



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES ENDOPROTHESES CORONAIRES A
LIBERATION DE PRINCIPE ACTIF**

JUILLET 2009

Service évaluation des dispositifs

Service de l'évaluation économique et de la santé publique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en Juillet 2009

© Haute Autorité de santé – 2009

L'EQUIPE

Ce dossier a été réalisé par :

Emmanuelle SCHAPIRO-DUFOUR (docteur en pharmacie), chef de projet au service de l'évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 76, e-mail : e.schapiro@has-sante.fr

Fabienne MIDY (économiste), chef de projet au service de l'évaluation économique et de santé publique, tél. : 03 81 39 06 52, e-mail : f.midy@has-sante.fr

Elodie VELZENBERGER (docteur ès sciences), chef de projet au service de l'évaluation des dispositifs, a apporté sa contribution à la finalisation de ce rapport, tél. : 01 55 93 38 28, e-mail : e.velzenberger@has-sante.fr

Le Dr Aurès CHAIB (chef de clinique, cardiologue interventionnel, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU – 75 PARIS) a participé à l'analyse de la littérature médicale.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Christine DEVAUD et Virginie HENRY, documentalistes, ainsi que Renée CARDOSO, assistante documentaliste.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mesdames Stéphanie LUZIO (tél. : 01 55 93 37 45, e-mail : s.luzio@has-sante.fr) et Sandrine PRUNIER (tél. : 01 55 93 37 54 ; fax : 01 55 93 37 59, e-mail : s.prunier@has-sante.fr).

Responsables hiérarchiques :

Service de l'évaluation des dispositifs :

- Catherine DENIS (docteur en médecine) : chef du service
- Hubert GALMICHE (docteur en pharmacie) : adjoint au chef du service

Service de l'évaluation économique et de la santé publique :

- Catherine RUMEAU-PICHON (économiste) : chef du service

Service documentation et information des publics :

- Frédérique PAGÈS (docteur ès sciences) : chef du service
- Christine DEVAUD : adjoint au chef du service

LE GROUPE DE TRAVAIL

- **Professeur Jacques MACHECOURT** – Cardiologue, membre référent de la CEPP, CHU GRENOBLE – 38 GRENOBLE
- **Docteur Didier BLANCHARD** – Cardiologue CLINIQUE SAINT-GATIEN – 37 TOURS
- **Docteur Michel CUCHERAT** – Méthodologiste FACULTÉ de MÉDECINE LAENNEC 69 LYON
- **Professeur Pierre-Dominique CROCHET** – Cardiologue et radiologue cardiovasculaire HÔPITAL LAENNEC – 44 NANTES
- **Docteur Patrick DONZEAU-GOUGE** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire INSTITUT JACQUES-CARTIER – 91 MASSY
- **Docteur Gilles GODET** – Anesthésiste-Réanimateur HÔPITAL de PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Professeur Gérard JANVIER** – Anesthésiste-Réanimateur CHU BORDEAUX – 33 PESSAC
- **Professeur Claude LE FEUVRE** – Cardiologue HÔPITAL de la PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Robert LAUNOIS** – Économiste de la santé RÉSEAU d'ÉVALUATION en ÉCONOMIE de la SANTÉ – 75 PARIS
- **Docteur Jean-Marc PERNES** – Cardiologue et radiologue cardiovasculaire HÔPITAL PRIVE – 92 ANTONY
- **Professeur Charles-Marc SAMAMA** – Anesthésiste-Réanimateur HÔPITAL HÔTEL-DIEU – 75 PARIS
- **Professeur Christian SPAULDING** – Cardiologue HÔPITAL COCHIN – 75 PARIS
- **Professeur Jean-Pierre VILLEMOT** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire CHU DE NANCY-BRABOIS – 54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY

L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres.

Le groupe de travail a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées (Société française de cardiologie, de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, de chirurgie vasculaire de la langue française, d'imagerie cardiaque et vasculaire, d'anesthésiste réanimation). Les membres du groupe ont déclaré leurs éventuels conflits d'intérêts en début et en fin de projet.

