

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 mars 2014

CONCLUSIONS

PROMUS ELEMENT PLUS, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : **BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)**

Fabricant : **BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

Indications
retenues :

-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).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- 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)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif

	concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) -Sont exclues les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus PROMUS ELEMENT PLUS dans les indications retenues. - l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus PROMUS ELEMENT PLUS compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.
Amélioration du SA et Comparateurs retenus:	<u>Traitement de certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :</u> - Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions) : ASA de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé ; ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire. - Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable : ASA de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - Première resténose intra-stent clinique de stent nu : ASA de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - Première resténose intra-stent clinique de stent actif (lésion > 10 mm) : ASA de niveau V par rapport à l'angioplastie par ballon seul.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme PROMUS (01 janvier 2015)
Données analysées :	Aucune donnée spécifique à PROMUS ELEMENT PLUS n'est disponible. Les données disponibles sont spécifiques au stent XIENCE V. Sur la base ces données, la Commission avait recommandé la prise en charge des stents XIENCE V dans la sténose du tronc commun gauche, l'occlusion coronaire totale, la première resténose intrastent de stent (nu ou actif).

	XIENCE V est identique au stent PROMUS, PROMUS étant une version antérieure de PROMUS ELEMENT PLUS. La Commission considère que les données sont extrapolables au stent PROMUS ELEMENT PLUS.
Eléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies transmises lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	De l'ordre de 75 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demandes 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). Cette demande porte sur des cas particuliers de lésions des artères coronaires natives (la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, la resténose intrastent de stent nu et la resténose intrastent de stent actif).

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent PROMUS ELEMENT PLUS existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur (en mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (en mm)	2,25	H7493918408220	H7493918412220	H7493918416220	H7493918420220	H7493918424220	H7493918428220	H7493918432250	/
	2,50	H7493918408250	H7493918412250	H7493918416250	H7493918420250	H7493918424250	H7493918428250	H7493918432250	H7493918438250
	2,75	H7493918408270	H7493918412270	H7493918416270	H7493918420270	H7493918424270	H7493918428270	H7493918432270	H7493918438270
	3,00	H7493918408300	H7493918412300	H7493918416300	H7493918420300	H7493918424300	H7493918428300	H7493918432300	H7493918438300
	3,50	H7493918408350	H7493918412350	H7493918416350	H7493918420350	H7493918424350	H7493918428350	H7493918432350	H7493918438350
	4,00	H7493918408400	H7493918412400	H7493918416400	H7493918420400	H7493918424400	H7493918428400	H7493918432400	H7493918438400

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- un système d'endoprothèse PROMUS ELEMENT PLUS et son système de pose,
- un dispositif de purge.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne 4 situations cliniques particulières d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire par rapport aux indications déjà prises en charge. Il s'agit du traitement de :

- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).
- 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.
- la resténose intrastent de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- la resténose intrastent de stent actif.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur revendiqué est le pontage aorto-coronaire lorsque le risque chirurgical est élevé (ou l'absence d'alternatives en cas de contre-indication au pontage).

Dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intrastent de stent nu, le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intrastent de stent actif, le comparateur revendiqué est l'angioplastie par ballon seul.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

En septembre 2009, suite au rapport d'évaluation des endoprothèses à libération de principe actif¹, la Commission a réévalué le service rendu des endoprothèses PROMUS (1^{ères} générations dans la gamme inscrites au remboursement depuis 2008 - arrêté du 24-01-08 - Journal Officiel du 29-01-08). Les nouvelles indications d'admission au remboursement étaient 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 endoprothèses PROMUS ELEMENT (2^{ndes} générations dans la gamme PROMUS) ont reçu un avis favorable en décembre 2009 ; leur prise en charge, sous nom de marque a fait suite à l'arrêté du 31-03-10 (Journal Officiel du 7-04-10).

En octobre 2010, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des endoprothèses PROMUS et PROMUS ELEMENT aux patients ayant des lésions pluritronculaires. La modification des conditions d'inscription a fait suite à l'arrêté du 15-03-11 (Journal officiel du 18-03-11).

En juin 2011, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications des endoprothèses PROMUS et PROMUS ELEMENT aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST, SCA ST+). La modification des conditions d'inscription a fait suite à l'arrêté du 13-01-12 (Journal officiel du 19-01-12).

