

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****COROFLEX ISAR NEO**

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

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 23 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 23 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur : B.BRAUN MEDICAL (France)

Fabricant : B.BRAUN MELSUNGEN AG (Allemagne)

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 lésion(s) <i>de novo</i> d'une artère coronaire native $\geq 2,25$ mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA). 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 (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation : – Lésions pluritronculaires <i>de novo</i> d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ; – Occlusion coronaire totale de plus de 72h ; – Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ; – Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.
Service rendu (SR)	Suffisant

Comparateurs retenus	Les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 13/04/2021, les nouvelles données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Aucune donnée non spécifique à COROFLEX ISAR NEO n'a été fournie. Données spécifiques : – Les résultats du registre Landolff <i>et al.</i> (2023), post commercialisation multicentrique français, avec collecte de données prospective sur 1 456 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de COROFLEX ISAR NEO chez une population de patients non sélectionnés avec une comparaison entre les patients traités pour un SCA et ceux avec un SCC. La durée du suivi a été de 12 mois. – Les résultats du registre CAESAR (2024), post commercialisation multicentrique italien, avec collecte de données prospectives sur 425 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de COROFLEX ISAR NEO chez une population de patients tout-venants. La durée du suivi a été de 12 mois.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – 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 COROFLEX ISAR NEO 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	Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients susceptibles de bénéficier de COROFLEX ISAR NEO est de l'ordre de 208 000 sur l'année 2022, en augmentation entre 2018 et 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	17
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	18
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Service rendu (ASR)	21
6.1 Comparateurs retenus	21
6.2 Niveaux d'ASR	21
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	22
8. Durée d'inscription proposée	22
9. Population cible	22

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 – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les modèles et références proposés par le demandeur sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

		Longueur du stent (mm)							
		9	12	16	19	24	28	32	38
Diamètre du stent (mm)	2,25	5028911	5028918	5028925	5028932	5028939	5028946	5028953	5028960
		5028911D	5028918D	5028925D	5028932D	5028939D	5028946D	5028953D	5028960D
	2,5	5028912	5028919	5028926	5028933	5028940	5028947	5028954	5028961
		5028912D	5028919D	5028926D	5028933D	5028940D	5028947D	5028954D	5028961D
	2,75	5028913	5028920	5028927	5028934	5028941	5028948	5028955	5028962
		5028913D	5028920D	5028927D	5028934D	5028941D	5028948D	5028955D	5028962D
	3,0	5028914	5028921	5028928	5028935	5028942	5028949	5028956	5028963
		5028914D	5028921D	5028928D	5028935D	5028942D	5028949D	5028956D	5028963D
	3,5	5028915	5028922	5028929	5028936	5028943	5028950	5028957	5028964
		5028915D	5028922D	5028929D	5028936D	5028943D	5028950D	5028957D	5028964D
	4,0	5028916	5028923	5028930	5028937	5028944	5028951	5028958	5028965
		5028916D	5028923D	5028930D	5028937D	5028944D	5028951D	5028958D	5028965D

1.3 Conditionnement

Unitaire et stérile.

Ce conditionnement comprend le stent pré-monté sur un cathéter d'insertion à ballonnet.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

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

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

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués par la firme sont « les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues ».

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur ne revendique aucune amélioration du service rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR déjà pris en charge dans les indications retenues.

2. Historique du remboursement

L'endoprothèse coronaire enrobée de sirolimus COROFLEX ISAR NEO a été évaluée pour la première fois par la Commission en date du 13 juin 2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 10/10/2017 (Journal Officiel du 13/10/2017). Lors de l'évaluation datant du 12 mars 2019³, la Commission avait octroyé un SA suffisant dans les indications générales des stents actifs ainsi que dans deux situations particulières : les lésions pluritronculaires *de novo* d'artères coronaires natives $\geq 2,25$ mm et l'occlusion coronaire totale de plus de 72h.

