

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 décembre 2013

CONCLUSIONS

STENTYS BMS dit STENTYS SELF-APPOSING BMS, implant endovasculaire métallique "nu"

Demandeur : STENTYS S.A. (France)

Fabricant : STENTYS S.A. (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	- 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent STENTYS BMS dans les indications retenues, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateurs retenus :	Endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables, dans les indications retenues.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Ligne générique « Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable », n°3142930
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de la ligne générique

Données analysées :	<u>Données spécifiques :</u> Les éléments de preuve s'appuient sur deux rapports d'étude clinique fournis par le demandeur, APPOSITION II et APPOSITION III, spécifiques au dispositif STENTYS BMS. APPOSITION II est une étude internationale multicentrique, prospective, randomisée à deux bras comparant STENTYS BMS avec un stent nu à ballon expansible (ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER) chez des patients avec un infarctus aigu du myocarde. Le critère de jugement principal était la mal apposition des mailles du stent mesurée par tomographie de cohérence optique à 3 jours post-procédure. Une évaluation clinique était prévue à 3 jours, 30 jours, 6 mois pour les deux groupes et à 12 mois et 24 mois en supplément uniquement pour le groupe STENTYS BMS. 80 patients ont été inclus. APPOSITION III est une étude multicentrique, internationale, non-randomisée, prospective ayant pour objectif d'évaluer STENTYS BMS en pratique clinique courante chez des patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (STEMI) avec des lésions de <i>novo</i> d'artères coronaires natives d'un diamètre compris entre 2,5 et 4,5 mm. Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs (MACE) à 12 mois, définis par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée, le pontage aorto-coronarien d'urgence, la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale. Une évaluation clinique était prévue à 1 mois, 12 mois et 24 mois. 1002 patients ont été inclus.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris. Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère, peuvent être prises en charge.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	La population cible de STENTYS BMS est estimée à 30 000 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le stent STENTYS BMS existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur (mm)		
		17	22	27
Diamètre indicatif du vaisseau (mm)	2,5 - 3,0	STY00-2530-17	STY00-2530-22	STY00-2530-27
	3,0 - 3,5	STY00-3035-17	STY00-3035-22	STY00-3035-27
	3,5 - 4,5	STY00-3545-17	STY00-3545-22	STY00-3545-27

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

Le dispositif est composé :

- du stent STENTYS BMS,
- d'un cathéter de pose.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante : le syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (STEMI).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les stents métalliques nus non résorbables.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande de remboursement sur la LPPR en nom de marque.

Il existe une ligne générique sur la LPPR pour l'inscription des stents métalliques nus non résorbables, intitulée «Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable» n°3142930, où le stent STENTYS BMS est actuellement pris en charge.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le stent STENTYS BMS est fabriqué dans un alliage de titane et de nickel, dénommé le nitinol, matériau à mémoire de forme conférant au stent STENTYS BMS une propriété auto-expansive.

Le cathéter de pose permet l'introduction du stent dans les artères et l'implantation de ce dernier.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50 %. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20 %).

Les stents de la gamme STENTYS BMS ont des micro-connecteurs qui sont répartis sur tout le stent de sorte que les mailles de l'endoprothèse puissent être apposées à la paroi du vaisseau.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret¹ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 25 applicable au 09/01/2012).

¹Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 20-09-2013]

Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 20-09-2013]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 20-09-2013]

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2011
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 232
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	8 858
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	27 908
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 458
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	75 070
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	945
Total		128 230

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur deux études cliniques non publiées (protocoles et rapports finaux fournis), **APPOSITION II** et **APPOSITION III**, spécifiques au dispositif STENTYS BMS.

- **APPOSITION II** est une étude internationale, multicentrique, prospective, randomisée à deux bras comparant STENTYS BMS avec un stent nu à ballon expansible (ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER) chez des patients avec un infarctus aigu du myocarde. Une évaluation clinique était prévue à 3 jours, 30 jours, 6 mois pour les deux groupes et à 12 mois et 24 mois en supplément uniquement pour le groupe STENTYS BMS. 80 patients ont été inclus. Etude détaillée en Annexe.

