

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PANTERA LUX****Ballon actif à libération de paclitaxel**

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021

Faisant suite à l'examen du 25 mai 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 8 juin 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 6 juillet 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021.

Demandeur : BIOTRONIK France SAS (France)**Fabricant** : BIOTRONIK AG (Suisse)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)**L'essentiel**

Indications retenues :	<ul style="list-style-type: none">– Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)– Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de PANTERA LUX (15/04/2023)

Données analysées**Nouvelles données non spécifiques :**

- **Recommandations ESC/EACTS** : L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2019 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment dans le cas des resténoses intra-stent nu et actif.

Par rapport à l'avis de la Commission du 27/06/2017, les données spécifiques suivantes ont été transmises :

Nouvelles données spécifiques :

- **l'étude Naguib *et al.*, 2018** : il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, non comparative, analysée de manière rétrospective, qui avait pour objectif d'analyser l'effet de la longueur du ballon actif PANTERA LUX (15 ou 20 mm) sur la survenue des événements cliniques lors de l'hospitalisation et jusqu'à un suivi de 2 ans. Les critères de jugement évalués à 2 ans étaient les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE), la revascularisation de la lésion cible (TLR), l'infarctus du myocarde (IM) et les décès toutes causes. Elle a inclus 286 patients.

- **l'étude Nguyen *et al.*, 2019** : il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, conduite à partir d'une base de données recensant les patients ayant eu une intervention coronarienne. L'analyse des données a été effectuée de manière rétrospective. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité clinique et la sécurité entre les ballons actifs à libération de paclitaxel PANTERA LUX et SEQUENT PLEASE dans le traitement de la resténose intra-stent. Les critères de jugement étaient les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde en lien avec la lésion cible, la revascularisation de la lésion cible et les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à 3 ans. Elle a inclus 491 patients.

- **l'étude BIOLUX suivi à 18 mois (Jensen *et al.*, 2018)** : il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, comparative qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité de PANTERA LUX par rapport à ORSIRO (stent actif) dans le traitement de la resténose intra-stent (actif ou nu) sur le critère de jugement principal de la perte de lumière tardive intra-stent à 6 mois sur 229 patients analysés. Seuls les résultats à 18 mois de l'étude BIOLUX constituent de nouvelles données pour la Commission par rapport à l'évaluation de juin 2017.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– **Spécifications techniques**

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

– **Modalités de prescription et d'utilisation**

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Population cible

Au total, la population cible de PANTERA LUX peut être estimée entre 6 300 et 9 000 patients par an.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	15
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	16
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	16
6.1 Comparateur retenu	16
6.2 Niveau d'ASA	16
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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) :

Réévaluation de la population cible faisant suite à la saisine du Ministère des solidarités et de la santé dans le cadre du réexamen des demandes d'inscription sur la LPP des ballons actifs à élution de paclitaxel dont PANTERA LUX fait partie.

1.2 Modèles et références

Diamètre (mm)	Longueur (mm)				
	10	15	20	25	30
2,0	365110	365111	365112	365113	365114
2,5	365120	365121	365122	365123	365124
3,0	365125	365126	365127	365128	365129
3,5	365130	365131	365132	365133	365134
4,0	365135	365136	365137	365138	365139

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

- Traitement de la première resténose intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),
- Traitement de la première resténose intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « les stents coronaires actifs inscrits sur la LPP ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une ASA V par rapport aux « stents coronaires actifs inscrits sur la LPP ».

2. Historique du remboursement

PANTERA LUX a été évalué pour la première fois par la Commission en 2017. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 27/03/2020 (Journal officiel du 31/03/2020) : Ballon actif à élution de paclitaxel, coronaire, BIOTRONIK, PANTERA LUX (code LPPR 5213143).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système PANTERA LUX se compose des éléments suivants :

- un cathéter à échange rapide avec une longueur utile de 140 cm et une lumière de guide de 29 cm de long,
- un ballonnet de dilatation,
- une matrice de libération à base de butyryl-tri-hexyl citrate (BTHC), qui se dégrade en formant de l'acide citrique et un alcool,
- le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à la matrice de BTHC.

La concentration de paclitaxel est de 3 µg/mm².

3.3 Fonctions assurées

PANTERA LUX a pour objectif de diminuer le phénomène de resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent grâce aux propriétés anti-inflammatoires et anti-proliférative du paclitaxel.

