

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

12 janvier 2016

CONCLUSIONS

ABSORB GT1, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'éverolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable

Demandeur : ABBOTT (France)

Fabricant : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)

*Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)*Indications
retenues :

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 études fondant la démonstration de l'intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l'implantation du stent ABSORB GT1 à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,
- un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention,
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%,
- une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),
- une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,
- une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique,
- une insuffisance rénale avec $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sont également exclues :

- les sténoses du tronc commun gauche non protégé,

	• les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon, • l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum >40% (estimation visuelle) (≤20% fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade <3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST, • les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite, • les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire ≥ 2mm de diamètre ou nécessitant une dilatation, • les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes (≥ 90°) en amont ou à l'endroit de la lésion, • la présence de thrombus dans le vaisseau cible. 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus entièrement biorésorbable ABSORB GT1 dans les indications retenues - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus entièrement biorésorbable ABSORB GT1 compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu	Stent ABSORB
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Aucune donnée spécifique au système ABSORB GT1 n'est disponible. L'argumentaire de la demande d'inscription repose sur une démonstration d'équivalence technique entre ABSORB GT1 et ABSORB. La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription du système ABSORB en faveur du système ABSORB GT1.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'endoprothèse biorésorbable à élution d'éverolimus ABSORB GT1 est un dispositif médical implantable non permanent avec une résorption totale entre 18 et 36 mois après l'implantation. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient. La Commission rappelle l'importance : • de limiter l'utilisation d'ABSORB GT1 aux vaisseaux cibles compris entre $\geq 2,25$ et $\leq 3,8$ mm, • d'exclure les patients dont la lésion ne permettrait pas une inflation complète d'un ballon d'angioplastie, • d'avoir une sténose résiduelle devant être comprise entre 20% et 40% après pré-dilatation, • d'effectuer une post-dilatation à haute pression. D'après le guide de bon usage des agents antiplaquettaire de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'implantation d'une endoprothèse coronaire à élution de principe actif doit s'accompagner d'une bithérapie d'agents antiplaquettaires pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, les conditions suivantes doivent être respectées : – Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant 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 antiagrégant 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).
Conditions du renouvellement :	Communication des résultats de l'étude ABSORB IV (NCT02173379).
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an

Avis 1 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu à la suite de la révision de la catégorie homogène de produit des stents actifs en cours.

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent **ABSORB GT1** existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale				
		8 mm	12 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	1234250-08	1234250-12	1234250-18	1234250-23	1234250-28
	3,0 mm	1234300-08	1234300-12	1234300-18	1234300-23	1234300-28
	3,5 mm	-	1234350-12	1234350-18	1234350-23	1234350-28

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé :

- d'un système d'endoprothèse **ABSORB GT1** et de son système de pose,
- d'un dispositif de purge.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne 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) ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le **stent actif XIENCE V**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système d'endoprothèse coronaire biorésorbable à élution d'éverolimus, **ABSORB GT1**.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par *The British Standards Institution*, BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système **ABSORB GT1** se compose de 4 éléments :

- La plate-forme (armature semi-cristalline entièrement résorbable à base d'acide polylactique) portant 4 marqueurs radio-opaques;
- La matrice polymérique (polymère biodégradable à base d'acide polylactique) formant le réservoir pour le relargage du principe actif;
- Le principe actif : éverolimus, molécule anti-proliférative;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La force radiale est assurée par l'épaisseur de la plate-forme (157 µm comparable à celles des stents actifs non érodables de premières générations).

Les stents ABSORB GT1 libèrent progressivement l'éverolimus au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté (80% à 30 jours ; 100% à 120 jours). La dose d'éverolimus est de 100 µg/cm². Puis, l'armature semi-cristalline recouverte du polymère constituant le stent ABSORB va progressivement se résorber. Entre le 6^{ième} et 12 mois après la pose, l'armature n'assure plus sa fonction de support mécanique. Au bout du 9^{ième} mois, le polymère est totalement résorbé et la résorption totale de l'armature survient entre le 18^{ième} et 36^{ième} mois après la pose. Seuls resteront les marqueurs radio-opaques en platine après la totale résorption de l'endoprothèse (2 sur un lien de l'anneau distal et 2 sur le lien opposé de l'anneau proximal).