Les critères d'inclusion angiographiques étaient : diamètre de l'artère de référence compris entre 2,5 mm et 4,0 mm et longueur de la lésion inférieure à 30 mm.

Le critère de jugement principal était la mal apposition des mailles du stent mesurée par tomographie de cohérence optique à 30 jours post-procédure.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient :

- Evénements cardiaques majeurs (MACE) à 30 jours et 6 mois, définis par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée, le pontage aorto-coronarien d'urgence, la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale,
- Resténose clinique de l'artère cible à 30 jours et 6 mois, définie par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée ou la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale,
- Thrombose du stent à 30 jours et 6 mois.

Résultats :

43 patients ont été inclus dans le groupe STENTYS BMS et 37 patients dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER. 41 patients ont terminé l'étude dans le groupe STENTYS BMS car 1 patient est décédé et un perdu de vue et 35 patients dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER car 2 patients sont décédés.

Avant implantation, le diamètre du vaisseau était de 2,8 ($\pm 0,5$) mm dans le groupe STENTYS BMS et de 2,9 ($\pm 0,4$) mm dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS).

Avant implantation, la longueur de la lésion était de 13,1 ($\pm 10,1$) mm dans le groupe STENTYS BMS et de 14,0 ($\pm 5,0$) mm dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS).

		Groupe STENTYS BMS N=43	Groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER N=37	
Mal apposition des mailles (%)	3 jours	0,6 ($\pm 0,7$)	5,5 ($\pm 7,0$)	p<0,001
Nombre d'événements cardiaques majeurs	30 jours	0	0	/
	6 mois	1	0	NS
Nombre de resténoses cliniques	30 jours	0	0	/
	6 mois	1	1	NS
Nombre de thromboses du stent	30 jours	0	0	/
	6 mois	0	0	/
Nombre de patients avec au moins un événement indésirable	30 jours	24 (55,8 %)	19 (51,4 %)	NS
	6 mois	30 (69,8 %)	22 (59,5 %)	NS
Nombre de patients avec au moins un événement indésirable grave	30 jours	7 (16,3 %)	3 (8,1 %)	NS
	6 mois	12 (27,9 %)	6 (16,2 %)	NS

Les faiblesses méthodologiques de cette étude sont :

- le faible effectif dans chaque bras,
- le critère de jugement principal non pertinent cliniquement et non détaillé,
- les critères de jugement secondaires multiples avec un suivi trop court (jusqu'à 6 mois) pour comparer la sécurité et la performance de STENTYS BMS par rapport à un stent nu,
- une partie des patients dans les 2 groupes aurait pu bénéficier d'un stent à libération contrôlée de principe actif au lieu d'un stent "nu" (STENTYS BMS ou ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER) au regard des indications retenues à la LPPR pour ce type de dispositif.

- **APPOSITION III** est une étude multicentrique, internationale, non-randomisée, prospective ayant pour objectif d'évaluer STENTYS BMS en pratique clinique courante chez des patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (STEMI) avec des lésions de *novo* d'artères coronaires natives d'un diamètre compris entre 2,5 et 4,5 mm. Une évaluation clinique était prévue à 1 mois, 12 mois et 24 mois. 1002 patients ont été inclus.

Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs (MACE) à 12 mois, définis par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée, le pontage aorto-coronarien d'urgence, la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Evénements cardiaques majeurs à 1 mois et 24 mois, définis par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée, le pontage aorto-coronarien d'urgence, la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale,
- Resténose clinique de l'artère cible à 1 mois, 12 mois et 24 mois, définie par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée ou la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale,
- Revascularisation mesurée par le flux coronaire antérograde moyen (TIMI) et le pourcentage de réduction de l'élévation du segment ST, 90 et 120 minutes après la procédure,
- Incidence de l'infarctus, de la thrombose intra-stent, à 1 mois, 12 mois et 24 mois.

Cette étude, non comparative, n'a pas été retenue étant donné qu'elle ne permet pas de conclure sur la supériorité de STENTYS BMS par rapport au stent nu alors que c'est l'objet de la revendication du demandeur.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude APPOSITION II, 32/42 (76,2 %) patients avaient au moins un événement indésirable et 17/42 (40,5 %) patients avaient au moins un événement indésirable grave, 24 mois après implantation.