3.4 Actes associés

Depuis avril 2009, deux arrêtés, deux décrets et une circulaire de la DGOS² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, 02/01/2021), les actes associés à l'insertion d'un ballon actif sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » :

¹ Arrêté du 27/03/2020 relatif à l'inscription du ballon actif coronaire PANTERA LUX de la société BIOTRONIK au titre V 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 31/03/2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 27/05/2021]

² 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 <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522416/> [consulté le 27/05/2021]

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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522354/> [consulté le 27/05/2021]

Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Journal officiel;16 avril 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020522367/> [consulté le 27/05/2021]

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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441892/> [consulté le 27/05/2021]

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire n° DHOS/O4/2009/279 du 12 août 2009 relative aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. Paris: ministère de la Santé et des sports; 2009.

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2019	Nombre en 2020*
DDAF001	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 134	2 858
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 548	1 581
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	13 834	12 434
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	37 968	34 083
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	23 306	23 945
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	116 023	109 695
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 040	2 177
DDAF010	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 841	8 420
	Total	206 694	195 193

* Compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, les données de 2020 sont à considérer avec précaution.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

– PANTERA LUX :

Dans son avis du 27/06/2017³, la Commission s'est prononcée pour :

- ➔ un service attendu suffisant dans les indications suivantes :
 - Traitement de la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère)
 - Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),

avec une ASA de niveau V par rapport aux stents actifs, sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques

Recommandations ESC 2014 (Windecker S *et al.* 2014)

³ Avis de la Commission du 27/06/2017 relatif à PANTERA LUX, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5269_PANTERA%20LUX%205269_avis%20du%2027%20juin%202017_occultations.pdf

L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2014 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment dans le cas des resténose intra-stent nu et actif.

Données spécifiques

- l'étude multicentrique, non randomisée PEPPER (n=81) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ballon à élution de paclitaxel (PANTERA LUX) dans la resténose intra-stent nu et actif avec un suivi prévu à 12 mois. Le critère de jugement principal était la perte de lumière tardive (LLL) intra-stent à 6 mois ;
 - l'essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, non publié, BIOLUX (n=229) dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de PANTERA LUX par rapport à ORSIRO (stent actif) dans le traitement de la resténose intra-stent (actif ou nu). Le critère de jugement principal était la perte luminale tardive intra-stent à 6 mois ;
 - le registre prospectif, multicentrique, international DELUX (n=1064) dont l'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de PANTERA LUX en pratique courante.
- ➔ La CNEDIMTS s'est également prononcée pour un service attendu insuffisant dans le traitement des lésions *de novo* dans les vaisseaux $\leq 2,75$ mm. Les données disponibles ne permettaient pas d'établir l'intérêt de PANTERA LUX dans cette indication.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Recommandations ESC/EACTS 2018 (Neumann FJ et al., 2019⁴)

L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2019 une recommandation sur la revascularisation myocardique, notamment pour les ballons actifs qui sont recommandés dans le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif (recommandation de classe I, niveau de preuve A).

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les résultats des études BIOLUX avec un suivi à 12 mois, DELUX⁵ et PEPPER⁶ ayant déjà été analysés lors de la précédente évaluation⁷, ils ne seront pas à nouveau décrits. La publication de Assadi-Schmidt A. et al., 2017⁸ n'a pas été retenue car elle avait déjà été prise en compte lors de la précédente évaluation.

⁴ Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019, 40, 87–165

⁵ Toelg R, Merkely B, Erglis A, Hoffman S, Bruno H, Kornowski R, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real world DELUX registry. EuroIntervention. 2014 Sep;10(5):591-599

⁶ Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, Jørgensen E, Hoffmann E, Naber C et al. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. Cardiovasc Revasc Med. 2012 Sep-Oct;13(5):260-264

⁷ Avis de la Commission du 27/06/2017 relatif à PANTERA LUX, ballon actif à libération de paclitaxel. HAS ; 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5269_PANTERA%20LUX%205269_avis%20du%2027%20juin%202017_occultations.pdf

⁸ Assadi-Schmidt A. et al. SeQuent Please vs Pantera Lux drug coated balloon angioplasty in real life: Results from the Düsseldorf DCB registry. International journal of Cardiology 2017 ; 231 : 68-72

Seuls les résultats des études BIOLUX⁹ avec un suivi à 18 mois, Naguib D. *et al.*, 2018¹⁰ et Nguyen V.P.T. *et al.*, 2019¹¹ sont de nouvelles données par rapport à la dernière évaluation. Elles concernent l'indication de la resténose intra-stent nu et actif.

Etude Naguib *et al.*, 2018

Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, non comparative, analysée de manière rétrospective, qui avait pour objectif d'analyser l'effet de la longueur du ballon actif PANTERA LUX (15 ou 20 mm) sur la survenue des événements cliniques lors de l'hospitalisation et jusqu'à un suivi de 2 ans. Elle a inclus 286 patients de manière consécutive.

