

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**

07 mars 2017

Faisant suite à l'examen du 07 mars 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07 mars 2017.

CONCLUSIONS

LUMENO FLEX, endoprothèse coronaire (stent) à libération de biolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : CARDINAL HEALTH France 506 SAS (France)

Fabricant : BIOSENSORS Europe SA (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux 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).
- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
 - Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
 - Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.
Service (SA) :	Attendu	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus LUMENO FLEX dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de biolimus LUMENO FLEX compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :		Autres stents actifs à libération de biolimus de la gamme BIOMATRIX
Amélioration du SA :		ASA de niveau V
Type d'inscription :		Nom de marque
Durée d'inscription :		5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : <u>Données de l'avis BIOMATRIX NEOFLEX</u> du 08/09/2015 <u>Etude LEADERS AMI (Zhang <i>et al.</i> 2015)</u> Il s'agit d'une analyse post-hoc du sous-groupe de patient à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde de l'étude LEADERS à 5 ans de suivi (n=573 patients). <u>Tomai <i>et al.</i> 2015</u> Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique (n=311 patients) dont l'objectif était d'évaluer, en pratique, l'efficacité et la sécurité à 1 an du stent actif BIOMATRIX chez des patients ayant un infarctus du myocarde ST+. <u>Etude LEADERS CTO (Ghione <i>et al.</i> 2016)</u> Il s'agit d'une analyse post-hoc du sous-groupe de patient ayant une occlusion chronique totale de l'étude LEADERS à 5 ans de suivi (n= 81 patients).
Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 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 entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -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.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 patients par an

Avis 1 définitif

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Le stent LUMENO 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	LUFX-2208	LUFX-2211	LUFX-2214	LUFX-2218	LUFX-2224	LUFX-2228	-	-
2,5 mm	LUFX-2508	LUFX-2511	LUFX-2514	LUFX-2518	LUFX-2524	LUFX-2528	LUFX-2533	LUFX-2536
2,75 mm	LUFX-2708	LUFX-2711	LUFX-2714	LUFX-2718	LUFX-2724	LUFX-2728	LUFX-2733	LUFX-2736
3,0 mm	LUFX-3008	LUFX-3011	LUFX-3014	LUFX-3018	LUFX-3024	LUFX-3028	LUFX-3033	LUFX-3036
3,5 mm	LUFX-3508	LUFX-3511	LUFX-3514	LUFX-3518	LUFX-3524	LUFX-3528	LUFX-3533	LUFX-3536
4,0 mm	LUFX-4008	LUFX-4011	LUFX-4014	LUFX-4018	LUFX-4024	LUFX-4028	-	-

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile.

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement 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).
- Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines **lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives** (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- Traitement de **l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h)** dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement des patients ayant un **infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures**

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont les autres stents de la gamme BIOMATRIX.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPP de LUMENO FLEX.

Le stent **BIOMATRIX NEOFLEX**, identique à **LUMENO FLEX**, a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 08/09/2015¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription 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).
- Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), traitement de certaines **lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives** (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 06/12/2016 (Journal officiel du 09/12/2016)² : endoprothèse coronaire à libération contrôlée de biolimus BIOMATRIX NEOFLEX.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par National Standards Authority of Ireland (n°0050), Irlande.

03.2. DESCRIPTION

Les stents LUMENO FLEX se composent de quatre éléments :

- la plate-forme (stent 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.

¹ Avis de la Commission du 08/09/2015 relatif à BIOMATRIX NEOFLEX, endoprothèse coronaire (stent) à libération de biolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 06/12/2016 relatif à l'inscription de l'endoprothèse coronaire, stent à libération de biolimus, BIOMATRIX NEOFLEX de la société BIOSENSORS France SAS au chapitre 1 du 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 09/12/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/02/2017].

Les stents LUMENO FLEX libèrent 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. Lorsque le polymère est totalement dégradé, seul le stent nu reste au contact de la paroi vasculaire.

