

**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 07/03/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07/03/2017

CONCLUSIONS

LUMENO FREE, Endoprothèse coronaire (stent) enrobée de biolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : CARDINAL HEALTH FRANCE 506 SAS (France)

Fabricant : BIOSENSORS EUROPE SA (Suisse)

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).
- 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)
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, 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 Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de biolimus LUMENO FREE dans les indications retenues ; – l'intérêt de santé publique du stent enrobé de biolimus LUMENO FREE compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables (ligne générique 3142930)
Amélioration du SA:	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques</u> Données de l'avis de la Commission du 20/12/2016 concernant BIOFREEDOM
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
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 cas de risque hémorragique élevé, la durée de la bithérapie peut être ramenée à 1 mois après prise en compte du risque de saignement par rapport au risque ischémique. 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 55 000 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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Tableau des références

Diamètre du stent	Longueur du stent							
	8 mm	11 mm	14mm	18 mm	24 mm	28 mm	33 mm	36 mm
2,25 mm	LUFR2208	LUFR2211	LUFR2214	LUFR2218	LUFR2224	LUFR2228	ND	ND
2,5 mm	LUFR2508	LUFR2511	LUFR2514	LUFR2518	LUFR2524	LUFR2528	LUFR2533	LUFR2536
2,75 mm	LUFR2708	LUFR2711	LUFR2714	LUFR2718	LUFR2724	LUFR2728	LUFR2733	LUFR2736
3,0 mm	LUFR3008	LUFR3011	LUFR3014	LUFR3018	LUFR3024	LUFR3028	LUFR3033	LUFR3036
3,5 mm	LUFR3508	LUFR3511	LUFR3514	LUFR3518	LUFR3524	LUFR3528	LUFR3533	LUFR3536
4 mm	LUFR4008	LUFR4011	LUFR4014	LUFR4018	LUFR4024	LUFR4028	ND	ND

ND : non disponible

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile. Il comprend : un stent pré-monté sur le ballon et un cathéter d'insertion.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande d'inscription concerne 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).
- 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)
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, 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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables (ligne générique 3142930)

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de LUMENO FREE.

Le stent BIOFREEDOM (identique au stent LUMENO FREE) a été évalué par la Commission en date du 20/12/2016¹. 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).
- 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)
- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, 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.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Les stents LUMENO FREE se composent de 3 éléments :

- la plateforme en acier inoxydable (316L) dont la surface abluminale est traitée pour permettre l'adhésion du principe actif ;

¹ Avis de la Commission du 20/12/2016 relatif à BIOFREEDOM, endoprothèse coronaire (stent) à libération de biolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

- le biolimus A9, molécule anti-proliférative (concentration de biolimus : 15,6µg/mm de longueur de stent);
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Les stents LUMENO FREE (identiques aux stents BIOFREEDOM) sont une évolution des stents BIOMATRIX FLEX. Les évolutions portent sur :

- la suppression du revêtement d'acide polylactique ;
- la modification de la surface abluminale: celle-ci est microstructurée afin de créer des réservoirs servant de compartiments capables de fixer le principe actif, puis de le libérer localement après le déploiement du stent dans le vaisseau coronaire.

Ainsi, le revêtement du biolimus A9 sur la surface abluminale de la plateforme ne nécessite pas de matrice polymérique ou autre vecteur. Les stents LUMENO FREE libèrent progressivement le biolimus : 2 % de biolimus résiduel sur le stent à 1 mois et 0,16% à 3 mois.

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 FREE qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le biolimus), visent à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTES ASSOCIÉS

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant 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).

²Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

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 SPÉCIFIQUES

Le stent LUMENO FREE est identique au stent BIOFREEDOM. Dans son avis du 20/12/2016¹ concernant le stent BIOFREEDOM, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport aux «Endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables (ligne générique 3142930) », sur la base des éléments suivants :

- l'étude LEADERS FREE (Urban et al. 2015³) : étude contrôlée randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent enrobé de biolimus BIOFREEDOM par rapport au stent nu GAZELLE (n=2466 patients).

³ Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med 2015;373(21):2038-47.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données de matériovigilance monde entier du stent BIOFREEEDOM (identique au stent LUMENO FREE) depuis sa commercialisation jusqu'à fin mai 2016 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Période 1 (2013)	Période 2 (2014)	Période 3 (2015)	Période 4 (De Janvier à Mai 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 (%)		0.13%	0.12%	0.08%	
Cumul des événements			■	■	
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)			0.12%	0.11%	
Type d'événements rapportés					
Clinique		■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■			■
Echec de franchissement		■	■	■	■
Evènements notifiés aux Autorités compétentes					
Clinique (Thrombose de stent)		2	1	2	5
Clinique (Décès patient potentiellement lié à une malaposition menant à une thrombose 5 jours après implant)			1	0	1
Dessertissage du stent			2	0	2

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

Basé sur l'avis antérieur de la commission concernant BIOFREEDOM⁴, la commission considère que l'intérêt du stent LUMENO FREE est établi.

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 pronostic⁴. 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 optimal⁴.

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 sublinguale⁴.

- 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).

⁴ 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]

○ **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^{5,6}.

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^{5,8}.

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 coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007⁷ et de la société européenne de cardiologie en 2007⁸, 2011⁹ et 2012¹⁰.

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)⁷.

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 ballonnet⁷. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁷.

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^{7,10}.

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)^{7,10}.

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

⁵ 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]

⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

⁷ 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]

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

⁹ 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.

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

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^{8,9}.

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^{9,11}.

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^{7,11}.

○ **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 de 1^{ère} (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-chirurgicale¹³, 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

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
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]

¹³ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 1^{ère} (gamme ENDEAVOR) et 2nde génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE), ceux avec polymère biodégradable (BIOMATRIX, NOBORI, SYNERGY) 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, XIENCE ou avec polymère biodégradable (SYNERGY) 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, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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, RESOLUTE ONYX et SYNERGY 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.

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 FREE a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement :

- des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose ;
- de certaines lésions pluritronculaires des artères coronaires natives à risque chirurgical très élevé.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de LUMENO FREE 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).

- 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).

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, 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 français¹⁴ 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 ans¹⁵. 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

Le stent LUMENO FREE 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 enrobé de biolimus LUMENO FREE présente un intérêt de santé publique.

¹⁴ Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁵ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 ; 63 :22-41

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de LUMENO FREE 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).

- 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)

- Sont exclus les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, 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 cas de risque hémorragique élevé, la durée de la bithérapie peut être ramenée à 1 mois après prise en compte du risque de saignement par rapport au risque ischémique.

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 comparateur retenu est : « les endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbable » (ligne générique 3142930).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies rapportent une supériorité du stent enrobé de BIOLIMUS LUMENO FREE par rapport au stent nu GAZELLE en terme de critère composite de sécurité et de revascularisations de la lésion cible à 390j.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) de LUMENO FREE par rapport aux endoprothèses coronaires, dites stents métalliques nus non résorbables.

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

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans les lésions à haut risque de resténose. Environ 40 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans ces atteintes lésionnelles¹². En appliquant ce taux aux 135 000 angioplasties réalisées en 2013 en France, cela représenterait environ 55 000 patients.

La population cible susceptible de recevoir un stent LUMENO FREE dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 55 000 patients par an