Dans l'étude APPOSITION III, 526 patients avaient au moins un événement indésirable et 420 patients avaient au moins un événement indésirable grave, 12 mois après implantation.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun incident ou risque d'incident de matériovigilance.

Au total, les données fournies ne montrent pas un intérêt thérapeutique du stent STENTYS BMS différent de celui des stents métalliques nus non résorbables dans le traitement du syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (STEMI).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic². 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-

² HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 20-09-2013]

indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal⁵. Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale⁵.

– Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

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^{3,4}.

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^{6,7}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire⁷. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

o **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007⁵ et de la société européenne de cardiologie en 2007⁶, 2011⁷ et 2012⁸.

³ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum [consulté le 20-09-2013]

⁴ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

⁵ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 20-09-2013]

⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

⁷ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

⁸ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012; 33:2569-619.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)⁸.

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 ballonnet⁸. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁸.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la deuxième 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^{8,11}.

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)^{8,11}.

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

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

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{8,9}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{10,9}.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{8,10}.

⁹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll. Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

o Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles¹⁰.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale¹¹, 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 TAXUS sont recommandés en première 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 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents TAXUS sont recommandés en première 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 ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY, PROMUS, TAXUS et XIENCE 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 TAXUS 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,
- 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.

Au vu des données, la Commission estime que l'intérêt du stent STENTYS BMS est identique à celui de toute endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable.

¹⁰ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs. [consulté le 20-09-2013]

¹¹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent STENTYS BMS dans les indications suivantes :

- 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.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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.

L'insuffisance coronaire est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹² 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 ans¹³. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3. IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études² disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Le stent STENTYS BMS répond à un besoin déjà couvert.

¹² Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹³ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent STENTYS BMS présente un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous la ligne générique intitulée « Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable » et retient les indications suivantes :

- 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris.

Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère, peuvent être prises en charge.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables, au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles du stent STENTYS BMS.

Comparateurs : les endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les études cliniques fournies ne permettent pas d'apporter la preuve d'une efficacité supérieure du stent STENTYS BMS par rapport aux endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables, dans les indications retenues.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge de la ligne générique.

08 POPULATION CIBLE

Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population cible de STENTYS BMS. La population cible a été donc approchée par la population rejointe.

En 2012, 47 032 endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables (code LPPR 3142930) ont été remboursées aux établissements de santé publics et privés exerçant une activité de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO)¹⁴.

Si on considère qu'un patient reçoit en moyenne 1,5 stents, le nombre de patients implantés d'endoprothèses coronaires dites stents métalliques nus non résorbables serait de l'ordre de 30 000 en 2012.

La population cible de STENTYS BMS est estimée à 30 000 patients par an.