Les stents LUMENO FLEX et BIOMATRIX NEOFLEX sont identiques. Comparé au stent de génération ultérieure LUMENO ALPHA, les principales modifications portent sur :

- le design
- le matériel
- la longueur
- l'épaisseur de la maille
- le système de pose

Ces modifications sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	BIOMATRIX FLEX	BIOMATRIX NEOFLEX/ LUMENO FLEX	LUMENO ALPHA/ BIOMATRIX ALPHA
Design du stent			
Matériel du stent	Acier Inoxydable (316 L)		Cobalt Chrome
Longueurs	8, 11, 14, 18, 24, 28, 33, 36 mm		9, 14, 19, 24, 29, 33, 36 mm
Epaisseur de la maille			
Système de pose	Système de pose initial	Amélioration du système de pose	Amélioration du système de pose

03.3. 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.

Les stents actifs LUMENO FLEX qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 37 applicable au 29/08/2014).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Lésions à haut risque de resténose et lésions pluritronculaires à risque chirurgical est très élevé

Dans son avis du 08/09/2015¹ concernant le stent BIOMATRIX NEOFLEX (stent identique au stent LUMENO FLEX), la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant,

³ 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 <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 02-10-2012]

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

avec une ASA de niveau V par rapport aux « autres stents de la gamme BIOMATRIX », sur la base des éléments suivants :

- l'étude LEADERS à 5 ans (Serruys *et al.* 2013⁴): étude contrôlée randomisée dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité de BIOMATRIX FLEX (version antérieur de LUMENO FLEX) par rapport à XIENCE (stent avec polymère non résorbable) (n=1707 patients).

Infarctus du myocarde de moins de 72 heures

Etude LEADERS AMI⁵

Méthode

Il s'agit d'une analyse post-hoc à 5 ans de suivi, du sous-groupe de patient de l'étude LEADERS^{6,7} ayant un infarctus du myocarde de moins de 72 heures.

L'étude LEADERS (n=1707 patients) était une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent au biolimus (BIOMATRIX FLEX) par rapport au stent au sirolimus (CYPHER SELECT) chez des patients ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus (SCA) avec ou sans élévation du segment ST et ayant au moins une lésion d'une artère coronaire de 2.25 à 3.5 mm de diamètre sténosée à 50% ou plus.

La population de patients analysée dans l'étude LEADERS AMI était les patients de l'étude LEADERS ayant un infarctus du myocarde aiguë (avec ou sans élévation du segment ST).

Résultats

573 patients ont été inclus dans la sous-groupe IDM phase aiguë (298 ST- et 275 ST+) :

- 280 dans le groupe BIOMATRIX FLEX
- 293 dans le groupe CYPHER SELECT

Les caractéristiques des patients et des lésions de l'étude LEADERS AMI sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	BIOMATRIX FLEX (n=280)	CYPHER SELECT (n=293)
Age, ans ± ET	62.9 ±11.7	62.8±11.7
Diabète, n (%)	55 (19.6%)	46 (15.7%)
Antécédents familiaux cardiovasculaires, n (%)	98 (35%)	115 (39.2%)
Antécédents IDM, n (%)	61 (21.8%)	61 (20.8%)
Antécédents Angioplastie, n (%)	51 (18.2%)	51 (17.4%)
Antécédents Pontage aorto-coronarien, n (%)	13 (4.6%)	14 (4.8%)
Présentation clinique		
IDM ST-, n (%)	145 (51.8%)	153 (52.2%)
IDM ST+, n (%)	135 (48.2%)	140 (47.8%)
<6 h	92 (68.1%)	83 (59.3%)

⁴ Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:777-89.

⁵ Zhang YJ, Iqbal J, Windecker S, Linke A, Antoni A, Sohn HY et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. Heart. 2015 Feb;101(4):271-8.

⁶ 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.