La dernière évaluation de COROFLEX ISAR NEO date du 13/04/2021⁴. La Commission avait émis un avis favorable quant à une extension des indications aux situations particulières pour la prise en charge des stents actifs dans la sténose du tronc commun non protégé et la resténose intrastent clinique. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté⁵ du 08/07/2021 (Journal officiel du 16/07/2021).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA Certification GmbH, (n°0124), Allemagne.

¹ Avis de la Commission du 13/06/2017 relatif à COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2017. [\[lien\]](#)

² Arrêté du 10/10/2017 relatif à l'inscription des endoprothèses coronaires (stents) enrobées de sirolimus COROFLEX ISAR NEO de la société B. BRAUN MEDICAL SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13/10/2017. [\[lien\]](#)

³ Avis de la Commission du 12/03/2019 relatif à COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2019. [\[lien\]](#)

⁴ Avis de la Commission du 13/04/2021 relatif à COROFLEX ISAR NEO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS; 2021. [\[lien\]](#)

⁵ Arrêté du 08/07/2021 relatif à la modification des conditions d'inscription de COROFLEX ISAR NEO de la société B.BRAUN MEDICAL au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 16/07/2021. [\[lien\]](#)

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE ou directive 90/385/CEE (notification par DEKRA Certification GmbH (n°0124), Allemagne) dont l'échéance initiale est le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Le système COROFLEX ISAR NEO se compose des éléments suivants :

- Une endoprothèse (stent) en alliage de cobalt-chrome (L-605) une épaisseur de maille de 55 µm (pour les diamètres de stent de 2 à 3 mm) et 65 µm (pour les diamètres de stent de 3,5 à 4 mm). L'endoprothèse est recouverte d'un revêtement de principe actif/probucol (matrice sans polymère) :
 - Le probucol imprègne la surface externe de la plate-forme du côté abluminal ;
 - Le principe actif, le sirolimus, contenu dans la matrice et libéré progressivement dans le vaisseau où il est implanté (100 % dans les 90 jours). La capacité nominale de charge en médicament est de 1,2 µg/mm³.
- Un système de pose avec un cathéter d'insertion du stent à échange rapide (RX) avec ballon de dilatation (prémonté sur cathéter à ballonnet).

3.3 Fonctions assurées

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

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20 % à 40 % des cas, et d'infarctus dans 50 % à 70 % des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie antiagrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un surrisque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif COROFLEX ISAR NEO, qui comporte une substance antiproliférative (le sirolimus), vise à éviter la resténose.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la pose d'endoprothèses coronaires par exemple sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et « Autres actes thérapeutiques sur les artères coronaires ».

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 rendu (SR)

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

Dans son précédent avis du 12/03/2019³, la Commission s'était prononcée pour un SR suffisant et un ASR de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues suivantes :

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

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

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

Les données, non spécifiques, analysées étaient :

- Le rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018⁶, dans lequel la Commission avait proposé que les indications admises au remboursement des stents

⁶ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 [[lien](#)] [consulté le 23/04/2024]

actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données montraient qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul.

- L'étude de Zuhdi et al.⁷ 2018 : il s'agissait d'une analyse en sous-groupe du registre COROFLEX ISAR 2000, étude observationnelle, multicentrique en pratique courante totalisant 2 877 patients sur 26 sites en Asie (Corée du Sud, Malaisie) et 36 sites en Europe (République Tchèque, France, Allemagne, Slovaquie, Espagne). Cette analyse en sous-groupe, spécifique à COROFLEX ISAR (gamme antérieure à COROFLEX ISAR NEO), concernait 111 patients de 2 877 soit 3,6 % des patients de la cohorte qui ont été traités pour des lésions d'occlusion totale chronique (*de novo* ou resténotiques) soit 127 lésions d'occlusion totale chronique au total.