LE GROUPE DE LECTURE

- **Docteur Pierre ALBALADEJO** – Anesthésiste-Réanimateur
HÔPITAL HENRI-MONDOR – 94 CRÉTEIL
- **Professeur Christophe BAUFRETON** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire
CHU ANGERS – 49 ANGERS
- **Docteur Dominique BOULMIER** – Cardiologue
CHU PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Professeur Nicolas DANCHIN** – Cardiologue
HEGP – 75 PARIS
- **Docteur Patrick DUPOUY** – Cardiologue
HÔPITAL PRIVÉ – 92 ANTONY
- **Docteur Rami EI MAHMOUD** – Radiologue en imagerie cardiovasculaire
HÔPITAL AMBROISE-PARÉ – 92 BOULOGNE-BILLANCOURT
- **Professeur Hélène ELTCHANINOFF** – Cardiologue
CHU ROUEN – 76 ROUEN
- **Docteur Jean-Luc FELLAHI** – Anesthésiste-Réanimateur
CENTRE HOSPITALIER PRIVÉ SAINT-MARTIN – 14 CAEN
- **Jean-Philippe GALANAUD** – Médecin vasculaire
HÔPITAL SAINT-ÉLOI – 34 MONTPELLIER
- **Docteur Jean-Michel JULLIARD** – Cardiologue
HÔPITAL BICHAT – 75 PARIS
- **Docteur Hervé LE BRETON** – Cardiologue
CHU PONTCHAILLOU – 35 RENNES
- **Docteur Yannick LE MANACH** – Anesthésiste-Réanimateur
HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Jean-Pierre LAISSY** – Radiologue en imagerie cardiovasculaire
HÔPITAL BICHAT – 75 PARIS
- **Docteur Pierre LEVY** – Économiste
LEGOS – 75 PARIS
- **Docteur Emmanuel MARRET** – Anesthésiste-Réanimateur
HÔPITAL TENON – 75 PARIS
- **Docteur Marc-Antoine MAY** – Anesthésiste-Réanimateur
CHU TOURS – 37 TOURS
- **Docteur Patrice NONY** – Méthodologiste
FACULTÉ de MÉDECINE LAENNEC – 69 LYON
- **Docteur Henri PARTOUCHE** – Médecin généraliste
88 avenue Gabriel Péri – 93 SAINT-OUEN
- **Professeur Alain PAVIE** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire
HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Xavier ROQUES** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire
HÔPITAL CARDIOLOGIQUE – 33 BORDEAUX
- **Docteur Michel SAUER** – Chirurgien thoracique et cardiovasculaire

CLINIQUE PASTEUR – 31 TOULOUSE

- **Professeur Emmanuel TEIGER** – Cardiologue
HÔPITAL HENRI-MONDOR – 75 PARIS
- **Professeur Simon WEBER** – Cardiologue
HÔPITAL COCHIN – 75 PARIS

Le rapport une fois finalisé, a été soumis à l'avis de chacun des membres du groupe de lecture. Les réponses et commentaires des membres du groupe de lecture concernant le fond et la forme du travail ont été analysés et discutés par le groupe de travail au cours d'une réunion spécifique. Au terme de l'analyse, ceux retenus ont été intégrés dans la version finale du rapport.

Consulté en mars 2009, le groupe de lecture a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées (Société française de cardiologie, de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, de chirurgie vasculaire de la langue française, d'imagerie cardiaque et vasculaire, d'anesthésiste réanimation) et complété par les membres du groupe de travail.

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE.....	3
LE GROUPE DE TRAVAIL.....	4
LE GROUPE DE LECTURE.....	5
SYNTHESE.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	18

SYNTHESE

INTRODUCTION

En 2007, la HAS s'est saisie de la réévaluation de l'ensemble des stents actifs (ou endoprothèses coronaires à libération de principe actif) dans le but d'analyser leur efficacité et leur sécurité d'utilisation par rapport aux stents nus ; des données contradictoires concernant la survenue de thromboses intrastent tardives après pose d'un stent actif ayant été publiées. Il a été décidé de réaliser une évaluation médicale et une évaluation économique.

CHAMP DE L'ÉVALUATION

Cette évaluation concerne les stents actifs admis au remboursement : gammes CYPHER (au sirolimus), TAXUS (au paclitaxel), ENDEAVOR (au zotarolimus), XIENCE et PROMUS (à l'everolimus).

CONTEXTE

En plus des mesures de prévention secondaire, les thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de la maladie coronaire sont les médicaments et les techniques de revascularisation myocardique chirurgicales (pontage aortocoronaire) ou interventionnelles (angioplastie avec ballon seul ou avec pose d'un stent). La revascularisation occupe une place différente selon la forme de la maladie (stable, syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST SCA ST+ ou sans sus décalage du segment ST SCA ST-). Dans la maladie coronarienne stable, elle est réservée aux patients restant symptomatiques sous un traitement médical ou ayant une ischémie myocardique étendue de mauvais pronostic. Dans le SCA ST+, l'indication de l'angioplastie de désobstruction coronaire repose sur l'estimation des délais de prise en charge du patient entre le début des symptômes et la réalisation de l'intervention. Dans le SCA ST-, la décision d'orientation vers la revascularisation repose sur la stratification du risque thrombotique aigu sur la base des informations cliniques, de l'électrocardiogramme et des marqueurs biologiques d'ischémie myocardique.