⁷ Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. Lancet 2011 ;378 :1940-8.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	BIOMATRIX FLEX (n=280)	CYPHER SELECT (n=293)
≥6-24 h	26 (19.3%)	36 (25.7%)
>24-72 h	12 (8.9%)	16 (11.4%)
>72 h	5 (3.7%)	5 (3.6%)
Fraction d'éjection ventricule gauche, % ± ET	51.5±10.1	51.4±11.8
Diamètre du vaisseau de référence < 2,75 mm, n (%)	180 (64,3 %)	183 (62,5%)
Longueur de la lésion > 20 mm, n (%)	94 (33,6 %)	109 (37,2 %)

ET : écart type, n : nombre de patient, IDM ST+: infarctus du myocarde aiguë avec élévation du segment ST, IDM ST- : infarctus du myocarde aiguë sans élévation du segment ST), h : heure.

Les résultats cliniques à 5 ans du sous-groupe de patients infarctus du myocarde aiguë sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	BIOMATRIX FLEX	CYPHER SELECT
Décès toutes cause, n (%)	33 (11,8%)	43 (14,7 %)
Décès cardiaques, n (%)	23 (8,2 %)	32 (10,9 %)
IDM, n (%)	21 (7,5 %)	31 (10,6%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée, n (%)	23 (8,2 %)	32 (10,9 %)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée, n (%)	31 (11,1 %)	39 (13,3 %)
POCE (Patient Oriented composite Outcomes), n (%)	81 (28,9 %)	124 (42,3 %)
MACE (Major Cardiac Adverse Event), n (%)	51 (18,2 %)	76 (25,9 %)
Thrombose de stent, n (%)		
certaine	12 (4,3 %)	20 (6,8 %)
certaine ou probable	15 (5,4 %)	25 (8,5 %)

N : nombre de patient, IDM : infarctus du myocarde, POCE : Critère composite patient orienté incluant : décès toute cause, tout IDM et toute revascularisation (selon définition Academic Research Consortium (ARC)), MACE : Major Cardiac Adverse Event (Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation du vaisseau cible)

Commentaires

Il s'agit d'une analyse post-hoc non prévue au protocole d'un sous-groupe de patients dont la valeur est exploratoire.

Tomai et al. 2015⁸

Méthode

Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique (5 centres en Italie) dont l'objectif était d'évaluer, en pratique, l'efficacité et la sécurité à 1 an du stent actif BIOMATRIX chez des patients ayant un infarctus du myocarde ST+.

Tous les patients consécutifs ayant un infarctus du myocarde ST+ traité par angioplastie coronaire ont été inclus. Seuls les patients présentant les caractéristiques suivantes n'ont pas été inclus :

- intolérance à l'acide acétylsalicylique ou thienopyridine ;
- chirurgie planifiée dans les 12 mois suivant l'intervention
- antécédent de diathèse hémorragique

⁸ Tomai F, De Luca L, Altamura L, Versaci F, Pennacchi M, Proietti I et al. One-year outcome from an all-comers population of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with biolimus-eluting stent with biodegradable polymer. Catheter Cardiovasc Interv. 2015 Feb 15;85(3):352-8.

- saignement actif ou antécédent d'AVC dans les 6 derniers mois
- anticoagulation orale concomitante ou prévisible

Les patients pour lesquels l'implantation du stent BIOMATRIX a échoué n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Résultats

311 patients consécutifs ont été inclus entre juin et décembre 2012.

