



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

26 octobre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	BIOMATRIX FLEX , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	cf. page 3
Fabricant :	BIOSENSORS Europe SA
Demandeur :	BIOSENSORS Int. France SARL
Données disponibles :	BIOMATRIX FLEX est une extension de la gamme d'endoprothèses coronaires (stent) enrobées de biolimus BIOMATRIX (modification du connecteur inter-couronne de la plateforme métallique). La demande repose sur la présentation du rapport clinique des données à 2 ans de l'étude LEADERS. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, prospective, randomisée 1:1, contrôlée, multicentrique en simple aveugle comparant BIOMATRIX FLEX à CYPHER SELECT. A 2 ans, le taux de survenue du critère principal de jugement pour la population en intention de traiter est de 12,8% (n=110) au sein du groupe BIOMATRIX FLEX <i>versus</i> 15,2% (n=129) au sein du groupe CYPHER SELECT (RR=0,84 ; [0,65-1,08] ; $p_{\text{non infériorité}}=0,001$; $p_{\text{supériorité}}=0,18$). <u>Données de matériovigilance</u> Les endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX sont commercialisées en Europe depuis juin 2010. Quinze réclamations ont été rapportées à travers le monde. Aucun cas ne concernait la France.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX dans l'indication retenue. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Indications :	- Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> 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). - Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. - Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. - En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aigue (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance du traitement anti-agrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois) ; - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux stents de la gamme BIOMATRIX.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Date de fin d'inscription identique à celle des dispositifs BIOMATRIX
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription des endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX à l'actualisation des données (études LEADERS et NOBORI 1 phase 2) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, avec communication annuelle des résultats. L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle de processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessite d'accompagner

le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle. Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an.
--------------------	---------------------------------------

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnées à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale des endoprothèses coronaires (stent) enrobées de biolimus (produit actif pharmacologiquement), BIOMATRIX FLEX.

■ Modèles et références

Le stent BIOMATRIX FLEX existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

Diamètre mm	Longueur nominale (mm)							
	8 mm	11 mm	14 mm	18 mm	24 mm	28 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	BMX-2208	BMX-2211	BMX-2214	BMX-2218	BMX-2224	BMX-2228	-	-
2,5 mm	BMX-2508	BMX-2511	BMX-2514	BMX-2518	BMX-2524	BMX-2528	BMX-2533	BMX-2536
2,75 mm	BMX-2708	BMX-2711	BMX-2714	BMX-2718	BMX-2724	BMX-2728	BMX-2733	BMX-2736
3,0 mm	BMX-3008	BMX-3011	BMX-3014	BMX-3018	BMX-3024	BMX-3028	BMX-3033	BMX-3036
3,5 mm	BMX-3508	BMX-3511	BMX-3514	BMX-3518	BMX-3524	BMX-3528	BMX-3533	BMX-3536
4,0 mm	BMX-4008	BMX-4011	BMX-4014	BMX-4018	BMX-4024	BMX-4028	-	-

■ Conditionnement : unitaire et stérile

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications d'utilisation des endoprothèses coronaires à libération contrôlée de principe actif telles que définies par la Commission, soit :

Le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions *de novo* (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :

- Patient diabétique ;
- Lésions de petits vaisseaux (de moins de 3 mm de diamètre) ;
- Lésions longues (de plus de 15 mm de long).

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription de BIOMATRIX FLEX.

L'endoprothèse coronaire BIOMATRIX (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) est inscrite par arrêté du 07-01-2010 (JO du 15-01-2010) au chapitre 1er du titre III de la LPP.

La date de fin de prise en charge des endoprothèses coronaires BIOMATRIX est fixée au 1^{er} janvier 2015.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par KEMA Medical (n°0344), Pays-Bas, le 18 janvier 2010 révisé le 14 septembre 2010 (marquage CE obtenu pour toutes les références visées par la demande).

■ Description

Les endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX se composent de quatre éléments :

- La plate-forme métallique en acier inoxydable 316L ;
- La matrice polymérique à base d'acide polylactique (polymère biodégradable) qui recouvre seulement la surface externe du stent ;
- Le biolimus A9, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

L'endoprothèse coronaire BIOMATRIX FLEX libère progressivement le biolimus jusqu'à 9 mois au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté. La dose de biolimus est de 15,6 µg/mm de longueur de stent.

Les endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX sont une extension de la gamme des endoprothèses coronaires BIOMATRIX. Elles sont le résultat de modifications apportées aux endoprothèses BIOMATRIX en ce qui concerne :

- la plateforme métallique nu du stent ; le connecteur inter-couronne « droit » ou « I » du stent BIOMATRIX a été remplacé par un connecteur en forme de « S »,
- la finition de surface de la plateforme nue ; le traitement de surface au parylène dans la gamme BIOMATRIX a été substitué par un traitement au plasma dans la gamme du BIOMATRIX FLEX.

Lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.

Les endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX commercialisées en Europe depuis juin 2010 sont amenées à se substituer aux endoprothèses BIOMATRIX.

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40% des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Le stent BIOMATRIX, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

Les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont inscrits à la Classification Commune des Actes Médicaux :

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

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

Données spécifiques du dispositif BIOMATRIX FLEX décrites dans le dossier

La demande repose sur la présentation du rapport clinique des données à 2 ans de l'étude LEADERS.