Dans son précédent avis du 13/04/2021⁴, la Commission s'était prononcée pour un SA suffisant et une ASA de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans deux nouvelles indications retenues suivantes :

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

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

L'étude spécifique Krackhardt F⁸ et al. a été analysée. Il s'agit d'une étude observationnelle, issue des registres en vie réelle à grande échelle ISAR 2000 et ISAR 2000 étendu, incluant 7 243 patients tout venant et ayant pour objectif d'étudier en vie réelle les conditions d'utilisation de COROFLEX ISAR NEO.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique à COROFLEX ISAR NEO n'a été fournie par la firme.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouveaux éléments de preuve concernant le stent actif COROFLEX ISAR NEO s'appuient sur :

- L'étude Landolff Q et al. (2023)⁹ qui s'appuie sur un registre français observationnel, prospectif, multicentrique, chez 1 456 patients pendant 1 an.

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

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

⁹ Landolff Q, Quillot M, Picard F, Henry P, Sideris G, Bizeau O, et al. In-Hospital and 1-Year Clinical Results from the French Registry Using Polymer-Free Sirolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease. *J Interv Cardiol*. 2023 ;2023:8907315.

- L'étude Tarantini G *et al.* (2024)¹⁰ qui s'appuie sur le registre italien CAESAR, observationnel, prospectif, multicentrique, chez 425 patients pendant 1 an.

Etude Landolff Q *et al.* (2023)

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (22 centres en France) qui s'appuie sur un registre post-commercialisation qui s'est déroulée de novembre 2018 à décembre 2020.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de COROFLEX ISAR NEO chez une population de patients non sélectionnés avec une comparaison entre les patients traités pour un syndrome coronarien aigu (SCA) et ceux avec un syndrome coronarien chronique (SCC).

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans avec des lésions coronaires significatives (> 50 % du diamètre sténosé) et les patients devaient remplir les critères pour une angioplastie selon les dernières recommandations de l'ESC.

La durée du suivi a été de 12 mois.

Critère de jugement principal

Taux de TLR (taux de revascularisation de la lésion-cible) à 12 mois.

Critères de jugement secondaires

- Taux de MACE intra-hôpital (événements indésirables cardiaques majeurs) incluant les taux de
 - TLR ;
 - infarctus du myocarde défini par un nouvel événement documenté par une augmentation des enzymes cardiaques (une augmentation durant le séjour hospitalier n'était pas considérée comme un événement nouveau) ;
 - décès cardiaque.
- Taux de MACE à 12 mois incluant, en plus, les thromboses de stent.

Résultats

Au total 1 456 patients (2 079 lésions) ont été recrutés : 561 (38,5 %) ont été traités pour un SCA dont 205 avec une élévation du segment ST (SCA ST+), et 895 (61,5 %) pour un SCC.

L'âge moyen des patients était de 66,2 ± 11,3 ans et 74,2 % des patients étaient des hommes. Du diabète a été retrouvé chez 22,1 % des patients dans le sous-groupe traité pour un SCA versus 28,9 % dans le groupe SCC (p = 0,003).

Les lésions traitées étaient complexes (B2 ou C, selon la classification de l'American Heart Association/American College of Cardiology) chez 39,3 % des patients dans le sous-groupe SCA contre 31,4 % dans le sous-groupe SCC (p < 0,001). Le nombre moyen de COROFLEX ISAR NEO posés était de 1,40 ± 0,66.

La plupart des procédures ont utilisé la voie radiale (92,7 %).

¹⁰ Tarantini G, Cardaioli F, De Iaco G, Tuccillo B, De Angelis MC, Mauro C, et al. A more-Comers populAtion trEated with an ul-trathin struts polimer-free Sirolimus stent: an Italian post-maRketing study (the CAESAR registry). Front Cardiovasc Med. 2024 ;10:1326091.

Le succès de la procédure était défini par une évaluation visuelle d'un taux de sténose résiduelle < 30 % sans dissection. Le succès angiographique pour tous les patients traités a été obtenu chez 99,2 % des patients.