Quelle que soit la forme de la maladie, la place des stents actifs n'est pas définie de façon claire dans les recommandations actuelles des sociétés savantes.

Cependant, en France, les stents actifs sont remboursés en sus du paiement forfaitaire par séjour (groupe homogène de séjours, GHS) dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez les patients à risque de resténose (notamment lésions de plus de 15 mm, vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre, sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ou présence d'un diabète) ; la resténose intrastent des stents nus et l'occlusion coronaire totale chronique. Les indications actuelles reposent sur les critères d'inclusion des premiers essais publiés.

En France, 70 000 stents actifs ont été facturés (42 % des stents posés) pour un montant de 106 millions d'euros (67 % des montants totaux) en 2007. En 2008, les stents actifs représentent 45 % des stents implantés.

OBJECTIFS

L'objectif principal est de définir les indications pour lesquelles :

- les stratégies alternatives à l'angioplastie avec pose de stent actif (pontage aortocoronaire et traitements médicamenteux) sont préférables ;
- la pose d'un stent actif est recommandée par rapport à l'angioplastie sans pose de stent ou avec pose de stent nu ;
- un stent actif doit être recommandé par rapport à un autre stent actif.

L'objectif secondaire est de définir les modalités d'utilisation du traitement antiagrégant plaquettaire au moment de la pose du stent (durée du traitement et prise du traitement dans le contexte d'une intervention chirurgicale quelle qu'elle soit).

MATÉRIEL et MÉTHODES

La méthode retenue par la HAS comprend : 1) une analyse critique de la littérature médicale et médico-économique et des données cliniques fournies par les fabricants ; 2) la réalisation d'études complémentaires par la HAS (méta-analyse et modèles médico-économiques) ; 3) le recours à l'expertise de professionnels réunis dans des groupes de travail et de lecture.

À l'issue d'une recherche exhaustive de 2002 à 2008, les critères de sélection appliqués ont permis de retenir 1) pour l'évaluation médicale : 2 évaluations technologiques, 10 recommandations et 70 études cliniques postérieures aux évaluations technologiques de 2007 (correspondant à 17 méta-analyses, 14 essais contrôlés randomisés et 39 registres), ainsi que 9 études non publiées (données issues de 5 essais et 4 registres) ; 2) pour l'évaluation médico-économique : 5 études pivots et 18 modèles.

Le critère principal clinique d'efficacité adopté est la nouvelle revascularisation de la lésion déjà traitée (lésion cible, target lesion revascularisation, TLR) suite à la réapparition de symptômes cliniques (cliniquement documentée¹). Les critères secondaires d'efficacité retenus sont : un critère angiographique, la quantification du phénomène de resténose (perte tardive) et un autre critère clinique basé sur la nécessité de revasculariser le patient ultérieurement (revascularisation ciblée ou non de la lésion initiale). Les critères principaux de sécurité sont les décès et les thromboses de stents définies selon l'« *Academic Research Consortium* » (ARC). Les infarctus du myocarde et les événements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) sont analysés en critères secondaires. Le critère d'efficacité retenu est le coût par revascularisation de la lésion cible évitée.

¹ C'est-à-dire la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable, la reprise de l'angine de poitrine, la mise en évidence d'une ischémie myocardique étendue.

RÉSULTATS

Les données médicales (26 études, 80 150 patients avec un recul de 4 ans pour le suivi le plus long) montrent que les stents actifs sont plus efficaces² et au moins aussi sûrs³ que les stents nus dans les essais cliniques sélectionnant le plus souvent des patients ayant des lésions *de novo* d'artères coronaires natives et dans la majorité des études observationnelles comparatives. Cependant, dans quelques études observationnelles avec une durée de suivi jusqu'à 1 an, les taux de revascularisation de la lésion cible, de décès et d'infarctus du myocarde sont augmentés chez les populations de patients ayant bénéficié de la pose de stents actifs hors des critères de sélection des essais randomisés. En termes économiques, l'implantation de stents actifs sur cette population non sélectionnée génère un surcoût injustifié au regard des bénéfices en termes de revascularisations évitées et de qualité de vie⁴. L'analyse de la littérature met donc en évidence qu'il existe un bénéfice à implanter un stent actif uniquement chez des sous-populations sélectionnées de patients.

