



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

25 janvier 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	PRO-KINETIC , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de carbure de silicium (produit sans action pharmacologique)
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	BIOTRONIK GmbH & Co
Demandeur :	BIOTRONIK France
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 :	PRO-KINETIC se distingue de la gamme LEKTON MOTION (de génération précédente) par la modification de la plate-forme ou stent métallique qui est constituée d'un alliage chrome cobalt recouvert de carbure de silicium (la plate-forme du LEKTON MOTION est en acier 316L). Cette modification s'accompagne d'un amincissement des mailles du stent. La qualité des études réalisées au moyen de stents de plusieurs générations antérieures au stent PRO-KINETIC ainsi que l'absence d'évaluation clinique spécifique à PRO-KINETIC au delà de la période péri-opératoire, ne permettent pas d'établir la similarité entre cette endoprothèse enrobée de produit sans action pharmacologique et celles qui sont déjà remboursées.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique du produit ne peut être établi. La commission attend des données cliniques portant sur un nombre significatif de patients ayant bénéficié de l'endoprothèse PRO-KINETIC et disposant d'un suivi de 6 mois minimum.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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**

Les stents de la gamme PRO-KINETIC sont déclinés en plusieurs tailles avec autant de références selon le diamètre et la longueur détaillées dans les tableaux suivants :

		Longueur								
		8 mm	10 mm	13 mm	15 mm	18 mm	20 mm	22 mm	30 mm	40 mm
Diamètre	2,0 mm	352348	352355	352362	352371	352380	352389			
	2,25 mm	352349	352356	352363	352372	352381	352390			
	2,5 mm	352350	352357	352364	352373	352382	352391	352398		
	2,75 mm	352351	352358	352365	352374	352383	352392	352399		
	3,0 mm	352352	352359	352366	352375	352384	352393	352400	352403	
	3,5 mm	352353	352360	352367	352376	352385	352394	352401	352404	
	4,0 mm	352354	352361	352368	352377	352386	352395	352402	352405	
	4,5 mm			352369	352378	352387	352396		352406	352408
	5,0 mm			352370	352379	352388	352397		352407	352409

■ **Conditionnement** unitaire stérile.

Le stent est fixé sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place. Le système est emballé dans un étui stérile.

■ **Applications**

La demande concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les stents couverts ou non couverts (ligne 3155559).

Historique du remboursement

L'endoprothèse coronaire LEKTON MOTION (dispositif de génération antérieure à PRO-KINETIC) est inscrite à la LPP par nom de marque jusqu'au 1^{er} août 2010 (n°3104190).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne.

■ Description

Les stents de la gamme PRO-KINETIC comprennent trois éléments :

- la plate-forme, ou stent métallique,
- l'enrobage de carbure de silicium recouvrant le stent
- un cathéter pour la mise en place intra-artérielle.

PRO-KINETIC se distingue de la gamme LEKTON MOTION (de génération précédente) par la modification de la plate-forme ou stent métallique qui est constituée d'un alliage chrome cobalt recouvert de carbure de silicium (la plate-forme du LEKTON MOTION est en acier 316L). Cette modification s'accompagne d'un amincissement des mailles du stent.

Cette plate-forme est fixée sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion de type PLEON qui sert à la mise en place à l'intérieur de l'artère.

■ 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 PRO-KINETIC sont enrobés de carbure de silicium destiné à réduire l'activation plaquettaire et limiter la formation de thrombus à la surface de l'endoprothèse. Le carbure de silicium est dénué d'action pharmacologique.

■ Acte ou prestation associée

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie².

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

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

² Meyer P. et al. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2000 ; 93(2) : 147-158

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Pour les endoprothèses coronaires métalliques nues

Les indications des endoprothèses métalliques nues ont été validées par une série d'études cliniques randomisées qui ont montré un bénéfice en terme de prévention de la resténose^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}.

Dans la deuxième moitié des années 90, plusieurs études cliniques européennes randomisées ont confirmé l'intérêt de l'implantation d'une endoprothèse sur des lésions de moins de 15 mm de long dans des artères de moins de 3 mm de diamètre^{10, 11, 12, 13}. De même, l'utilisation d'endoprothèse dans le traitement des lésions longues a montré son intérêt¹⁴.

Sur la base de ces études, les endoprothèses coronaires sont actuellement remboursées en France dans les situations suivantes :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre ;
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm.
- sténose des greffons veineux ;
- occlusions coronaires totales
- accidents aigus de l'angioplastie : dissection, occlusion.