Les résultats cliniques des critères de jugement principaux et secondaires sont décrits ci-dessous :

Variable	Tous les patients	SCC	SCA	p
Nombre de patients	1 456	895	561	—
Patients suivis	1 340 (92,0 %)	836 (93,4 %)	504 (89,8 %)	NS
Durée du suivi	12,4 ± 0,7	12,4 ± 0,6	12,4 ± 0,9	NS
Intra-hôpital				
MACE Intra-hôpital	11 (0,8 %)	4 (0,4 %)	7 (1,2 %)	NS
TLR Intra-hôpital	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	NS
IDM Intra-hôpital	6 (0,4 %)	1 (0,1 %)	5 (0,9 %)	0.024
Décès cardiaque Intra-hôpital	3 (0,2 %)	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	NS
A 12 mois (cumulé)				
MACE	70 (5,2 %)	33 (3,9 %)	37 (7,3 %)	0.007
TLR	27 (2,0 %)	16 (1,9 %)	11 (2,2 %)	NS
IDM	15 (1,1 %)	6 (0,7 %)	9 (1,8 %)	NS
Décès toutes causes	33 (2,5 %)	14 (1,7 %)	19 (3,8 %)	0.017
Thrombose de stent	8 (0,6 %)	4 (0,5 %)	4 (0,8 %)	NS

A l'exception du taux élevé attendu d'IDM dans le sous-groupe SCA (0,9 % vs 0,1 %, p = 0,024), il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes à la sortie de l'hôpital concernant les taux de MACE, de TLR et de décès cardiaque.

De façon prévisible, les taux de MACE (7,3 % vs 3,9 %, p = 0,007) et des décès toutes causes (3,8 % vs 1,7 %, p = 0,017) étaient plus élevées dans le groupe SCA.

Dans l'étude, en ce qui concerne le groupe SCA ST+ (36,5 %), les résultats montrent à un an un taux de TLR faible (2,2 %), d'IDM de 1,8 %, de décès toutes causes 3,8 %, et un taux de thrombose de stent définie ou probable 0,8 %.

Commentaires

L'utilisation de COROFLEX ISAR NEO semble être associée à un bon taux de réussite de la procédure, à un faible taux d'événements ischémiques ou hémorragiques intra-hôpital et à 12 mois de suivi.

Les principales limites de cette étude sont : son caractère observationnel, non randomisé et ne se comparant pas à un autre stent actif. Le faible nombre d'évènements peut être attribué au fait que les patients inclus avaient majoritairement (65,7 %) des lésions peu ou moyennement complexes (grade A ou B1).

Etude Tarantini G et al. (2024)

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (13 centres en Italie) qui s'appuie sur un registre (CAESAR) post-commercialisation qui s'est déroulée d'août 2019 à mars 2021.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de COROFLEX ISAR NEO chez une population de patients tout-venants.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans avec un SCA, un SCC ou une preuve objective d'ischémie nécessitant une intervention coronarienne percutanée. La pose d'endoprothèses était autorisée pour le traitement des lésions *de novo* ou des resténoses, à la fois dans les artères coronaires natives et dans les pontages coronariens.

La durée du suivi a été de 12 mois.

Critère de jugement principal

Taux de TLR (taux de revascularisation de la lésion-cible) à 12 mois.

Critères de jugement secondaires

- Taux de mortalité toutes causes ;
- Taux de thrombose de stent définie ;
- Taux de saignement (événements) ;
- Taux de MACE (définie comme un critère composite incluant les décès toutes causes y compris cardiaque, les IDM et le TLR) ;
- Taux de TVF (« *Target vessel failure* », définie comme un critère composite incluant les décès cardiaques, les IDM attribués aux vaisseaux cibles ou TVR).

Résultats

Au total 425 patients (492 lésions, 484 stents) ont été recrutés.

L'âge moyen des patients était de $67 \pm 11,2$ ans et 74,6 % des patients étaient des hommes. Du diabète a été retrouvé chez 29,2 % des patients.

Les lésions traitées étaient complexes (B2 ou C, selon la classification de l'American Heart Association/American College of Cardiology) chez 50,8 % des patients. Le nombre moyen de COROFLEX ISAR NEO posés était de $1,18 \pm 0,32$.