Les caractéristiques des patients et des lésions sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Population totale (n=311)
Age, ans $\pm$ ET	62.2 $\pm$ 12,6
Diabète, n (%)	66 (21,2 %)
Antécédents familiaux cardiovasculaires, n (%)	85 (27,3 %)
Antécédents IDM, n (%)	32 (10,3 %)
Antécédents Angioplastie, n (%)	22 (7,1 %)
Antécédents Pontage aorto-coronarien, n (%)	6 (1,9%)
Délai entre l'apparition des symptômes et l'inflation du ballon	
<6 h	258 (83%)
6-12 h	40 (13%)
>12 h	13 (4%)
Fraction d'éjection ventricule gauche, % $\pm$ ET	47,1 $\pm$ 9
Diamètre du vaisseau de référence $\leq$ 2,5 mm, n (%)	62 (19,9 %)
Longueur de la lésion $\geq$ 20 mm, n (%)	98 (31,5 %)

ET : écart type, n : nombre de patient, h : heure.

Les résultats cliniques à 12 mois sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Population totale (n=311)
MACE, n (%)	10 (3,2 %)
Décès cardiaques, n (%)	7 (2,3 %)
IDM, n (%)	4 (1,3 %)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée, n (%)	2 (0,6 %)
Thrombose de stent [£] , n (%)	3 (0,96 %)
Décès toutes cause, n (%)	12 (3,9 %)
Revascularisation non planifié (angioplastie ou pontage aorto-coronarien)	14 (4,5 %)
Saignement	10 (3,2 %)
majeur	5 (1,6 %)
mineur	5 (1,6 %)
AVC	3 (0,96)

MACE : Major Cardiac Adverse Event (Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation du vaisseau cible), n : nombre de patient, £ : probable ou certaine selon la définition de l'*Academic Research Consortium*,
AVC : accident vasculaire cérébral

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Occlusion coronaire totale

Etude LEADERS CTO (Ghione *et al.* 2016⁹)

Méthode

Il s'agit d'une analyse post-hoc à 5 ans de suivi du sous-groupe de patient de l'étude LEADERS^{6,7} ayant une occlusion chronique totale.

LEADERS (n=1707 patients) était une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du stent au biolimus (BIOMATRIX FLEX) par rapport au stent au sirolimus (CYPHER SELECT) chez des patients ayant une maladie coronarienne stable ou des syndromes coronaires aigus (SCA) avec ou sans élévation du segment ST et ayant au moins une lésion d'une artère coronaire de 2.25 à 3.5 mm de diamètre sténosée à 50% ou plus.

La population de patients analysée dans l'étude LEADERS CTO sont les patients de l'étude LEADERS ayant les caractéristiques suivantes :

- les patients ayant au moins une Occlusion Totale dans le e-CRF (toutes catégories à savoir les patients dont la lésion était confirmée comme occlusion totale en ayant sélectionné= "Oui, <3 mois" ou "Oui, supérieure ≥ 3 mois") ;
- les patients ayant un diamètre de 100% de sténose en pré-procédure selon l'analyse QCA.

L'ensemble de ces deux critères était suffisant pour être sur la liste des patients sélectionnés pour ce sous-groupe.

Résultats

81 patients ont été inclus dans le sous-groupe OCT (occlusion chronique totale):

- 45 traités avec BIOMATRIX FLEX
- 36 traités avec CYPHER SELECT

1621 patients ont été inclus dans le groupe non OCT :

- 809 traités avec BIOMATRIX FLEX
- 812 traités avec CYPHER SELECT

Les caractéristiques des patients et des lésions de l'étude LEADERS CTO sont présentées dans le tableau ci-dessous :