Les critères de jugement évalués à 2 ans étaient les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE), la revascularisation de la lésion cible (TLR), l'infarctus du myocarde (IM) et les décès toutes causes.

Résultats

Entre avril 2009 et juin 2012, 286 patients ont été traités et analysés dont 177 patients (61,8%) traités avec PANTERA LUX de 15 mm et 109 patients (38,2%) traités avec PANTERA LUX de 20 mm.

Critères de jugement à 2 ans

n (%)	PANTERA LUX	
	15 mm n= 177	20 mm n=109
MACE	41 (23,2)	30 (27,5)
TLR	38 (21,4)	24 (22)
IM	13 (7,3)	14 (12,8)
Décès	0	1 (0,9)

Commentaire :

Les résultats de cette étude monocentrique, non randomisée, non comparative ont surtout une valeur exploratoire compte tenu qu'il n'y a pas été défini de critère de jugement principal et qu'aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure pour répondre à un objectif fixé n'a été réalisé.

Etude Nguyen *et al.*, 2019

Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, conduite à partir d'une base de données recensant les patients ayant eu une intervention coronarienne. L'analyse des données a été effectuée de manière rétrospective. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité clinique et la sécurité entre les ballons actifs à libération de paclitaxel PANTERA LUX et SEQUENT PLEASE dans le traitement de la resténose intra-stent. Elle a inclus 491 patients.

⁹ Jensen C.J. *et al.* Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis : the BIOLUX randomised controlled trial. *EuroIntervention* 2018 ; 14 : 1096-1103

¹⁰ Naguib D. *et al.* Major adverse cardiac events and drug-coated balloon size in coronary interventions. *Anatol J Cardiol* 2018 ; 19 : 382-387

¹¹ Nguyen V.T.P. *et al.* Comparison of clinical outcomes of two different types of paclitaxel-coated balloons for treatment of patients with coronary in-stent restenosis. *Heart and Vessels* 2019 ; 34 : 1420-1428

Les critères de jugement étaient les décès cardiaques, l'infarctus du myocarde en lien avec la lésion cible, la revascularisation de la lésion cible et les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à 3 ans.

Résultats

Entre juillet 2010 et décembre 2016, 491 patients avec 507 lésions de resténose intra-stent ont été traités et analysés dont 127 patients (26%) traités avec PANTERA LUX et 364 patients (74%) traités avec SEQUENT PLEASE.

La durée de suivi médiane était de 25,7 (17,8-32,0) mois dans le groupe de patients traités avec PANTERA LUX et de 36,0 (27,1-36,0) mois dans le groupe de patients traités avec SEQUENT PLEASE.

Critères de jugement à 3 ans

n	PANTERA LUX	SEQUENT PLEASE
MACE	16 (61 pour 1000 personnes-années)	55 (60 pour 1000 personnes-années)
Décès cardiaques	3 (11 pour 1000 personnes-années)	10 (11 pour 1000 personnes-années)

Commentaire :

Les résultats de cette étude monocentrique, non randomisée ont surtout une valeur exploratoire compte tenu qu'il n'y a pas été défini de critère de jugement principal et qu'aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure pour répondre à un objectif fixé n'a été réalisé.

Etude BIOLUX suivi à 18 mois (Jensen et al., 2018)

L'étude BIOLUX n'était pas publiée lorsqu'elle a été analysée dans l'avis de la CNEDiMTS relatif à PANTERA LUX du 27/06/2017. La Commission disposait des résultats avec un suivi à 12 mois sur la base de son rapport statistique¹². La publication de Jensen *et al.*, de 2018 rapporte les résultats de l'étude BIOLUX à 6 mois, 12 mois et 18 mois. Seuls les résultats à 18 mois sont de nouvelles données.

Pour rappel, l'étude BIOLUX est une étude contrôlée, randomisée, comparative qui avait pour objectif de montrer la non-infériorité de PANTERA LUX par rapport à ORSIRO (stent actif) dans le traitement de la resténose intra-stent (actif ou nu) sur le critère de jugement principal de la perte de lumière tardive intra-stent à 6 mois sur 229 patients analysés (157 patients avec PANTERA LUX et 72 patients avec ORSIRO).