¹⁴ <http://stats.atih.sante.fr>

ANNEXE I Données cliniques

Référence	APPOSITION II Randomized comparison between the STENTYS self-expanding coronary stent and a balloon-expandable stent in acute myocardial infarction
Type de l'étude	Etude internationale multicentrique, prospective, randomisée à deux bras comparant STENTYS BMS avec un stent nu à ballon expansible auprès de 80 patients avec infarctus aigu du myocarde.
Date et durée de l'étude	Début en octobre 2009. Fin de l'étude : à l'issu d'un suivi de 6 mois pour tous les patients.
Objectif de l'étude	Comparaison de STENTYS BMS par rapport à un stent métallique nu à ballon expansible dans le traitement de patients avec infarctus aigu du myocarde.
METHODE	
Critères de sélection	âge $\geq$ 18 ans Infarctus aigu du myocarde (STEMI) défini par au moins deux des trois critères suivants : - Augmentation détectée des biomarqueurs cardiaques avec au moins une valeur au dessus du 99ème centile de la limite supérieure de référence - Symptômes de l'infarctus (douleur thoracique) > 20 minutes - ECG caractéristique d'un nouvel infarctus : nouvelles modifications ST-T Reperfusion dans les 12 heures suivant la survenue des symptômes Critères angiographiques : - Diamètre de l'artère de référence compris entre 2,5 mm et 4,0 mm, - Longueur de la lésion inférieure à 30 mm.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres : Allemagne, Belgique, France, Italie, Pays-Bas, Pologne et Suisse
Produits étudiés	STENTYS BMS <i>versus</i> ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER
Critère de jugement principal	Mal apposition des mailles du stent mesurée par tomographie de cohérence optique (OCT), 3 jours post-procédure.
Critères de jugement secondaires	- Evénements cardiaques majeurs à 30 jours et 6 mois, définis par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée, le pontage aorto-coronarien d'urgence, la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale, - Resténose clinique de l'artère cible à 30 jours et 6 mois, définie par le décès cardiaque, la récurrence de l'infarctus par occlusion de l'artère traitée ou la revascularisation de l'artère traitée pour raison clinique, par voie percutanée ou chirurgicale, - Thrombose du stent à 30 jours et 6 mois.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée à 80 patients en tenant compte d'un taux de mal apposition de 2,5 % pour STENTYS BMS et de 7 % pour les stents nus à ballon expansible.
Méthode de randomisation	Randomisation générée par ordinateur. Ratio 1:1
Méthode d'analyse des résultats	Analyse sur la population ITT. Les variables continues sont exprimées par les moyennes, les écart-types, les médianes, les minimum/maximum et le nombre d'observations. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 (bilatéral).

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	43 patients dans le groupe STENTYS BMS 37 patients dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER
Durée du suivi	Groupe STENTYS : 2 ans Groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER : 6 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les 2 groupes étaient comparables en termes de : - âge moyen ($61,7 \pm 13,3$ ans et $59,3 \pm 11,6$ ans dans le groupe STENTYS BMS et le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER respectivement) - genre (35 patients masculins dans le groupe STENTYS BMS et 29 dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER) - antécédents médicaux : diabète sucré, hypertension, dépendance tabagique. Avant implantation, le diamètre du vaisseau était de $2,8 (\pm 0,5)$ mm dans le groupe STENTYS BMS et $2,9 (\pm 0,4)$ mm dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS). Avant implantation, la longueur de la lésion était de $13,1 (\pm 10,1)$ mm dans le groupe STENTYS BMS et $14,0 (\pm 5,0)$ mm dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	A 3 jours, le pourcentage de mal apposition était de $0,6 (\pm 0,7)$ dans le groupe STENTYS BMS et $5,5 (\pm 7,0)$ dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER ($p < 0,001$).
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A 30 jours, aucun événement cardiaque majeur, aucune resténose clinique de l'artère cible et n'ont été rapportés dans les 2 groupes. A 6 mois un événement cardiaque majeur a été rapporté dans le groupe STENTYS BMS et aucun dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS). A 6 mois une resténose clinique de l'artère cible a été rapporté dans le groupe STENTYS BMS et une dans le groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER (NS). A 6 mois, aucune thrombose du stent n'a été rapportée dans les 2 groupes.
Effets indésirables	A 30 jours, 24 patients (55,8 %) du groupe STENTYS BMS et 19 patients (51,4 %) du groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER ont rapporté des événements indésirables (NS). 7 patients (16,3 %) du groupe STENTYS BMS et 3 patients (8,1 %) du groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER ont rapporté des événements indésirables graves (NS). A 6 mois, 30 patients (69,8 %) du groupe STENTYS BMS et 22 patients (59,5 %) du groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER ont rapporté des événements indésirables (NS). 12 patients (27,9 %) du groupe STENTYS BMS et 6 patients (16,2 %) du groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER ont rapporté des événements indésirables graves (NS). 2 patients du groupe ABBOTT ML VISION ou MEDTRONIC DRIVER sont décédés. A 12 mois et 24 mois, 32 patients (76,2 %) du groupe STENTYS BMS ont rapporté des événements indésirables. 17 patients (40,5 %) du groupe STENTYS BMS ont rapporté des événements indésirables graves. 1 patient du groupe STENTYS BMS est décédé.