L'essai LEADERS², dont les résultats à 9 mois ont fait l'objet d'une publication, est une étude de non-infériorité, prospective, randomisée 1:1, contrôlée, multicentrique en simple aveugle comparant BIOMATRIX FLEX à CYPHER SELECT.

Les résultats à 9 mois avaient été fournis au dossier de demande d'inscription de BIOMATRIX.

Etaient inclus les patients adultes ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus avec ou sans élévation du segment ST en raison d'une lésion d'une artère coronaire de 2,25 à 3,5 mm de diamètre (sténose d'au moins 50%).

Le critère d'évaluation principal était le taux d'évènements cardiaques majeurs à 9 mois (MACE, critère composite : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde et revascularisation du vaisseau cible (TVR)).

¹ 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 et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

² Windecker S. et al., Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008; 372:1126-8.

Au total, 1707 patients avaient été randomisés dans l'étude (857 dans le groupe BIOMATRIX FLEX et 850 dans le groupe CYPHER SELECT).

Les résultats à 9 mois ont permis d'établir la non infériorité du stent BIOMATRIX FLEX avec des valeurs respectives de MACE de 9,2% (n=79) au sein du groupe BIOMATRIX FLEX *versus* 10,5% (n=89) au sein du groupe CYPHER SELECT ($\Delta=1,3\%$ - RR=0,88 ; [0,64-1,19] ; $p_{\text{non infériorité}}=0,003$; $p_{\text{supériorité}}=0,39$).

Ces données sont maintenues à 1 an et 2 ans de suivi avec une différence respective de $\Delta=1,4\%$ et $\Delta=2,4\%$.

A 2 ans, le taux de survenue du critère principal de jugement pour la population en intention de traiter est de 12,8% (n=110) au sein du groupe BIOMATRIX FLEX *versus* 15,2% (n=129) au sein du groupe CYPHER SELECT (RR=0,84 ; [0,65-1,08] ; $p_{\text{non infériorité}}=0,001$; $p_{\text{supériorité}}=0,18$).

Le taux de patients pour lesquels aucune information n'est disponible à 2 ans est de 3% (n=52, 27 patients dans le groupe CYPHER SELECT et 25 patients dans le groupe BIOMATRIX FLEX).

Données de matériovigilance

Les endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX sont commercialisées en Europe depuis juin 2010. Quinze réclamations ont été rapportées à travers le monde. Aucun cas ne concernait la France.

En 2008 et 2009, 231 réclamations concernant BIOMATRIX ont été recensées travers le monde. Aucune anomalie liée au dispositif n'a été identifiée.

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 thérapeutiques disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic³. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 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 et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

– 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 optimal³. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit³ 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 un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

► **Maladie coronarienne stable (angor 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^{4,5}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{4,5}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁵. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

► **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{6,7} et de la société européenne de cardiologie⁸.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment 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)⁶.

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 ballonnet⁶.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁶.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la 12^{ème} 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 ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

⁴ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

⁶ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

⁷ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

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 sans sus-décalage de ST à la phase aiguë (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : 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 avec antécédents d'infarctus du myocarde 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, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, 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^{6,8}. Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire⁹.

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) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation⁶.

► **Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne**

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁰.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en 1^{ière} intention dans le 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). Les stents actifs recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE et PROMUS.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹¹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

⁹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

¹⁰ HAS, Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

¹¹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72h). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER et TAXUS sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX dans le 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).

Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72h, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

Sont également exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé, les lésions pluritronculaires ou celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹² menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence

¹² Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans¹³. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁰ 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 stent, 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, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonctionnelles, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de biolimus BIOMATRIX FLEX présente un intérêt pour la santé publique.

Les données cliniques disponibles confirment l'intérêt de BIOMATRIX FLEX. Au total, la Commission considère que le service attendu de BIOMATRIX FLEX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans l'indication retenue.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum).

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois) ;
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

¹³ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

Amélioration du Service Attendu

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme BIOMATRIX.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

■ Conditions de renouvellement

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription des endoprothèses coronaires BIOMATRIX FLEX à la mise à disposition des données demandées pour l'endoprothèse BIOMATRIX, à savoir :

- o Actualisation des données (étude LEADERS et NOBORI 1 phase 2) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats.
- o L'absence de données à long terme sur de grandes cohortes de patients concernant un éventuel échappement progressif du contrôle de processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive, nécessite d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle. Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

■ Durée d'inscription proposée

1^{er} janvier 2015, date de fin d'inscription identique à celle des dispositifs BIOMATRIX.

Population cible

L'évaluation de la population cible, est basée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants :

- l'incidence de l'insuffisance coronarienne,
- les indications et contre-indications des stents actifs,
- les éventuels critères de sélection des patients.

Les données d'incidence sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Néanmoins, il est difficile de procéder à l'estimation de la population cible à partir des données épidémiologiques françaises car l'incidence des autres composantes de la maladie coronarienne (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.

Les experts (rapport HAS 2009 sur l'évaluation des endoprothèses à libération de principe actif) estiment que le nombre de patients atteints d'insuffisance coronarienne susceptibles de recevoir une angioplastie serait d'environ 120 000 cas par an en France. Selon eux, 40% seraient potentiellement candidats à l'implantation d'un stent actif car à haut risque de resténose. Cela représente environ 50 000 patients par an.

La population cible des susceptible de recevoir un stent de la gamme BIOMATRIX FLEX est estimée à 50 000 patients par an