En septembre 2013, PROMUS ELEMENT PLUS a reçu un avis favorable pour son inscription sur la LPPR dans les mêmes indications de prise en charge que les générations antérieures de la gamme². Sa prise en charge, sous nom de marque, a fait suite à l'arrêté du 15-02-12³ (Journal officiel du 21-02-12).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par Dekra (n°0344), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Le système PROMUS ELEMENT PLUS se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (stent Element métallique en alliage à base d'acier inoxydable-platine-chrome) ;
- La matrice polymérique non érodable recouvrant la plate-forme ;

¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif [consulté le 02-10-2012]

² Avis du 13-09-2011 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant PROMUS ELEMENT PLUS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/promus_element_plus-13_septembre_2011_3932_avis.pdf [consulté le 10-02-2014]

³ Arrêté du 15-02-2012 relatif à l'endoprothèse coronaire PROMUS ELEMENT PLUS de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21-02-2012. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120221&numTexte=17&pageDebut=02898&pageFin=02899 [consulté le 10-02-2014]

- L'éverolimus, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Le système de pose composé du cathéter d'insertion du stent et du ballon de dilatation.

PROMUS ELEMENT PLUS est identique à PROMUS ELEMENT (version antérieure dans la gamme) excepté pour un des éléments du système de pose : le ballon de dilatation. La différence porte sur l'ajout d'une couche interne dans le but d'optimiser la maniabilité lors de la mise en place du stent. Pour rappel, le stent PROMUS (1^{er} stent de la gamme et version antérieure à PROMUS ELEMENT/PROMUS ELEMENT PLUS) diffère par le design de la maille et l'alliage de la plate-forme métallique ainsi que le cathéter d'insertion.

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (100µg/cm²) sont identiques pour tous les stents de la gamme PROMUS. L'éverolimus est libéré progressivement (80 % sur 28 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 1 µg/mm²).

03.4 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%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Les stents de la gamme PROMUS, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'éverolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret⁴ 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 intraluminaire des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 31 applicable au 9/01/2013).

⁴Arrêté 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 02-10-2012]

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 02-10-2012]

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 02-10-2012]

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

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre en 2012
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 062
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 046
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	29 868
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 855
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	79 152
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	990
Total		131 973

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 RAPPEL CONCERNANT LES DERNIERS AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 17/12/2013⁵, la Commission s'était prononcée sur un SA suffisant pour le stent XIENCE V (stent identique au stent PROMUS 1^{ère} génération de la gamme) dans les 4 indications concernées par la demande.

Pour rappel ; les éléments de preuve étaient les suivants :

- dans la sténose du tronc commun gauche non protégé : l'essai de non-infériorité ISAR LEFT MAIN 2 comparant ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) à XIENCE V (stent identique à PROMUS);
- dans l'occlusion coronaire totale de plus de 72h: l'essai de non-infériorité CIBELES comparant XIENCE à un stent au sirolimus et l'analyse en sous-groupe de l'essai de non-infériorité RESOLUTE ALL COMERS ;
- dans la première resténose intrastent de stent nu : les analyse en sous-groupes des essais de non-infériorité RESOLUTE ALL COMERS et TWENTE comparant ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V ;
- dans la première resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm de longueur : l'essai de supériorité Song *et al.* comparant XIENCE V à un stent au sirolimus pour des lésions de plus de 10 mm de longueur ainsi qu'une étude descriptive.

Ces éléments de preuve répondaient aux exigences sur les données minimales à fournir pour toute demande de remboursement d'un stent actif. Ces exigences avaient été définies en 2009 dans le rapport d'évaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif¹.

Dans son avis du 13/09/2011 relatif à PROMUS ELEMENT PLUS, la Commission avait accepté l'équivalence entre PROMUS ELEMENT PLUS et les stents PROMUS (1^{ère} générations dans la gamme). En effet, selon les données minimales exigibles, aucune donnée spécifique supplémentaire n'était à fournir lorsque la seule modification du stent actif faisant l'objet de la demande portait sur sa plate-forme comparée à un stent actif déjà pris en charge.

⁵ Avis du 17-12-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE V. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4519_XIENCE%20V_17_decembre_2013_\(4519\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4519_XIENCE%20V_17_decembre_2013_(4519)_avis.pdf) [consulté le 02-02-2014]

04.1.1.2 DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données disponibles sont les mêmes que celles figurant dans l'avis du 17/12/2013 concernant le stent XIENCE V (stent identique au stent PROMUS 1^{ière} génération dans la gamme PROMUS).