n (%) ou moyenne ± ET	Avec OCT (n=81)		Sans OCT (n=1621)	
	BIOMATRIX FLEX (n=45)	CYPHER (n=36)	BIOMATRIX FLEX (n=809)	CYPHER (n=812)
Age (ans)	62.0 ±10.5	64.9 ±12.4	64.7 ±10.8	64.5 ±10.6
Diabète	12 (26.7)	5 (13.9)	210 (26.0)	185 (22.8)
Antécédents familiaux cardiovasculaires	22 (48.9)	19 (52.8)	316 (39.1)	355 (43.8)
Angor instable	5 (11.1)	5 (13.9)	185 (22.9)	175 (21.6)
IDM ST+	0 (0)	1 (2.8)	135 (16.7)	139 (17.1)
Insuffisance cardiaque chronique	3 (6.7)	1 (2.8)	20 (2.5)	29 (3.6)
Antécédents IDM	24 (53.3)	17 (47.2)	251 (31.1)	259 (32.0)
Antécédents Angioplastie	18 (40.0)	10 (27.8)	294 (36.4)	300 (37.0)
Antécédents Pontage aorto-coronarien	5 (11.1)	7 (19.4)	85 (10.5)	100 (12.3)
Fraction d'éjection (%)	52.8 ±12.7	57.6 ±12.9	56.0 ±11.2	55.3±12.4
Nombre de lésions	1.44 ±0.66	1.89 ±1.04	1.46 ±0.69	1.41 ±0.70
Longueur Lésions (mm)	45.4 ±24.9	44.4 ±23.1	21.0 ±15.0	19.5 ±13.5
Nb Long lésion (>20mm)	35 (79.6)	27 (77.1)	223 (27.8)	192 (23.9)
Nb de stents implanté par patient	2.96 ±1.46	3.14 ±1.64	1.90 ±1.20	1.80 ±1.09

ET : écart type, n : nombre de patient, IDM ST+: infarctus du myocarde aiguë avec élévation du segment ST

⁹ Ghione M, Wykrzykowska JJ, Windecker S, Serruys PW, Buszman P et al. Five-year outcomes of chronic total occlusion treatment with a biolimus A9-eluting biodegradable polymer stent versus a sirolimus-eluting permanent polymer stent in the LEADERS all-comers trial. *Cardiol J.* 2016 Sep 26.

Les résultats cliniques du sous-groupe de patients infarctus du myocarde aiguë à 5 ans sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Avec OCT (n=81)		Sans OCT (n=1621)	
	BIOMATRIX FLEX (n=45)	CYPHER (n=36)	BIOMATRIX FLEX (n=809)	CYPHER (n=812)
MACE, n (%)	10 (22,2 %)	14 (38,9 %)	175 (21,6 %)	202 (24,9 %)
IDM, n (%)				
avec onde Q	0	0	8 (1 %)	16 (2 %)
sans onde Q	6 (13,3 %)	4 (11,1 %)	67 (8,3 %)	68 (8,4 %)
Revascularisation de la lésion cible, n (%)	5 (11,1 %)	11 (30,6 %)	108 (13,3 %)	124 (15,3 %)
Thrombose de stent, n (%)	3 (6,7 %)	4 (11,1 %)	73 (9 %)	80 (9,9 %)
Décès toutes causes	5 (11,1 %)	5 (13,9 %)	97 (12 %)	108 (13,3 %)

MACE : Major Cardiac Adverse Event (Décès cardiaque+ infarctus du myocarde + revascularisation du vaisseau cible), n : nombre de patient, IDM : infarctus du myocarde

Commentaires

Il s'agit d'une analyse post-hoc non prévue au protocole d'un sous-groupe de patients dont la valeur est exploratoire.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune étude spécifique au stent actif LUMENO FLEX n'est fournie.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données issues de la matériovigilance dans le monde du stent actif BIOMATRIX NEOFLEX (identique à LUMENO FLEX) transmises par le demandeur sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

	Période 1 (2013 – Juin à Dec)	Période 2 (2014)	Période 3 (2015)	Période 4 (2016)	TOTAL
Nombre d'unités vendues	■	■	■	■	■
Cumul des unités vendues		■	■	■	
Résumé des données de matériovigilance					
Nombre total d'événements rapportés	■	■	■	■	■
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0.10%	0.07%	0.09%	0.04%	0.07%
Cumul des événements		■	■	■	
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)		0.07%	0.08%	0.07%	
Type d'événements rapportés					
■	■	■	■	■	■
■			■		■
■		■	■		■
■	■				■
■		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Période 1 (2013 – Juin à Dec)	Période 2 (2014)	Période 3 (2015)	Période 4 (2016)	TOTAL
Evènements notifiés aux Autorités compétentes					
Avant utilisation	1	1		1	3
Clinique			2		2
Dessertissage du stent	1		1		2
Difficulté de retrait	1	4	7	2	14
Difficulté pour inflation/deflation		1		1	2
Echec de franchissement			2	3	5