1.1.2 Pour les endoprothèses coronaires de la gamme PRO-KINETIC

Les données cliniques fournies par le fabricant portent sur une version de stent enrobé de carbure de silicium de plusieurs générations antérieures à celle de la gamme PRO-KINETIC.

Trois études cliniques sont disponibles^{15, 16, 17}. Ces études comparatives prospectives multicentriques randomisées rassemblant un total de 1320 patients comparent le stent couvert de carbure de silicium au stent métallique nu non résorbable.

La durée moyenne de suivi des patients est de 6 à 12 mois selon les études.

L'évaluation est réalisée par des critères cliniques combinés (événements cardiaques majeurs : infarctus, décès d'origine cardiaque, revascularisation du vaisseau) et/ou angiographiques.

Les résultats de ces études montrent une absence de différence statistiquement significative entre le stent enrobé de carbure de silicium et le stent métallique nu.

Un registre de 174 patients ayant bénéficié de l'implantation du PRO-KINETIC apporte des données concernant la pose de l'endoprothèse coronaire. Ces résultats ne portent que sur la période péri-implantatoire (5 jours de suivi) et nécessitent d'être confirmés à plus long terme (suivi de 6 mois minimal).

Au total, la qualité des études réalisées au moyen de stents de plusieurs générations antérieures au stent PRO-KINETIC ainsi que l'absence d'évaluation clinique spécifique au stent PRO-KINETIC au delà de la période péri-opératoire ne permettent pas d'établir la similarité entre les endoprothèses recouvertes de carbure de silicium considérées.

³ Serruys PW et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 489-495

⁴ Fischman DL et al. N Engl J Med 1994 ; 331 : 496-501

⁵ Serruys PW et al. Lancet 1998 ; 352 : 673-681

⁶ George CJ et al. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 860-865

⁷ Serruys PW et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1067-1074

⁸ Serruys PW et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1117-1124

⁹ Kiemeneij F et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(6) : 1598-1603

¹⁰ Koning R et al. Circulation 2001 ; 104 : 1604-1608

¹¹ Moer R et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38(6) : 1598-1603

¹² Garcia E et al. J Am Coll Cardiol 2001

¹³ Schalij MJ et al. J Am Coll Cardiol 2001 ; 31(2) : 79a Circulation 2000

¹⁴ Serruys Pw et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(3) : 393-399

¹⁵ Unverdorben M. et al. J Interv Cardiol. 2003 ; 16 : 325-333.

¹⁶ Carrié D. et al. Am J Cardiol. 2001 ; 87 : 693 – 698.

¹⁷ Hamm C et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2003 ; 60 : 375 – 381.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

Stratégie thérapeutique dans la maladie coronaire :

L'angor, en l'absence d'infarctus du myocarde, peut être traité médicalement (anti-angineux) ou par revascularisation mécanique. La revascularisation peut s'effectuer grâce à deux techniques différentes : le pontage aorto-coronaire ou l'angioplastie coronaire.

Le traitement médicamenteux :

- Aucune étude randomisée comparative entre deux traitements anti-angineux dans l'angor chronique stable n'a encore été publiée. Ceci en raison du nombre important de patients nécessaire pour mettre en évidence une différence d'efficacité, en termes de morbidité et de mortalité. Le traitement de fond repose sur la prise de bêta-bloquants (inhibiteurs calciques en cas de contre-indication) et d'aspirine.

- Le traitement initial de l'angor instable est toujours médical : héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, si besoin dérivés nitrés.

Le traitement de base à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associe héparinothérapie, aspirine, bêta-bloquants, et thrombolyse en cas de sus-décalage de ST. Le traitement de fond à la sortie de l'hôpital est basé sur la prise de bêta-bloquants, aspirine ou anti-vitamine K, éventuellement associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'une statine¹⁸.

Le pontage coronaire :

Cette intervention chirurgicale consiste en un pontage utilisant des veines saphènes ou des artères mammaires internes, entre l'aorte et la partie aval de la coronaire (après l'obstruction). Cette intervention nécessite une anesthésie lourde, une circulation extra-corporelle permettant de mettre le cœur à l'arrêt, le prélèvement des veines saphènes et un séjour plus ou moins long dans un service de soins intensifs après l'opération. Un des risques associés à ce type d'intervention est la survenue de déficits neurologiques dus à la migration d'embolies pendant l'acte chirurgical. La supériorité de la chirurgie sur le traitement médical a été démontrée chez les patients les plus sévères notamment les patients diabétiques, les patients avec sténose du tronc commun gauche et les patients pluritronculaires avec lésions proximales¹⁹.

