 2020⁴⁷ en très légère baisse par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la Covid 19.

Tableau 1 : Évolution du nombre de stents actifs remboursés et de la population rejointe estimée depuis 2017

Année	Nombre de stents actifs remboursés	Population rejointe estimée	Pourcentage d'augmentation / 2017
2017	274 441	179 000	-
2018	289 545	189 000	5,6 %
2019	309 223	202 000	12,8 %
2020	304 512	199 000	11,2 %
2021	319 095	208 000	16,3 %

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. Au vu du nombre moyen de stents coronaires actifs implantés par patient, la population rejointe susceptible de recevoir ORSIRO MISSION est de 211 000 patients par an en 2021, en augmentation régulière depuis 2017. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de 199 000 mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.