La plupart des procédures ont utilisé la voie radiale (92,9 %).

Le succès de la procédure a été obtenu chez 99,6 % des patients, même en présence d'un degré élevé de complexité de la lésion cible (> 50 % des patients présentant des lésions de type B2/C, et près de 10 % des lésions traitées étaient des occlusion chronique totale).

Les résultats cliniques à 12 mois des critères de jugement principaux et secondaires sont décrits ci-dessous :

Critère	Nombre (%)
	(n = 410)
TLR	2 (0,5 %)
MACE	26 (6,1 %)
Décès	20 (4,9 %)
Cardiaque	1 (5,0 %)
Non-cardiaque	19 (95,0 %)
TVR	2 (0,5 %)
IDM	5 (1,1 %)
TVF	3 (0,7 %)
Thrombose de stent	0 (0,0 %)
Angor	8 (1,9 %)
Angor (classification)	
1	2 (25,0 %)
2	3 (37,5 %)
3	3 (37,5 %)
AVC	1 (0,2 %)

Le suivi à 1 an était disponible pour 410 patients (96,4 %). Seuls deux patients ont présenté le critère d'évaluation principal (TLR) et aucun cas de thrombose de l'endoprothèse n'a été rapporté. Un TLR était associé à un IDM précoce lié à la lésion cible, traité par angioplastie.

Sur les 20 décès, un était de nature cardiaque.

Les taux de MACE sur 1 an étaient respectivement de 5,1 %. Des hémorragies importantes ont été observées chez quatre patients (1,0 %). En ce qui concerne les résultats cliniques, de très faibles taux d'événements indésirables ont été enregistrés au cours du suivi.

Commentaires

L'utilisation de COROFLEX ISAR NEO semble être associée à un bon taux de réussite de la procédure, à un faible taux d'événements ischémiques ou hémorragiques à 12 mois de suivi.

Les principales limites de cette étude sont : son caractère observationnel, non randomisé et non comparative. Le faible nombre d'évènements indésirables liés à l'endoprothèse peut être attribué au fait que les patients inclus avaient une longueur relativement faible des lésions traitées et un taux de mortalité (non cardiaque) à 1 an relativement élevé.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les registres, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2019 et décembre 2023 :

- En France, il y avait 0,01 % d'évènements rapportés au nombre d'unités vendues ;
- En Europe, il y avait 0,002 % d'évènements rapportés au nombre d'unités vendues ;
- Dans le monde, il y avait 0,003 % d'évènements rapportés au nombre d'unités vendues.

Dans le monde, les types d'évènements sont essentiellement : rupture du cathéter (4 évènements), rupture ballon (3 évènements), rupture ballon (3 évènements), etc. La typologie des évènements en Europe et en France est semblable à celle dans le monde.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation de 2021, 2 nouvelles études prospectives et multicentriques (en France et en Italie) basées sur des registres, relatifs au stent COROFLEX ISAR NEO ont été fournies.

Ces études rapportent des éléments d'efficacité et de sécurité à 1 an cohérents avec les données précédemment analysées. Les données de matériovigilance ne présentent pas non plus de signal particulier.

La Commission estime que le stent COROFLEX ISAR NEO a toujours un intérêt dans les indications retenues.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées^{10,11,12} :

- le syndrome coronarien chronique (anciennement maladie coronarienne stable ou angor stable),
- les syndromes coronariens aigus :
 - sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),
 - avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale, anciennement appelés infarctus du myocarde).

Les thérapies disponibles sont⁶ :

- **Les mesures de prévention secondaire :**

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

¹¹ Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826.

¹² Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.

- **Le traitement médicamenteux symptomatique :**
 - **Les bêtabloquants** sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.
 - **Les dérivés nitrés à libération prolongée** sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.
- **Les procédures de revascularisation :**
 - **La thrombolyse** : La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.
 - **L'angioplastie coronaire** : L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.
L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹³.
 - **Le pontage aorto-coronarien** : Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

Syndrome coronarien chronique (SCC)^{6,12}

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

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique).

Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans le SCC. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une

¹³Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#)

revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera, par exemple, préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de comorbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndromes coronariens aigus (SCA)^{6,11}

– SCA ST+

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

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

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

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

– SCA non ST+

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

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

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

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

Place des stents dans l'insuffisance coronaire⁶

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

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le stent actif enrobé de sirolimus COROFLEX ISAR NEO 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 (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

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 maladie grave car elle engage le pronostic vital.

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

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 monde¹⁴.

En France, la maladie coronarienne représente 5,6 % de la mortalité globale et 23 % de la mortalité cardiovasculaire en 2016¹⁵, 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)¹⁶.

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°13¹⁷.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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 23/04/2024].

¹⁶ Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

¹⁷ HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie coronarienne stable - Guide du parcours de soins. 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024].

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^{18,19}.

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 le SCC 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 cas²⁰.

4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études²¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent²² qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent actif enrobé de sirolimus, COROFLEX ISAR NEO, a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de

¹⁸Santé 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 23/04/2024].

¹⁹ 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 23/04/2024].

²⁰ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

²¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

²² 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.

COROFLEX ISAR NEO sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans 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).

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 (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, lorsque c'est possible, incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) 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) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si le score de complexité anatomique (SYNTAX) est faible ou le risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un premier stent implanté au niveau du site lésionnel.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

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

L'implantation du stent COROFLEX ISAR NEO doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) de mai 2018⁶ :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
 - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;
 - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

- Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

L'acte d'implantation des stents coronaires doit être effectué par un cardiologue interventionnel dans un établissement de santé où peut être réalisée l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique « Activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie », selon des conditions d'implantation et des conditions techniques de fonctionnement 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.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

- Décret n°2022-380 du 16 mars 2022²³ relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie.
- Décret n°2022-382 du 16 mars 2022²⁴ relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie.

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 est fixé par l'arrêté du 16 mars 2022²⁵.

IRM compatibilité :

Selon la notice du marquage CE, COROFLEX ISAR NEO est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

« L'endoprothèse de la COROFLEX ISAR NEO n'est pas magnétique. Pour le contrôle des augmentations de températures produites par l'énergie à haute fréquence, les tests ont porté uniquement sur des endoprothèses non endommagées, dans une configuration individuelle ou en chevauchement. Des tests précliniques ont montré que l'endoprothèse COROFLEX ISAR NEO, dans une configuration individuelle ou en chevauchement, est, sous conditions, sûre jusqu'à une longueur de 64 mm pour les examens IRM (RM conditional, ne présente pas de risques connus dans certaines conditions).

Sur la base de ces résultats de tests, l'introduction d'une endoprothèse dans le champ magnétique IRM directement après l'implantation, en l'absence d'une évaluation de la sécurité, ne peut être considérée comme sûre qu'en présence d'un champ magnétique statique de 3 teslas et $|\Delta B| < 30$ teslas/mètre et $|B|$. $|\Delta B| < 82$ teslas²/mètre (valeurs extrapolées).

Il n'y a pas eu de tests effectués avec des champs magnétiques statiques au-delà de 3 teslas afin d'exclure un possible déplacement de l'endoprothèse.

²³ Décret n°2022-380 du 16 mars 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Journal officiel ; 18 mars 2022. [\[lien\]](#)

²⁴ 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 ; 18 mars 2022. [\[lien\]](#)

²⁵ 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. [\[lien\]](#)

Des essais précliniques consacrés à l'échauffement dû aux hautes fréquences ont été effectués avec un magnétron de 3 teslas Trio, Siemens Medical Solutions MR System.

