



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2009

CONCLUSIONS								
Nom :	GENOUS Bio-engineered R stent , endoprothèse coronaire (stent) recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CD34							
Modèles et références:	Diamètre du stent (mm)	Longueur du stent (mm)						
			3	13	15	18	23	28
		2.5	225-092-5	225-132-5	225-152-5	225-182-5	225-232-5	-
		2.75	227-092-5	227-132-5	227-152-5	227-182-5	227-232-5	-
		3.0	230-092-5	230-132-5	230-152-5	230-182-5	230-232-5	230-282-5
		3.5	235-092-5	235-132-5	235-152-5	235-182-5	235-232-5	235-282-5
		4	240-092-5	240-132-5	240-152-5	240-182-5	240-232-5	240-282-2
Fabricant :	OrbusNeich Medical, Inc							
Demandeur :	OrbusNeich Medical, BV							
Indications :	- Sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ; - Sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ; - Sténoses de greffons veineux ; - Occlusions coronaires totales ; - Accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.							
Données disponibles :	Deux études et 2 registres non comparatifs ont été retenus : - HEALING II est une étude prospective, multicentrique ayant inclus 63 patients. A 9 mois, le taux d'événements cardiaques majeurs est de 19% (12/63). 1 décès d'origine cardiaque et 4 cas de revascularisation de la lésion cible ont également été relevés. Aucun cas d'infarctus du myocarde n'a été noté. - Une étude prospective bicentrique incluant 120 patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde montre à 6 mois un taux de décès et d'infarctus du myocarde de 4/120 (3.3%) et de 3/120 (2.5%) respectivement. - Le registre de surveillance e-HEALING ayant inclus 5 000 patients de façon consécutive montre un taux d'événements cardiaques majeurs de 7.7% à 1 an (4 987 patients suivis). Les taux de décès d'origine cardiaque, d'infarctus du myocarde et de revascularisation de la lésion cible étaient respectivement de 1.6%, 1.7% et de 4.4%. - Un registre prospectif unicentrique portant sur 80 patients à haut risque de resténose est fourni. Les résultats à 14 mois montrent une perte de lumière tardive de 0.88 ± 0.62 mm et un taux de revascularisation de la lésion cible de 13%. Un décès et 1 cas d'infarctus du myocarde ont été relevés. Au vu de la qualité méthodologique des études et de l'absence de comparaison de GENOUS aux stents métalliques nus non résorbables, l'efficacité et la sécurité de GENOUS dans les indications revendiquées ne peuvent être démontrées.							
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique du stent GENOUS recouvert d'anticorps monoclonaux anti-CD34 ne peut être établi dans les indications retenues.							

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

■ Modèles et références

Le stent GENOUS existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau ci-dessous :

Diamètre du stent (mm)	Longueur du stent (mm)							
		3	13	15	18	23	28	33
2.5	225-092-5	225-132-5	225-152-5	225-182-5	225-232-5	-	-	-
2.75	227-092-5	227-132-5	227-152-5	227-182-5	227-232-5	-	-	-
3.0	230-092-5	230-132-5	230-152-5	230-182-5	230-232-5	230-282-5	230-332-5	230-332-5
3.5	235-092-5	235-132-5	235-152-5	235-182-5	235-232-5	235-282-5	235-332-5	235-332-5
4	240-092-5	240-132-5	240-152-5	240-182-5	240-232-5	240-282-2	240-332-5	240-332-5

■ Conditionnement :

Unitaire et stérile contenant l'endoprothèse GENOUS et son système de pose.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPP pour les stents métalliques nus non résorbables :

- Sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;
- Sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ;
- Sténoses de greffons veineux ;
- Occlusions coronaires totales ;
- Accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'endoprothèse coronaire recouverte d'anticorps admise au remboursement.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par AMTAC Certification Services Ltd (n°0473), Royaume-Uni, le 11 août 2005.

■ Description

Le stent GENOUS se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en acier inoxydable 316L) ;
- Une matrice polymérique servant de support aux anticorps ;
- Une couche d'anticorps murins anti-CD34 greffés sur la matrice polymérique ;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

L'implantation intra-artérielle de GENOUS prévient la rétractation élastique de la paroi artérielle (effet de tuteur). Les anticorps monoclonaux anti-CD34 greffés sur la plate-forme métallique recrutent les précurseurs endothéliaux circulants qui recouvrent ainsi le stent GENOUS et se différencient en cellules endothéliales. Cela a pour but de limiter la prolifération néo-intimale, phénomène à l'origine de la resténose intrastent.

■ Fonctions assurées

L'angioplastie coronaire est une des techniques de revascularisation myocardique utilisée chez des patients coronariens. Elle utilise principalement un système de cathétérisme par voie transcutanée en partant, en général, de l'artère fémorale au niveau de l'aîne. L'objectif de la technique est de mettre en place un ballon au site de la lésion coronaire et de le gonfler à l'aide d'une solution saline. Le gonflage du ballon est contrôlé sous rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les endoprothèses coronaires sont d'abord un moyen de traiter les traumatismes artériels liés à la technique d'angioplastie : dissection et occlusion précoce de l'artère, exposant à un risque d'infarctus et de décès.