L'angioplastie transluminale percutanée :

Mise en place d'un ballon au site de la lésion et gonflage sous contrôle par rayons X jusqu'à ce que le diamètre de l'artère saine soit atteint.

Les stents ont été introduits en pratique clinique afin de compléter et d'améliorer les techniques d'angioplastie. Ces endoprothèses ont ainsi permis une avancée considérable dans les pratiques de cardiologie interventionnelle tout en améliorant les résultats cliniques et angiographiques.

Le choix¹ entre les stratégies de revascularisation par angioplastie ou par pontage s'effectue à partir des résultats de la coronarographie, du diagnostic du clinicien et en accord avec le patient. Les lésions monotronculaires courtes des artères coronaires larges, sans branche latérale (bifurcation) sont techniquement faciles à traiter par angioplastie et stenting, avec de très bons résultats.

Néanmoins, en présence de lésions plus longues, d'artères de petit diamètre, de branches latérales, de lésions multiples ou de diabète, on constate une augmentation de la probabilité de récurrence des symptômes liée à la resténose (nouveau rétrécissement du segment déjà traité)^{2, 20}.

Les atteintes bitronculaires sont abordées le plus souvent de la même façon sauf en cas de situation anatomique rendant le risque plus élevé pour l'angioplastie : dans ce cas, traitement médical et chirurgie coronaire seront discutés.

Ainsi, les lésions tritronculaires peuvent être traitées par angioplastie, mais le pontage demeure une alternative car le risque de resténose devient cumulatif ; cependant, il présente une morbi-mortalité précoce au moins égale voire supérieure chez certains patients. Pour cette raison, il est fréquent que des patients soient orientés vers une angioplastie, en dépit des risques importants de resténose²¹.

¹⁸ « Prise en charge des dyslipidémies » Afssaps, mars 2005. disponible sur <http://afssaps.sante.fr/>

¹⁹ Lenzen et al. *Eur Heart J*. 2005; 0: 238. disponible sur <http://eurheartj.oupjournals.org>

²⁰ Kastrati A et al. *JACC* 1997 ; 30 : 1428-1436

²¹ Pagano D et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 791-799

Le choix entre les différentes endoprothèses coronaires disponibles doit être effectué en fonction du risque de resténose que présente le patient :

Les stents enrobés de principe actif actuellement inscrits à la LPP doivent être utilisés en première intention dans les indications suivantes :

- Insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions de novo (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives uniquement chez certains sous-groupes de patients à hauts risques de resténose :
 - patient diabétique,
 - lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre)
 - lésions longues (de plus de 15 mm de long)
 - sténose de l'interventriculaire antérieure proximale.
- Sont exclus les patients présentant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable ou au produit de contraste angiographique, et les femmes enceintes.
- Sont également exclues les lésions suivantes : une sténose du tronc commun non protégé, une lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.
- En l'absence de validation clinique, les autres sous-groupes de patients à risque (notamment les lésions de bifurcation et les lésions pluritronculaires) ne peuvent être actuellement considérés, à eux seuls, comme des indications à l'utilisation de ces stents.

Dans les autres situations :

- sténose courte (< 20 mm) des vaisseaux coronaires quel qu'en soit le diamètre,
- sténose longue (de 40 à 20 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm,
- sténose 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.

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

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les principales manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire sont l'angor, lorsque l'ischémie est temporaire, et l'infarctus du myocarde, en cas de thrombose, aboutissant à une nécrose myocardique.

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de la maladie coronaire est estimée à environ 3 millions de personnes, et celle de l'infarctus du myocarde à 120 000.

En France, 50 000 décès annuels sont d'origine coronaire. Ils représentent le quart des décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires, et le dixième 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.

D'autres stents coronaires enrobés de produit sans action pharmacologique ainsi que des stents métalliques nus non résorbables sont déjà disponibles et pris en charge.

PRO-KINETIC répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique attendu de l'endoprothèse coronaire PRO-KINETIC ne peut être établi.

Au total, le Service Attendu l'endoprothèse coronaire PRO-KINETIC est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.