Aucune donnée spécifique au stent actif LUMENO FLEX n'a été fournie. Les données disponibles concernent les stents actifs de la gamme BIOMATRIX (BIOMATRIX et BIOMATRIX FLEX, versions antérieures de LUMENO FLEX).

Basé sur l'avis¹ antérieur de la commission concernant le stent BIOMATRIX NEOFLEX (identique au stent LUMENO FLEX), la commission considère que l'intérêt du stent LUMENO FLEX dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose et le traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives est établi.

Le demandeur a fourni trois études dans les indications suivantes : occlusion coronaire totale et infarctus du myocarde aiguë. Dans ces indications, les résultats rapportés semblent en faveur d'une efficacité similaire entre les stents actifs de la gamme BIOMATRIX et les autres stents actifs en termes de décès, d'infarctus du myocarde, MACE, de revascularisation de la lésion cible et de thrombose de stent.

04.1.2. 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 pronostic¹⁰. 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 optimal¹⁰

¹⁰ 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 02-10-2012]

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 sublinguale¹⁰

– 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^{11,12}.

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^{11,8}.

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 coronaire⁸. 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 2007¹³ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁴, 2011¹⁵ et 2012¹⁶.

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-

¹¹ 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-livabradine-procoralan-fiche-bum [consulté le 02-10-2012]

¹² ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

¹³ 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 02-10-2012]

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁵ 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.

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)¹³.

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 ballonnet¹³.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹³.

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^{13,16}.

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)^{13,16}.

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^{14,15}.

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 l'état de la dysfonction ventriculaire^{15,17}.

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^{13,11}.

¹⁷ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

○ **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 lésionnelles¹⁸.

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 de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE) ; ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹⁹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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 avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) 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 avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE sont recommandés.
- 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 avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX 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). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE ainsi que les stents RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

¹⁸ 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

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 06-06-2013]

¹⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Dans les autres situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données, la Commission estime que LUMENO FLEX a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :

- des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose ;*
- de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives à risque chirurgical est très élevé ;*
- l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) ;*
- un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de LUMENO FLEX dans le traitement de :

- 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).**
- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :**
 - Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)**
 - Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable**
- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.**

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. 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.

L'insuffisance coronaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²⁰ 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 ans²¹. 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 études 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.

Dans ce contexte, le stent enrobé de biolimus LUMENO FLEX répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

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

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

²⁰ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²¹ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

(lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

- Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable

- Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant 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 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. 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). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 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 entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est «autres stents actif à libération de BIOLIMUS de la gamme BIOMATRIX» au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles du stent enrobé de biolimus LUMENO FLEX.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Les données cliniques fournies sont en faveur d'une efficacité similaire entre le stent LUMENO FLEX et les autres stents actif à libération de biolimus de la gamme BIOMATRIX.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stents actifs à libération de biolimus de la gamme BIOMATRIX

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Selon le rapport HAS de 2009²², 4% des cas des 120 000 angioplasties concerneraient des patients susceptibles de recevoir un stent actif atteint les patients ayant un syndrome coronarien aigu de moins de 72 heures. 2% des cas d'angioplastie concerneraient des patients susceptibles de recevoir un stent actif atteint d'une sténose du tronc commun gauche non protégé ou d'une occlusion coronaire totale. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose représentant 55 000 patients par an^{Erreur ! Signet non défini.}

La population cible susceptible de recevoir le stent LUMENO FLEX, est estimée à 60 000 patients par an.

²² 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 02-10-2012]