Deux marqueurs radio-opaques supplémentaires, situés sous le ballonnet, permettent de repérer sous radioscopie la longueur utile du ballonnet et l'emplacement du système non déployé de mise en place.

Le système ABSORB GT1 diffère du système ABSORB par son système de pose. Ce système de pose a été modifié pour améliorer le contrôle et la précision de l'opérateur lors de la phase de pose de l'endoprothèse.

Tableau de comparaison des 2 systèmes :

	ABSORB	ABSORB GT1
Ballonnet	Pebax 72 D	
Membrane externe distale	Pebax 72 D	
Membrane externe intermédiaire	Grilamid L25 (nylon 12)	-
Jonction du support	Polyetheretherketone (PEEK)	-
Hypotube	Acier inoxydable	
Enveloppe de l'hypotube	Membrane externe : Pebax 70D avec colorant bleu Membrane interne : Primacor	-
Partie interne	Membrane tri-couche externe : Grilamid L25 (nylon 12) Membrane tri-couche moyenne : Primacor Membrane tri-couche interne : Polyéthylène de haute densité (HDPE) avec colorants bleu (15) et violet (19)	
Marqueurs radio-opaques du ballonnet	Platine / iridium	
Extrémité souple	Pebax 63D avec colorants bleu (15) et violet (19)	
Marqueurs brachiaux et fémoraux	White foil	Tampuprint TP300/50 (encre noire)
Bras unique	Polycarbonate avec colorants violets	Grilamid TR55 avec colorants
Pièce de nez	Polycarbonate avec colorants violets	-
Adhésif du bras unique/pièce de nez	Dichlorométhane	-
Réducteur de tension	-	Pebax 63D
Manchon d'adaptation	Nylon	-
Coil clip	Santoprene avec du dioxyde de titane / polyéthylène de faible densité (LDPE)	-
Revêtement du cathéter	Revêtement hydrophile HYDROCOAT	
Endoprothèse – armature polymérique	PLLA	
Endoprothèse – revêtement	PDLLA	
Endoprothèse – marqueurs	platine	

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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 actif **ABSORB GT1** qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'évérolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent. Le caractère bio-résorbable permettrait à l'endothélium vasculaire de récupérer une fonction pariétale.

03.4. ACTES

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

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 41, 12/11/2015), les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires ».

DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

¹Arrêté 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 <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012] 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. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 25-11-2015]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. [consulté le 25-11-2015]

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique au stent ABSORB GT1 n'est disponible. L'argumentaire du demandeur repose sur une démonstration d'équivalence technique appuyée par une certification de l'organisme notifié BSI.

Les données disponibles proviennent des études spécifiques au stent ABSORB et portent sur 2 études contrôlées randomisées de non-infériorité :

- L'étude ABSORB III menée aux USA, Australie, Canada et Puerto Rico, incluant 2008 patients avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ABSORB en comparaison au stent de la gamme XIENCE.
- L'étude ABSORB JAPAN incluant 400 patients avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ABSORB en comparaison au stent XIENCE (prime/Xpédition).

Le critère de jugement principal était dans les 2 études un critère clinique composite (taux d'échec de la lésion cible) évalué à 1 an.

Les patients inclus dans ces études avaient 1 ou 2 lésions de novo des artères coronaires natives avec un diamètre maximal de la lumière $\geq 2,25$ mm et $\leq 3,75$ mm (mesuré par angiographie coronaire quantitative) et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle).

La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription du stent ABSORB en faveur du stent ABSORB GT1.

04.1.1.2. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables rapportés, portant sur le plus grand nombre de patients, proviennent de l'étude ABSORB III publiée en 2015.