Une endoprothèse COROFLEX ISAR NEO (4,0 x 38 mm) dans une configuration individuelle, implantée dans une position de fantôme «worst case» latérale, produit une augmentation de température extrapolée de $\approx 1,1^{\circ}\text{C}$. Cette valeur a été mesurée dans un fantôme statique avec un échauffement de fond extrapolé de $\approx 0,4^{\circ}\text{C}$ pendant une durée de balayage continue de 15 minutes avec une bobine corps entier émetteur/ récepteur réglée sur un SAR local de 2 W/kg. En l'occurrence, les calculs n'ont pas pris en compte l'effet de refroidissement de la circulation sanguine. Le SAR local devrait être $< 2,0$ W/kg en cas d'utilisation d'une bobine corps entier IRM.

Des essais précliniques consacrés à l'échauffement dû aux hautes fréquences dans une configuration en chevauchement ont été effectués avec un magnétron de 3 teslas Trio, Siemens Medical Solutions MR System. L'endoprothèse COROFLEX ISAR NEO (4,0 x 32 mm) dans une configuration en chevauchement, d'une longueur de ≈ 64 mm, implantée dans une position de fantôme « worst case » latérale, produit une augmentation de température extrapolée de $\approx 1,9^{\circ}\text{C}$. Cette valeur a été mesurée dans un fantôme statique avec un échauffement de fond extrapolé de $\approx 0,4^{\circ}\text{C}$ pendant une durée de balayage continue de 15 minutes avec une bobine corps entier émetteur/ récepteur réglée sur un SAR local de 2 W/kg. En l'occurrence, les calculs n'ont pas pris en compte l'effet de refroidissement de la circulation sanguine. Le SAR local devrait être $< 2,0$ W/kg en cas d'utilisation d'une bobine corps entier IRM. »

La Commission souligne l'importance 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)²⁶.

6. Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Depuis 2018, la Commission considère que le stent coronaire actif est la référence dans l'indication qui a été retenue.

Par conséquent, les comparateurs retenus sont les autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveaux d'ASR

Dans ses conclusions, la Commission avait considéré qu'il n'y avait pas lieu de distinguer les stents coronaires actifs entre eux pour peu qu'ils disposent de données montrant leur intérêt thérapeutique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de COROFLEX ISAR NEO par rapport aux autres stents coronaires actifs inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

²⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. [\[lien\]](#) [consulté le 23/04/2024]

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

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints d'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 (SCC, SCA) et notamment, les situations particulière incluant les lésions pluri tronculaires *de novo* d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm, l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures, la sténose du tronc commun non protégé et la resténose intrastent clinique et susceptibles de bénéficier du stent coronaire actif COROFLEX ISAR NEO.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)²⁷ ont été exploitées. La sélection a porté sur les codes LLPR des stents actifs implantés dans les établissements publics et privés sur les 5 dernières années. Le nombre de stents actifs remboursés par année est rapporté dans le tableau suivant :

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de stents coronaires actifs remboursés sur la base des codes LLPR issus des données ATIH²⁸	289 317 à 289 830	308 935 à 309 583	298 297 à 298 945	318 573 à 319 095	317 424 à 317 946

Ces chiffres sont en constante augmentation depuis 2018, en très légère baisse en 2020 par rapport à 2019, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID 19. En 2022, le nombre total de stents coronaires actifs implantés est de 317 946 au maximum.

Compte tenu du nombre moyen de stents actifs implantés de 1,53 /patient²⁹, la population traitée dans l'indication d'insuffisance coronaire par une angioplastie avec implantation d'un stent actif, en 2022, est de 207 807, au maximum.

²⁷ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableaux des code LPP des Dispositifs Médicaux Implantables 2021. [\[lien\]](#)

²⁸ Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, pour les codes pour lesquels moins de 11 unités ont été prises en charge par année, « 1 à 10 », et non une valeur exacte, a été indiqué. Ainsi, pour les codes concernés, une valeur minimum de 1 et une valeur maximum de 10 ont été ajoutées au total par année, donnant lieu à des fourchettes et non à une valeur exacte dans le tableau ci-dessus.

²⁹ 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.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients susceptibles de bénéficier de COROFLEX ISAR NEO est de l'ordre de 208 000 sur l'année 2022, en augmentation entre 2018 et 2021.