Résultats

Évolution des critères de jugement à 12 et 18 mois

n/N (%)	À 12 mois		A 18 mois	
	PANTERA LUX	ORSIRO	PANTERA LUX	ORSIRO
Échec de la lésion cible	25/148 (16,9)	10/70 (14,3)	26/145 (17,9)	13/70 (18,6)
Décès cardiaques	3/147 (2,0)	1/70 (1,4)	3/143 (2,1)	1/69 (1,4)

¹² Rapport statistique de l'étude BIOLUX v2.0

Infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible	8/146 (5,5)	4/70 (5,7)	9/143 (6,3)	6/70 (8,6)
Revascularisation de la lésion cible	18/144(12,5)	7/69 (10,1)	19/141 (13,5)	8/69 (11,6)
Pontage aorto-coronarien	1/144 (0,7)	1/69 (1,4)	1/149 (0,7)	1/68 (1,5)
Thrombose de stent	1/144 (0,7)	2/70 (2,9)	1/141 (0,7)	2/69 (2,9)

Commentaire :

Les résultats à 18 mois de cette étude concernent les critères secondaires. Ces résultats qui ne sont pas différents de ceux à 12 mois, ont surtout une valeur exploratoire étant donné que la puissance de l'étude n'a pas été déterminée pour détecter des différences entre les deux groupes sur ces critères à 18 mois. Il est à noter que certaines valeurs numériques mentionnées dans la publication de l'étude BIOLUX ne sont pas les mêmes que celles rapportées dans l'avis de PANTERA LUX du 27/06/2017 puisque issues du rapport statistique.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe 4.1.1.3.

Matériorivigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au total 8 événements indésirables dans le monde (hors États-Unis) sur la période de 2015 à 2019 incluse : 6 cas de micro-trou dans le ballon, un cas de fracture du dispositif et un cas d'obstruction de l'hypotube.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études relatives à PANTERA LUX ont été fournies. Même si ces études comportent des limites méthodologiques, elles ne remettent pas en cause l'intérêt de PANTERA LUX dans les indications retenues. Par ailleurs, l'ESC/EACTS recommande l'utilisation des ballons actifs pour le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif.

4.1.2 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 thérapies disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent

s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

– Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

– Les procédures de revascularisation :

→ La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

→ L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016¹³.

→ Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

Maladie coronarienne 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.

¹³ Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronarienne stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2638674/fr/angioplastie-immEDIATE-ou-dissociee-de-l-acte-de-coronarographie-diagnostique-dans-la-maladie-coronaire-stable [consulté le 27/05/2021]

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas) soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

Syndrome coronaire aigu (SCA)

– SCA ST+

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

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

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

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

– SCA non ST+

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement

médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

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

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

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie, les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent > 60 mm, une occlusion totale chronique.

Les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resténose intra-stent, sténose de greffons veineux, surdilatation.

Les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) *de novo* d'une artère coronaire native de diamètre $\geq 2,25$ mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+).¹⁴

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre $\geq 2,25$ mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine: HAS 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf [consulté le 27/05/2021]

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

Au vu des données, la Commission estime que le ballon actif PANTERA LUX a un intérêt dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au total, les données fournies ne remettent pas en cause l'intérêt de PANTERA LUX dans le traitement de la première resténose clinique intra-stent nu et de la première resténose clinique intra-stent actif.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès¹⁵.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5% de la mortalité globale et 25% de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50% des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes¹⁶.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3ième ALD la plus fréquente

¹⁵ OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

¹⁶ Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF 2016. [consulté le 27/05/2021]

derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie^{17,18}.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas¹⁹.

4.2.3 Impact

PANTERA LUX répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance coronaire, PANTERA LUX a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de PANTERA LUX sur la liste des Produits et Prestations et 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 la première resténose clinique intra-stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère),
- Traitement de la première resténose clinique intra-stent actif (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques nécessitant une nouvelle revascularisation de l'artère).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HAS 2014.

¹⁸ Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans : L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicomà 2017. p. 97-108. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf> [consulté le 27/05/2021]

¹⁹ Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HAS 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf [consulté le 27/05/2021]

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- le diamètre du ballonnet gonflé ne doit pas être supérieur au diamètre de l'artère coronaire en amont ou en aval de la sténose ;
- selon la situation du patient et la morphologie vasculaire, le gonflage doit être maintenu pendant une période d'au moins 30 secondes ;
- le traitement préalable d'une sténose importante ($\geq 50\%$) en amont de la lésion cible est requis pour empêcher la délamination du revêtement du ballonnet pendant le franchissement de la lésion ;
- s'il n'est pas possible de franchir la sténose avec le ballon PANTERA LUX, un ballon nu d'un diamètre plus petit peut être utilisé pour réaliser une dilatation préalable de la lésion avant la dilatation finale avec un ballon PANTERA LUX ;
- pour éviter un surdosage local, il est contre-indiqué d'utiliser un deuxième cathéter PANTERA LUX ou un autre ballonnet à revêtement médicamenteux au même site de traitement. Par ailleurs, il convient d'éviter l'implantation d'une endoprothèse à libération de principe actif au même site car il est impossible d'exclure un surdosage ou une interaction entre les agents actifs ;
- pour traiter des lésions longues (plus longues que la longueur du ballonnet maximum disponible), plusieurs ballons PANTERA LUX doivent être utilisés en évitant de chevaucher un segment déjà traité afin d'éviter un surdosage local.