Données médicales et médico-économiques par caractéristiques cliniques ou lésionnelles

Rapport efficacité-sécurité des stents actifs

Les données retenues sont de bonne qualité méthodologique excepté dans les comparaisons aux stents nus intéressant les lésions pluritronculaires de qualité méthodologique faible à modérée. Aucune donnée comparant le stent actif au traitement médicamenteux n'a été identifiée.

➤ *Facteurs de risque de resténose (lésions > 15 mm, vaisseaux < 3 mm, diabète)*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que les stents nus, l'efficacité varie selon les facteurs de risque étudiés dans 15 études avec au total 7 026 patients : RRR⁵ du TLR⁶ cliniquement documentée jusqu'à 4 ans pour le suivi le plus long (CYPHER : de 67 % à 92 %, TAXUS : de 54 % à 60 %). Les stents ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS sont plus efficaces que les stents nus dans 2 études chez 626 patients ayant des caractéristiques lésionnelles plus larges que ceux à risque de resténose.

Lorsque la durée recommandée du traitement antiplaquettaire est comprise entre 2 et 3 mois, un surrisque de mortalité a été observé avec CYPHER et TAXUS dans deux études chez 278 diabétiques (risque allant de 2,3 [1,18-5,12] à 2,9 [1,38-6,10]). Lorsque la durée recommandée du traitement antiplaquettaire est renseignée (et qu'elle va jusqu'à 1 an), l'ensemble des stents actifs sont aussi sûrs que les stents nus. En effet, il n'est pas observé de différence entre stents actifs et nus en termes de thromboses, décès et infarctus du myocarde. Quelques données sont en faveur de CYPHER et TAXUS dans 2 études chez 2 006 patients diabétiques (RR d'infarctus de 0,48 [0,26-0,87] ; risque absolu⁷ d'IDM de -3,0 % [-5,6 ; -0,5] et de décès de -3,2 % [-6,0 ; -0,4]).

² Comparés aux stents nus, les stents actifs diminuent le nombre de nouvelles TLR⁶ (à 1 an diminution de 75 % dans les essais randomisés et compris entre 30 et 60 % dans les études observationnelles).

³ Comparés aux stents nus, les taux de décès et d'infarctus du myocarde sont inférieurs avec les stents actifs sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Le taux de thromboses de stents selon l'ARC est légèrement augmenté après 1 an (de 0,4 à 1,4 % vs de 0 à 0,6 %) sans qu'une différence ne soit observée sur l'ensemble du suivi.

⁴ Aucune des 5 études pivots et des 15 modèles rapportant un ratio coût-efficacité ne met en évidence une dominance des stents actifs par rapport aux stents nus sur une population large.

⁵ Le RRR est la réduction du risque relatif (RR), il correspond à $(1-RR)*100$ (RR est le rapport de pourcentages observés dans les groupes comparés).

⁶ Nouvelle revascularisation de la lésion déjà traitée.

⁷ Le risque absolu RA est la différence des pourcentages observés dans les deux groupes comparés.

➤ *Syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que les stents nus dans 9 études avec au total 7 639 patients (RRR du TLR⁶ cliniquement documentée jusqu'à 2 ans CYPHER : de l'ordre de 55 %, TAXUS : de l'ordre de 40 %).

Les stents actifs sont aussi sûrs que les stents nus car il n'est pas observé de différence en termes de décès et infarctus du myocarde. À 1 an, le nombre total de cas de thromboses certaines ou probables ne diffère pas entre les deux groupes.

➤ *Resténose intrastent de stent nu⁸*

Les stents CYPHER et TAXUS sont significativement plus efficaces que l'angioplastie par ballon seul dans 3 études chez au total 730 patients (RR du TLR⁶ cliniquement documentée ou non jusqu'à 1 an allant de 0,35 [0,25-0,49] à 0,45 [0,26-0,77]).

Les stents actifs sont aussi sûrs que l'angioplastie avec ballon seul car il n'y a pas de différence entre les groupes sur les critères de décès et d'infarctus du myocarde. Les cas de thromboses de stents ne sont pas rapportés selon la définition de l'ARC.

➤ *Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures*

Les stents CYPHER sont significativement plus efficaces que les stents nus chez 100 patients issus d'un essai randomisé (à 6 mois RRR du TLR⁶ avec suivi angiographique programmé de 79 % ; associée à une perte tardive réduite de 1,04 mm).