Sur la période d'une année, 5 169 événements indésirables ont été rapportés dont 1 063 événements indésirables graves.

	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC_{95%}]
Décès/ tout infarctus du myocarde/toute revascularisation	184/1313 14,0%	78/677 11,5%	2,49 [-0,68;5,45]
Echec du vaisseau cible	131/1313 10,0%	53/677 7,8%	2,15 [-0,58;4,65]
Événement cardiaques majeurs (MACE)	113/1313 8,6%	47/677 6,9%	1,66 [-0,92;4,01]
Echec de la lésion cible	102/1313 7,8%	41/677 6,1%	1,71 [-0,74;3,93]
Thrombose de stent certaines et probables	20/1301 1,54%	5/675 0,74%	0,80 [-0,3 ;1,72]
De plus de 30 jours	6/1299 0,5%	0/675	0,46 [-0,16 ;1,00]

La Commission constate la présence de thromboses tardives de stent (certaines et probables) dans le groupe ABSORB. Bien que la différence soit non significative, la Commission rappelle que cet événement indésirable est source de complications majeures (50% de risque de décès).

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, entre le 1er Janvier 2013 et le 31 Mars 2015, [REDACTED] unités ont été commercialisées dans le monde, dont [REDACTED] unités en Europe et [REDACTED] unités en France.

Un total de [REDACTED] ABSORB a été enregistré dans le monde, dont [REDACTED] en Europe et [REDACTED] en France.

Parmi ces réclamations, [REDACTED] ont été rapportées aux autorités Européennes dans le cadre de la vigilance des dispositifs médicaux. En France, il y a eu [REDACTED] signalements de matériovigilance rapportés auprès de l'ANSM.

Les modes défaut les plus fréquents observés avec ABSORB concernent :

- Difficulté de déploiement du stent ([REDACTED]) ;
- Mauvaise utilisation ([REDACTED]) ;
- Difficulté à positionner ([REDACTED]) ;
- Difficulté au retrait de système de pose ([REDACTED]) ;
- Rupture ([REDACTED]) ;
- Résistance ([REDACTED]).

Les signalements ayant décrits des conséquences pour les patients les plus fréquents sont :

- Thrombose ([REDACTED]) ;
- Hospitalisation ([REDACTED]) ;
- Douleur angineuse ([REDACTED]) ;
- Infarctus du myocarde ([REDACTED]) ;
- Sténose ([REDACTED]) ;
- Traitement médical complémentaire ([REDACTED]) ;
- Dissection intinale ([REDACTED]) ;
- Décès ([REDACTED]) ;
- Elévation des enzymes cardiaques ([REDACTED]) ;
- Modification ECG ([REDACTED]).

Une notification de sécurité a été mise en ligne sur le site de l'ANSM le 11 décembre 2015². Cette notification informe de la mise à jour du contenu de la notice d'utilisation du stent ABSORB et ABSORB GT1.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Des données à plus long terme, notamment après résorption totale du stent ABSORB (2 à 3 ans) restent manquantes. Il est nécessaire de disposer de ces données pour évaluer le rapport bénéfice/risque à long terme, spécifiquement le taux de thromboses tardives de stent.

Au total, la Commission ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique revendiquée par l'industriel entre ABSORB GT1 et ABSORB.

² ANSM. Cardiologie interventionnelle - Stents coronaires biorésorbables Absorb et Absorb GT1 – Abbott Vascular - Information de sécurité. 11.12.2015 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Cardiologie-interventionnelle-Stents-coronaires-bioresorbables-Absorb-et-Absorb-GT1-Abbott-Vascular-Information-de-securite>

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

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

Les 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 conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale³.
- 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.
 - L'angioplastie coronaire :
L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) 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}.

³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 27-11-2015]

⁴ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-ivabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 25-11-2015]

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

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 co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁴. 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 2007⁶ et de la société européenne de cardiologie en 2007⁷, 2011⁸, 2012⁹ et 2015¹⁰.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (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 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 ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{6,9}.