Compte tenu de l'équivalence entre PROMUS ELEMENT PLUS et PROMUS stent de génération antérieure, la Commission accepte l'extrapolation des données cliniques au bénéfice de PROMUS ELEMENT PLUS.

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 pronostic⁶. 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 optimal⁶.
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 sublinguale⁶.
- 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).

⁶ 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 02-10-2012]

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^{7,8}.

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^{7,8}.

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 coronaire⁸. 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 coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007⁹ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁰, 2011¹¹ et 2012¹².

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)⁹.

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 ballonnet⁹. En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention⁹.

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^{9,12}.

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

⁷ 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 02-10-2012]

⁸ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

⁹ 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 02-10-2012]

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹¹ 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.

¹² ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{9, 12}.

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^{10, 11}.

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^{11, 13}.

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^{9, 11}.

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 lésionnelles¹⁴.

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-chirurgicale¹⁵, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le

¹³ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533.

¹⁴ 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 06-06-2013]

¹⁵ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

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 NOBORI, ENDEAVOR, ENDEAVOR RESOLUTE, 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 et XIENCE sont recommandés.

- 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, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention.

- 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 de stent nu, les stents TAXUS, RESOLUTE INTEGRITY et XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, 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.

Dans les autres situations, 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.

La Commission estime que les stents de la gamme PROMUS ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation. Il s'agit du traitement de :

- la sténose du tronc commun gauche non protégé,
- l'occlusion coronaire totale de plus de 72h,
- la première resténose intrastent de stent nu,
- la première resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'évérolimus PROMUS ELEMENT PLUS dans certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire. Il s'agit du :

- **Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).**
- **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.**
- **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).**

- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français¹⁶ 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 ans¹⁷. 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 études¹ 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.

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 enrobé d'éverolimus PROMUS ELEMENT PLUS présente un intérêt de santé publique. Le stent enrobé d'éverolimus PROMUS ELEMENT PLUS répond à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de PROMUS ELEMENT PLUS est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale au-delà de 72h ainsi que la première resténose intrastent clinique de stent (stent nu ou actif).

La Commission recommande le maintien de l'inscription sous nom de marque et rappelle que la totalité des indications de PROMUS ELEMENT PLUS sont les suivantes:

¹⁶ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

¹⁷ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

-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).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- 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 et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

- 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).

- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

-Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

-En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois¹⁸.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur retenu est le pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives). La Commission n'a pas retenu comme comparateur les autres stents actifs pris en charge car le pontage est le traitement de référence dans la majorité des cas

Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose de stent nu, le comparateur retenu est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intra-stent de stent actif, le comparateur retenu est l'angioplastie par ballon seul.

06.2 NIVEAU(X) D'ASA

- *Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions)*

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus **PROMUS ELEMENT PLUS** apporte une amélioration du Service Attendu mineure **par rapport au pontage aorto-coronaire** chez les patients à risque chirurgical élevé (**ASA de niveau IV**). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Attendu est modérée (**ASA de niveau II**) **par rapport à l'absence d'alternatives**.

- *Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable*

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus **PROMUS ELEMENT PLUS** n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) **par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge**.

- *Première resténose intra-stent clinique de stent nu*

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus **PROMUS ELEMENT PLUS** n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) **par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge**.

- *Première resténose intra-stent clinique de stent actif (lésion > 10 mm):*

¹⁸ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

L'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus **PROMUS ELEMENT PLUS** n'apporte pas d'amélioration du Service Attendu (**ASA de niveau V**) par rapport à l'angioplastie par ballon seul.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Les endoprothèses coronaires de la gamme PROMUS doivent faire l'objet du même suivi que celui préconisé précédemment. Pour rappel, une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français devra être mise en place et les données recueillies présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

La durée d'inscription proposée est jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des stents de la gamme PROMUS (01 janvier 2015).

08 POPULATION CIBLE

Selon le rapport HAS de 2009¹, 2% des cas d'angioplastie concerneraient des patients susceptibles de recevoir un stent actif atteint d'une sténose du tronc commun gauche non protégé ou d'une occlusion coronaire totale. Quant à la resténose intrastent, de l'ordre de 10% des cas d'angioplastie seraient concernés par la pose d'un stent nu ou actif. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, environ 15 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les 4 situations cliniques particulières évoquées. Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose représentant 60 000 patients par an².

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme PROMUS dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 75 000 patients par an.