Les stents CYPHER sont aussi sûrs que les stents nus car il n'y a pas de différence concernant le décès, l'infarctus du myocarde ou les accidents cérébrovasculaires.

➤ *Lésions pluritronculaires et/ou sténose du tronc commun gauche non protégé*

Le pontage est significativement plus efficace que les stents CYPHER et TAXUS dans 9 études chez au total 13 576 patients ayant des lésions complexes et un risque chirurgical faible à modéré (y compris chez 7 016 patients diabétiques). En effet, les patients suivis de 10 mois à 3 ans sous stent actif ont un risque 2 à 3 fois plus élevé de nouvelle revascularisation comparé aux patients ayant subi un pontage (RR de revascularisation globale sans suivi angiographique programmé de 2,05 [1,12-3,75] à 2,81 [2,11-3,75], RR du TLR⁶ 2,98 [1,15-7,75]).

Les taux de décès et d'infarctus ne diffèrent pas entre stents actifs et pontage (risque relatif allant de 1,2 à 1,5 excepté chez les patients diabétiques pour lesquels le RR décès et infarctus est compris entre 1,20 [0,99-1,45] et 1,89 [0,89-3,97]). Les taux d'accidents vasculaires cérébraux sont significativement plus élevés à 12 mois avec le pontage (de 2,2 à 4 % *versus* de 0 à 0,6 %). Les données sur les thromboses de stents sont parcellaires et montrent des taux globaux de 1,1 % à 2,7 %.

Après concertation médico-chirurgicale lorsque l'angioplastie a été retenue (en particulier lorsque le risque chirurgical est élevé), les stents TAXUS et CYPHER sont significativement plus efficaces que les stents nus dans 4 études chez au total 1 028 patients (RRR du TLR⁶ pour un suivi de 6 mois à 3 ans sans suivi angiographique programmé entre 80 et 88 %). Les stents TAXUS et CYPHER sont aussi sûrs que les stents nus car aucune différence n'est observée en termes de décès, infarctus du myocarde ou accidents cérébrovasculaires.

➤ *Sténose de greffons veineux*

Les stents CYPHER et TAXUS ne sont pas supérieurs aux stents nus dans 4 études chez au total 392 patients (entre 1 et 3 ans : RR du TLR⁶ avec suivi angiographique programmé de 2,27 [0,64-8,13], de décès, d'infarctus ou de thromboses de stents de 1,5 [0,5-4,7] à 3,4 [0,8-15,4]). Une étude de faible effectif rapporte même une surmortalité à 15 mois après pose de stent actif (29 % *versus* 0 ; $p < 0,001$).

⁸ Entraînant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique.

➤ *Sténose de l'interventriculaire antérieure proximale et lésions de bifurcation*

Aucune donnée comparative entre stents actifs et stents nus n'a été retenue. Les données (non comparatives ou entre stents actifs) ne permettent pas de démontrer l'intérêt d'un stent actif chez les patients ayant ces caractéristiques lésionnelles.

Comparaison entre stents actifs

Dans toutes les études (10 au total), les stents CYPHER sont plus efficaces que les stents TAXUS chez au total 7 450 patients à haut risque de resténose. En effet, les comparaisons CYPHER *versus* TAXUS montrent un RR du TLR⁶ cliniquement documentée jusqu'à 4 ans compris entre 0,27 [0,09-0,75] et 0,78 [0,50-1,14]. Dans une population non sélectionnée sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles de 13 102 patients, les données sont significativement en faveur de CYPHER pour 4 études (RR du TLR⁶ cliniquement documentée de l'ordre de 0,7 [0,6-0,8]). Les résultats sont concordants en termes de perte tardive moyenne (entre 6 et 9 mois, 0,09 à 0,12 mm *versus* 0,19 à 0,31 mm).

Concernant les autres stents actifs ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS, les comparaisons avec les stents CYPHER concernent au total 13 741 patients non sélectionnés sur des caractéristiques cliniques et/ou lésionnelles (issus de 2 études). Les stents CYPHER sont aussi efficaces voire plus avec un recul qui ne dépasse pas 2 ans (RR du TLR⁶ cliniquement documentée *versus* ENDEAVOR : de 0,24 [0,12-0,48] à 0,44 [0,28-0,70] et *versus* XIENCE : 1,47 [0,90-2,44]).

Globalement, les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde et de thromboses de stents ne diffèrent pas entre CYPHER et les autres stents (thromboses de 0 % à 2,1 %).

Rapport efficacité/coût (efficience) des stents actifs

Les données médico-économiques publiées permettent d'estimer que le taux d'angioplastie avec implantation d'un stent actif devrait se situer entre 3 % et 40 % des interventions, si on tient compte des résultats des stents actifs en termes de TLR⁶ évitées et des coûts de prise en charge.

➤ *Par caractéristiques cliniques et lésionnelles (CYPHER et TAXUS)*

La présence conjointe de plusieurs facteurs de risque améliore le ratio coût-efficacité des stents actifs par rapport aux stents nus (3 modèles).

Sur les lésions *de novo* de l'artère coronaire native (2 essais), l'implantation d'un stent actif comparée à celle d'un stent nu est coût-efficace sur des vaisseaux de petit diamètre (dominance si < 2,5 mm) et des lésions longues (dominant ou coût-efficace si > 20 mm). En population réelle (2 essais), ce résultat est confirmé pour les vaisseaux de petit diamètre.

L'efficience du stent actif dans le diabète non associé à un autre facteur de risque (3 essais, 3 modèles) n'est pas démontrée. D'une part, le diabète ne ressort pas systématiquement comme facteur indépendant de haut risque de resténose dans les analyses médico-économiques (1 essai, 1 modèle), ce résultat étant confirmé par l'analyse de la littérature médicale. D'autre part, les résultats médico-économiques sont contradictoires : 2 essais, de bonne qualité méthodologique, démontrent qu'il n'est pas plus coût-efficace d'implanter un stent actif chez un patient diabétique plutôt que chez un patient non-diabétique ; 1 essai et 2 modèles, de moindre qualité méthodologique, montrent un rapport coût-efficacité amélioré chez les patients diabétiques par rapport aux patients non-diabétiques.

Lorsque le patient a d'autres facteurs de risque (artère de petit diamètre, pluritronculaire, SCA), le ratio coût-efficacité du stent actif par rapport au stent nu est amélioré chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques (1 essai, 3 modèles).

Chez les patients ayant des lésions complexes, les stents actifs sont coût-efficaces comparé aux stents nus sur les SCA ST+ (1 essai) et sur les lésions pluritronculaires lorsque l'alternative chirurgicale n'est pas retenue (3 modèles).

Globalement, l'efficacité des stents actifs est faible en raison : 1) du gain d'efficacité relativement faible en termes de nombre de patients évitant une réintervention de la lésion traitée dans la population cible ; 2) du différentiel de prix élevé entre les deux catégories de stents.

En effet, selon les données de la littérature médicale et économique, sur 100 patients traités avec un stent actif, entre 7 et 14 patients éviteront une nouvelle revascularisation. Cette proportion est retrouvée dans l'étude française EVASTENT réalisée en pratique courante : 6 à 12 patients diabétiques sur 100 patients traités par stent actif auront un bénéfice en termes de nouvelle revascularisation évitée selon qu'ils présentent des lésions monotronculaires ou pluritronculaires. Ce bénéfice représente moins de 5 % des patients non-diabétiques.

De plus, le différentiel de prix entre stents actifs et nus a un impact majeur sur l'efficacité des stents actifs. Le tarif français actuel du stent actif le plus cher ne permet jamais d'annuler la différence de coût de prise en charge à 12 mois entre le stent actif (plus cher avec un traitement antiagrégant plus long) et le stent nu (coûts liés aux nouvelles revascularisations de la lésion cible).

Données médicales associées à la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sous stent actif

Les données de la littérature ne permettent pas de définir la durée optimale du traitement antiagrégant plaquettaire requis lorsqu'un stent actif est posé. La durée minimale recommandée par les sociétés savantes est de 12 mois.

Cela entraîne des difficultés lorsque le patient doit subir une intervention à risque hémorragique. Cela peut conduire à différer certaines interventions. Lorsque le report de l'intervention n'est pas possible, la décision d'arrêt ou de maintien du traitement relève d'un arbitrage entre le risque de thrombose de stent (en cas d'arrêt de la bithérapie) et les risques hémorragiques (en cas de maintien de la bithérapie).

Les données actuelles ne permettent pas de quantifier les risques associés au maintien ou à l'arrêt du traitement par type d'intervention. Certaines sociétés savantes ont défini des règles de pratique sans établir de recommandations formelles. Elles préconisent une discussion pluridisciplinaire au cas par cas sur la conduite à tenir et une information du patient.

POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail était composé de quatre cardiologues interventionnels, trois anesthésistes-réanimateurs, deux chirurgiens thoraciques et cardiovasculaires, deux radiologues-cardiologues interventionnels, un méthodologiste, un économiste de la santé. Parmi ces treize experts, neuf exercent dans le secteur public, quatre dans le secteur privé.