L'autre complication de l'angioplastie au ballon seul est la resténose qui survient dans 30 à 40 % des cas, dans les 6 mois qui suivent l'intervention¹. Son mécanisme est triple : rétractation élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère, hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel.

Les endoprothèses ont été introduites en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Elles agissent mécaniquement en prévenant la rétractation élastique, et le remodelage chronique par ses effets de tuteur. Cet effet positif est plus important que l'effet négatif de majoration d'hyperplasie néo-intimale qu'elles induisent. En effet, tout corps étranger placé au niveau des artères coronaires est susceptible de provoquer une inflammation chronique et une prolifération néo-intimale excessive.

Les stents de la gamme GENOUS sont recouverts d'anticorps monoclonaux anti-CD34 destinés à favoriser la ré-endothélialisation et d'inhiber l'hyperplasie néo-intimale intrastent.

■ Acte ou prestation associée

En 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 (CCAM DDAF003 à 9).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

La demande repose sur :

- Une étude préliminaire
- Six essais dont les rapports d'études ou les publications sont fournis
- Six études dont les résultats sont issus de diaporamas

¹ ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention, JACC 2001 ; 37(8) : 2238i-2239lxvi

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 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.

- Une étude dont les résultats sont issus d'un poster
- Six protocoles d'études en cours de réalisation

▪ Etudes retenues

Duckers et al. – HEALING II^{3,4}

Cet essai, dont le rapport d'étude est fourni a fait l'objet de 2 publications. HEALING II est une étude prospective, multicentrique, non comparative. 63 patients ayant des lésions simples de novo de longueur ≤ 12 mm sur artères natives ont été inclus. La durée moyenne du traitement antiagrégant suite à l'intervention était de 1 mois. Le critère de jugement était le nombre d'évènements cardiaques majeurs (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) recueillis à 30 jours et à 9 mois. A 9 mois, le taux d'évènements cardiaques majeurs est de 5/63 (7,9%) : taux de décès d'origine cardiaque de 1/63 (1.6%), taux de revascularisation de la lésion cible de 4/63 (6.3%) et aucun cas d'infarctus du myocarde.

Les résultats à 18 mois rapportent une perte de lumière tardive intrastent de 0.59 ± 0.31 mm chez 30 patients.

Registre e-HEALING

Le protocole ainsi que le rapport de l'étude sont fournis (étude non publiée). e-HEALING est un registre de surveillance après mise sur le marché (recueil informatisé des données avec comité indépendant d'adjudication des évènements). Ce registre inclut 5 000 patients de façon consécutive avec au moins une lésion des artères coronaires d'une longueur comprise entre 3 et 33 mm et d'un vaisseau de diamètre compris entre 2.50 et 4.0 mm. Les patients recevant un stent de la gamme GENOUS ont été traités par statine pendant au moins 2 semaines et par traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine et clopidogrel) pendant au moins 1 mois. A 1 an, le suivi a été complété pour 4 987 patients. Les résultats intermédiaires montrent :

Taux d'évènements cardiaques majeurs (critère composé des éléments ci-dessous) :	7.7%
Décès d'origine cardiaque	1.6%
Infarctus du myocarde	1.7%
Avec onde Q	0.3%
Sans onde Q	1.4%
Revascularisation de la lésion cible (cliniquement documentée)	4.4%

27% de la population n'a pas reçu le traitement par statine alors qu'il était prévu au protocole que tous les patients devaient être traités pendant au moins 2 semaines.

Co et al.^{5,6}

Une étude prospective, bicentrique⁵ non comparative incluant 120 patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est fournie. La durée du traitement antiagrégant plaquettaire suite à l'intervention était de 1 mois. Les résultats à 6 mois montrent un taux de décès et d'infarctus du myocarde de 4/120 (3.3%) et de 3/120 (2.5%), respectivement. Les résultats à 1 an ne concernent que 33% des patients inclus initialement. Ils ne sont donc pas rapportés dans cette évaluation. Le protocole de l'étude est peu détaillé.

Une étude⁶ portant sur une extension de la cohorte précédente (321 patients) est également citée par le demandeur. Elle a fait l'objet d'une communication orale à l'EuroPCR08 mais aucun rapport d'étude n'a été fourni. Aucune analyse ne peut donc en être faite

³ Duckers J. et al. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. *EuroIntervention* 2007 ; 3 : 67-74

⁴ Duckers J. et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long-term follow-up: final results of the HEALING-II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent)TM. *EuroIntervention* 2007 ; 3 : 350-358

⁵ Co et al. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-Engineered R Stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow up. *Am Heart J* 2008 ; 155 : 128-32

⁶ Tan H.C. Healing stents in patients with acute myocardial infarction, oral presentation, EuroPCR08

Miglionico *et al.*⁷

Un registre prospectif monocentrique non comparatif portant sur 80 patients consécutifs à haut risque de resténose (diabétiques, syndrome coronarien instable, dysfonction ventriculaire gauche, pluritronculaires, lésions complexes) est fourni. Les patients ont reçu un traitement d'antiagrégants plaquettaires pendant 2 mois à l'exception des patients ayant eu un syndrome coronarien instable pour lesquels le traitement a été prolongé jusqu'à 9 mois (33% des patients). Tous les patients inclus dans l'essai étaient traités par statine. A 14 mois, les résultats chez 78 patients montrent une perte de lumière tardive intrastent de 0.88 ± 0.62 mm et un taux de revascularisation de la lésion cible de 13% (10/78). Un décès et un cas d'infarctus du myocarde ont été recensés. Le protocole de l'étude est peu détaillé.