La Commission souligne que, selon les dernières recommandations de l'ESC/EACTS dans l'indication du traitement de la resténose, la durée de bithérapie antiplaquettaire est de 6 mois pouvant être diminuée à 1-3 mois en cas de risque hémorragique élevé.

L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

L'utilisation du ballon actif PANTERA LUX est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques d'angioplasties coronaires transluminales percutanées.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Les stents actifs sont recommandés par l'ESC/EACTS dans le traitement de la resténose intra-stent nu et actif²⁰.

Le comparateur retenu est « les stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP ».

6.2 Niveau d'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de PANTERA LUX avec les stents actifs sur un critère de jugement principal clinique dans le traitement de la resténose intra-stent nu ou actif.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (SA) (ASA V) de PANTERA LUX par rapport aux stents actifs (endoprothèses coronaires à libération de produit actif) inscrits à la LPP.

²⁰Neumann FJ *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019, 40, 87–165.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de PANTERA LUX (15/04/2023).

9. Population cible

Aucune donnée épidémiologique française relative à la resténose intra-stent n'étant disponible, la commission a choisi d'estimer la population cible au moyen de la population rejointe et par extrapolation des données issues d'un registre exhaustif de l'activité d'angioplastie réalisé en Suède.

Estimation de la population rejointe des ballons actifs

Une analyse des données du PMSI, effectuée par la HAS en 2021 à partir du programme national DIAMANT²¹, dénombre 4 691 patients distincts pour lesquels au moins un ballon actif a été utilisé durant les trois derniers trimestres de 2020. Le nombre de ballons utilisés durant cette période s'élève à 5 935.

Ces données correspondant à 9 mois d'activité – les ballons actifs ayant été inscrits à la LPPR en mars 2020 –, par extrapolation à une année entière, le nombre de bénéficiaires annuels peut être évalué à environ 6 300 patients et le nombre de ballons utilisés à environ 7 900. Compte tenu du début de prise en charge de ces ballons en cours d'année et de l'impact de la pandémie sur l'activité hospitalière, cette estimation de 6 300 patients doit correspondre à l'estimation de la valeur plancher de la population rejointe.

Estimation de la population cible à partir des données issues d'un registre exhaustif de l'activité d'angioplastie réalisé en Suède

Une analyse des données du PMSI, effectuée par la HAS à partir du programme national DIAMANT, dénombre 206 694 actes d'angioplastie effectués au total en 2019 pour 167 164 patients distincts. Selon le registre SCAAR, le taux de resténose intra-stent estimé de 2011 à 2019 est compris entre 4 et 5,4%²² pour tout type de stent nu ou actif. En appliquant ce taux aux données françaises en 2019, entre 8 300 et 11 200 actes d'angioplastie auraient été réalisés dans le cadre de l'indication de la resténose intra-stent nu ou actif. Le nombre de patients correspondant à ces actes serait compris entre 6 700 et 9 000.

A titre informatif, la même analyse, effectuée à partir des données de 2020, dénombre 195 193 actes d'angioplastie pour 157 547 patients distincts. En appliquant le même taux de resténose

²¹ DIAMANT « Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANTicipation » est un outil utilisé comme interface pour interroger les données du PMSI.

²² Swedeheart annual report 2020 issued in 2021 – SCAAR - <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh>

à ces données, ce sont entre 7 800 et 10 500 actes d'angioplastie qui auraient été réalisés en 2020 dans le cadre de l'indication de la resténose intra-stent nu ou actif. Le nombre de patients correspondant à ces actes serait compris, cette année-là, entre 6 300 et 8 500. Compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, les données de 2020 sont à considérer avec précaution.

Au total, la population cible de PANTERA LUX peut être estimée entre 6 300 et 9 000 patients par an. Ces chiffres s'appuient sur des données de 2020, or compte tenu du contexte sanitaire dû à la pandémie COVID-19, et de son impact sur les hospitalisations et les soins, ces données sont donc à considérer avec précaution.