La position du groupe de travail repose sur une analyse conjointe des données médicales et économiques.

Position sur la littérature

- 1- Les stents actifs ne procurent pas de gain en termes de survie par rapport aux stents nus.
- 2- Les stents actifs ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi.
- 3- Chez les patients pour lesquels l'angioplastie est préférée au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques dans certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles : 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.
- 4- Les stents actifs ne sont pas tous identiques en termes de bénéfice clinique.
- 5- L'efficacité des stents actifs est faible en raison : 1) du gain d'efficacité réduit en termes de nombre de patients évitant une réintervention de la lésion traitée dans la population cible ; 2) du différentiel de prix élevé entre les deux catégories de stents.

Position sur les indications

Le groupe de travail distingue deux champs d'indications des stents actifs sous réserve de respecter les recommandations définissant l'orientation vers la revascularisation.

Le premier champ concerne le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou certains patients diabétiques non pluritronculaires). Les stents retenus sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que des stents XIENCE V et PROMUS. Seuls les stents actifs des gammes CYPHER et TAXUS peuvent être utilisés dans le syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST pour les patients à haut risque de resténose.

Le second champ concerne des indications limitées qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire médico-chirurgicale⁹ dans le traitement de l'insuffisance coronaire :

- de la première resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour les stents CYPHER et TAXUS. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées (en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible) ;
- de l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a une preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable pour les stents CYPHER ;
- de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des 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 CYPHER et TAXUS sont alors recommandés dans les lésions > 15 mm, de diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques ;
- de la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER sont recommandés. Étant contre-indiqués dans le marquage CE, les stents de la gamme TAXUS ne peuvent pas être retenus.

Au total, les patients susceptibles de recevoir un stent actif sont de l'ordre de 50 000 pour les stents XIENCE/PROMUS et ENDEAVOR, 66 000 et 69 000 respectivement pour les gammes TAXUS et CYPHER.

En l'absence de données cliniques probantes, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'IVA proximale ne peuvent être considérées à elles seules comme des indications à l'utilisation des stents actifs. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des stents actifs.

Position sur l'apport thérapeutique

- Comparés aux stents nus et à l'angioplastie par ballon seul, les stents actifs procurent une supériorité clinique modérée ;
- comparés au pontage, dans les lésions pluritronculaires et la sténose du tronc commun gauche non protégé, les stents actifs sont légèrement supérieurs lorsque les lésions sont accessibles à l'angioplastie chez les patients à risque chirurgical élevé (sachant que le pontage reste le traitement de référence). Ils sont supérieurs en l'absence d'alternative thérapeutique si le patient est non opérable ;
- comparés aux stents de la gamme CYPHER, les autres stents sont inférieurs sur le critère angiographique (perte tardive) et sont au mieux comparables sur le critère clinique (revascularisation de la lésion cible).

⁹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, et au mieux le cardiologue référent et un anesthésiste.

Position sur les contre-indications

Elles regroupent la fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %, l'intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique ainsi que les femmes enceintes. Sont également exclues les lésions avec des calcifications, ne pouvant être prédilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

Position sur les modalités de prescription et d'utilisation

Le nombre d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë. Après discussion médico-chirurgicale, dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient pour les stents des gammes CYPHER et TAXUS. Concernant la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires associée, une information au préalable doit être délivrée aux patients sur la nécessité de poursuivre le traitement pendant un an et sur la difficulté liée à une chirurgie. Une carte sera attribuée au patient. Elle précisera le type, la date de pose du stent et le traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée). En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, une concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir doit être organisée.

Position sur les exigences minimales pour les stents faisant l'objet d'une demande de remboursement

Pour toute modification de la dose de l'agent actif ou du polymère d'un stent existant, tout nouveau stent actif ou toute nouvelle indication : il faudra fournir au moins un essai clinique randomisé. L'étude devra être méthodologiquement correcte, de taille et de puissance suffisante et pourra porter sur un critère principal clinique ou angiographique (comme la perte tardive). Si l'étude a été réalisée sur un critère angiographique et un nombre limité de patients, un registre devra avoir été mis en place avec un nombre suffisant de patients pour pouvoir évaluer les paramètres cliniques d'efficacité et de sécurité avec un suivi minimal prévu de 5 ans. Les résultats à 1 an seront fournis. Les analyses en sous-groupes seront recevables sous condition de provenir d'un essai randomisé, d'être prévues au protocole et de concerner un nombre suffisant de patients analysés.

CONCLUSION – AVIS DE LA HAS

Les stents actifs, par rapport aux stents nus, ont un bénéfice confirmé mais limité en termes de diminution du taux de resténose et de geste de revascularisation. Ils ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thrombose de stent, de décès ou d'infarctus du myocarde jusqu'à 4 ans de suivi lorsqu'ils sont utilisés avec un traitement antiagrégant prolongé. Les stents actifs apportent un bénéfice clinique réduit au prix d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sur une durée minimale de 12 mois.

Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est variable selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients et qu'elle dépend fortement du différentiel de prix entre les stents actifs et les stents non actifs.

La HAS estime qu'il n'y a pas de bénéfice à implanter les stents actifs sur une population non sélectionnée de patients. La HAS recommande de limiter l'utilisation des stents actifs dans les indications suivantes sous réserve de respecter les recommandations actuelles d'orientation vers la revascularisation myocardique :

- 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 recommandés sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE V et PROMUS.
- certaines situations d'insuffisance coronaire nécessitent une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :
 - traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
 - traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
 - 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 lorsque le risque chirurgical est très élevé. Cette situation doit faire l'objet d'une discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (EUROSCORE et score SYNTAX). Les stents recommandés sont ceux des gammes CYPHER et TAXUS.
 - traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale. Les stents recommandés sont ceux de la gamme CYPHER.

Cette évaluation confirme l'intérêt des stents actifs par rapport aux stents nus dans certaines indications. Le bénéfice clinique (réduction de nouvelles revascularisations de la lésion déjà traitée par un stent actif) est moindre que celui espéré et il se fait au prix d'un traitement antiagrégant plaquettaire associant l'acide salicylique et le clopidogrel pendant un an. Les données économiques montrent que l'efficacité des stents actifs est faible.

Dans les autres indications de l'angioplastie, les stents nus doivent être privilégiés aux stents actifs. En effet, les stents actifs nécessitent un traitement antiagrégant prolongé et ont un coût très supérieur à celui des stents nus. A l'avenir, il serait souhaitable de pouvoir disposer de données documentant de façon plus complète l'efficacité des stents actifs selon leurs indications et notamment chez les patients diabétiques.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : antiagrégant plaquettaire
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AM : assurance maladie
ARC : Academic Research Consortium
ARH : Agence régionale d'hospitalisation
ASA : amélioration du service attendu
ATIH : Agence technique de l'information hospitalière
BMS : bare metal stent (stent nu)
CEPP : Commission d'évaluation des produits et prestations
CMA : complications et/ou morbidités associées
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CSP : code de la santé publique
DES : drug eluting stent (stent coronaire à élution médicamenteuse)
EES : everolimus eluting stent – stents XIENCE et PROMUS (stent coronaire à élution d'everolimus)
ECG : électrocardiogramme
ESC : Société européenne de cardiologie
EXB : borne basse de la durée de séjour
EXH : borne haute de la durée de séjour
FAR : Observatoire français de l'angioplastie en monde réel
FDA : Food and Drug Administration
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
INAMI : Institut national d'assurance maladie invalidité belge
GACI : groupe athérome et cardiologie interventionnelle
GHM : groupe homogène de malades
GHS : groupe homogène de séjours
HAS : Haute Autorité de santé
HR : hazard ratio
HTA : Health Technology Assessment
IC : intervalle de confiance
ICER : incremental cost effectiveness ratio
IDM : infarctus du myocarde
KCE : Centre fédéral d'expertise belge des soins de santé
LDL : low density lipid
LPPR : liste des produits et prestations remboursables

MACE : major coronary events (événements cardiaques majeurs)

NA : non applicable

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NIHR : National Institute for Health Research

NNT : nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter une revascularisation de la lésion cible

NR : non renseigné

NS : différence statistique non significative

OR : odds ratio

PES : paclitaxel eluting stent – gamme TAXUS (stent coronaire à libération de paclitaxel)

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

QALY : quality adjusted life years

RG : revascularisation globale

RR : risque relatif

RRA : réduction du risque absolu

RRR : réduction du risque relatif

RSI : régime social des indépendants

SA : service attendu

SES : sirolimus eluting stent – gamme CYPHER (stent coronaire à libération de sirolimus)

T2A : tarification à l'activité

TLR : target lesion revascularisation (revascularisation de la lésion cible)

TVR : target vessel revascularisation (revascularisation du vaisseau cible)

ZES : zotarolimus eluting stent – gamme ENDEAVOR (stent coronaire à libération de zotarolimus)