▪ Etudes non retenues

Une étude préliminaire⁸, dont l'objectif était d'évaluer la corrélation entre différentes doses de statines et les taux de précurseurs endothéliaux, n'a pas été retenue compte tenu de son objectif.

Un registre (HEALING I⁹) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité du stent GENOUS n'a pu être retenu compte tenu du faible nombre de patients considérés (16 patients).

L'étude pilote TRIAS, dont les résultats à 1 an sont présentés sous forme de publication¹⁰ et les résultats à 2 ans présentés sous forme de rapport d'étude, ne peut être retenue compte tenu de son objectif qui était d'évaluer les performances du stent GENOUS par rapport au stent TAXUS Liberté chez des patients à haut risque de resténose.

L'étude de Wojakowski dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de GENOUS par rapport aux stents nus lorsqu'ils sont associés avec un traitement à haute dose de statine (60 patients randomisés, durée du traitement antiagrégant = 12 mois) n'a pu être retenue compte tenu des limites méthodologiques suivantes : le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé *a priori* et la méthode de randomisation n'est pas décrite. D'autre part, la durée du traitement par statine n'est pas renseignée.

Cinq études dont les résultats sont issus de diaporamas (Piscione *et al.*¹¹, Kutryk *et al.*¹², Haude *et al.*, De Winter) ou de poster (Dambrin *et al.*) n'ont pu être retenues car les protocoles, les rapports d'études ou les publications y afférant n'ont pas été fournis.

Enfin, il est précisé que six études ont été mises en place (HEALING IIb, HEALING AMI, TRIAS HR, TRIAS LR, GENAVK, Ultimo *et al.*). Les résultats de ces études n'étant pas disponibles, elles n'ont pu être retenues.

Au total, la qualité méthodologique des études réalisées ainsi que l'absence d'essais (méthodologiquement corrects) comparant le stent GENOUS avec des stents métalliques nus non résorbables de référence ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse GENOUS dans les indications retenues.

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),

⁷ Miglionico *et al.* Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients. Catheter Cardiovasc Interv 2008 ; 71 : 600-4

⁸ Souillie T. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors potently promote endothelial progenitor cell recruitment in CAD patients, abstract ACC.2008

⁹ Aoki J. *et al.* Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34. JACC 2005 ; 45 : 1574-9

¹⁰ Beijk M.A.M. *et al.* Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs the Taxus Liberté stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis : a randomized single-centre, pilot study. European Heart Journal, 2009 (in press)

¹¹ Piscione F. Clinical outcome evaluation of consecutive series of patients undergoing Genous vs DES implantation, oral presentations, The 17th Annual Meeting of the Japanese Society of Interventional Cardiology

¹² Kutryk M *et al.* Genous stents for patients who cannot be treated with dual anti-platelet therapy, oral presentation, EuroPCR08

- 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 pronostic¹³. 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 optimal¹³. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit¹³ 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 un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronographie) 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).

o **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^{14,15}.

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^{14,15}.

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 comorbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹⁵. L'exception notable à cette règle est le

¹³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

¹⁴ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet en 2007¹⁶ d'une recommandation de la HAS et de la société européenne de cardiologie¹⁷.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë (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)¹⁸.

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 ballonnet¹⁸.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁸.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la 12^{ième} 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.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{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

¹⁶ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

¹⁸ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire¹⁹.

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 revascularisation¹⁸.

o Place des stents dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles²⁰.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en 1^{ière} 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 sont ceux des gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR ainsi que les stents XIENCE et PROMUS.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²¹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- 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, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention. 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.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72h). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en 1^{ière} intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs CYPHER et TAXUS 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 CYPHER sont recommandés.

Dans les autres situations :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténoses des greffons veineux,

¹⁹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. Journal of American College of Cardiology (2009) 53, 530-533

²⁰ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

²¹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

- occlusions coronaires totales,
- accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion),

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.

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse coronaire GENOUS pour le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique.

2. Intérêt de santé publique attendu

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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²² 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 ans²³. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaires et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Elles constituent le plus souvent la meilleure alternative disponible, et leur importance dans la stratégie thérapeutique est de plus en plus large.

Dans les indications revendiquées, des stents métalliques nus ainsi que des coronaires enrobés de produit sans action pharmacologique sont déjà disponibles et pris en charge.

GENOUS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Au total, la Commission considère que le service attendu de GENOUS est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

²² Ducimètre P. *et al.*, Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

²³ Lecarpentier Y. *et al.*, Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008(63) : 22-41