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)^{6,9}.

⁶ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 25-11-2015]

⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

⁸ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

⁹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2015

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (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^{7,8}. 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'IVC proximale (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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{8,11}.

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 revascularisation^{6,8}.

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 lésionnelles¹².

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première 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 dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO, SYNERGY, ULTIMASTER et YUKON CHOICE PC) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, gammes XIENCE, RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX ainsi qu'ORSIRO.

La Commission estime que le stent ABSORB GT1 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives. Néanmoins, cet intérêt est démontré sur une population sélectionnée (cf. critères d'exclusion ABSORB III et ABSORB Japan).

¹¹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

¹² HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 25-11-2015] HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif [consulté le 25-11-2015]

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent biorésorbable enrobé d'évérolimus ABSORB GT1 dans les indications suivantes :

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 études fondant la démonstration de l'intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l'implantation du stent ABSORB GT1 à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,
- un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention,
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%,
- une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),
- une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,
- une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique,
- une insuffisance rénale avec $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sont également exclues :

- les sténoses du tronc commun gauche non protégé,
- les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon,
- l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum >40% (estimation visuelle) ($\leq 20\%$ fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade <3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST,
- les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite,
- les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire $\geq 2 \text{ mm}$ de diamètre ou nécessitant une dilatation,
- les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes ($\geq 90^\circ$) en amont ou à l'endroit de la lésion,
- la présence de thrombus dans le vaisseau cible.

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.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹³ 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 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 ans¹⁴. 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).

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹⁷ 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, 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 pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Le stent biorésorbable enrobé d'éverolimus ABSORB GT1 répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'endoprothèse biorésorbable à élution d'éverolimus **ABSORB GT1** est un dispositif médical implantable non permanent avec une résorption totale entre 18 et 36 mois après l'implantation.

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient.

¹³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

La Commission rappelle l'importance :

- de limiter l'utilisation d'ABSORB GT1 aux vaisseaux cibles compris entre $\geq 2,25$ et $\leq 3,8$ mm,
- d'exclure les patients dont la lésion ne permettrait pas une inflation complète d'un ballon d'angioplastie,
- d'avoir une sténose résiduelle devant être comprise entre 20% et 40% après pré-dilatation,
- d'effectuer une post-dilatation à haute pression.

D'après le guide de bon usage des agents antiplaquettaire de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'implantation d'une l'endoprothèse coronaire à élution de principe actif doit s'accompagner d'une bithérapie d'agents antiplaquettaires pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, les conditions suivantes doivent être respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant 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 antiagrégant 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)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

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 études fondant la démonstration de l'intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l'implantation du stent ABSORB GT1 à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- **un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,**
- **un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention,**
- **une fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$,**
- **une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),**
- **une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,**

- une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique,
- une insuffisance rénale avec $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sont également exclues :

- les sténoses du tronc commun gauche non protégé,
- les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon,
- l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum $> 40\%$ (estimation visuelle) ($\leq 20\%$ fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade < 3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST,
- les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite,
- les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire $\geq 2 \text{ mm}$ de diamètre ou nécessitant une dilatation,
- les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes ($\geq 90^\circ$) en amont ou à l'endroit de la lésion,
- la présence de thrombus dans le vaisseau cible.

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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le système ABSORB GT1 avec son cathéter de pose est une évolution du système ABSORB avec son cathéter de pose VISION, qui est par conséquent le comparateur retenu par la CNEDiMTS.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de ABSORB GT1 avec sa version antérieure ABSORB.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de ABSORB GT1 par rapport à ABSORB.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude ABSORB IV (NCT02173379).

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du stent ABSORB GT1.

07.1. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, environ 50 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les lésions à haut risque de resténose¹⁵.

La population cible susceptible de recevoir un stent ABSORB GT1 dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 50 000 patients par an.

¹⁵ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif.